



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**FOTOTERAPİ İHTİYACI OLAN HİPERBİLİRUBİNEMİLİ TERM VE
PRETERM BEBEKLERDE OKSİDATİF STRES VE DNA HASARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Onur Dursun Tombaz

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**FOTOTERAPİ İHTİYACI OLAN HİPERBİLİRUBİNEMİLİ TERM VE
PRETERM BEBEKLERDE OKSİDATİF STRES VE DNA HASARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Onur Dursun Tombaz

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

Dr. Öğr. Üyesi Burcu Cebeci

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini içtenlikle aktaran, değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Murat Elevli'ye,

Uzmanlık eğitimim ve tez hazırlığım sürecinde bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım Prof. Dr. Derya Büyükkayhan ve Dr. Öğr. Gör. Burcu Cebeci' ye,

Çocuk hekimliğini öğrenirken, eğitim sürecimde, tecrübelerinden ve klinik bilgisinden yararlandığım, Doç. Dr. Kamil Şahin, Doç. Dr. Süleyman Bayraktar, Dr. Öğr. Gör. Halil Uğur Hatipoğlu'na,

Üzerimde emeği bulunan tüm genel pediatri ve yan dal uzmanlarına,

Pek çok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi manevi desteklerini eksik etmeyen canım aileme,

Çalışmalarında beni destekleyen, anlayış ve sabır gösteren sevgili eşim Olcay Ay Tombaz'a çok teşekkür ederim.

Onur Dursun TOMBAZ

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	35
SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR.....	41
ÖZGEÇMİŞ	47
EKLER.....	48

KISALTMALAR

APA: Amerikan pediatri akademisi

ATP: Adenozin tri fosfat

BA: Baz açığı

BIND: Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon

BPD: Bronkopulmoner displazi

DB: Direkt bilirubin

DNA: deoksiriboz nükleik asid

EMR: Erken membran rüptürü

G6PD: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GHT: Gestasyonel hipertansiyon

FT: Fototerapi

HS: Herediter sferositoz

IQR: Inter quartile range

İVİG: İntravenöz immunoglobulin

İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

KD: Kan değişimi

LED: Işık yayan diyet

NEK: Nekrotizan enterokolit

PDA: Patent duktus arteriyozus

ROP: Prematüre retinopatisi

SCE: Sister Chromatid Exchange

SGA: Small for gestational age

TAC: Total antioksidan kapasite

TOS: Total oksidatif durum

TSB: Total serum bilirubin

UGT1A1: UDP-glukoronil transferaz 1a

8-OhdG: 8-hidroksi deoksiguanozin



TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Kernikterus klinik bulguları.....	10
Tablo 2: Bind skorlaması	11
Tablo 3: Tüm bebeklerin ve term ve preterm yenidoğanların karşılaştırmalı demografik ve maternal özellikleri	28
Tablo 4: Tüm bebeklerin ve term ve preterm yenidoğanların karşılaştırmalı laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri	30
Tablo 5: Tüm gruplar ve preterm ve term çalışma gruplarındaki kan uyumsuzluğu oranları	31
Tablo 6: Fototerapi öncesi TAC, TOS ve 8-OhdG değerleri.....	32
Tablo 7. Fototerapi alan yenidoğanların fototerapi öncesi ve sonrası TAC TOS ve 8-OhdG değerlerinin karşılaştırılması.....	34

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Kramer’ın Dermal Zonlara Göre Yaklaşık Bilirubin Değerleri.....	12
Şekil 2: 35 hafta ve daha büyük bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları..	15
Şekil 3: Hasta akış diyagramı	26
Şekil 4. Term ve preterm çalışma gruplarında fototerapi öncesi ve sonrası TAC, TOS ve 8-OhdG düzeyleri.....	33
Şekil 5. Term ve preterm çalışma grupları arasında fototerapi sonrası serum TAC, TOS ve 8-OhdG düzeyleri.....	33

ÖZET

Amaç: Hiperbilirubinemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatıp fototerapi tedavisi alan preterm ve term bebeklerin maruz kaldığı oksidatif stresin DNA hasarı gelişiminde etkisini değerlendirerek, fototerapi alan bebeklerin nörogelişimsel izlemlerinde yol gösterici verilere ulaşmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli, prospektif, randomize olmayan çalışmamıza hiperbilirubinemi nedeniyle yatan ve fototerapi alan 20 term ve 20 preterm bebek çalışmaya dahil edildi. Fototerapi almayan 17 term ve 19 preterm bebek kontrol gurubunu oluşturdu. Hastalardan fototerapi öncesi ve fototerapiden 24 saat sonra kontrol kan örnekleri alınarak TAC, TOS ve DNA hasarı çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızdaki 76 yenidoğanın ortalama gestasyon haftası $36.3 \pm 2,1$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 2779 ± 636 gram, 41'i (%53,9) erkekti ve 49'unda (%64,5) sezaryen doğum mevcuttu. Fototerapi alan ve almayan term ve preterm bebekler karşılaştırıldığında, cinsiyet, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, doğum şekli, anne yaşları benzerdi. Yatış bilirubin değerleri ile fototerapi öncesi ve sonrası TAC ve TOS ve 8-OhdG değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Prematüre bebeklerde ise yatış bilirubini fototerapi öncesi TAC değeri ile korele saptandı ($r=-0,511$ $p=0,021$). Fototerapi alan preterm ve term bebekler karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi TAC hariç, tedavi öncesi TOS ve 8-OhdG değerleri ile tedavi sonrası TAC, TOS ve 8-OhdG değerleri term bebeklerde anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,304$, $p=0,03$, $p=0,008$, $p=0,007$, $p=0,002$, $p<0,001$)

Sonuç: Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan fototerapinin, term ve preterm bebeklerde DNA hasarında ve oksidatif strese artışa neden olmadığı ve neonatal sarılık için güvenli, tercih edilen tedavi yöntemleri olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Hiperbilirubinemi, sarılık, fototerapi, yenidoğan, oksidatif stres, DNA hasarı

ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate the impact of oxidative stress on DNA damage in preterm and term infants receiving phototherapy treatment in our neonatal intensive care unit due to hyperbilirubinemia, and to obtain guiding data in the neurodevelopmental follow-up of infants receiving phototherapy.

Materials and Methods: In our single-center, prospective, non-randomized study, 20 term and 20 preterm infants hospitalized due to hyperbilirubinemia and receiving phototherapy were included. Seventeen term and nineteen preterm infants not receiving phototherapy formed the control group. Blood samples were taken from the patients before phototherapy and 24 hours after phototherapy to study Total Antioxidant Capacity (TAC), Total Oxidative Status (TOS), and DNA damage.

Results: In our study, the average gestational age of the 76 newborns was 36.3 ± 2.1 weeks, the average birth weight was 2779 ± 636 grams, 41 of them (53.9%) were male, and 49 (64.5%) were delivered by cesarean section. When comparing term and preterm infants who received and did not receive phototherapy, gender, birth weight, length, head circumference, mode of delivery, and maternal ages were similar. No correlation was found between admission bilirubin levels and pre- and post-phototherapy TAC, TOS, and 8-OhdG values. However, in premature infants, admission bilirubin was correlated with pre-phototherapy TAC value ($r = -0.511$, $p = 0.021$). When comparing preterm and term infants receiving phototherapy, pre-treatment TAC values, except for pre-treatment TOS and 8-OhdG values, and post-treatment TAC, TOS, and 8-OhdG values were significantly higher in term infants ($p = 0.304$, $p = 0.03$, $p = 0.008$, $p = 0.007$, $p = 0.002$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: We found that phototherapy used in the treatment of hyperbilirubinemia does not cause an increase in DNA damage or oxidative stress in term and preterm infants, and it is a safe and preferred treatment method for neonatal jaundice.

Key Words: Hyperbilirubinemia, jaundice, phototherapy, newborn, oxidative stress, DNA damage.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan sarılığı; serumda artan bilirubin düzeylerine bağlı olarak ciltte, konjonktivada ve sklerada oluşan sarımsı renk değişikliğini ifade eder. Genellikle iyi seyirli ancak kernikterus gibi ciddi komplikasyonları olabilen klinik bir durumdur (1). Term yenidoğanların %20-50'sinde, prematüre yenidoğanların ise %60-80'inde yaşamlarının ilk günlerinde hiperbilirubinemi gözlenebilir (2, 3). Bilirubin, term yenidoğanların yaklaşık %10'unda ve preterm yenidoğanların yaklaşık %25'inde fototerapi gerektirecek düzeylere erişebilmektedir (4).

Fototerapi yenidoğan hiperbilirubinemisinde en sık kullanılan tedavi şeklidir. Etki mekanizması; cilt kapillerlerinde dolaşan bilirubin molekülünü şekilsel izomerizasyon, fotooksidasyon ve yapısal izomerizasyona uğratarak suda çözünür izomerlerine dönüştürmektir (5). Fototerapi genellikle yenidoğan sarılığında güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavi olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar fototerapinin oksidatif strese, lipid peroksidasyonuna ve deoksiriboz nükleik acid (DNA) hasarına neden olabileceğini göstermiştir (6). Fizyolojik olarak, dokularda oksidan/antioksidan denge mevcuttur ve normal şartlar altında bu denge antioksidanlar lehinedir. Şayet antioksidanlar, oksidanları nötralize etmede yetersiz kalırsa oksidan/antioksidan arasındaki denge oksidanların lehine bozulur. İşte bu dengenin oksidanların yönüne kayması literatürde oksidatif stres olarak adlandırılır. Yapılan bir çalışmada fototerapinin, fotodinamik stres oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı, bununla birlikte antioksidan bir madde olduğu bilinen bilirubini düşürdüğü için oksidatif stres oluşturduğu gösterilmiştir (6).

Yenidoğanların sınırlı bir antioksidan koruyucu kapasitesi vardır ve oksidatif hasarın yenidoğan döneminde bazı hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Antioksidan sistem komponentlerinin prematüre bebeklerde daha düşük olması nedeni ile prematüre bebeklerin term bebeklere göre oksijen toksisitesine daha duyarlı oldukları düşünülmektedir.

Bu çalışmamızda fototerapinin hem term hem de preterm bebeklerde oksidatif stres üzerinde ne kadar etkili olduğunu araştırmayı amaçladık. Böylece fototerapi alan

preterm ve term bebeklerin maruz kaldığı oksidatif stresin DNA hasarı gelişiminde etkisini de değerlendirerek, total bilirubin değeri yüksek bebeklerin yenidoğan döneminde ve nörogelişimsel izlemlerinde yol gösterici verilere ulaşmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. YENİDOĞAN SARILIĞI

2.1.1. Tanım

Sarılık, yenidoğan döneminde sıkça görülen klinik belirtilerden biridir ve özellikle yaşamın ilk haftasında hastane yatışlarının en sık nedenidir (4).

Yenidoğan sarılığı; serumda artan bilirubin düzeylerine bağlı olarak ciltte, konjonktivada ve sklerada meydana sarımsı renk değişikliğini ifade eder. Genellikle iyi seyirli bir durum olmasına rağmen kernikterus gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (1).

Plazmadaki bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerine çıktığında gözle görülür hale gelir(7).

Term yenidoğanların %20-50'sinde, prematüre yenidoğanların ise %60-80'inde yaşamlarının ilk günlerinde hiperbilirubinemi gözlenebilir (2, 3). Bilirubin, term yenidoğanların yaklaşık %10'unda ve preterm yenidoğanların yaklaşık %25'inde fototerapi gerektirecek düzeylere ulaşabilir (4).

Yenidoğan sarılığı genellikle geçicidir. Hafif bilirubin yükseklikleri antioksidan özelliklere sahiptir; ancak, ciddi bilirubin yükseklikleri durumunda bilirubin bazal gangliyon ve beyin sapı nükleuslarında birikerek kernikterusa yol açabilir. Bu durum sonucunda kronik ensefalopati gelişebilir ve serebral palsi, işitme kaybı, mental retardasyon gibi sorunlar ortaya çıkabilir (8, 9).

Sarılıklı bir bebeğe yaklaşımda amaç, bilirubin düzeylerinin aşırı yükselmesini önlemek ve nörolojik hasar riskini ortadan kaldırmaktır. Bu, kernikterus vakalarını önlemeyi amaçlayan bir yaklaşımdır (10). Bu nedenle hiperbilirubineminin önlenmesi ve erken teşhisi, uzun yıllardır üzerinde araştırmalar yapılan bir konu olmuştur.

2.1.2. Yenidoğan Sarılığı Epidemiyolojisi

Yenidoğan sarılığının şiddeti ve süresi, genetik, coğrafi, etnik ve kültürel etkiler tarafından etkilenebilir. Ayrıca, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, beslenme durumu ve sarılığın tipine göre de değişiklik gösterebilir.

2.1.2.1. Etnik, ailesel ve genetik faktörler: Fizyolojik sarılık pek çok yenidoğanda ortaya çıkmasına rağmen süresi ve bilirubin düzeyleri ırklara ve coğrafi konuma göre farklılık göstermektedir.

Yapılan çeşitli araştırmalarda, Uzakdoğu ve Güneydoğu Asya ırklarından doğan yenidoğanların, beyaz ve Afrika kökenli yenidoğanlara göre daha yüksek ortalama bilirubin değerlerinin olduğu ve hastane yatışlarının daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hiperbilirubineminin fark edilme zamanı da farklı etnik gruplara göre değişebilmektedir (11-13). Yapılan bir çalışmada fizyolojik sarılığı olan Afrikalı-Amerikalıların %80'i ilk 48 saat içinde semptomlarını gösterirken, bu oranın beyazlarda %64, Asyalılarda %55 olduğu bulunmuştur (14).

Ayrıca, irksal bir etkinin bir örneği olarak, Afrika kökenli bireylerde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği görülme sıklığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, Afrika kökenli yenidoğanlarda beyaz ırka göre fizyolojik sarılığın daha hafif ve kısa seyrettiği göz önünde bulundurulduğunda, yüksek bilirubin düzeylerinin G6PD eksikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmelidir (15).

Bir önceki kardeşinde sarılık öyküsü olan yenidoğanların neonatal sarılık görülme riski yaklaşık 2-3 kat artmaktadır (16-18). Yapılan bir çalışmada, kardeşlerinde ciddi hiperbilirubinemi (total bilirubin >15 mg/dl) öyküsü olan yenidoğanlarda kontrol grubuna göre ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskinin 12,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (19).

2.1.2.2. Çevresel faktörler

Rakım: Deniz seviyesinden yüksek rakımlarda hematokrit değeri arttığı için, yüksek rakımlarda bilirubin değerlerinin artabileceği gözlemlenmiştir. Bir çalışmada, 3100 metre rakımda doğan bebeklerde, 1600 metre rakımda doğan bebeklere göre iki kat daha fazla hiperbilirubinemi saptanmıştır (20).

İlaçlar: Seftriakson, sefoperazon gibi antibiyotikler, aspirin, sulfonamidler gibi ilaçlar, yüksek oranda albümine bağlandıkları için, bilirubinle yarışa girerler ve bu nedenle karaciğere bilirubin taşınmasını azaltabilirler. Bu durum hiperbilirubinemiye yol açabilir (12, 21).

2.1.2.3. Bebeğe ait faktörler

Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı: Düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon haftası, hiperbilirubinemi riskini artırabilir. 40 haftalık bir yenidoğana göre hastaneye yatma riski; 36 haftalık bir yenidoğanın 13 kat, 36-38 haftalık bir yenidoğanın ise 7-8 kat daha fazla olabileceği düşünülmektedir (22).

Cinsiyet: Birçok çalışmada, erkeklerde bilirubin düzeylerinin kızlara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (17, 18, 21).

Beslenme ve tartı kaybı: Yetersiz beslenme, enterohepatik sirkülasyonu artırarak bilirubin konsantrasyonunu artırabilir. Anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda bilirubin değerlerinin daha yüksek olduğu ve hiperbilirubineminin daha uzun sürebileceği çeşitli araştırmalar tarafından gösterilmiştir. Ayrıca, anne sütüyle beslenen yenidoğanların fototerapi ihtiyacının daha fazla olabileceği de rapor edilmiştir. Bu nedenle, yenidoğanların beslenme durumu ve bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki önemli bir faktördür ve dikkate alınmalıdır (23, 24).

2.1.2.4. Maternal ve obstetrik faktörler

Sigara: Sigara içen annelerin bebeklerinde sarılık görülme sıklığının daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bunun kesin bir sebebi bulunamamakla birlikte, bu durumun bazı nedenleri üzerine teoriler geliştirilmiştir. Sigara içen annelerin genellikle daha az emzirmesi, bu nedenle bebeklerin mekonyum atışının hızlanması ve bilirubinin bağırsaklardan daha hızlı atılmasına neden olabilir. Ayrıca, sigara içerisinde bulunan bazı maddelerin karaciğerdeki enzim aktivitesini artırabileceği ve bunun da bilirubin metabolizmasını etkileyebileceği düşünülmüştür (25).

Yaş: Birçok çalışma, yaşça büyük annelerde bebeklerin sarılık riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (26, 27), ancak bazı araştırmalarda da özellikle 20 yaş altı annelerde sarılık riskinin arttığı gösterilmiştir (28).

Hastalıklar: Gestasyonel diyabet, hipertansiyon ve maternal obezite gibi faktörler, bebeklerde sarılık riskini artırabilir (29).

İlaçlar: Doğum esnasında kullanılan epidural anestetikler ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin sarılık riskini arttırdığına dair bazı çalışmalar bulunmaktadır. Epidural anestezinin, annenin vücudunda bilirubin metabolizmasını etkileyebilecek değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir. Benzer şekilde, oksitosin gibi indüksiyon ilaçlarının da bu süreçte etkileri olabilir (30).

2.1.3.YENİDOĞAN SARILIĞI ETİYOLOJİSİ

2.1.3.1 Fizyolojik sarılık: Yaşamın ilk haftası boyunca neredeyse tüm yenidoğanlarda total bilirubin seviyelerinde bir artış meydana gelir ve bu bebeklerin yaklaşık üçte ikisinde klinik olarak sarılık belirtileri görüldüğü için, bu duruma genellikle 'fizyolojik sarılık' adı verilmektedir (10).

Genel olarak fizyolojik sarılık tanı kriterleri (31); sarılığın postnatal 24-36. saatlerden sonra başlamış olması, serum bilirubin seviyesi yükselme hızının 24 saatte 5 mg/dl'den az artış göstermesi, direkt bilirubin (DB) düzeyinin 2 mg/dl altında seyretmesi veya total bilirubinin %20'sini geçmemesi, TSB düzeyinin miadında doğanlarda 13 mg/dl, prematür doğanlarda 15 mg/dl'yi geçmemiş olması, termlerde postnatal 2. hafta, pretermelerde 3. haftadan önce sarılığın sona ermesidir.

2.1.3.2 Anne sütü sarılığı

Anne sütüyle beslenen bebeklerde, sütün kalori içeriğinin yetersiz olması sebebiyle (buna bağlı olarak enterohepatik dolaşımın artması sonucu) sarılık oluşabilir. Bu durum genellikle 'anne sütü sarılığı' olarak adlandırılır (1). Bir araştırmaya göre, anne sütüyle beslenen bebeklerin bilirubin seviyeleri, formül mama ile beslenenlere göre daha yüksek çıkmıştır. Bunun temel sebebi muhtemelen anne sütünün özgün bileşenleridir. Başka bir çalışmada ise, kolostrum içerisindeki sitokin düzeyleri ile yenidoğan sarılığı arasında bir bağlantı incelenmiş ve sarılık gösteren bebeklerin annelerinin sütündeki IL-1beta düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (31).

2.1.3.3. Patolojik sarılık: Fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı dışındaki tüm nedenler patolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır (51). Patolojik sarılık etiyojisine yönelik inceleme yapmak gerekmektedir.

Patolojik sarılık tanı kriterleri (31); ilk 24 saatte sarılığın oluşması, term bebeklerde total bilirubin düzeyinin 12 mg/dl, pretermelerde 15 mg/dl üzerine çıkması, bilirubinin günlük artışının toplamda 5 mg/dl üstünde olması, direkt bilirubin seviyesinin >2 mg/dl olması, hemoliz bulgularının saptanması (retikülositoz ve hematokritin hızlı düşüşü), saatlik bilirubin artış hızının >0,5-1 mg/dl olmasıdır.

2.1.3.3.1. Kan grubu uyumsuzlukları: Yenidoğanlarda görülen, eritrositlerin aşırı hemolizi ile meydana gelen yüksek bilirubin düzeylerine ve bu durumun neden olduğu klinik belirtilere, yenidoğan hemolitik hastalığı adı verilir (32). Rh uyumsuzluğu, ABO uyumsuzluğu ve minör kan grubu uyumsuzlukları şeklinde olabilmektedir.

Rh uyumsuzluğu, Rh negatif annenin, Rh pozitif eritrositlerle karşılaşması sonucu oluşmaktadır. Rh antijeni eritrosit membranında bulunan glikoprotein yapısında büyük bir moleküldür (1).

ABO kan grubu uyumsuzluğu, kan uyumsuzluğuna neden olan faktörler arasında en yaygın olarak rastlanandır. Bu durum sıkça görülmesine rağmen, ne gebelik sürecinde ne de doğum sonrası dönemde genellikle ciddi komplikasyonlara sebep olmaz. Annenin 0 kan grubu bebeğin ise A veya B kan grubu olması gerekmektedir (33).

Minor kan grubu uyumsuzlukları, Rh ve ABO kan grubu uyumsuzlukları ile benzer patofizyolojiye sahiptir. Klinik görünüm, hafif anemiden ağır hemolitik hastalığa kadar değişebilir. Anti-Kell ile ilişkili hemolitik hastalık nedeniyle hidrops fetalis vakaları rapor edilmiştir (34).

2.1.3.3.2 Eritrosit içi enzim defektleri: G6PD enzim eksikliği, yenidoğan sarılıkları içerisinde en sık gözlenen ve en sık sarılığa yol açan enzim eksikliğidir. X kromozomuna bağlı resesif geçiş gösterir (15).

Piruvat kinaz eksikliği; Embden-Meyerhof glikolitik yolağında bulunan enzimlerden birisidir. Eksikliğinde Adenozin tri fosfat (ATP) üretimi azalır ve ATP

bağımlı iyon kanallarının çalışması bozulur. Bu enzim eksikliği, G6PD eksikliğine kıyasla daha az rastlanır ve otozomal resesif geçişle aktarılır (35).

2.1.3.3.3. Eritrosit şekil bozuklukları: Herediter sferositoz (HS); eritrosit membran bozuklukları arasında en yaygın olarak karşılaşılan durumdur. Hücre zarı proteinlerindeki kalıtsal bir hasardan kaynaklanır ve eritrositlerin küresel (sferosit) hücrelere dönüşmesine neden olur. Eritrosit zarının normalde esnek olmasına karşın, hücrenin küre şekline dönüşmesi ile kırılabilirlik artar. Tanı, osmotik fragilite testi ve periferik yayma incelemesinde sferositik eritrositlerin tespitiyle kesinleşir (36).

Kronik Eliptositoz ve Stomatositoz; nadir görülen eritrosit şekil bozuklukları olup yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi ile karşımıza çıkabilmektedir (16).

2.1.3.3.4. Bilirubin konjugasyonunda ve atılımında azalma: Crigler- Najjar sendromu; karaciğerde bilirubin konjugasyonundan sorumlu UDP-glukoronil transferaz 1a (UGT1A1) enziminin eksikliği ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Enzimin eksiklik düzeyine bağlı olarak, klinik görünüm değişiklik gösterir (37, 38).

Gilbert sendromu; toplumda yaygın olarak görülen ve genellikle iyi bir prognoza sahip olan tekrarlayan indirekt hiperbilirubinemi sebeplerinden biridir. Otozomal dominant veya resesif geçiş gösterir. UGT1A1 enzim aktivitesindeki düşüş, bilirubin konjugasyonunda ve atılımında azalmaya yol açar (37, 39).

2.1.3.3.5. Enfeksiyon: Sepsis yenidoğan döneminde hiperbilirubineminin sık nedenlerinden biridir. Enfeksiyona sekonder oluşan sitokin yanıtı sonucu bilirubin metabolizması bozulur. Enfeksiyonun tetiklediği sitokin yanıtı, bilirubin metabolizmasını bozar. Ayrıca, sepsis hemolizi artırarak bilirubin yükünü artırır. Bağırsak kan dolaşımının bozulması, barsak hareketlerini yavaşlatır ve bu da enterohepatik dolaşımı artırır (40).

2.1.3.3.6. Hipotiroidi: Konjenital hipotiroidiye sahip yenidoğanların yaklaşık %10'unda indirekt hiperbilirubinemi görülür. Bu durumda, bilirubin karaciğerdeki konjugasyonunda azalma olduğu düşünülmektedir, bu da indirekt hiperbilirubinemiye yol açar. Tiroid replasman tedavisi, bilirubin seviyelerini düşürebilir. Çok nadiren, fototerapi (FT) gerektirecek düzeylere yükselebilir (40, 41).

2.1.3.3.7. Metabolik hastalıklar: Uzamış sarılık etyolojisinde metabolik hastalıkları da akılda tutmak gereklidir. Galaktozemi, hipermetiyoninemi ve tirozinemi gibi durumlarda hiperbilirubinemi görülebilir. Bu hastalıkların klinik belirtileri arasında sarılığın yanı sıra kilo alamama, kusma, huzursuzluk, emzirme güçlüğü ve hepatomegali de bulunabilir. Hastanın aile öyküsü de detaylı bir şekilde incelenmelidir (42,43).

2.1.3.4. Uzamış Sarılık: Term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanır. Uzamış sarılık durumlarında, direkt bilirubin seviyesinin yüksek olması daima patolojik bir durumu işaret eder ve kolestazın olası nedenleri araştırılmalıdır. Olası etiyolojik faktörler arasında anne sütü sarılığı, hipotiroidi, Crigler-Najjar sendromu, Gilbert sendromu, pilor stenozu ve üriner enfeksiyonlar bulunur. Anne sütü sarılığı tanısı, diğer olası nedenlerin dışlanması sonrasında konulur (44).

2.2.BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Şiddetli hiperbilirubinemi gelişen yenidoğanlarda, bilirubinin kan-beyin bariyerini aşması durumunda, bilirubinin neden olduğu nörolojik disfonksiyon (BIND) riski vardır. Bilirubin, beyinde özellikle globus pallidusa bağlanmakla kalmaz, aynı zamanda hipokampus, serebellum ve subtalamik nükleer cisimlere de etki eder, bu da apoptoz ve nekroz yoluyla nörotoksositeye yol açar. Amerikan Pediatri Akademisi, ilk haftalarda ortaya çıkan bilirubin toksisitesinin akut semptomları için 'akut bilirubin ensefalopatisi' terimini, ve bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı etkileri için 'kernikterus' terimini kullanılmasını önerir (31).

2.3.KERNİKTERUS VE BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ

Akut bilirubin ensefalopatisi, bilirubin toksisitesinin merkezi sinir sistemi üzerindeki bulgularını tarif eder. Kernikterus ise, bilirubinin beyin sapı çekirdeklerine ve serebelluma nüfuz ederek boyaması sonucu ortaya çıkan patolojik bir tanıdır. Karışıklığı önlemek ve literatürle tutarlılığı sağlamak isteyen Amerikan Pediatri Akademisi'nin (APA) hiperbilirubinemi alt komitesi; yaşamın ilk haftasında görülen bilirubin toksisitesi bulguları için "akut bilirubin ensefalopatisi" terimini, kronik ve kalıcı sekel için "kernikterus" terimini kullanmayı önermektedir (45).

Konjuge olmayan bilirubinin beyini sarıya boyadığı ilk kez 1847’de Harvieux tarafından tanımlanmıştır. ‘Kernikterus’ terimi ise bazal gangliyonların sarıya boyanması anlamında ilk kez 1903’te Schmorl tarafından kullanılmıştır. Bu durum genellikle doğum sonrası ilk yıl içinde gelişir ve kognitif işlevler genellikle bu durumdan nispeten daha az etkilenir (46).

Kernikterusun belirti ve bulguları genellikle term bebeklerde doğumdan 2 ile 5 gün sonrasında, prematüre bebeklerde ise 7. günün ardından başlar. Ancak, hiperbilirubinemi yenidoğan döneminin herhangi bir zamanında kernikterus sendromuna sebep olabilir. Kernikterusun klinik bulguları Tablo 1’de açıklanmıştır.

Tablo 1: Kernikterus klinik bulguları (47)

Akut Form	
Faz 1 (ilk 1-2 gün)	Zayıf emme, stupor, hipotoni, konvülziyon
Faz 2 (1. Hafta ortası)	Opistotonus, ekstansör kaslarda hipertoni, retrokollis, ateş
Faz 3 (1. Hafta sonrası)	Hipertoni
Kronik Form	
Birinci yıl	Aktif derin tendon refleksleri, hipotoni, zorunlu tonik ense refleksi, motor becerilerin gecikmesi
Birinci yıl sonrası	Hareket bozuklukları (koreatetoz, hemiballismus, titreme), yukarıya bakış anomalisi, sensörinöral işitme kaybı

Kernikterusun erken dönem belirtileri, sepsis, asfiksi, hipoglisemi, intrakranial kanama veya diğer sistemik hastalıkların belirtileri ile karıştırılabilir. Bu amaçla “bilirubinin tetiklediği nörolojik disfonksiyon (BIND)” skarlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Bind skorlaması (47)

Klinik	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Mental Durum	Uyuma, emmede zayıflık	İrritabilite, letarji	Semikoma, konvülzyon
Kas Tonusu	Hafif azalmış	Hipertoni veya hipotoni, hafif kemer pozisyonu	Belirgin azalma veya artma, opistotonus, bisiklet hareketi
Ağlama	Yüksek sesli	Tiz sesli ağlama	Durdurulamayan veya sadece uyarana ağlama

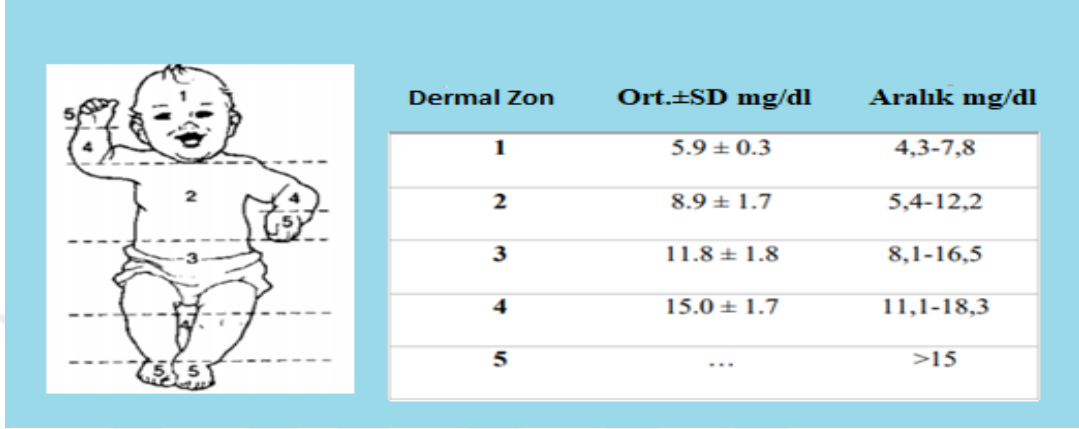
BIND skorlamasından 1 ila 3 puan alanlar minimal ensefalopati belirtileri, 4 ila 6 puan alanlar ilerleyici fakat tedavi ile geri dönüşüm sağlanabilecek ensefalopati belirtilerini gösterir. 7 ila 9 puan alan grup ileri evre ve çoğunlukla geri dönüşsüz ensefalopati bulgularını tanımlar (47).

2.4. SARILIĞA TANISAL YAKLAŞIM VE MUAYENE

Yenidoğanda sarılık çok sık görülmesine rağmen, hangi bebeklerin riskli olduğu ve hangi bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka araştırılmalıdır. Ailede daha önce sarılık özgeçmişi olup olmadığı ve annenin hamileliği sırasında yaşadığı sağlık sorunları özellikle sorgulanmalıdır.

Fizik muayene iyi aydınlatılmış bir ortamda yapılmalı, sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılmalıdır. Bilirubin seviyesinin görsel olarak değerlendirilmesi bazen yanıltıcı olabilir. Sarılık şüphesi varsa, total TSB veya transkutan bilirubin seviyeleri ölçülmelidir (48).

1969 yılında Kramer tarafından geliştirilen ve sarılığın dermal zonlara göre yaklaşık bilirubin seviyelerini belirleyen nomogram, Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1: Kramer'ın Dermal Zonlara Göre Yaklaşık Bilirubin Değerleri

2.5 TEDAVİ

Hiperbilirubinemi tedavisinin ana hedefi bilirubin kaynaklı ensefalopatiyi önlemektir. Bebeğin gestasyonel yaşı, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini etkileyebilir. Ayrıca, gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte bilirubinün albümine bağlanma kapasitesinin arttığını gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (10, 49, 50). Ülkemizde hiperbilirubinemi tedavi ihtiyacını belirlemek amacıyla APA'nın 2004 yılında yayınladığı kılavuz önerileri kullanılmaktadır. 35 hafta veya daha büyük gestasyonel yaştaki yenidoğanlarda, risk faktörlerini ve gebelik haftasını dikkate alan grafikler kullanılırken, 35 haftadan küçük yenidoğanlarda ise doğum haftasına göre hazırlanmış eğriler kullanılmaktadır. Maturasyon için gebelik haftası daha geçerli olmasına rağmen gebelik haftası her zaman doğru şekilde belirlenemeyebilir. 35 haftanın altında doğan bebeklerde doğum tartısına göre verilen verilerin kullanılması daha pratiktir (10).

2.5.1 Fototerapi

Fototerapi, yenidoğanlarda hiperbilirubinemi tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu tedavinin etki mekanizması, cildin kapillerlerinde dolaşan bilirubin moleküllerini şekilsel ve yapısal izomerizasyon ile fotooksidasyon yoluyla suda

çözünebilir hale getirmektir. Bu işlem sonucunda oluşan bilirubin izomerleri, karaciğerde konjugasyona ihtiyaç duymadan, idrar ve safra yoluyla hızlıca vücuttan atılır. Bunların %80'i safra yoluyla atıldığı için, kolestaz durumlarında fototerapinin etkinliği düşük olabilir (5).

Fototerapinin tarihi, 1956 yılının yaz aylarında İngiltere, Essex'teki Rochford General Hospital'da başlar. Burada, prematüre servisindeki bebekler, en kısa sürede küvözlerden çıkarılarak hastanenin bahçesinde temiz hava ve bol güneş ışığına maruz bırakılmıştır. Gözlemler sonucunda, bazı bebeklerin önceden sarılık gösterdiği, güneş ışığına maruz kaldıktan sonra ciltlerinin beyazlaştığı, ancak örtüyle kaplı kısımların sarı renkte kaldığı fark edilmiştir. Cremer ve arkadaşlarının 1957 yılında güneş ışığı alan bebeklerde sarılığın hızla azaldığını keşfetmeleri, fototerapinin temellerini oluşturmuştur (51).

Fototerapide ana mekanizma, bilirubinin bir foton absorbe etmesidir. Bu süreçte, 450 nm dalga boyuna sahip mavi fotonlar en çok absorbe edilen fotonlardır. Bunu takiben, 510 nm dalga boyundaki yeşil fotonlar gelir (52). Fototerapinin etkili olabilmesi için sağladığı enerjinin en az $5 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olması gereklidir (53). Bu enerji seviyesine ulaşmak için, 440-460 nm dalga boyu aralığında ve mavi renkli ışık kullanılmalıdır (52).

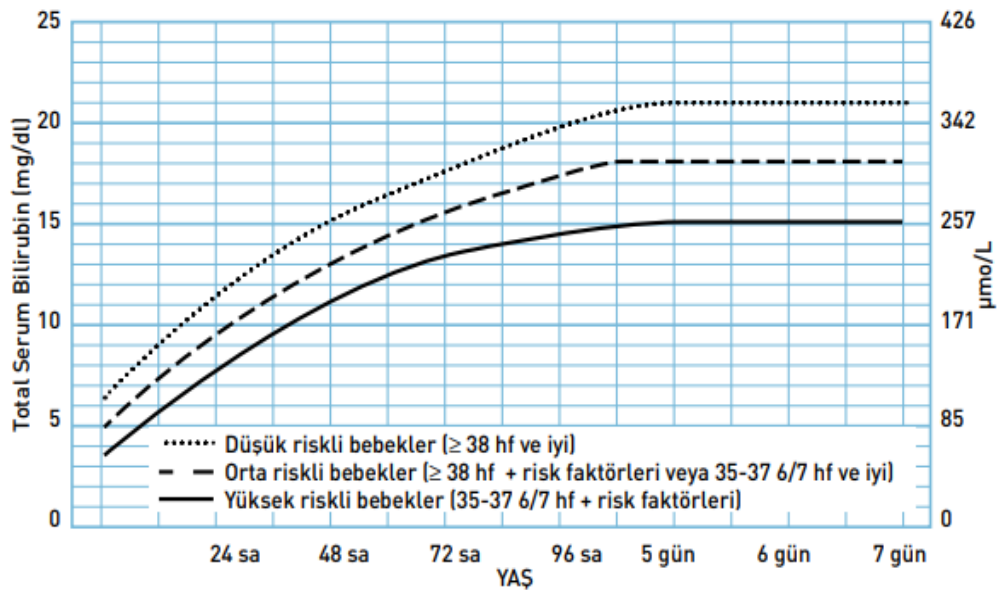
Floresan tüp, halojen lambalar ve ışık yayan diyot (LED) içeren farklı türde FT cihazları bulunmaktadır. LED lambalar daha az ısı üretmesi sebebiyle yoğun fototerapi kullanımında avantaj sağlamaktadır (54).

Fototerapi lambalarının yenidoğan bebeğe olan mesafesi 30-40 cm arasında olmalıdır. Özellikle halojen fototerapi lambaları ısı ürettiğinden cilt yanıklarına neden olabilir, bu nedenle lambanın hastaya olan mesafesine özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir (31).

2.5.1.1 Fototerapinin etkinliği: Fototerapinin etkinliği, ışığın dalga boyu ve yoğunluğu/gücü ile ışığa maruz kalan vücut yüzey alanı tarafından belirlenir. Bebeğin ışıkla temas eden yüzey alanı olabildiğince geniş tutulmalıdır. Tek yönlü FT kullanıldığında bebek vücudunun %35'i ışığa maruz kalırken, çok yönlü FT kullanımında bu oran %80'lere kadar çıkabilmektedir (10, 55).

Fototerapinin klinik etkinliği ise, tedaviye başlandıktan 4 ila 6 saat sonra yapılan bilirubin düzeyi ölçümü ile değerlendirilir. Bilirubin düzeylerindeki azalma, kullanılan lambanın spektrumuna, ışıma gücüne (irradiyans), sarılığın nedenine ve fototerapiye başlarken TSB düzeyine bağlı olarak değişir (10). Başlangıç bilirubin düzeyi ne kadar yüksekse tedaviye yanıt da o kadar fazla olmaktadır. Fototerapinin etkili olduğu, bilirubin seviyesinde saat başına 0,5 mg/dl veya daha fazla bir düşüş sağlandığında anlaşılır. Tedavinin ilk 4-6 saatlik süresi içinde en büyük düşüş meydana gelir. 35 haftalık veya daha büyük gebelik süresine sahip ve yoğun fototerapi uygulanan bebeklerde, tedavinin başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde bilirubin seviyelerinde %30-40 oranında bir azalma beklenir (10).

2.5.1.2 Tedavi kararı: Fototerapi tedavisine karar verilirken, TSB düzeyi, TSB'nin artış hızı, bebeklerin doğum ağırlığı, gestasyonel yaşı, postnatal yaşı ve var olan risk faktörleri göz önünde bulundurulur. 35 haftalık veya daha büyük gebelik süresiyle doğan bebekler için postnatal saat esas alınırken, 35 haftadan küçük bebeklerde doğum ağırlığı dikkate alınır. Tedavi kararları için kullanılan nomogramlar Şekil 2'de gösterilmiştir. Risk faktörlerinin tümü ekarte edilmedikçe, bebek riskli olarak kabul edilir ve daha düşük bir eğri temel alınır. Tedavi kararı TSB düzeyi ile verilir ve direkt bilirubin, total bilirubinden çıkarılmaz.



Şekil 2: 35 hafta ve daha büyük bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları. Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3gr/dl.

2.6.1.3 Standart fototerapi-yoğun fototerapi: Standart fototerapi için genellikle $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, yoğun fototerapi için ise $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ spektral radyans gücüne sahip cihazlar tercih edilir. Eğer bir bebeğin TSB düzeyi fototerapi sınırında ya da üzerindeyse, saatlik TSB artış hızı $0,5 \text{ mg/dl'}$ den az, kan değişim sınırından 2-3 mg/dl daha düşükse veya 6 saatlik fototerapi sonrası yaklaşık 2 mg/dl azalma gösteriyorsa, standart fototerapi uygulanması önerilir. Bebekte TSB düzeyi sabit kalıyor ya da artıyorsa ($>0,5 \text{ mg/dl/saat}$), kan değişim sınırına yaklaşık 2,8 mg/dl mesafede ya da daha yakınsa ve standart fototerapiye yanıt alınamıyorsa yoğun fototerapi uygulaması önerilmektedir (31).

Özellikle aşırı düşük doğum ağırlığına sahip ($\leq 1000 \text{ g}$) veya aşırı prematüre (gebelik yaşı 28 haftadan küçük) bebeklerde, yoğun fototerapinin zararlı olabileceği (foto-oksidatif hücre hasarı ve 501-750 g ağırlığındaki bebeklerde ölüm oranında artış) ve standart fototerapiyle karşılaştırıldığında nörogelişimsel farklılıkların olmaması sebebiyle, bu bebeklerde standart fototerapiyle tedaviye başlanması önerilmektedir. Eğer TSB düzeyi artıyorsa veya azalmıyorsa, fototerapi uygulama yüzey alanı arttırılmalıdır. Bu tedaviye rağmen TSB düşmüyorsa, yoğun fototerapiye geçilmesi tavsiye edilir (56, 57).

2.6.1.4 Fototerapinin sonlandırılması ve takip: Fototerapi, TSB düzeyi başlangıç sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde sonlandırılır. APA fototerapi altındaki bebeklerin izlenmesi sırasında, TSB düzeyi $\geq 25 \text{ mg/dl}$ ise her 2-3 saatte, TSB 20-25 mg/dl arasında ise her 3-4 saatte, 20 mg/dl'nin altında ise her 4-6 saatte bir TSB kontrolü yapılmasını önermektedir. Fototerapi sonlandırıldıktan sonra, 12-24 saat içinde TSB düzeyinde bir yeniden yükselme (rebound) olup olmadığına dikkat edilmelidir (31).

2.6.1.5 Fototerapi komplikasyonları: Mavi ışıpta bulunan % 0,3 oranındaki ultraviyole radyasyon, gözün retina kısmında fotokimyasal hasara neden olabilir. Retina hasarını önlemek amacıyla, fototerapi sırasında hastaların gözlerine özel göz

bantları takılarak korunması gerekmektedir. Gözleri korunmayan yenidoğan maymunlarda retina hasarı görülmesine karşın, yenidoğan bebeklerde gözlerin her zaman özel bantlarla korunduğu için insanlarda bu tür bir hasar gözlemlenmemiştir (55).

Fototerapi uygulandığında, bebeklerin vücutlarından hissedilmeyen su kaybı artar. Aynı zamanda, fototerapi gören bebeklerin bağırsak hareketleri hızlanır ve dışkılama sıklığında artış görülür. İshal tablosu, fototerapi sonucu barsak lümenindeki ortaya çıkan yıkım ürünlerinin ve bilirubinin barsak epitelindeki elektrolit pompalarına etki göstermesiyle ilişkilendirilmektedir (55).

Fototerapi uygulanan hastalarda, eritrosit membranlarında hasar meydana gelir, bu da lipid peroksidasyonuna yatkınlığı artırır. Bu nedenle, fototerapi sırasında hemoliz meydana gelebilir. Ayrıca, fototerapi esnasında trombositlerin yıkımı artar ve kemik iliğinin buna yeterli yanıt verememesi durumunda trombositopeni gelişebilir (58).

Fototerapi sırasında, vücutta geçici ve noktasal, eritemli döküntüler ortaya çıkabilir. Bu döküntüler, fotosensitizasyon hasarına bağlı olarak derideki mast hücrelerinden histamin salınımı sonucunda meydana gelir. Deride gözlenen bu döküntüler, fototerapi bittikten sonra iyileşir (10).

Fototerapi sonrasında, epifiz bezi tarafından melatonin salınımının azalması, özellikle prematüre bebeklerde hipokalsemiye yol açabilir (59).

Fototerapi, Cry1 geninin ekspresyonunu artırarak ve plazma melatonin seviyelerini azaltarak, gece-gündüz sirkadiyen ritminde bozulmaya yol açabilir. Bu durum, bebeklerde huzursuzluk ve sık ağlamaya neden olabilir (60).

Fototerapi, yenidoğan sarılığında genellikle iyi tolere edilen ve güvenli olarak kabul edilen bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, son yapılan araştırmalar fototerapinin fotodinamik stres yaratarak lipid peroksidasyonuna, oksidatif stres ve DNA hasarına yol açabileceğini ortaya koymuştur (61). Serbest radikallerin ve oksidasyon ürünlerinin fototerapi uygulanan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ROP, bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriosus (PDA) ve nekrotizan enterokolit (NEK) gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir. FT dozlarıyla aynı

düzeyde laboratuvar ortamında kullanılan ışınların hücrelerde DNA hasarı oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak yenidoğan döneminde fototerapi uygulanan ve daha sonra uzun süre izlenen hastalarda herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır (5).

2.6.2 Kan değişimi

Kan değişimi (KD), hiperbilirubineminin hızlı bir şekilde kontrol altına alınması için kullanılan acil bir tedavi yöntemidir. Yoğun FT'ye rağmen bilirubin düzeyinde düşüş sağlanamadığı veya bilirubin düzeyinin bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksisitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığı durumlarda kan değişim tedavisi uygulanır. Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları gözlemlendiği durumlarda acilen kan değişimi planlanmalıdır. Son yıllarda hiperbilirubinemi tedavisinde güncel rehberlerin kullanılması, FT kullanım sıklığının artması ve Rhogam uygulanması ile Rh hemolitik hastalığının görülme sıklığının azalması sayesinde KD ihtiyacı gereken hasta sayısında ciddi bir azalma olmuştur. Ancak gelişmekte olan ülkelerde taburculuk öncesi kontrollerin yeterli olmaması veya doktora başvurunun gecikmesi sebebi ile KD tedavisi hala sıkça uygulanmaktadır (31).

2.6.3. Farmakolojik tedavi

2.6.3.1. İntravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisi: 2004 APA kılavuzuna göre, yoğun FT'ye rağmen TSB değerlerinin yükselmeye devam etmesi veya KD sınırına yakın (2-3 mg/dL) TSB değerleri tespit edildiğinde standart IVIG (0,5-1 gr/kg, 2 saatlik infuzyon) mümkün olan en kısa sürede verilir ve gerekirse 12 saat sonra tekrarlanır (31). İVİG kullanımı ile kan değişimi ihtiyacı olan bebek sayısında anlamlı derecede azalma olması sebebiyle sıklıkla tercih edilmektedir (62).

2.6.3.2 Fenobarbital: Bilirubinün karaciğere alınmasını, konjugasyonunu ve atılımını artırma işlevi gören bu tedavi, profilaktik amaçlarla anneye ve tedavi amaçları için de bebeğe uygulanabilir. Antenatal dönemde annelere verilen 100 mg fenobarbitalin, yeni doğanlarda hiperbilirubinemi riskini %50 oranında azalttığı tespit edilmiştir (63). Yan etkilerinden dolayı yüksek riskli durumlarda kullanılması önerilir.

2.6.3.3 Metalloporfirinler: Metalloporfirinler, bilirubin üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan hem oksijenaz enzimini inhibe ederler ve aşırı bilirubin

oluşumunu engellerler. Çinko ve kalay çalışmalarda en sık kullanılan metalloporfirinlerdir. Tedavide ve profilakside kullanılabilmektedir (10). Araştırma evresinde olan bu tedavi yönteminin henüz rutin kullanımı önerilmemektedir.

2.7. OKSİDATİF STRES

2.7.1. Tanım

Tüm canlılar için hayati öneme sahip olan oksijen, vücutta gerçekleşen bazı biyokimyasal reaksiyonlar sonucunda reaktif oksijen türlerine dönüşür. Bu reaktif oksijen türleri, vücudun antioksidan mekanizmaları sayesinde hücrelerden ve dokulardan uzaklaştırılır (64).

Fizyolojik koşullar altında, dokularda oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur ve bu denge genellikle antioksidanların lehinedir. Ancak, antioksidanlar oksidanları nötralize etmekte yetersiz kalırsa, bu denge oksidanlar lehine bozulur. Bu dengenin oksidanlar yönüne kayması, literatürde oksidatif stres olarak tanımlanır. Oksidan moleküllerin hücresel yapı taşları olan karbonhidratlar, proteinler, nükleik asitler, lipidler ve enzimler üzerindeki çeşitli reaksiyonları sonucunda oksidatif doku hasarı meydana gelir (65).

2.7.2. Yenidoğanın antioksidan özellikleri

Yenidoğan bebekler, doğum sonrasının ilk haftasında yüksek düzeyde oksidatif strese maruz kalırlar. İntrauterin düşük oksijenli ortamdan ani bir şekilde yüksek oksijenli ortama geçiş sırasında serbest radikaller oluşur. Bu oluşan serbest oksijen radikalleri, yenidoğan döneminde birçok hastalığın gelişmesinde etkili olabilir. Bu hastalıklar arasında bronkopulmoner displazi, kronik akciğer hastalığı, prematürite retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, patent duktus arteriozus, hipoksik-iskemik ensefalopati gibi durumlar sayılabilir (62, 66).

Gebeliğin son döneminde, antioksidan enzimler ve enzimatik olmayan antioksidan maddelerin seviyeleri artmaktadır. Antioksidan enzimlerin üretimi fetal dönemde başlar ve gebeliğin son aşamaları boyunca artış gösterir. Ahamed M. ve ekibinin yürüttüğü bir çalışma, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve

glutasyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerinin gebelik haftası ilerledikçe arttığını; buna karşın plasenta ve fetal dokularda lipid peroksidasyon seviyelerinin azaldığını ortaya koymuştur (67).

Fetal gelişim sürecinde, antioksidan savunma mekanizmalarının prematüre yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre daha az aktif olduğu gösterilmiştir (68). Term yenidoğanların serumlarındaki antioksidan aktivite, yetişkinlere kıyasla daha düşük seviyededir. Prematüre ve düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde ise, term bebeklere göre bu aktivite daha da düşük olarak tespit edilmiştir (69). Prematüre bebeklerde antioksidan sistem bileşenlerinin daha düşük seviyelerde olması nedeniyle, bu bebeklerin term bebeklere kıyasla oksijen toksisitesine karşı daha hassas oldukları düşünülmektedir (67).

2.7.3. Total Bilirubin ve Fototerapinin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

Bilirubin, yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşik olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, konjuge çift bağ içeren bilirubinin *in vivo* ve *in vitro* koşullarda güçlü bir antioksidan olduğunu göstermektedir. Oksidatif stres tarafından tetiklenmesi ve birçok oksidaz enzimi tarafından uyarılabilmesi, bilirubinin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre kaybında fizyolojik olarak koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (70).

Bilirubin, kan plazmasında albumine bağlı olarak taşınır. Bu nedenle, albüminle bağlı olan yağ asitlerinin ve diğer moleküllerin oksidasyonunu önlemektedir. Ayrıca, α - tokoferol, bilirubin ve biliverdin birlikte çalışarak lipid peroksidasyona karşı sinerjik bir etki gösterir ve lizozomlarda lipid peroksidasyonunu engellerler. Bilirubin ve biliverdin, çevrede bulunan oksidan ürünlerini yakalayarak α - tokoferolün kullanımını sınırlar. Yapılan bir çalışmada, toplam antioksidan kapasite ile α - tokoferol arasında bir korelasyon bulunmamıştır, ancak bilirubin ile pozitif bir korelasyon saptanmıştır (71).

Torun E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda yenidoğan sarılığının etkin tedavisinde yer alan fototerapinin fotodinamik stres oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı, bununla birlikte antioksidan bir madde olduğu bilinen bilirubini düşürdüğü için oksidatif stres oluşturduğu gösterilmiştir (6).

2.7.4. Total Antioksidan Kapasite ve Total Oksidan Durum

Normal koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile m¼cadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Birçok oksidan ve antioksidan molekül¼n serum veya plazma düzeylerini ölçen çeşitli analitik yöntemler bulunmaktadır. Ancak bu molek¼llerin ayrı ayrı ölç¼lmesi hem zaman alıcı hem de zordur. Ayrıca bu molek¼ller plazmada etkileşim halinde olmaları nedeni ile tek başına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşturmaktadırlar. Bu nedenle “total antioksidan kapasite (TAC)” ya da “total oksidan durum (TOS)” ölç¼m¼ bir örnekteki oksidan ve antioksidan molek¼llerin ayrı ayrı ölç¼lmesinden daha kıymetlidir (72).

2.7.6. 8-hidroksiguanozin

Oksijen radikalleri, oksidatif yarılma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA zincirinin kopması, DNA çift sarmalının ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve öl¼m gelişebilmektedir. 8-hidroksiguanozin (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde yüksek olduğu bildirilmektedir (73, 74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Tek merkezli, prospektif çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden (SBÜ) tez onamı alındı. Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 30.09.2022 tarihli 22/28 karar numaralı yazıyla onay alındıktan sonra başlandı.

3.2. Katılımcı Seçimi

Araştırmamıza SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde 1 Ekim 2022 ile 31 Ekim 2023 tarihleri arasında hiperbilirubinemi nedeni ile yatan 32 hafta ve üzerindeki yenidoğanlar dahil edildi.

3.2.1. Araştırmaya Dâhil Etme Kriterleri

- Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan;
 - 32-37 gestasyonel haftada doğan geç preterm bebekler
 - * Vaka grubu: Fototerapi ihtiyacı olan hiperbilirubinemili bebekler
 - * Kontrol grubu: Fototerapi ihtiyacı olmayan bebekler
 - 37-42 gestasyonel haftada doğan term bebekler
 - * Vaka grubu: Fototerapi ihtiyacı olan hiperbilirubinemili bebekler
 - * Kontrol grubu: Fototerapi ihtiyacı olmayan bebekler

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Asfiktik doğum öyküsü olan bebekler (kord pH<7,0; BE>-10; HCO₃<15)
- Metabolik asidozu olan bebekler
- Hipotiroidisi olan bebekler
- Konjenital kalp hastalığı olan bebekler
- Konjenital malformasyonu olan bebekler
- 32 gestasyonel haftadan küçük preterm bebekler

3.3. Araştırmanın Uygulanması ve Veri Toplama Gereçleri

Çalışmamıza 1 Ekim 2022 ile 31 Ekim 2023 tarihleri arasında SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine hiperbilirubinemi nedeni ile yatırılarak fototerapi alan doğum haftası >32 hafta olan 40 yenidoğan hasta grubu (20 geç preterm, 20 term) olarak alındı ve prospektif olarak izlendi. Ayrıca ardışık olarak randomize edilmiş fototerapi ihtiyacı olmayan 36 yenidoğan kontrol grubu (19 geç preterm, 17 term) olarak alındı. Oksidatif stres parametreleri hasta grubunda fototerapi öncesi ve fototerapiden 24 saat sonra olmak üzere iki kez, kontrol grubunda ise bir kez değerlendirildi. Gruplar arasında geniş etki büyüklüğündeki farkın (effect size=0,8) fark kabul edilmesi öngörülerek %95 Power, alfa anlamlılık seviyesi 0,05 için örneklem büyüklüğü toplam 70 vaka olarak hesaplanmıştır.

32 gestasyonel haftanın üzerinde yenidoğan yoğun bakımına yatırılan bebeklerden yatış sırasında alınan kanlarına ek olarak bir tüp serum alındı. Fototerapi ihtiyacı olan bebeklerde fototerapiden 24 saat sonra kontrol amaçlı bir örnek daha alındı. Sarı jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 5 dk boyunca 3000 rpm de santrifüj edildikten sonra TAC, TOS ve 8-OHdG çalışılmak üzere eppendorf tüplere aktarıldı. Bu numuneler -80 derecede saklandı. Tüm örnekler toplandığında -78,5 sağlayan kuru buzlar aracılığı ile laboratuvara gönderildi.

TAC Analizi: TAC seviyeleri piyasada bulunan kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Yeni otomatikleştirilmiş yöntem, antioksidanlar tarafından daha kararlı bir ABTS (2,2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonunun karakteristik renginin ağartılmasına dayanmaktadır. Tahlil, %3'ten daha düşük hata payı ile mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

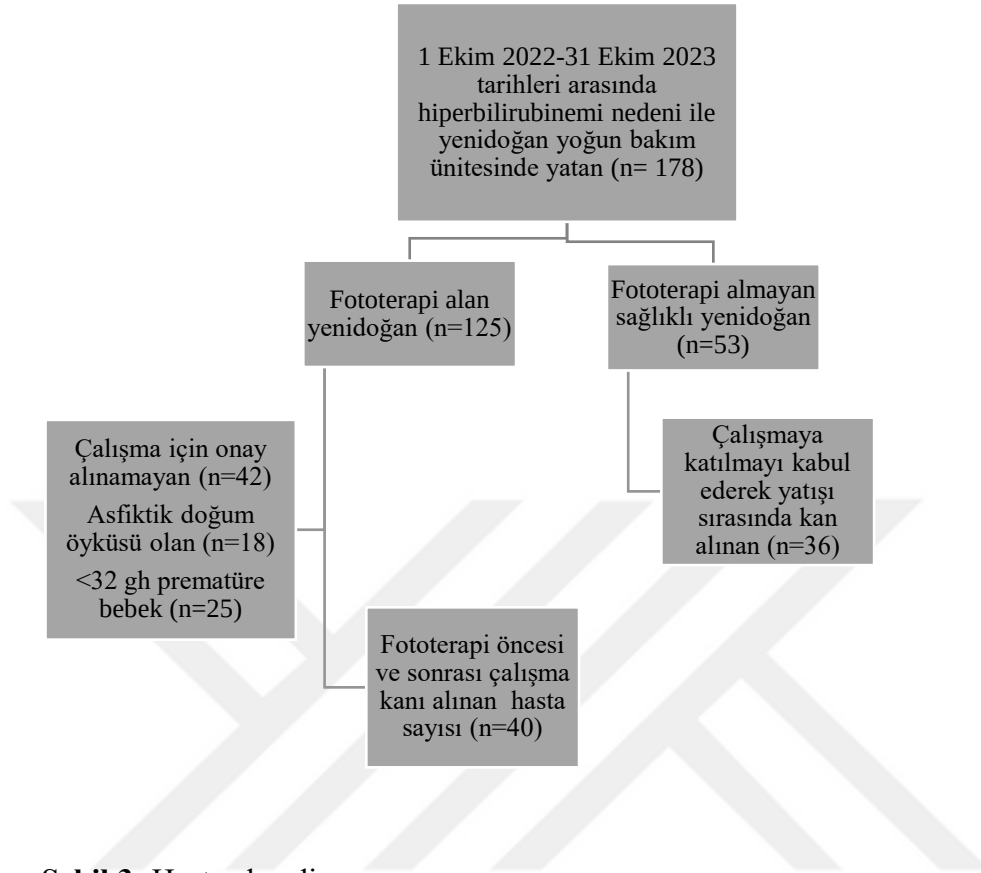
TOS Analizi: TOS seviyeleri, piyasada bulunan kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Numunede bulunan oksidanlar, demir iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitlenecek. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından arttırılacak. Ferrik iyon, asidik bir ortamda ksilenol turuncu ile renkli bir kompleks üretir.

Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekülü miktarı ile ilgilidir. Test, hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar U/ml cinsinden ifade edildi.

DNA Hasarı: 8-OHdG Kiti, bu elisa kiti yarışmalı ELISA prensibiyle çalışır. 8-OHdG ile kaplanmış plate kitin içinde mevcuttur. Reaksiyon sırasında, standartta (kontrolde) veya sample (hasta örneği) içinde bulunan 8-OHdG, solid fazda bulunan (plate'in tabanında) belli bir miktar 8-OHdG ile 8-OHdG antijenine spesifik antikorun biyotinlenmiş kısmına bağlanmak için yarışır. Daha sonra fazla kalmış konjugat ve bağlanmamış örnek veya standart yıkamayla uzaklaştırılır. Horse Radish Peroxidase (HRP) enzimi her bir mikro plakaya eklenir ve inkube edilir. Sonra substrat solüsyonu eklenir. Her bir plakaya enzim-substrat reaksiyonu durdurma solüsyonu eklenerek sonlandırılır ve plakanın rengi maviden sarıya döner. Optik spektrometre yardımıyla 450 dalga boyunda ölçülür.

Çalışmaya dâhil edilen 76 hastanın demografik, prenatal, biyokimyasal ve maternal verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi işlem sistemi üzerinden incelendi. Gestasyonel haftayı belirlemede öncelikli olarak erken dönem ultrason kabul edildi, erken dönem ultrasonu olmayanlarda son âdet tarihine bakılarak değerlendirme yapıldı. Son âdet tarihine göre gestasyonel hafta belirlenirken Naegale formülü esas alındı (son âdetin ilk gününe yedi gün eklenip üç ay çıkarılarak). Term bebek 38. haftadan bir gün almış ve 42. haftayı tamamlamamış bebektir. Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persantil altında olan bebekler gebelik haftasına göre düşük doğum tartılı bebekler, small for gestational age (SGA) olarak kabul edildi. Bebeğin doğumundan itibaren hastaneye yatışı 0-24 saat arasında oldu ise hastaneye yatış günü 1. gün olarak kabul edildi. Bebeğin doğumundan itibaren hastaneye yatışı 24-48 saat arasında oldu ise hastaneye yatış günü 2. gün olarak kabul edildi. Doğumda pozitif basınçlı ventilasyon veya kardiyak kompresyon ve ilaç uygulandı ise doğumda resüsitasyon yapılmış olarak kabul edildi. Bebeğin doğum bilgileri doğum şekli (sezaryen/ vajinal doğum), doğum ağırlığı (gram), doğum boyu (cm), doğum baş çevresi (cm) kaydedildi. Maternal bilgilerden anne yaşı (yıl), gebelik sayısı, varsa gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gestasyonel hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, erken membran rüptürü (EMR) verileri kaydedildi. GDM, gebelik

sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki glukoz tolerans bozukluğu olarak kabul edildi. Gebeliğin 20. haftasından sonra proteinüri benzeri sistemik bulguların eşlik etmediği, kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması gestasyonel hipertansiyon olarak kabul edildi. Gebelikte annenin idrar kültüründe üreme olması gebelikte idrar yolu enfeksiyonu olarak kabul edildi. EMR ise gestasyonel yaş göz önünde bulundurulmaksızın koryoamniyotik membranların doğum eyleminin başlangıcından önce yırtılması ve bir saatten fazla akması şeklinde tanımlandı. Antibiyotik tedavisinin başlangıcından bitimine kadar olan süre (gün) ve kullanılan antibiyotikler kaydedildi. Serum için Sarstedt Monovette marka jelli ve vakumlu 0,5 ml'lik iki biyokimya tüpüne 1 ml kan alındı. Tam kan sayımı için EDTA'lı Sarstedt Monovette marka vakumlu 0,5 ml'lik tüplere 0.5 ml kan alındı. Tüpler en az 4 kez aşağı yukarı çevrildi. Kord pH, bikarbonat ve baz fazlalığı (BE) analizleri için Sarstedt Monovette marka lityum heparinli tüplere 1ml kadar kan alındı. Biyokimya tüpleri ışıktan korunarak oda ısısında 20-30 dakika dinlendirilerek fibrin ağlarının oluşması sağlandı. Ardından serum örnekleri 5 dakika süreyle, +4°C'de 3000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen her bir serum örneği ependorflara aktarıldı ve etiketlendi. Örnekler çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. C reaktif proteini (CRP) testi hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılan Cobas 8000e 501 (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya otoanalizöründe immunotürbidimetrik yöntemle çalışıldı. Tam kan sayımı parametrelerinden lökosit, hemoglobin ve trombosit testleri Mindray-6800 Plus (China) hemogram cihazında sırasıyla akım sitometri, kolorimetrik ve empedans yöntemiyle çalışıldı. Kord pH, iyon selektif elektrot yöntemiyle Siemens Rapidlab 1200 (Germany) cihazında çalışıldı. Kord bikarbonat ve BE testleri ise aşağıdaki formüllerle Siemens Rapidlab 1200 (Germany) cihazından hesaplamalı olarak elde edilmiştir.



Şekil 3: Hasta akış diyagramı

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için dağılımı normal olan verilerde ortalama, standart sapma, dağılımı anormal olanlar için ortanca interquartile range (%25-75) olarak verildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. İki grubun kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Fisher's Exact testi kullanıldı. İki grubun dağılımı normal olmayan numerik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Grupları

Çalışma ve kontrol grupları, preterm ve term yenidoğanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Preterm çalışma grubunda 20 fototerapi alan yenidoğan, term çalışma grubunda 20 fototerapi alan yenidoğan, preterm kontrol grubunda 19 fototerapi almayan yenidoğan ve term kontrol grubunda 17 fototerapi almayan yenidoğan mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 76 yenidoğanın (tüm hastalar) ortalama gestasyon haftası 36.3 ± 2.1 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2779 ± 636 gram, 41'i (%53,9) erkekti ve 49'unda (%64,5) sezaryen doğum mevcuttu. Annelerin ortalama yaşı 28.7 ± 6.3 yıld, 10'unun (%13,2) gestasyonel hipertansiyonu (GHT), 5'inin (%6,6) gestasyonel diyabeti, 1'inin (%1,3) EMR, 12'sinin (%15,8) idrar yolu enfeksiyonu (İYE) öyküsü vardı. Term çalışma grubundaki 20 hastanın ortalama gestasyon haftası 38.0 ± 0.8 hafta, ortalama doğum ağırlığı 3228 ± 521 gram, 12'si (%60) erkekti ve 13'ünde (%65) sezaryen doğum mevcuttu. Annelerin ortalama yaşı 29 ± 6.3 yıld, 2'sinin (%10) gestasyonel diyabeti, 3'ünü İYE öyküsü (%15) vardı. Term kontrol grubundaki 17 hastanın ortalama gestasyon haftası 38.2 ± 0.9 hafta, ortalama doğum ağırlığı 3160 ± 372 gram, 8'i (%47) erkekti ve 7'sinde (%41,2) sezaryen doğum mevcuttu. Annelerin ortalama yaşı 28.8 ± 5.6 yıld, 2'sinin (%11,8) GHT'u, 3'ünün (%17,6) gestasyonel diyabeti, 1'inin (%5,6) EMR, 2'sinin İYE öyküsü (%11,8) vardı. Preterm çalışma grubundaki 20 hastanın ortalama gestasyon haftası 34.1 ± 1.4 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2455 ± 554 gram, 10'u (%50) erkekti ve 15'inde (%75) sezaryen doğum öyküsü mevcuttu. Annelerin ortalama yaşı 29.6 ± 7.6 yıld, 2'sinin (%10) GHT'u, 3'ünün (%15) İYE öyküsü vardı. Preterm kontrol grubundaki 19 hastanın ortalama gestasyon haftası 35.1 ± 1.1 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2279 ± 461 gram, 11'i (%57) erkekti ve 14'ünün (%73,7) sezaryen doğum öyküsü mevcuttu. Annelerin ortalama yaşı 27.3 ± 5.9 yıld, 6'sının (%31,6) GHT'u, 4'ünün (%21,1) İYE öyküsü vardı. Çalışmaya dahil edilen tüm bebeklerin ve çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan yenidoğanların karşılaştırmalı demografik ve maternal özellikleri tablo 3'de, biyokimyasal verileri ve klinik özellikleri tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Tüm bebeklerin ve term ve preterm yenidoğanların karşılaştırmalı demografik ve maternal özellikleri

Özellikler		Tüm hastalar (N=76)	Term Çalışma (N=20)	Term Kontrol (N=17)	p*	Preterm Çalışma (N=20)	Preterm Kontrol (N=19)	p**
Demografik özellikler								
Gestasyon haftası (hafta), Ortalama (SD)		36,3 (2,1)	38,0 (0,8)	38,2 (0,9)	0,318	34,1(1,4)	35,1(1,1)	0,036
Cinsiyet, n (%)	Erkek	41 (%53,9)	12 (%60)	8 (%47)	0,431	10 (%50)	11 (%57)	0,621
Doğum ağırlığı (gr), Ortalama (SD)		2779 (636)	3228 (521)	3160 (372)	0,532	2455 (554)	2279 (461)	0,357
Doğum boyu (cm), Ortalama (SD)		48.9 (3,1)	50,8 (2,1)	51,0 (1,5)	0,688	46,9(2,7)	47,1 (3,0)	0,820
Baş çevresi (cm), Ortalama (SD)		33.8 (2,0)	34,5 (1.87)	35,6 (0,9)	0,521	33,2 (1,8)	32,6 (2,3)	0,194
Gestasyon haftasına göre ağırlık, n (%)	SGA	9 (%11,8)	3 (%15)	2 (%11,8)	0,580	0 (%0)	4 (%21,1)	0,047
Doğum şekli, n (%)	C/S	49 (%64,5)	13(%65)	7 (%41,2)	0,147	15(%75)	14 (%73,7)	0,606
Maternal özellikler								
Anne yaşı (yıl), Ortalama (SD)		28,7 (6,3)	29 (6,3)	28,8(5,6)	0,879	29,6 (7,6)	27,3 (5,9)	0,390
Gebelik sayısı, n (%)	Nullipar	23 (%30,3)	7 (%35)	3 (%17,6)	0,288	5 (%25)	8 (%42,1)	0,257
GDM, n (%)		5 (%6,6)	2 (%10)	3 (%17,6)	0,644	0 (%0)	0 (%0)	-
GHT, n (%)		10 (%13,2)	0 (%0)	2 (%11,8)	0,204	2 (%10)	6 (%31,6)	0,101
Gebelikte İYE, n (%)		12 (%15,8)	3(%15)	2(%11,8)	0,534	3 (%15)	4 (%21,1)	0,469

*Term çalışma ile term kontrol grubu arasında , **Preterm çalışma ile preterm kontrol grubu arasında

Tablo 4. Tüm bebeklerin ve term ve preterm yenidoğanların karşılaştırmalı laboratuvar bulguları ve klinik özellikleri

	Tüm hastalar (N=76)	Term Çalışma (N=20)	Term Kontrol (N=17)	p*	Preterm Çalışma (N=20)	Preterm Kontrol (N=19)	p**
Laboratuvar bulguları							
Kord ph, Ortalama (SD)	7,33 (0,07)	7,39 (0,06)	7,33 (0,05)	0,007	7,33 (0,06)	7,29(0,06)	0,055
Kord bikarbonat (mmol/L), Ortalama (SD)	22,1 (1,8)	22,8(1,4)	22,1 (0,8)	0,150	21,9(2,2)	21,4(2,3)	0,378
Kord baz açığı (mmol/L), Ortalama (SD)	-2,5 (2,4)	-1,6(2,1)	-2,1 (1,8)	0,478	-2,5(2,6)	-4,0(2,4)	0,042
Yatış C-reaktif protein (mg/L), Median (25-75)	0,3(IQR 0,3-0,95)	0,65(IQR 0,3-1,6)	0,3(IQR 0,3-1,8)	0,209	0,4(IQR 0,3-1,0)	0,3(IQR 0,3-0,3)	0,025
Yatış lökosit (10 ³ uL), Ortalama (SD)	13,9 (5,5)	13,6(5,2)	17,7(6,0)	0,017	11,5(4,1)	13,2(5,3)	0,286
Yatış hemoglobin (g/dL), Ortalama (SD)	18,6 (2,1)	18,8(2,1)	18,7(2,4)	0,760	19,0(2,1)	18,0(1,7)	0,177
Yatış trombosit (10 ³ uL), Ortalama (SD)	266 (75)	294 (81)	265 (59)	0,360	249 (82)	254 (71)	0,833
Yatış total bilirubin (mg/dl), Ortalama (SD)	9,3(6,6)	17(3,0)	3,9 (2,1)	<0,001	12,8(3,3)	2,4 (0,8)	<0,001
Klinik özellikler							

	Tüm hastalar (N=76)	Term Çalışma (N=20)	Term Kontrol (N=17)	p*	Preterm Çalışma (N=20)	Preterm Kontrol (N=19)	p**
Doğumda resüsitasyon varlığı, n (%)	6 (7,8)	0 (0)	0 (0)	-	2 (10)	4 (21,1)	0,305
Hastanın toplam yatış süresi (gün), Ortalama (SD)	7,3 (6,4)	4,25 (2,0)	5,5 (4,7)	0,01	9,4 (8,0)	10,2 (7,1)	0,043
APGAR skoru 1. dakika, Median (IQR 25-75)	9 (IQR 8-9)	9 (IQR 9-9)	9 (IQR 8-9)	0,279	8 (IQR 7-9)	9 (IQR 7-9)	0,483
APGAR skoru 5 dakika, Median (IQR 25-75)	10 (IQR 9-10)	10 (IQR 9,2-10)	10 (IQR 9-10)	0,342	9 (IQR 8-9,75)	10 (IQR 8-10)	0,343
Toplam fototerapi süresi (tur), Ortalama (SD)	3,8 (1,3)	4,9 (1,3)	-	-	3,6 (1,4)	-	0,004
Çıkış total bilirubin (mg/dl), Ortalama (SD)	7,9 (3,6)	11,3 (2,3)	5,3 (3,6)	0,001	7,7 (3,1)	7,0 (3,0)	0,423

*Term çalışma ile term kontrol grubu arasında, **Preterm çalışma ile preterm kontrol grubu arasında

Yenidoğanların 16'sında (%21) ABO ve/veya Rh uyuşmazlığı mevcuttu. Term bebekler kontrol term bebeklerle karşılaştırıldığında, preterm bebekler de kontrol preterm bebeklerle karşılaştırıldığında ABO uyuşmazlığı, Rh uyuşmazlığı ve direkt Coombs pozitifliği oranları benzerdi (Tablo 5).

Tablo 5. Vakaların ABO uyuşmazlığı Rh uyuşmazlığı ve Direkt Coombs Pozitifliğine göre dağılımları

Kan grubu uyuşmazlıkları	Rh uyuşmazlığı, n (%)	ABO uyuşmazlığı, n (%)	Direkt Coombs pozitifliği, n (%)
Gruplar			
Tüm hastalar (n=76)	6 (%7,9)	10 (%13,2)	4 (%5,3)
Term çalışma grubu (n=20)	1 (%5)	2 (%10)	1 (%5)
Term kontrol grubu (n=17)	2 (%11,8)	2 (%11,8)	2 (11,8)
p*	0,580	0,633	0,197
Preterm çalışma grubu (n=20)	3 (%15)	2 (%10)	1 (%5)
Preterm kontrol grubu (n=19)	0 (0)	4 (%21,1)	0 (0)
p**	0,513	0,305	0,513

*Term çalışma ile term kontrol grubu arasında, **Preterm çalışma ile preterm kontrol grubu arasında

Fototerapi ile TAC, TOS ve 8-OhdG Değerleri Arasındaki İlişki

Term bebeklerin yatış anı total bilirubini ortalama $17,0 \pm 3,0$ mg/dl iken preterm bebeklerin ise $12,8 \pm 3,3$ mg/dl idi ($p < 0,001$). Term bebeklerin fototerapi süresi ortalama $4,9 \pm 1,3$ tur iken preterm bebeklerin ise $3,6 \pm 1,4$ turdu ($p = 0,04$).

Hem tüm bebeklerde hem de fototerapi uygulanan bebeklerde ABO ve/veya Rh uyuşmazlığı olan bebekler ile olmayan bebeklerin hastane yatış TAC, TOS ve 8-

OhdG değerleri benzerdi (sırasıyla $p=0,919$, $p=0,457$, $p=0,826$, $p=0,194$, $p=0,868$, $p=0,736$).

Fototerapi alan tüm bebekler incelendiğinde fototerapi öncesi TAC ve TOS değerleri ile tedavi öncesi 8-OhdG değerleri tablo 6’da verilmiştir. Fototerapi alan tüm bebeklerin fototerapi öncesi TAC ve TOS değerleri ile 8-OhdG değerleri pozitif korele saptandı (sırasıyla $r=0,508$ $p=0,001$; $r=0,740$ $p<0,001$).

Tablo 6. Fototerapi öncesi TAC, TOS ve 8-OhdG değerleri

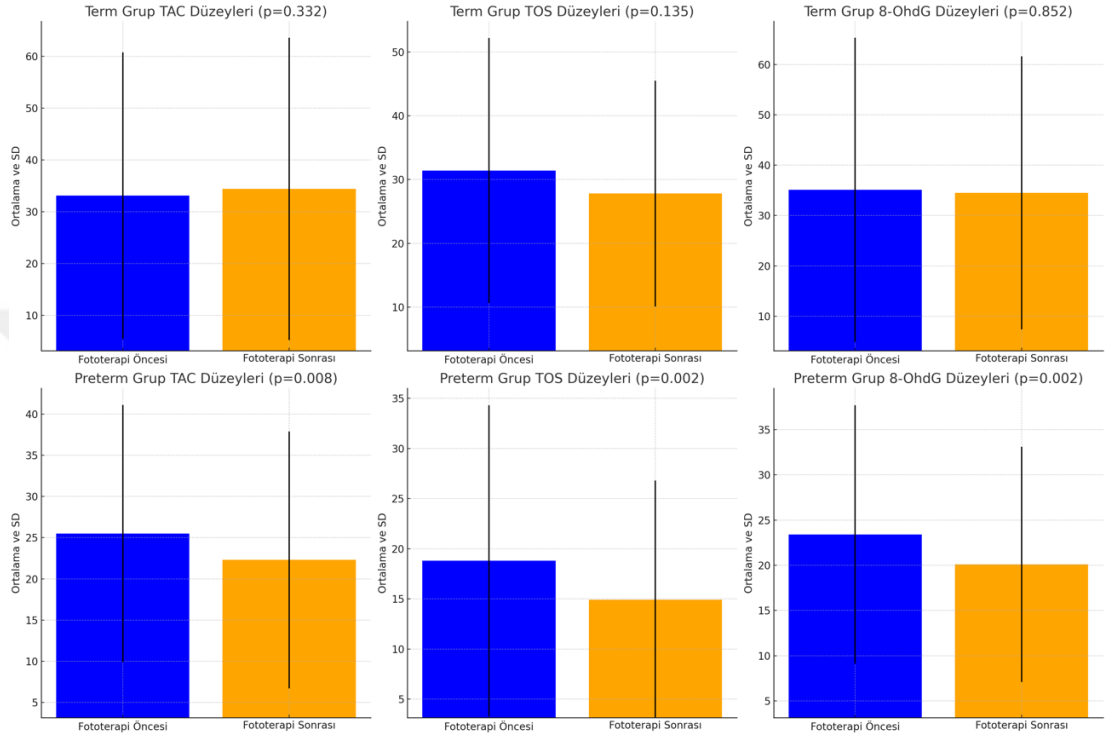
Fototerapi öncesi	TAC	TOS	8-OhdG
Gruplar			
Tüm hastalar (N=76)	27,8 (20,6)	25,0 (18,3)	27,3 (21,4)
Term çalışma grubu (N=20)	33,1 (27,7)	31,4 (20,8)	35,1 (30,2)
Term kontrol grubu (N=17)	27,1 (22,7)	24,9 (17,4)	23,7 (22,0)
p*	0,144	0,067	0,004
Preterm çalışma grubu (N=20)	25,5 (15,6)	18,8 (15,5)	23,4 (14,3)
Preterm kontrol grubu (N=19)	25,1 (14,4)	24,9 (18,3)	26,5 (14,2)
p**	0,653	0,833	0,201

*Term çalışma ile term kontrol grubu arasında, **Preterm çalışma ile preterm kontrol grubu arasında

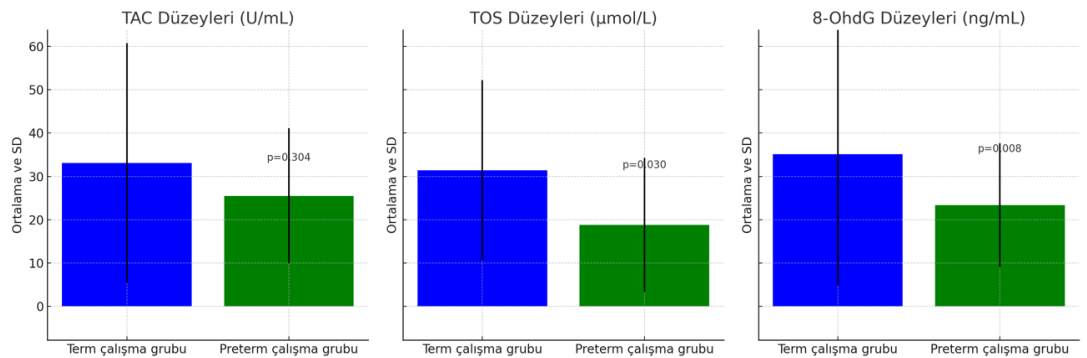
Fototerapi tedavisi alan bebeklerin fototerapi sonrası ortalama bilirubin düşüşleri (delta bilirubin) $5,4\pm3,3$ mg/dl’idi. Bilirubinde azalma miktarı (Delta bilirubin) ile fototerapi öncesi TAC, TOS ve 8-OhdG değerleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla, $r=0,167$ $p=0,302$; $r=-0,063$ $p=0,700$; $r=0,272$ $p=0,09$). Sadece prematüre bebekler incelendiğinde ise delta bilirubin, tedavi öncesi TOS değeri ve tedavi sonrası TAC değeri ile negatif korele idi (sırasıyla $r=-0,490$ $p=0,028$; $r=0,449$ $p=0,047$). Sadece term bebekler incelendiğinde ise delta bilirubin tedavi öncesi TAC ve 8-OhdG değeri pozitif korele idi (sırasıyla **$r=0,468$ $p=0,038$** ; **$r=0,572$ $p=0,008$**). Yatış bilirubin değerleri ile fototerapi öncesi ve sonrası TAC ve TOS ve 8-OhdG değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Prematüre bebeklerde ise yatış bilirubini fototerapi öncesi TAC değeri ile korele saptandı (**$r=-0,511$ $p=0,021$**).

Fototerapi alan preterm ve term bebekler karşılaştırıldığında ise tedavi öncesi TAC hariç, tedavi öncesi TOS ve 8-OhdG değerleri ile tedavi sonrası TAC, TOS ve 8-

OhdG değerleri term bebeklerde anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,304$, $p=0,03$, $p=0,008$, $p=0,007$, $p=0,002$, $p<0,001$) (Tablo 7, şekil 4 ve 5).



Şekil 4. Term ve preterm çalışma gruplarında fototerapi öncesi ve sonrası TAC, TOS ve 8-OhdG düzeyleri



Şekil 5. Term ve preterm çalışma grupları arasında fototerapi sonrası serum TAC, TOS ve 8-OhdG düzeyleri

Tablo 7. Fototerapi alan yenidoğanların fototerapi öncesi ve sonrası TAC TOS ve 8-OhdG değerlerinin karşılaştırılması

	TAC	TAC	p*	TOS	TOS	p*	8-OhdG	8-OhdG	p*
	FT	FT		FT	FT		FT	FT	
	öncesi	sonrası		öncesi	sonrası		Öncesi	sonrası	
Gruplar									
Term çalışma grubu (n=20)	33,1 (27,7)	34,4 (29,2)	0,332	31,4(20,8)	27,8 (17,7)	0,135	35,1 (30,2)	34,5 (27,1)	0,852
Preterm çalışma grubu (n=20)	25,5 (15,6)	22,3 (15,6)	0,008	18,8 (15,5)	14,9 (11,9)	0,002	23,4 (14,3)	20,1 (13,0)	0,002
p**	0,304	0,007		0,03	0,002		0,008	<0,001	

*Term ve preterm grupların kendi aralarında kıyaslaması **FT öncesi ve sonrası term ve preterm grupların birbiri ile kıyaslaması

5. TARTIŞMA

Fototerapi alan term ve preterm yenidoğanları, fototerapi almayan yenidoğan bebekler ile karşılaştırdığımız çalışmamızda, fototerapinin oksidatif stres ve DNA hasarı üzerine etkisini değerlendirdik. Çalışmamıza dahil edilen term yenidoğanların, fototerapi öncesi TAC, TOS ve DNA hasarı değerleri ile fototerapi sonrası değerlerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Tablo 7). Preterm yenidoğanlarda ise fototerapi öncesi ile karşılaştırıldığında fototerapi sonrasında TAC, TOS ve DNA hasarında anlamlı düşüş saptadık (Tablo 7). Fototerapi öncesinde, hiperbilirubinemi preterm yenidoğanların TAC, TOS ve DNA hasarı seviyeleri, hiperbilirubinemi olmayan preterm yenidoğanlara benzerdi (Tablo 6). Hiperbilirubinemi term yenidoğanların TAC değeri hiperbilirubinemi olmayan term yenidoğanlara benzer, TOS ve DNA hasarı ise daha yüksekti (Tablo 6).

Fototerapi, yenidoğan sarılığında sık kullanılan ve güvenli bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, fotodinamik stres oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu artırdığı, bununla birlikte antioksidan bir madde olduğu bilinen bilirubini düşürdüğü için oksidatif stres oluşturduğu ve DNA hasarına yol açtığı daha önce gösterilmiştir (6). Mısır'da 2014 yılında İskander ve arkadaşları tarafından 40 term bebek üzerinde yapılan bir araştırmada, fototerapi sonrası serum TAC değerinde anlamlı bir düşüş ve serum TOS değerinde anlamlı bir yükselik gösterilmiş (61). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, Ayçiçek ve arkadaşlarının 34 term bebek üzerinde yaptığı çalışmada fototerapi sonrası TAC değerinde anlamlı bir düşüş gösterilmiş (75). Atıcı ve arkadaşlarının 110 term bebek üzerinde yaptığı bir çalışmada, çalışma grubunda TAC değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve fototerapi sonrası düştüğü gösterilmiş (76). Çalışmamızda da özellikle preterm yenidoğanlarda, fototerapi sonrası TAC değerlerini literatürle uyumlu bir şekilde düşük olarak belirledik. Ancak term yenidoğanların fototerapi sonrası TAC değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Her iki grupta da delta bilirubin seviyeleri benzer olmasına rağmen, term bebeklerde fototerapi öncesi TSB değeri preterm bebeklere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,01$), (Tablo 4). Preterm bebeklerde, fototerapi sonrası TAC değerinin fototerapi öncesine göre düşük

olarak saptanması, bilirubin düzeyinin düşmesi ile açıklanabilir. Ayrıca yine preterm bebeklerde, yatış bilirubin değerinin fototerapi öncesi TAC ile pozitif korele olarak gösterilmesi de bu veriyi desteklemektedir (Şekil 4). Term bebeklerde böyle bir ilişkinin bulunmaması, yüksek değerdeki bilirubinin toksik etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, bilirubinin güçlü bir antioksidan madde olduğu gösterilmiştir. Ancak yüksek serum konsantrasyonunda, toksik bir bileşik olarak karşımıza çıkmaktadır (70,71). Hindistan’da 2007 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda antioksidan parametrelerde artış saptanmıştır. Bu artışın, bilirubin seviyesi 25 mg/dl’ye kadar olan bebekler için geçerli olduğu, daha yüksek seviyelerde (>30 mg/dl) bilirubinin prooksidan bir etkisi olabileceği bildirilmiştir (77). Basu ve arkadaşlarının 2014 yılında hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada ise, bilirubinin belirli bir seviyeye kadar antioksidan etkiye sahipken, seviyesi arttıkça prooksidan özellik göstermesi vurgulanmıştır (78). Literatürdeki bu farklılıklar, her bir hasta için farklı şartları dikkate alındığında, bilirubinin oksidan-antioksidan etkisi açısından farklı bir eşik değeri olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Çalışmamızda, term ve preterm çalışma grupları arasında fototerapi öncesi TSB değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,01$), (Tablo4). Bunun nedeni, APA tarafından belirlenen fototerapi sınırlarının, preterm bebeklerde term bebeklere göre daha düşük düzeyde olmasıdır.

LED fototerapide, konvansiyonele göre oksidatif streste artışı daha az olduğu, özellikle hemolitik sarılığı olan yenidoğanlarda konvansiyonele göre tercih edilebileceği bildirilmiştir (79). Hindistan’da 2017 yılında prematüre yenidoğanlarda yapılan çalışmada, geleneksel fototerapide LED fototerapiye göre oksidatif streste artışı daha fazla olduğu bildirilmiştir (80). El-Farrash ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada; fototerapi türü ile ilişkisi olmaksızın, fototerapi sonrası Malondialdehid ve NO gibi oksidatif stres parametrelerinin seviyelerinde artış saptanmıştır (81). Demirel ve arkadaşlarının Ankara’da yaptığı çalışmada da benzer şekilde, fototerapi sonrası TOS artışının LED fototerapide daha az olduğu bulunmuştur (82). Bu çalışmaların aksine ve bulgularımızı destekleyecek şekilde, Bulut ve arkadaşlarının 2019 yılında 40 term bebek üzerinde yaptığı bir çalışmada, geleneksel veya yoğun fototerapilerin, sarılıklı yenidoğanlarda DNA hasarı veya

oksidatif stresi etkilemediğini ortaya koymuştur (83). Bizim çalışmamızda da hem term hem de preterm çalışma grubunda, fototerapi öncesi ve sonrası serum TOS değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7). Bizim yenidoğan ünitemizde de oksidatif stresi daha az yükselttiği düşünülen LED fototerapi cihazı kullanılmaktadır. Buna ek olarak, hastaların fototerapi sürelerindeki farklılık, hasta gruplarının büyüklüğü, örneklerin alınma zamanı gibi faktörler çelişkili sonuçlara neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, FT öncesi 8-OhdG değeri açısından preterm çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0,201$), term çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0,004$), (Tablo 6). Çalışma grupları, FT öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ise, term grupta anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0,852$), preterm grupta FT sonrası 8-OhdG değerinde anlamlı bir düşme saptandı ($p=0,002$), (Tablo 7). Goyanes-Villaescusa ve arkadaşları 1977 yılında, SCE (Sister Chromatid Exchange) metodu kullanarak FT'nin genotoksik etkisini araştırmışlardır. Araştırmacılar, 10 preterm ve 9 term bebek olmak üzere toplamda 19 bebeğe 48-72 saat boyunca FT uygulamış ve FT'den 70 saat sonra alınan SCE değerlerini, FT gerektirmeyen 4 sarılık hastası bebek ve 10 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlar. FT gerektirmeyen sarılıklı bebeklerle kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken, FT uygulanan bebeklerin SCE değerleri kontrol grubuna kıyasla %62 artış göstermiş. Özellikle, FT uygulanan preterm bebeklerde, term bebeklere göre SCE frekansının daha fazla arttığı gösterilmiştir (84). Tsai ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, 5 günden fazla fototerapi alan 8 sarılık hastası bebeğin SCE frekansının, sağlıklı 8 bebekten anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (85). Tatlı ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı bir çalışmada, fizyolojik sarılığı olan ve fototerapi gerektirmeyen bebeklerden oluşan kontrol grubuna kıyasla, alkalen komet testiyle belirlenen DNA hasarının önemli ölçüde yüksek olduğu ve hasarın fototerapi süresine bağlı olarak arttığı bulunmuştur (86). Çalışmamıza alınan hastaların yatış bilirubin düzeylerine baktığımızda, TSB düzeylerinin kan değişimi sınırında ya da sınıra yakın olmadığını ve bu bebeklerin uzun süre fototerapiye ihtiyaç duymayacak düzeylerde olduğunu gördük. Bu durum, nispeten kısa süreli fototerapiye bağlı DNA hasarına maruz kalmamış olabileceklerini düşündürmüştür.

Çalışmamızda, fototerapi alan preterm ve term bebekler karşılaştırıldığında, tedavi öncesi TAC dışında, tedavi öncesi TOS ve 8-OhdG değerleri ile tedavi sonrası TAC, TOS ve 8-OhdG değerlerinin term bebeklerde preterm bebeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,304$, $p=0,03$, $p=0,008$, $p=0,007$, $p=0,002$, $p<0,001$), (Tablo 7). Gebelik haftasıyla birlikte vücuttaki antioksidan enzimlerin artışı, prematüre bebeklerin oksidatif strese daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Preterm bebeklerin antioksidan savunma mekanizmaları daha düşük düzeyde saptandığı birçok çalışma olmasına rağmen, preterm bebeklerde term bebeklere göre daha az düzeyde DNA hasarı saptanması, fototerapi sürelerinin ve fototerapi öncesi bilirubin değerlerinin farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Term ve preterm çalışma gruplarının fototerapi sürelerini karşılaştırdığımızda, fototerapi süresinin term bebeklerde preterm bebeklere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,004$), (Tablo 4). Ayrıca, term ve preterm çalışma gruplarının FT öncesi bilirubin düzeylerini karşılaştırdığımızda elde ettiğimiz p değeri 0,01'den küçük olarak hesaplanmıştır (Tablo 4). Karadağ ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmada, 35 haftalık veya daha büyük gebelik yaşı olan 83 bebek incelenmiş ve yoğun veya geleneksel fototerapiye ihtiyaç duyan ve fototerapi gerektirmeyen sarılıklı bebeklerde, sarılık olmayan kontrol grubuna göre kabulde SCE frekansının belirgin şekilde daha yüksek olduğu bulunmuş. Fototerapi alan bebeklerde, fototerapi sonrası SCE frekansı, fototerapi öncesi değerlere göre önemli ölçüde artmış. Ayrıca, SCE frekansı ile toplam serum bilirubin (TSB) seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır. Araştırmacılar, fototerapi gerektirmeyen sarılıklı yenidoğanlarda, sarılık olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek SCE frekansları gözlemledikleri için, TSB seviyesi >10 mg/dL olduğunda bilirubinin kromozomlar üzerinde doğrudan toksik olabileceğini düşünmüşlerdir (87). Kahveci ve arkadaşlarının 22 term bebek üzerinde yaptığı bir çalışmada da fototerapi alan grupta SCE değerlerinin yükseldiği, fototerapi süresi uzadıkça SCE frekansının daha fazla arttığı gösterilmiş ancak TSB değerleri ile SCE arasında bir ilişki saptanmamıştır (88). Karakukcu ve arkadaşlarının 2009'daki başka bir çalışmasında, diğer tüm çalışmaların aksine, fototerapi sonrası komet testi ile belirlenen DNA hasarının azaldığı görülmüş ve bu azalmanın bilirubin seviyelerindeki düşüşün bir sonucu olduğu öne sürülmüştür (89). Yapılan çalışmalarda çok çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bu çelişkili sonuçlar, çalışmalar arasındaki hasta

sayısı, gebelik yaşı, doğum ağırlıkları, örnek alma zamanı, fototerapi ile örnek alma zamanı arasındaki ilişki, tedavi için kullanılan FT cihazları ve FT süresi gibi sonuçları etkileyebilecek farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Van der Schoor ve arkadaşlarının 2020’de 24-32 hafta arasında doğan 40 preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada, mavi LED fototerapi alan preterm bebeklerde idrar 8-OHdG/kreatinin oranına bakılmış ve mavi LED fototerapinin, oksidatif stresi ve DNA hasarını artırmadığını, 35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ’ e kadar ışınlamalarla verilen 32 hafta preterm bebeklerde de güvenle kullanılabileceğini belirtmişlerdir (90). Gomez-Meda ve arkadaşlarının yine preterm yenidoğanlarda mavi ışık fototerapisinin DNA bütünlüğü üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, 26-34 hafta arasında doğan 17 bebekte DNA hasarını öngörmede mikronükleer eritrosit DNA düzeyleri bakılmış ve nükleer DNA hasarı, diğer fototerapilerden farklı olarak mavi ışığa maruz kaldıktan sonra periferik kan hücresinde gösterilmemiştir (91). Çalışmamızda da benzer şekilde preterm bebeklerde DNA hasarı ve oksidatif stres fototerapi sonrası düşük saptandı (Tablo 7). Fototerapi için LED fototerapi cihazları tercih edilmiş olup, sonuçlarımız da bu nedenle bu çalışmalara benzer çıkmış olabilir.

El-Farrash ve arkadaşlarının 2019’da 35 hafta üstü 120 yenidoğan bebekte yaptıkları çalışmada konvansiyonel, yoğun ve LED fototerapinin oksidan/antioksidan durum üzerine etkileri araştırılmış, DNA hasarı yoğun ve konvansiyonel fototerapide LED fototerapiye göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (81). Yine Allam ve arkadaşlarının konvansiyonel ve LED fototerapi alan bebeklerde oksidatif stresi karşılaştırdığı çalışmalarında da her iki fototerapi türünde de oksidatif stres yüksek saptanmasına karşın, bu artışın konvansiyonel fototerapide daha yüksek olduğu bildirilmiştir (80). Çalışmamızda preterm bebeklerde fototerapi için LED fototerapi kullanılması düşük DNA hasarı bulunmasıyla ilişkili olabilir.

Limitasyonlar

Çalışmamızın tek merkezli dizayn edilmesi, vaka ve kontrol gruplarının 20 hasta ile sınırlı olması başlıca kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Hiperbilirubineminin ve fototerapinin farklı gebelik haftalarında oksidatif hasar ve DNA hasarına etkisinin araştırıldığı çok merkezli ve geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, bulgularımız, hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan fototerapinin preterm bebeklerde tedavi sonrası DNA hasarında ve oksidatif strese artışa neden olmadığını ve neonatal sarılık için güvenli, tercih edilen tedavi yöntemleri olduğunu göstermektedir. Bilirubin düzeylerinin yakın takip edilmesi, fototerapi sınırının çok üzerine çıkmadan erken tedavinin uygulanması ile prooksidan bilirubin düzeylerinin ve fototerapinin olumsuz etkilerinin önlenilebileceği kanaatine ulaştık.

7. KAYNAKLAR

1. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001;344(8):581-90.
2. Mojtahedi SY, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Tavakolizadeh R. Risk Factors Associated with Neonatal Jaundice: A Cross-Sectional Study from Iran. *Maced J Med Sci*. 2018;6(8):1387-93.
3. Farhat R, Rajab M. Length of postnatal hospital stay in healthy newborns and re-hospitalization following early discharge. *North Am J Med Sci*. 2011;3(3):146-51.
4. Care of the Jaundiced Neonate. Physiology of Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia. *Access Pediatrics, McGraw Hill Medical* [Internet]. Online Erişim Tarihi:10.10.2023 <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=528§ionid=41538410>.
5. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol*. 2004;28(5):326-33.
6. Torun E. The effect of phototherapy on oxidative stress in newborns with indirect hyperbilirubinemia. *Dicle Medical Journal*. 2013;379-83.
7. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775-80.
8. Alizadeh Taheri P, Sadeghi M, Sajjadian N. Severe neonatal hyperbilirubinemia leading to exchange transfusion. *Med J Islam Repub Iran*. 2014;28:64.
9. Wang J, Guo G, Li A, Cai WQ, Wang X. Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):231.
10. Türk Neonatoloji Derneęi Rehberleri. Yenidoğan Sarılıklarında yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi. Editorler: Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Online Erişim Tarihi:10.10.2023. https://neonatology.org.tr/uploads/content/tan%C4%B1-tedavi/2_min.pdf.
11. Bentz MG, Carmona N, Bhagwat MM, Thimmig LM, Saleh J, Eke U, et al. Beyond “Asian”: Specific East and Southeast Asian Races or Ethnicities Associated With Jaundice Readmission. *Hosp Pediatr*. 2018;8(5):269-73.
12. Hansen TWR. Narrative review of the epidemiology of neonatal jaundice. *Pediatr Med* [Internet]. 2021 [Online Erişim Tarihi: 09 Kasım 2023];4(0). <https://pm.amegroups.org/article/view/6073>.
13. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013;74 :86-100.

14. Newman TB, Easterling MJ, Goldman ES, Stevenson DK. Laboratory evaluation of jaundice in newborns. Frequency, cost, and yield. *Am J Dis Child*. 1990;144(3):364-8.
15. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective. *Blood*. 2008;111(1):16-24.
16. Fok TF, Lau SP, Hui CW. Neonatal jaundice: its prevalence in Chinese babies and associating factors. *Aust Paediatr J*. 1986;22(3):215-9.
17. Corchia C, Sanna MC, Serra C, Balata A, Orzalesi M. "Idiopathic" jaundice in Sardinian full-term newborn infants: a multivariate study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(1):55-66.
18. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10(1):82-6.
19. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child*. 1988;142(10):1065-69.
20. Moore LG, Newberry MA, Freeby GM, Crnic LS. Increased incidence of neonatal hyperbilirubinemia at 3,100 m in Colorado. *Am J Dis Child*. 1984;138(2):157-61.
21. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. A survey of contributing factors. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;360:87-92.
22. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101(6):995-8.
23. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics*. 1984;73(4):520-5.
24. Maisels MJ, Gifford K. Neonatal jaundice in full-term infants. Role of breast-feeding and other causes. *Am J Dis Child*. 1983;137(6):561-2.
25. van Rossem L, Oenema A, Steegers EAP, Moll HA, Jaddoe VWV, Hofman A, et al. Are starting and continuing breastfeeding related to educational background? The generation R study. *Pediatrics*. 2009;123(6):1017-27.
26. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, Laor A, Revel-Vilk S, Stevenson DK, et al. Predicting the risk of jaundice in full-term healthy newborns: a prospective population-based study. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1999;19(8):564-7.
27. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(11):1140-7.
28. Walker AR, Waites BT, Caughey AB. The impact of extremes of maternal age on maternal and neonatal pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(3):437-41.
29. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75(4):770-4.
30. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 1999;104(5 Pt 2):1198-203.

31. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114(1):297-316.
32. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):146-51.
33. Falterman CG, Richardson CJ. Transfusion reaction due to unrecognized ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr*. 1980;97(5):812-4.
34. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık: Pediatri. Editörler: Neyzi O. Ertuğrul T. 3.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 402-21.
35. Francis RO, Jhang JS, Pham HP, Hod EA, Zimring JC, Spitalnik SL. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in transfusion medicine: the unknown risks. *Vox Sang*. 2013;105(4):271-82.
36. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9647):1411-26.
37. Piazza AJ, Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Editors: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. London, Saunders Comp. 2007;756-66. (38).
38. Jansen PL. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr*. 1999;158(2):89-94.
39. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr*. 1998;132(4):656-60.
40. Yurdakök M. Yurdakök pediatri. İstanbul, Güneş Tıp Kitabevleri. 1.baskı. 2017: 1064–7.
41. Smith DW, Klein AM, Henderson JR, Myrianthopoulos NC. Congenital hypothyroidism--signs and symptoms in the newborn period. *J Pediatr*. 1975;87(6):958-62.
42. Watson RL. Hyperbilirubinemia. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2009;21(1):97-120.
43. Bech LF, Donneborg ML, Lund AM, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy, and kernicterus spectrum disorder in children with galactosemia. *Pediatr Res*. 2018;84(2):228-32.
44. Çoban A. Yenidoğanda uzamış sarılıklar. *Çocuk Dergisi*. 2022;2(3): 154-60.
45. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):6-13.
46. Volpe JJ. Neurology of the newborn. *Major Probl Clin Pediatr*. 1981;22(1):648.
47. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol*. 2011;35(3):101-13.
48. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(4):843-61.
49. Ebbesen F, Nyboe J. Postnatal changes in the ability of plasma albumin to bind bilirubin. *Acta Paediatr Scand*. 1983;72(5):665-70.
50. Cashore WJ, Oh W, Brodersen R. Reserve albumin and bilirubin toxicity index in infant

- serum. *Acta Paediatr Scand*.1983;72(3):415-9.
51. Cremer Rj, Perryman Pw, Richards Dh. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*. 1958;7030(1):1094-7.
 52. Lamola AA. A Pharmacologic View of Phototherapy. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):259-76.
 53. Jährig D, Jährig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;360:101-7.
 54. Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid*.2015;2015(1):3-19.
 55. Bhutani VK, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2011;128(4):1046-52.
 56. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2012;32(9):660-4.
 57. Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2018;60(8):684-90.
 58. Yurdakök M. Hiperbilirubinemiye ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1995;1(5):725-33.
 59. Alizadeh-Taheri P, Sajjadian N, Eivazzadeh B. Prevalence of phototherapy induced hypocalcemia in term neonate. *Iran J Pediatr*. 2013;23(6):710-1.
 60. Chen A, Du L, Xu Y, Chen L, Wu Y. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: bmal1 and cryptochrome 1 in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res*.2005;58(6):1180-4.
 61. Iskander I, Abdelmonem S, El Houchi S, Mandour I, Aly H. Intensive phototherapy and oxidant-antioxidant status in infants with jaundice. *Early Hum Dev*. 2021;161(10):54-65.
 62. Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Rossetti M, et al. Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(2):119-23.
 63. Trevett TN, Dorman K, Lamvu G, Moise KJ. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol*.2005;192(2):478-82.
 64. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*.1987;107(4):526-45.
 65. Yu BP. Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties. *Mech Ageing Dev*. 1999;111(2-3):73-87.
 66. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1994;14(4):296-300.
 67. Ahamed M, Mehrotra PK, Kumar P, Siddiqui MKJ. Placental lead-induced oxidative stress and preterm delivery. *Environ Toxicol Pharmacol*.2009;27(1):70-4.

68. Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian J Pediatr.* 2000;67(11):805-8.
69. Sullivan JL, Newton RB. Serum antioxidant activity in neonates. *Arch Dis Child.* 1988;63(7):748-50.
70. Asad SF, Singh S, Ahmad A, Khan NU, Hadi SM. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact.* 2001;137(1):59-74.
71. Dailly E, Urien S, Barré J, Reinert P, Tillement JP. Role of bilirubin in the regulation of the total peroxyl radical trapping antioxidant activity of plasma in sickle cell disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;248(2):303-6.
72. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37(4):277-85.
73. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med.* 2000;28(3):463-99.
74. Peng T, Shen HM, Liu ZM, Yan LN, Peng MH, Li LQ, et al. Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes and its association with expression and polymorphisms of hOGG1: a study of adolescents in a high risk region for hepatocellular carcinoma in China. *World J Gastroenterol.* 2003;9(10):2186-93.
75. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(4):319-22.
76. Atıcı A, Bozkurt A, Muşlu N, Eskandari H, Turhan A. Oxidative Stress Under Phototherapy. *Turk Klin J Pediatr* [İnternet]. 2009 [Online Erişim Tarihi: 12 Kasım 2023]; <https://www.semanticscholar.org/paper/Oxidative-Stress-Under-Phototherapy-At%C4%B1c%C4%B1>.
77. Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR and Khanna HD, Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr.* 2007;53(1):69-71.
78. Basu S, De D, Dev Khanna H and Kumar A, Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol.* 2014;34(7):519-23.
79. Mokhtar WA, Sherief LM, Elsayed H, Shehab MM, El Gebaly SM, Khalil AMM, et al. Conventional intensive versus LED intensive phototherapy oxidative stress burden in neonatal hyperbilirubinaemia of haemolytic origin. *Paediatr Int Child Health.* 2020;40(1):30-4.
80. Allam A, Ravikiran SR, Baliga BS, Bhat K, Joseph N, Effect of conventional and LED phototherapy on the antioxidant-oxidant status in preterm neonates with jaundice. *Indian Pediatrics.* 2017;54(8):644-6.
81. El-Farrash RA, El-Shimy MS, Tawfik S, Nada AS, Salem DAD, M Gallo MS, et al., Effect of phototherapy on oxidant/antioxidant status: a randomized controlled trial. *Free Radic Res.* 2019;53(2):179-86.
82. Demirel G, Uras N, Celik IH, Aksoy HT, Oguz SS, Erdeve O, et al. Comparison of total oxidant/antioxidant status in unconjugated hyperbilirubinemia of newborn before and after

- conventional and LED phototherapy: A prospective randomized controlled trial. *Clin Invest Med.*, 2010;33(5):335-41.
83. Bulut Ö, Dürüyen S. Impacts of phototherapy on DNA damage and total oxidant/ antioxidant status in jaundiced newborns. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):697-703.
 84. Goyanes-Villaescusa VJ, Ugarte M, Vazquez A. Sister chromatid exchange in babies treated by phototherapy. *Lancet.* 1977;8047(2):1084-5.
 85. Tsai FJ, Tsai CH, Peng CT, Wang TR. Sister chromatid exchange in Chinese newborn infants treated with phototherapy for more than five days. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1998;39(5):327-9.
 86. Tatli MM, Minnet C, Kocyigit A, Karadag A. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates. *Mutat Res.* 2008;654(1):93-5.
 87. Karadag A, Yesilyurt A, Unal S, Keskin I, Demirin H, Uras N, et al. A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice. *Mutat Res.* 2009;676(1-2):17-20.
 88. Kahveci H, Dogan H, Karaman A, Caner I, Tastekin A, Ikbali M. Phototherapy causes a transient DNA damage in jaundiced newborns. *Drug Chem Toxicol.*, 2013;36(1):88-92.
 89. Karakukcu C, Ustdal M, Ozturk A, Baskol G, Saraymen R. Assessment of DNA damage and plasma catalase activity in healthy term hyperbilirubinemic infants receiving phototherapy. *Mutat Res.* 2009;680(2):12-6.
 90. Van der Schoor LWE, van Faassen MHJR, Kema I, Baptist DH, Olthuis AJ, Jonker JW, et al. Blue LED phototherapy in preterm infants: effects on an oxidative marker of DNA damage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(6):628-33.
 91. Gómez-Meda BC, Barros-Hernández A, Guzmán-Bárcenas J, Lemus-Varela Mde L, Zamora-Perez AL, Torres-Mendoza BM, et al. Effects of blue light phototherapy on DNA integrity in preterm newborns. *J Photochem Photobiol B.* 2014;141:283-7.