

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

123905

İMMÜN HEMOLİTİK İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİLİ TERM
YENİDOĞANLARDA BİLİBED VE STANDART FOTOTERAPİDEN
OLUŞAN İKİLİ FOTOTERAPİ ETKİNLİĞİNİN STANDART
FOTOTERAPİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Nazik AŞILIOĞLU

123905

TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK

SAMSUN / 2002

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim ve tez çalışmalarım sırasında büyük desteklerini gördüğüm değerli hocam ve tez yöneticim sayın Prof. Dr. Şükrü Küçüköçük 'e, tezimin tüm aşamalarında bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Nurşen Belet ve Yrd. Doç. Dr. Alişan Yıldırım'a, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Halk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D'dan Yrd. Doç. Dr. Sevgi Cambaz'a, pediatri eğitimi aldığım tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, pediatri servislerinde çalışan tüm hemşire ve diğer servis çalışanlarına ve hayatım boyunca her zaman bana destek olan aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

HIV	: Human Immunodeficiency Virus
CMV	: Cytomegalovirus
RE	: Retikuloendotelial
NADPH	: Nikotinamid-adenin Dinükleotid Fosfat
CO	: Karbonmonoksit
AFP	: Alfa Feto Protein
UDPGAT	: Uridin Difosfat- Glukronozil Transferaz
UDPGA	: Uridin Difosfat- Glukronik Asit
BMG	: Bilirubin Monoglukronid
BDG	: Bilirubin Diglukronid
CPDA	: Sitrat- Fosfat- Destroz- Adenin
ACD	: Asit Sitrat Dekstroz
G6PD	: Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR	II
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BİLİRÜBİN METABOLİZMASI	2
2.1.1. Bilirubin sentezi ve yapısı	2
2.1.2. Bilirubinün taşınması	5
2.1.3. Bilirubinün karaciğere alınması	6
2.1.4. Konjugasyon	7
2.1.5. Bilier ekskreyon	7
2.1.6 Enterohepatik sirkülasyon	7
2.2 FETAL BİLİRÜBİN METABOLİZMASI	8
2.3. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	9
2.3.1 Irk	9
2.3.2. Genetik ve maternal nedenler	9
2.3.3. Doğuma ait faktörler	9
2.3.4. Bebeğe ait faktörler	11
2.3.5. Kalori alımı ve diyet tipi	11
2.3.6. Anne sütü ve sarılık	11
2.3.7. Mekonyum pasajı	12
2.3.8. Yenidoğanın aldığı ilaçlar	13
2.3.9. Serbest radikal oluşumu	13

	<u>Sayfa No:</u>
2.4 FİZYOLOJİK SARILIK	13
2.4.1. yenidoğanlarda sarılık görülmesinin fizyolojik nedenleri	14
2.5. YENİDOĞANDA PATOLOJİK SARILIK	15
2.6. YENİDOĞANIN İZOİMMÜN HEMOLİTİK HASTALIĞI	15
2.6.1. Rh uyumsuzluğu	17
2.6.2. ABO uyumsuzluğu	20
2.6.3. Subgrup uyumsuzluğu	22
2.7. İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ VE NÖROTOKSİSİTE	22
2.8. İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİDE TEDAVİ	23
2.8.1. Koruyucu önlemler	24
2.8.2. Farmakolojik ajanlar	24
2.8.3. Fototerapi	25
2.8.3.1. Fototerapinin etki mekanizması	26
2.8.3.2. Fototerapinin etkinliği	27
2.8.3.3. Fototerapinin yan etkileri	29
2.8.3.4. fototerapi çeşitleri	30
2.8.4. Kan değişimi	31
2.8.4.1. Kan değişimi komplikasyonları	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	50
6. KAYNAKLAR	51

TABLO LİSTESİ

		<u>Sayfa No:</u>
Tablo I	Yenidoğan sarılığının Epidemiyolojisi.....	10
Tablo II	Anne sütü sarılığının etyolojisinde rol oynayan mekanizmalar.....	12
Tablo III	Fizyolojik sarılık tanı kriterleri.....	14
Tablo IV	Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri.....	16
Tablo V	Fototerapinin etkinliğini belirleyen faktörler.....	27
Tablo VI	Sağlıklı term yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye yaklaşım.....	34
Tablo VII	Gestasyonel yaş ve sağlık durumuna göre hiperbilirubinemiye Yaklaşım.....	34
Tablo VIII	Kan değişimi komplikasyonları.....	35
Tablo IX	Grup1ve2'deki hastaların demografik özellikleri.....	39
Tablo X	Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi laboratuvar değerleri.....	40
Tablo XI	Grup 1 ve 2'nin ortalama fototerapi süresi, 24 ve 36. saatlerdeki düzeyindeki azalma, toplam azalma hızı ve kan değişim oranları açısından karşılaştırılması.....	41
Tablo XII	Grup 1 ve Grup 2'deki kan değişimi yapılan hastaların laboratuvar Değerleri.....	42

ŞEKİL LİSTESİ

		<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1.	Bilirubinin molekül yapısı.....	3
Şekil 2.	Bilirubinin sentezi.....	4
Şekil 3.	Grup 1 ve grup 2'deki hastaların fototerapi ile elde edilen ortalama Değerleri.....	44

ÖZET

Yayınlarda immün olmayan hiperbilirubinemi yeni doğanlarda, iki yönlü fototerapinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar olmasına rağmen, immün hemolitik hiperbilirubinemi yeni doğanlarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, immün hemolitik hiperbilirubinemi term yeni doğanlarda Bilibed ve standart fototerapiden oluşan ikili fototerapi etkinliği standart fototerapi ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2001 ile Mart 2002 tarihleri arasında hemolitik hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılarak takip edilen, yatış esnasında kan değişimi sınırına ulaşmamış 40 yenidoğanla yapıldı. Hastalar hastaneye yatış günleri esas alınarak iki gruba ayrıldı. Çalışma grubuna alınan 20 hastaya ikili fototerapi, kontrol grubuna alınan 20 hastaya ise standart fototerapi uygulandı. Fototerapi süresince bebeğin bulunduğu mesafeden ölçülen ortalama aydınlatma gücü (irradiations) Grup 1'de 20.0 ± 0.2 (19.3-20.3) $\mu W/cm^2/nm$, Grup 2'de 9.2 ± 0.2 (8.9-9.6) $\mu W/cm^2/nm$ idi. Grup 1'de Grup 2'ye oranla fototerapi süresi anlamlı ölçüde kısa (51.8 ± 14.1 vs 86.0 ± 7.2 saat), 24 ve 36 saatlik tedavi sonrasındaki serum bilirubin düzeyindeki azalma anlamlı ölçüde yüksek (2.3 ± 1.7 vs 0.67 ± 0.27 ve 4.5 ± 1.3 vs 3.2 ± 1.7 mg/dl) bulundu. Yine toplam serum bilirubin düzeyindeki azalma hızı Grup 1'de anlamlı ölçüde yüksek bulundu (0.15 ± 0.05 vs 0.09 ± 0.03 mg/dl/saat) Grup 1'de 3, Grup 2'de 6 hastaya kan değişimi uygulandı. İkili fototerapi ile istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha az sayıda kan değişimi gerekmesi de dikkat çekicidir.

Bu çalışmada Bilibed ve standart fototerapiden oluşan ikili fototerapi ile aydınlatma gücünü ve ışığa maruz kalan vücut yüzey alanını artırarak serum bilirubin düzeyinde standart fototerapiye oranla daha hızlı bir düşüş sağlandı. Sonuç olarak immün hemolitik indirekt hiperbilirubinemi term yeni doğanlarda ikili fototerapi etkili, ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: İmmün hemolitik hiperbilirubinemi, ikili fototerapi

ABSTRACT

Although there are studies comparing the effectiveness of the double phototherapy with standart phototherapy in nonimmune hyperbilirubinemia, there haven't been reported about the effectiveness of the double phototherapy in the treatment of newborns with immune haemolytic hyperbilirubinemia. In this study, the efficacy of double phototherapy, in the form of standart photherapy plus Bilibed photherapy is compared with standart phototherapy alone in the treatment of newborns with immün haemolytic hyperbilirubinemia.

This study was done with 40 newborns hospitalized with the diagnosis of immune haemolytic hyperbilirubinemia whose serum bilirubin levels have not increased to the level of exchange transfusion. The patients were divided into two groups according to the their hospitalization days. Twenty patients in the study group (Group 1) had double phototherapy and 20 patients in the control group (Group 2) had standart phototherapy. The average spectral irradiance measured at the skin surface level of newborn during the study period was $20.0 \pm 0.2 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ in Group 1 and $9.2 \pm 0.2 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ in Group 2. The duration of exposure to phototherapy was significantly shorter (51.8 ± 14.1 vs 86.0 ± 7.2 h) and the reduction in serum bilirubin concentration after 24 and 36 hours therapy was significantly greater in Group 1 (2.3 ± 1.7 vs 0.67 ± 0.27 and 4.5 ± 1.3 vs 3.2 ± 1.7 mg/dl). And the overall bilirubin decline rate (mg/dl/h) was significantly greater in Group 1 (0.15 ± 0.05 vs 0.09 ± 0.03 mg/dl/h). Three patients in Group 1 and 6 patients in Group 2 had exchange transfusion. Although it is not statistically significant, the lower rate of exchange transfusion in the double phototherapy is quite notable.

In this study we showed that double photherapy in the form of standart photherapy plus Bilibed photherapy provided more rapid and effective bilirubin reduction than standart phototherapy. As a result we believe that double phototherapy is effective and safe in the treatment of newborns with immune haemolytic hyperbilirubinemia.

Key words: immune haemolytic hyperbilirubinemia, double phototherapy

1. GİRİŞ VE AMAÇ :

İndirekt hiperbilirübineminin neden olduğu yenidoğan sarılığı sık görülen ve bilirübinin toksik etkileri nedeniyle önemli bir sorundur^{1,2}. Yenidoğan döneminde gerek fizyolojik gerekse patolojik nedenlerle artmış olan eritrosit yıkım hızına bağlı olarak yükselen serum bilirübin düzeyi, albüminin bağlanma kapasitesini aşarak kalıcı nörolojik hasara yol açabilmesi nedeniyle acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerektirir^{2,3,4,5}.

Yenidoğanın indirekt hiperbilirübinemisinde güncel tedavi yaklaşımı fototerapi olup, fototerapinin yeterli olmadığı durumlarda Amerikan Pediatri Akademisi'nin 1994'de önermiş olduğu kriterlere göre kan değişimi yapılmaktadır^{3,6,17}. Kan değişimi invazif bir girişim olup komplikasyon sıklığı yayınlarda %1-5'tir, yine kan değişiminin yol açtığı ölüm hızı ise %0.3'tür⁷. Ayrıca, kan değişimi sonrasında bilirübinin yeniden yükselmesi ve ikinci kez kan değişimi gereksiniminin ortaya çıkması olasılığı yüksektir^{2,3,6-8}. Oysa fototerapi, yan etkileri az, ucuz ve kolay uygulanabilir bir tedavi olup, serum bilirübin düzeyini dokulardaki dağılımına uygun olarak daha yavaş fakat daha dengeli olarak azalttığı için, bilirübinin yeniden yükselmesi olasılığı daha düşüktür. Bu nedenle, fototerapinin uygulama şekli, kullanılan ışığın kaynağı, dalga boyu, rengi, beslenmeyle ilişkisi, evde uygulanması, erken başlatılması ve etkinliğinin artırılması konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır^{1,2,5,6,9}.

Yenidoğan sarılığının immün nedenli olduğu hastalarda kalıcı nörolojik hasar olasılığı nonimmün sarılığı olanlara göre daha yüksek olduğundan kan değişimi sınırı daha düşük tutulmuştur^{5,4,17}. Bu nedenle fototerapinin etkinliğinin artırılması bu hasta grubu için özellikle önem kazanmaktadır.

Yayınlarda nonimmün hiperbilirübinemili yenidoğanlarda, ikili fototerapinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar olmasına rağmen, immün hemolitik hiperbilirübinemili yenidoğanlarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, immün hemolitik hiperbilirübinemili term yenidoğanlarda Bilibed ve standart fototerapiden oluşan ikili fototerapinin etkinliği, standart fototerapi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

Sarılık, yenidoğanlarda en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Sarılıklı yenidoğanların büyük bir kısmı tamamen sağlıklı olmasına karşın konjuge olmayan bilirübinin santral sinir sistemi toksisitesi nedeniyle sarılık, çocuk hekimlerinde endişe yaratmaktadır. Sarılığın safra yollarıyla ilişkisini ilk kez Galen tanımlamış, Stadler ise 1864'de safra yollarında bilirübini göstermiştir. Bilirübinin kimyasal yapısı, indirekt ve direkt reaksiyonların tanımı 1916'da Van den berg tarafından gerçekleştirilmiştir²².

Bilirubin hemoglobin, miyoglobin sitokrom, katalaz gibi hem içeren proteinlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan son üründür. Plazma bilirubin düzeyi karaciğerin temizleme kapasitesini aşarsa sarılık ortaya çıkar. Bilirübinin yapım hızı artığında, karaciğer tarafından alımı ya da konjugasyonu yetersiz kaldığında serum unkonjuge bilirubin düzeyi yükselir²³⁻²⁵. Yenidoğan sarılığını doğru değerlendirebilmek için bilirubin metabolizmasını, hepatobiliar, enzimatik ve hormonal yönleriyle iyi bilinmesi gerekir.

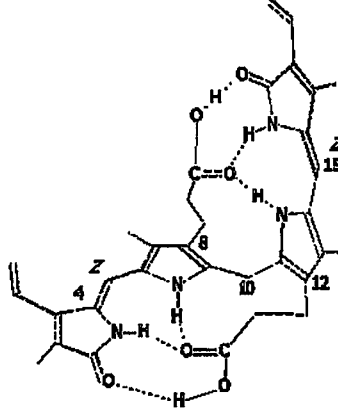
2.1. BİLİRÜBİN METABOLİZMASI

2.1.1. Bilirubin sentezi ve yapısı:

Büyük kısmı (%75'i) yaşlı eritrositlerin parçalanmasıyla oluşan, kalanı ise immatür eritrosit prekürsörleri sitokrom, miyoglobulin, peroksidaz ve katalaz gibi doku proteinlerinin yıkımıyla ortaya çıkan hem, bilirubin metabolizmasının ilk basamağını oluşturur. Bunlardan eski eritrositlerin parçalanmasıyla oluşana geç, ikinci yolla oluşana ise erken işaretli bilirubin denir. Eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial (RE) hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katalize edilir. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar^{22,26}.

Tetrapirel halkası içeren protoforfirin IXa yapısında olan bilirubin oldukça dengesiz bir moleküldür, farklı pH ve elektriksel yük etkisinde kaldığında değişik şekiller alabilir. Dengeli yapısı şekil 1'de görülmektedir. Bu özel yapı hidrojen bağlarıyla sağlanır. Hidrofilik polar COOH ve NH₂ grupları çok yakın olup ortamdaki polar gruplarla reaksiyona girmez. Bu nedenle bilirubin su ve mentolde çözülmez.

Molekölün ucundaki hidrokarbon grupları ise lipid ve kloroformda çözölmesinden sorumludur²⁷.



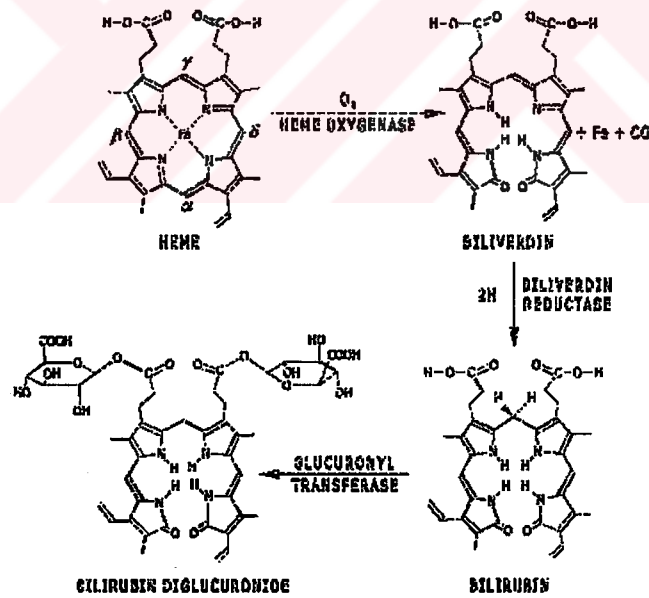
Şekil 1. Bilirübini moleköl yapısı

Protoporfirin IXa'ya demir eklenmesi sonucu oluşan hem, ortasında Fe bulunan bir siklik tetrapiröl halkası şeklindedir. İlk enzimatik basamakta, redükte nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat (NADPH) , sitokrom c redüktaz ve hem oksijenazdan oluşan mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiğı reaksiyonlar sonucunda hem, biliverdin IXa'ya dönüşür. Bu arada alfa meten bağı açılırken, demir ve karbonmonoksit (CO) açığa çıkar. Böylece siklik moleköl yapısı lineer tetrapiröl (biliverdin) halini alır (Şekil 2). Protoporfirin halkasının açılması yalnızca alfa meten karbonundan olmayıp, başta beta olmak üzere gama ve delta karbonlarından da oluşur. Ancak, bunların miktarı oldukça azdır^{26,28}.

Hemin bilirübine dönüşmesi sırasında serbest kalan demirin büyük kısmı demir bağlayıcı proteinlere (transferrin) bağlanırken, bir kısmı da yeniden hem sentezine girer. Oluşan CO, akciğerler tarafından değiştirilmeden atılır. Lipid peroksidasyonu sonucunda olduğu gibi bazı endojen olaylarla da CO oluşursa da bu miktar çok azdır. Bu nedenle CO atılımının ölçölmesi ile hem yıkımı, dolayısıyla da bilirubin sentez düzeyi ile ilgili doğru bilgi edinilebilir^{23,25,28}.

Mikrozomal hem oksijenaz aktivitesi, dalakta en fazla olmak üzere, karaciğer makrofajlarında (kupfer hücreleri), hepatositlerde, kemik iliğinde, proksimal renal

tübül hücrelerinde, makrofajlarda ve koroid pleksusta saptanmıştır. Bu enzim substrat varlığında indüklenmekte, bu da hemolitik hastalıklar veya internal kanamalardaki fazla miktarda hemoglobin yıkım ürününün katabolize edilmesinde bir adaptasyon sağlamaktadır. İkinci basamak bilirubinün düşürülmesidir. Memeli olmayan pek çok vertebralı hayvanda hem yıkımı biliverdinle sonuçlanır. Oluşan yeşil renkli, suda eriyebilen bu molekül konjuge edilmeden safrayla atılır. Memelilerde ise, santral methen bağının redüklenmesi sonucunda bilirubin IXa oluşur. Bu reaksiyonda, sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde, daha sıkı bir bağ olan santral methen bağına eklenen ikinci hidrojen, burayı daha kolay bükülebilen bir hale getirir. Molekülün ortasından katlanabilmesi bilirubin molekülünün suda eriyebilme özelliğine yol açar. Biliverdinin özellikle IXa izomerine afinitesi olan bu enzim, yüksek hem oksijenaz aktivitesi olan dokularda fazla miktarda olduğu için, biliverdin hemen bilirubine dönüştürülür ve serumda, safrada pek bulunmaz²³.



Şekil 2 : Bilirubinün sentezi

Biliverdinin toksik olmayan, suda çözünme özelliği nedeniyle özel bir taşıma sistemi gerektirmeden böbreklerden veya karaciğerden atılabilen bir madde olduğu halde, neden toksik ve suda erimeyen bir madde olan bilirubine dönüştürüldüğü

biyolojik bir problemdir. Bunun iki nedeni olabileceği düşünülmektedir. Birincisi, intrauterin dönemde yağda eriyebilen bilirübinin transplasental transportunun mümkün olabilmesidir. İkincisi de, eğer bilirübin oluşmadan, bütün biliverdin böbrekle atılacak olsaydı, bunun böbrek tübülleri ve toplayıcı kanallarda tıkanıklık yapması söz konusu olurdu. Bunlara ek olarak son zamanlarda, bilirübinin antioksidan etkisiyle, akciğerleri ve hatta intestinal dokuları oksijen radikallerinin hasarından koruduğu gösterilmiştir^{26,29}.

Bilirübin unkonjuge (indirekt), monoglukronid ve diglukuronid şeklinde konjuge (direkt) ve delta bilirübin olmak üzere dört yapıda bulunur. Delta bilirübin, bilirübinin albumine irriversibl kovalan bağlanan şeklidir ve yenidoğan sarılığında total bilirübinin %2' sinden azını oluşturur³⁰.

2.1.2. Bilirübinin taşınması:

Bilirübin konjuge olmadığında, suda erimediği için plazmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak olur. Bu molekül albümin ve alfa feto proteindir (AFP). Erişkinlerde çok az miktarda bulunan AFP'nin rolü kesin değilse de, yapısal ve antijenik olarak benzerliği yanında, üzerinde bilirübin molekülüne yüksek afinitesi olan bir bağlanma bölgesinin olması, bu molekülün albümine benzer bir taşıyıcı rolü olduğunu düşündürmektedir³¹. Unkonjuge bilirübini taşıyan asıl molekül albümindir. Bağlanma reverzibl olup, özellikle yüksek bağlanma afinitesi olan 240. lizin bölgesinden olur. Bu bölge hidrofobik olduğundan, hidrofilik anyonlar ve 6-10 arasındaki pH değişiklikleri buradan olan bağlanmayı etkilemez. Daha düşük afiniteli sekonder bağlanma noktalarında gerçekleşen bağlar kolayca ayrılabilirdiği için fonksiyon olarak anlamlı bir rolleri yoktur. Pratikte bir molekül albüminin bir molekül bilirübinle sıkı şekilde bağlandığı söylenebilir. Böylece bir gram albümin bu yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8.3 mg bilirübin bağlar. Serum albümin düzeyi 3.5 gr olan bir bebekte, sekonder bağlanma bölgelerinin de katılmasıyla, 58 mg bilirübin bağlanabilir^{25,31}. Hematin, safra asitleri, serbest yağ asitleri de albümine bu noktadan bağlanarak taşınırlar^{23,27}. Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest bilirübinin fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan beyin bariyeri, karaciğer sinüzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen bu fraksiyon kernikterus oluşmasından sorumlu olan formdur. Rutin ölçümlerde serbest bilirübini ölçebilecek elverişli bir yöntem henüz bulunamamıştır. Albüminle bağlanmayı etkileyen, pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ

asitleri, sulfonamidler, bazı antibiyotikler (penisilinler, oxacilin, sefalotin gibi) analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid), heparin gibi maddeler serbest bilirübini yükseltecekleri için kernikterus riskini artırır. Bu maddelerin albümin bağlanma afiniteleri bilirübinden çok daha az olduğundan, bilirübini albüminden ayıramazlar, ancak bağlanmak üzere açıkta bulunan bölgeleri kapatarak, serbest bilirübünün artmasına yol açarlar^{23,25,31}.

Son yıllarda albümine kovalent bağla çok sıkı bağlı olan bir başka bilirubin şekli olan delta bilirubin saptanmıştır. Sağlıklı kişilerde, fizyolojik veya hemolitik yenidoğan indirekt hiperbilirubinemilerinde pek bulunmayan bu form, hepatit ve kolestatik sarılıklarda rastlanmıştır. Konsantrasyonu hastalığın nedeninden çok, uzun süreli olmasıyla ilişkilidir. Serum albüminine sıkı bağlandığından, hücre membranlarını ve kan beyin bariyerini geçemez ve bu anlamda toksik değildir. Ancak albümin bağlanma bölgelerini bloke etmek suretiyle, unkonjuge bilirübünün serbest ve toksik biçiminin artmasına neden olur. Bu bilirübünün temizlenmesi uzun sürdüğünden, altta yatan hastalığın geçtiği hallerde bile sarılık devam edebilir³⁰.

2.1.3. Bilirübünün karaciğere alınması:

Hepatik sinüzoidlerde bulunan delikler bilirubin–albümin kompleksinin disse aralığına geçişine ve böylece hepatosit membranı ile temasına izin verir. Albüminden ayrılan unkonjuge bilirübünün, hepatosit içine alınışı enerji gerektirmeyen muhtemelen bir membran reseptörü sayesinde kolaylaştırılmış difüzyonla olur. Bilirübünün karaciğer hücrelerine transportunun iki yönlü olduğu gösterilmiştir. Normal şartlarda hücre içine alınan bilirübünün yaklaşık %40'ı değişikliğe uğramadan dolaşıma geri dönmektedir. Hepatosit içine alınan bilirubin sitozolik protein ligandine (Y proteini) bağlanır. Ligandinin bilirubin bağlama kapasitesi albüminden düşük olmakla birlikte, toplam bilirubin bağlama kapasitesi fazla olduğundan, hepatosit içine alınmada da etkisi olmaktadır. Gerek fonksiyon gerekse miktar olarak ligandinden daha az önemli olan bir diğer bağlayıcı protein de Z proteinidir.

Son yıllarda bilirübünün hücre içindeki sitozolik faz olmadan, direk membran-membran transferi ile endoplazmik retikulumu geçebildiği anlaşılmıştır. Hatta bu şekilde aktarılan bilirübünün miktarı daha az olmakla birlikte, glukronidasyon için ligandine bağlı bilirübünden daha etkili bir şekilde iletilebildiği saptanmıştır²⁸.

2.1.4. Konjugasyon:

Bilirubin IXa'nın safraya atılabilmesi için, önce konjuge edilerek suda çözünebilir hale getirilmesi gerekir. Bilirubinün konjugasyonu endoplazmik retikulumda uridin difosfat (UDP)-glukronil transferaz enziminin katalizörlüğü ile oluşur. Bu enzim özellikle karaciğer, daha az olarak da böbrek, mide, ince barsak, kolon ve deride bulunur. Bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda UDP-glukronik asitten (UDPGA) bilirübine glukronil asit transfer edilir ve bilirubin mono glukronid (BMG) yada diglukronid (BDG) yapısında safraya atılır. İnsanlarda safrada total bilirubinün yaklaşık % 80'i diglukronid yapıdadır. UDPGT'nin total konjugasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu nedenle enzim aktivitesi ancak %1'e indiği zaman unkonjuge bilirubin birikimi olur. Bu durumun klinik örnekleri Crigler-Najjar hastalığı ve yenidoğanlarda görülen sarılıklardır³³.

2.1.5. Bilir ekskresyon:

Konjuge bilirubin aktif taşıma ile safra yollarına atılır. Unkonjuge bilirubin ile BMG ve BDG' in hepatositlerden safra yollarına geçişi farklıdır. BMG ve BDG aynı yolu kullanarak, muhtemelen bir sitozolik protein yardımı ile direk olarak safra kanaliküllerine ulaşırlar. Unkonjuge bilirubin ise, endoplazmik retikülümde glukoronize olduktan sonra, mikrotübüler bir sistemden geçmektedir. Bu transport büyük olasılıkla safra asitleri ya da safra lipidleri ile kotransport şeklinde ve intrasellüler organellerden oluşturulan veziküller biçiminde olmaktadır^{22,28}.

Bilirubin safra formasyonuna katılmasa da ekskresyonu safra atılımı ile bağlantılıdır. Safra akım hızının düşmesi, bilirubin atılımını azaltır. Konjuge bilirubinün ekskresyonu, bilirubin metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağıdır. Klinikte, artmış bilirubin yapımı hallerinde (örneğin yenidoğanın hemolitik hastalığında) ekskresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle orta derecede direk bilirubin artışı (genellikle 2mg/dl yi geçmez) görülebilir.

2.1.6. Enterohepatik sirkülasyon:

Bilirubinün karaciğerden safra yoluyla intestinal lümene atılması, bilirubin metabolizmasının sonu değildir. Konjuge bilirubin stabil olmayan ester olarak, intestinal lümende kolayca unkonjuge şekle hidrolize olabilir. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileri dönemlerde bakterilerce

oluşturulan beta glukronidaz, enzimatik dekonjugasyona, yenidoğanın üst intestinal sistemindeki alkali pH da nonenzimatik hidrolize neden olur. Oluşan unkonjuge bilirubin muhtemelen pasif mekanizma ile geri emilir. Geri emilen bilirubin portal sirkülasyon ile tekrar karaciğere gelmektedir. Erişkinlerde pek önemli olmamakla birlikte bu resirkülasyon yenidoğanlarda zaten tam matür olmayan karaciğerin bilirubin yükünü artırmaktadır. İntestinal muhtevada fazla bilirubin olması, intestinal floranın tam oluşmayıp kolon bakterilerince bilirubinın ürobilinojene dönüşümünün yetersiz oluşu, fetal hayattta çok olan mukozal beta glukronidazın, yenidoğan döneminde de bir müddet aktivitesini sürdürmesi ve üst intestinal pH yüksekliği nedeniyle hidrolizin olması yenidoğanlarda enterohepatik sirkülasyonu artıran nedenlerdendir ^{23,24,28}.

Distal barsak kesimlerine gelen bilirubin, burada bir seri hidroksilasyon, redüksiyon işlemleri ile ürobilinoidlere dönüşür. Bu aşamada özellikle Clostridium perfiringens ve E. coli rol oynamaktadır. Ürobilinoidler, redükte oldukları düzeye göre ürobilin, ürobilinojen, sterkobilinojen ve sterkobilin olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda sterkobilin şeklindeki isimlendirme terkedilmiştir. Bunların da yaklaşık %20'si distal kolonda emilerek enterohepatik sirkülasyona girer. Böylece total hepatik bilirubin ekskresyonunun hemen hepsi fekal yolla atılırken, çok küçük bir miktar (0-4 mg/gün) idrarla ürobilinojen olarak atılır ²⁵.

2.2. FETAL BİLİRÜBİN METABOLİZMASI:

Fetal karaciğerin bilirubin metabolizma ve ekskresyon yapabilme kapasitesi mevcut olmakla birlikte, bu dönemde bilirubinın dolaşımdan uzaklaştırılması tümüyle plasenta ile olmaktadır. Sadece unkonjuge bilirubin plasentayı geçerek annenin sistemik dolaşımına katılır. Fetal kan bilirubin düzeyi 2.0 mg/dl'nin altındadır. Fetal bilirubin yapımının çok artığı Rh hemolitik hastalığı gibi hallerde bile, fetal bilirubin düzeyi 5mg/dl 'yi geçmez ve doğumda sarılık görülmez. Oysa kordun klemplenmesini takiben bilirubin yükselir ve sarılık ortaya çıkar. Bilirubin amniyotik sıvıda gebeliğin 12. haftasında ortaya çıkar ve genellikle 36-37. haftalarda kaybolur. Amnion sıvısındaki yüksek bilirubin düzeyi ağır hemolitik hastalık göstergesidir ^{34,35}.

2.3. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ:

Yenidoğan sarılığının derecesini etkileyen faktörler çok sayıda olup tablo I'de özetlenmiştir. Bu faktörlerden bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ortaya konmuş olup klinik önemi olmamakla birlikte, bazı faktörlerin serum bilirübin düzeyi üzerine önemli etkileri vardır.

2.3.1. Irk:

Japon, Çinli, Kızıldereli ve Yunanlılarda maksimum bilirübin düzeyinin diğer milletlere göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bu infantlardaki yüksek bilirübin düzeyinin asıl nedeninin artmış bilirübin yapımı olduğu düşünülmektedir^{36,37}.

2.3.2. Genetik ve maternal nedenler:

Bazı ailelerde fizyolojik sarılığın daha fazla olduğu bildirilmektedir. Bir önceki kardeşte hiperbilirubinemi öyküsü olması diğer bebeğin sarılık yönünden yakın izlenmesi gerektiğini gösterir^{23,38}. Gebelikte sigara içimi ile hiperbilirubinemi arasında ilişkiyi araştıran bazı çalışmalar, sigara içen annelerin çocuklarında hiperbilirubinemi riskinin içmeyenlere göre daha düşük olduğunu göstermiştir^{36,39}. Ancak bazı çalışmalarda aralarında fark olmadığı tespit edilmiştir⁴⁰. Bu farkın sigara içen annelerin bebeklerini emzirmeme eğiliminden de kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

İnsülin bağımlı diabetik annelerin makrozomik bebeklerinde sarılık riski kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin büyük oranda infanttaki makrozominin derecesiyle orantılı olan yüksek bilirübin yapımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ek olarak diabetik annelerin sütlerindeki β glukronidaz enzim aktivitesinin nondiabetik annelerden üç kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Annelerinde serum çinko düzeylerinde düşüklük olan yenidoğanlarda sarılık riski daha yüksek bulunmuştur. Çinko eksikliğinin eritrosit membranında defekte neden olarak hemolizi artırdığı sanılmaktadır³⁶.

2.3.3. Doğuma ait faktörler:

İndüksiyonla doğum sırasında anneye oksitosin verilmesinin hiperbilirubinemi riskini artırdığı gösterilmiştir. Ancak mekanizması ortaya konulamamıştır⁴³. Yine çok sayıdaki çalışmada bupivacainle yapılan epidural anestezinin neonatal sarılık riskini artırdığı gösterilmiştir. Normal spontan vajinal yolla doğanlarda sezeryan ile doğanlara

Tablo I : Yenidoğan sarılığının epidemiyolojisi:²⁵

<i>Etkileyen Faktörler</i>	<i>Artıran</i>	<i>Azaltan</i>
•İrk	-Doğu asyalı -Amerika yerlisi	-Zenci
•Genetik	-İlk çocukta sarılık öyküsü	
•Maternal	-İleri anne yaşı -Annede diyabet, hipertansiyon -Oral kontraseptif kullanımı -İlk trimester kanamaları -Çinko eksikliği	-Sigara
•Anneye verilen ilaçlar	-Oksitosin -Diazepam -Epidural anestezi -Prometazin	-Fenobarbital -Meperedin -Rezerpin -Aspirin -Kloral hidrat -Eroin -Fenitoin -Alkol
•Doğuma ait faktörler	-Erken membran rüptürü -Forseps veya vakum kullanımı -Kordun geç klemplenmesi -Makat gelişi	
•Bebeğe ait faktör	-Düşük doğum ağırlığı -Permatürelilik -Erkek cinsiyet -Mekonyum çıkartmada gecikme -Anne sütü ile beslenme	
•Bebeğe verilen ilaçlar	-Kloral hidrat	
•Diğer faktörler	-Rakım	

göre daha yüksek bilirubin düzeyleri tespit edilmiştir ⁴⁵. Yine forseps yada vakum uygulanmasının fototerapi ihtiyacında artışa neden olmadığı gösterilmiştir ²⁵.

2.3.4. Bebeğe ait faktörler :

Yüksek hemotokrit düzeyinin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu kabul edilmekle birlikte yapılan kontrollü çalışmalarda hiperviskozitesi nedeniyle parsiyel kan değişimi yapılan semptomatik yenidoğanlarla, yapılmayanlar arasında fototerapi gereksinimi açısından fark bulunamamıştır ^{50,51}. Bir çalışmada bebeğin başının plasentadüzeyinden 30 cm aşağıda tutulduğu pozisyonda, kord klemplenmesi geciken grupta 72. saatteki TSB 7.7 mg/dl iken, erken klemplenene grupta 3.2 mg/dl bulunmuştur ⁵². Yaklaşık 50 yıl önce Davidson ve arkadaşları⁵³ kord bilirubin düzeyinin sonraki bilirubin düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarda gerek hemolitik gerekse non hemolitik yenidoğanlarda bu sonuç doğrulanmıştır.

Doğum ağırlığı ve prematürelilik hiperbilirubinemi için kuvvetli risk teşkil eden faktörlerdir ^{24,36,40}. Otuz sekiz haftadan küçük sınırdaki prematürelere bile zamanında doğanlara göre belirgin ölçüde artmış hiperbilirubinemi riski taşır. Kırk haftalık doğanlarla kıyaslandığında 36-38 haftalık doğanlar 7-8 kez, 36 haftadan erken doğanlar ise 13 kez artmış ciddi hiperbilirubinemi riski taşırlar⁴⁶. Çalışmalar erkek infantlarda hiperbilirubinemi riskinin kızlardan yüksek olduğunu göstermiştir ^{47,48}.

2.3.5. Kalori alımı ve diyet tipi:

Gerek hayvan ve gerekse insan çalışmalarında düşük kalori alımı artmış bilirubin düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur. Doğum sonrası ilk günlerde görülen kilo kaybı ile serum bilirubin düzeyi arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Bunun nedeninin ise artmış enterohepatik sirkülasyon olduğu düşünülmektedir ^{47,48}.

Kazein hidrolize formülalarla beslenen yenidoğanlar 10-18. günlerde standart kazein veya whey formülalarla beslenenlere göre daha düşük bilirubin değerlerine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu durum kazein hidrolize formula alanlarda azalmış gaita sıklığı ve bunun enterohepatik sirkülasyona etkisiyle açıklanmaktadır ⁴⁹.

2.3.6. Anne sütü ve sarılık:

Son 25 yıldır yapılan çok sayıda çalışma, anne sütü alımı ile yenidoğan sarılığı arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu konuda yapılmış 12 çalışmanın

meta analiz sonuçları, anne sütü ile beslenenlerde formüla ile beslenenlere göre 12 mg/dl üzerinde bilirubin yüksekliği riski 3 kat, 15 mg/dl üzerinde bilirubin yüksekliği riski ise 6 kat arttığı şeklindedir⁵⁴. Tamamen veya kısmen anne sütü ile beslenen yenidoğanların %90'ı ilk iki haftada sarılık nedeniyle hastaneye tekrar başvurmuşlardır⁵⁵. Anne sütü sarılığı 2-4 gün gibi erken dönemde veya 4-7 gün gibi daha geç dönemde görülebilir ve 3-12 haftaya kadar uzayabilir. Pik değeri 10-30 mg/dl değerlerine ulaşabilir^{54,55,57}. Anne sütü sarılığının patogenezinde çeşitli mekanizmalar tartışılmıştır (Tablo II). Patogenezde rol oynayan en önemli mekanizmanın artmış intestinal geri emilim olduğu düşünülmektedir.

Tablo II : Anne sütü sarılığının etiyolojisinde rol oynayan mekanizmalar:³⁶

1. Bilirubin temizlenmesinde azalma

- Kalori azlığı
- Anne sütündeki inhibitör faktörler
 - pregnandiol
 - serbest yağ asitleri
 - diğer inhibitörler
 - genetik faktörler

2. Bilirubinın barsaktan emiliminde artma

- Mekonyum pasajında gecikme
- Ürobilinojen yapımında azalma
- Beta glukronidaz
- Safra asit anomalileri

2.3.7. Mekonyum pasajı:

Üç kiloluk bir bebeğin mekonyumunda 100-200 mg bilirubin olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktar günlük hem metabolizması sonucunda ortaya çıkan

bilirübünden yaklaşık 3-4 kat fazladır ve mekonyum pasajındaki gecikme bilirubin düzeylerinin yükselmesine neden olur. Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada erken mekonyum çıkarımının rektal stimülasyonla sağlandığı yenidoğanlarda serum bilirubin düzeylerinde rektal sitimulus yapılmayan kontrol grubuna göre 1mg/dl'lik düşüklük kaydedilmiştir ^{58,59}.

2.3.8. Yenidoğanın aldığı ilaçlar:

Pankuronyum ve kloralhidrat kullanımı artmış hiperbilirubinemi riski ile ilişkili bulunmuştur ²⁵.

2.3.9. Serbest radikal oluşumu:

Bilirubin vücutta antioksidan olarak görev yapmakta ve oksidatif membran hasarından korumaktadır. Dolaşım yetmezliği, sepsis, aspirasyon sendromu ve asfiksi gibi serbest radikallerin arttığı klinik durumlarda kontrol grubuna göre günlük bilirubin yükselmesinde belirgin düşüklük saptanmıştır ⁶⁰. Bu da bilirubin serbest radikal bağlayıcı fonksiyonunu desteklemektedir.

2.4. FİZYOLOJİK SARILIK:

Yenidoğanda sarılık, plazma bilirubin düzeyinin deri ve skleralarda gözle görülebilir sarı renge neden olacak kadar yükselmesidir. Bir çok bebekte sarılığın farkedilir hale gelmesi bilirubin düzeylerinin 5 mg/dl veya üzerine çıktığı durumlarda olur. Erişkinlerdeki normal bilirubin düzeyleri kriter alınacak olursa yenidoğan bebeklerin %97'sinin bilirubin değerleri normalden yüksektir²⁵. Ancak bunların 2/3'ünde ancak sarılık klinik olarak farkedilir. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır. Fizyolojik sarılık iki fazda gözlenir. Faz I ilk üç gün içinde pik değerine ulaşan beşinci güne kadar bilirubin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra bilirubin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönem faz II olarak adlandırılır. Faz I fazla miktarda olan bilirubin yapımının konjugasyon eksikliği ile birlikte olması nedeniyle görülür. Faz II fizyolojik sarılığın mekanizması daha az bilinmektedir. Ligandin eksikliğine bağlı olarak bilirubin karaciğere alınmasındaki gecikme ve enterohepatik sirkülasyondaki artışın faz II' den sorumlu olduğu düşünülmektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde faz I ve özellikle faz II, formüle ile beslenen gruba göre çok uzamaktadır. Düşük

doğum ağırlıklı bebeklerde daha yüksek değerlerde (10-15mg/dl civarına ulaşan) ve dört haftaya kadar uzayan hiperbilirubinemi görülmektedir ^{25,61}. Tablo III'de fizyolojik sarılığın tanı kriterleri özetlenmiştir.

Tablo III : Fizyolojik sarılık tanı kriterleri: ⁶¹

1. Sarılığın ilk 24 saatten sonra başlaması
2. Total bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'den fazla olmaması
3. Total bilirubin düzeyinin term bebeklerde 12-13 mg/dl'yi, prematüre bebeklerde 15 mg/dl'yi geçmemesi
4. Direkt bilirubin düzeyinin 1.5-2 mg/dl'yi geçmemesi
5. Sarılığın term bebekte bir haftadan, preterm bebeklerde iki haftadan uzun sürmemesi

2.4.1. Yenidoğanlarda sarılık görülmesinin fizyolojik nedenleri:

A.Karaciğer hücresinde artmış bilirubin yükü:

a. Bilirubin yapımında artma: Sağlıklı term bir yenidoğanda günde 8-10 mg/kg bilirubin yapılır¹. Bu oran yetişkindeki günlük bilirubin yapım hızının iki katından fazladır. Yenidoğan dolaşımındaki eritrosit volümünün fazla ve ortalama eritrosit yaşam süresinin kısa olması artmış bilirubin yapımının nedenidir.

b. Enterohepatik dolaşımda artma: Yenidoğanda barsakta daha az bakteri olması ve dekonjuge edici enzim olan beta glukronidaz enzim aktivitesinin fazla olması nedeniyle yenidoğanlarda erişkinlere göre daha fazla miktarda bilirubin enterohepatik dolaşımla geri emilmektedir. Çalışmalar bilirubinün enterohepatik dolaşımının fizyolojik sarılık patogeneğinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir ^{25,61,62}.

B. Bilirubinün barsaktan temizlenmesinde azalma:

a. Bilirubinün karaciğere alınmasında azlık: Karaciğerde bilirubin bağlayıcı protein olan ligandinin yenidoğanlarda miktarı azdır. Erişkin düzeyine yaşamın beşinci gününde ulaşmaktadır. Fenobarbital verilmesi ligandin miktarını artırmaktadır ²⁴.

b. Konjugasyonda yetersizlik: Yenidoğanlarda fizyolojik sarılığın en önemli nedenlerinden birinin konjugasyonda rol oynayan enzim olan UDPGT enzim aktivitesinin düşük olmasıdır. Yenidoğanlardaki doğumdan sonraki bilirubin yükselmesinin, konjugasyonu başlatmada etkili olduğu düşünülmektedir. Postnatal ilk günlerde UDPGT aktivitesinin erişkin düzeyinin %0.1'i kadar olduğu gösterilmiştir. Doğumdan sonra enzim aktivitesi giderek artar ve 6-14 haftada yetişkin düzeyine ulaşır ^{25,62}

c. Ekskresyonun azlığı: Yenidoğanda fizyolojik sarılıkta konjuge bilirubin düzeyinin yüksek olmaması yenidoğan karaciğerinin konjuge bilirubini ekskrete edebildiğini gösterir. Buna karşın karaciğerin ekskresyon kapasitesi yetişkine nazaran sınırlıdır ve konjuge bilirubin düzeyinin arttığı durumlarda (yenidoğanın hemolitik hastalığı gibi) serum konjuge bilirubin düzeylerinde yükselme olur.

2.5. YENİDOĞANDA PATOLOJİK SARILIK:

Yenidoğan patolojik indirekt hiperbilirubinemi nedenleri tablo IV 'de özetlenmiştir.

2.6. YENİDOĞANIN İZOİMMÜN HEMOLİTİK HASTALIĞI:

Yenidoğanda hemolitik hastalık anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmünizasyona neden olmasıyla ortaya çıkar. Fetal eritrosit antijenlerine karşın annede oluşan IgG yapısındaki antikorlar plasentadan geçerek eritrosit membranına bağlanır ve bu eritrositler doku makrofajları tarafından temizlenir. Hemoliz ekstrasvasküler sahada olur ve çok şiddetli hemoliz olan vakaların dışında plazmada serbest hemoglobin bulunmaz. Parçalanmanın ana yeri karaciğer ve dalaktır. Eritrosit antijenleri genetik olarak belirlenen glikoproteinlerdir. Kan grubu O olan bir kişide, antijenik yapısı anti-A ve anti-B olan antikorlar oluşur. Bunlara doğal antikorlar denir.

Doğal antikorların çoğu IgM yapısında antikorlar olduğundan plasentayı geçemezler. IgG yapısındaki antikorlar ise plasentayı geçerek hemolize neden olurlar. Yenidoğanlarda hemolitik hastalığa bağlı sarılığa tanı konulması acil tedavi yaklaşımı yapılması yönünden önemlidir ³³. Yaşamın ilk 24 saatinde sarılığı ortaya çıkan bir

bebekte anemi, retikülositoz, direkt coombs pozitifliği ve periferik yaymada hemoliz bulgularının saptanması hemolitik hastalığı düşündürmelidir ¹.

Tablo IV : Yenidoğanda patolojik indirekt hiperbilirübinemi nedenleri:²⁵

A. Bilirübin yapımında artma

- Kan grubu uyumsuzlukları (Rh, ABO,subgrup uyumsuzlukları
- Hemolitik anemiler
 - Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
 - Piruvat kinaz eksikliği
 - Alfa talasemi
 - Beta talasemi
 - Hereditör sferositoz
 - Hereditör eliptositoz
- Sepsis
- Hematom peteşi, pulmoner veya serebral kanamalar
- Polisitemi
 - Maternofetal yada fetofetal kan transfüzyonu
 - Kordun geç klemplenmesi
- Kan yutulması
- Bilirübinin enterohepatik sirkülasyonunda artma
 - Pilor stenozu
 - Barsak obstrüksiyonu, ileus
- Diabetik anne çocuğu

B. Bilirübinin temizlenmesinde azalma

- Crigler Najjar sendromu (tip I,II), Gilbert hastalığı
- Metabolik hastalıklar
 - Galaktozemi
 - Tirozinemi
 - Hipermetioninemi
- Hipotiroidi
- Hipopituitarizm
- Anne sütü sarılığı
- Prematürite

2.6.1. Rh uyuşmazlığı:

Rh immünizasyonunun olabilmesi için Rh(-) bir anne Rh(+) bir bebek taşımaktadır. Maternal immunizasyon için ise fetal eritrositlerin anne kanına geçmesi gerekmektedir. Rh antijenine karşı duyarlılık ile hemolitik hiperbilirubinemi arasındaki ilişki ilk olarak 1941'de Levin ⁶⁴ tarafından gösterilmiştir.

Rh sistemindeki antijenler üç yakın gen tarafından belirlenir. Antijenler C,c, D,d, E,e olarak isimlendirilirler. Hemolitik hastalığa neden olan Cw, Cx, Du gibi çeşitli varyantlar belirlenmiştir. Eritrosit üzerinde D antijeni varsa (homozigot D/D yada heterozigot D/d) Rh (+) olarak kabul edilir. D antijeni yüksek antijenik özelliğe sahiptir, fetal eritrosit membranında 11. haftadan itibaren belirmeye başlar. Anti D antikor 19S ve 7S yapısında olup 7S yapısında olanlar plasentayı geçerek fetusda hemolize neden olurlar. Anti D antikor ile kaplanan fetal eritrositler karaciğer ve dalakta parçalanırlar. Ancak bu vakalarda plazma hemoglobininde artış olması nedeniyle intravasküler hemoliz de olduğu düşünülmektedir ^{1,33,63,65}.

Hastalığın insidansı ırk gruplarına göre değişir. Beyazların %85'i, zencilerin %93'ü Rh pozitifdir. Bu nedenle beyaz ırkta Rh uyuşmazlığı zenci ırka göre üç kat siktir. Fetal hücreler gebeliğin herhangi bir döneminde anne dolaşımına geçebilir. Ancak en fazla geçiş doğum sırasında ya da amniosentez sırasındaki travma ile olur. Yaklaşık 0.05-0.1 ml kadar kan geçmesi anneyi sensitize etmek için yeterlidir ⁶⁶. Çocuk ve anne arasında ABO uyuşmazlığı olması fetal eritrositlerin yıkımına yol açacağından maternal sensitizasyon bunlarda daha az görülür. İlk gebelik sırasında anti D antikor oluşan annelerin genellikle Rh(+) annelerden doğdukları saptanmıştır. Bu annelerin fetus iken kendi annelerinden geçen Rh(+) eritrositlerle sensitize oldukları düşünülmektedir. Rh(-) annenin Rh(+) gebeliklerinin sayısı arttıkça annenin sensitizasyonu artmaktadır. Terapötik abortuslarda spontan abortuslara göre sensitizasyon oranı yüksektir ^{33,65,66}.

Hastalığın şiddeti klinik bulgu vermeyen minimal hemolizden, derin anemi, eritroblastozis ve hidrops fetalis tablosuna kadar değişkenlik göstermektedir. İntrauterin dönemde anemi, doğumdan sonra ise hiperbilirubinemi önemli sorundur. İntrauterin dönemde bebek, hemolize eritrosit yapımını artırarak yanıt verir. Bu nedenle periferik kan tablosunda çekirdekli eritrositler ve retikülosit düzeyinde yükselme görülür. Kemik iliği dışında aktif eritropoezis olur ve hepatosplenomegali görülür. Maternal antikor

titresi bebekteki hemolizin şiddeti hakkında her zaman güvenilir bilgi vermeyebilir. Ancak Rh(-) bir annede yüksek veya artan antikor titrelerinin olması belirgin bir hemotolojik hastalığın olduğunu gösterir.

Sarılık genellikle doğumda yoktur. Çoğunlukla ilk 24 saat içinde, özellikle de ilk 4-5 saat içinde belirli olur. Üçüncü veya dördüncü günde maksimum değere ulaşır ve daha sonra giderek düşer. Sarılığın ciddiyeti hemolizin ciddiyetini ve karaciğerin konjugasyon kapasitesini gösterir.

Rh uyuşmazlığı hemolitik hastalığında teşhis ve takipte hemotolojik bulgulardan anemi, retikülositoz ve eritroblastosis, metabolik bulgulardan hipoglisemi, serolojik bulgulardan antikor pozitifliği ve biyokimyasal bulgulardan yüksek bilirübin değerleri, amnion sıvısı değişiklikleri, ultrason bulguları dikkati çeken major bulgulardır. Hemoglobin seviyesi en doğru şekilde kordon venöz kanından ölçülür. Kapiller kandan ölçülen hemoglobin değerleri yüksek çıkmaktadır. Kordon kanından bakılan hemoglobin değeri 13 mg/dl'nin altında olduğunda anemi söz konusudur ⁶⁶. Hastalığın ciddiyetine paralel olarak anemi de artar. Buna rağmen ciddi sarılık olduğu hallerde, hemoglobin seviyesi normal olabilir. Bu bulgu kemik iliğinin iyi çalıştığını, yeterli sayıda eritrosit yapıldığını gösterir ³³. Hemolitik Rh uyuşmazlığı vakalarında retikülosit sayısı artar ve %6'nın üzerine çıkar. Hatta bu değer %30-40'lara varabilir. Normalde çekirdekli eritrositler periferde görülmezler. Hemolitik vakalarda 100 eritrosite karşın 10'dan fazla çekirdekli eritrosit mevcuttur. Periferik kan formülünde ayrıca polikromazi, anizositoz görülebilir. Ciddi hemolizli vakalarda trombositopeni de görülebilir. Artan eritropoetik aktivite nedeni ile fetal kemik iliğinin, karaciğer ve dalağın granülosit ve megakaryosit yapımını azalttığı ve sonuçta trombositopeni ve bazen lökopeniye neden olduğu ileri sürülmektedir ^{33,66}.

Rh uyuşmazlığı hemolitik hastalığı nedeniyle ölen bebeklerde pankreas adacıklarının hiperplazisi belirgin bir bulgudur. Kan değişimi öncesi ve sonrasında yaşayan bebeklerin 1/3'ünde hipoglisemi bildirilmiştir. Bu vakalarda plazma insülin seviyesi yüksektir, ancak hiperinsulinizmin mekanizması henüz açıklanamamıştır ³³.

Fetustaki antikorlar indirekt coombs testi ile serumda veya daha sıklıkla direkt coombs testi ile çocuğun eritrositlerinde gösterilebilmektedir. Direk coombs testi en erken altı haftalık fetusda pozitif olur. Rh(-) anneye, Rh (+) kan enjeksiyon yolu ile

veya fetustan plasenta yolu ile geçtiğinde annede antikor gelişir. Genellikle ilk hamilelikte Rh hemolitik hastalığı görülmez. Eğer görülürse geçirilmiş düşük veya yanlış kan transfüzyonu öyküsü sorulmalıdır. Rh (-) annede antikorlar ilk Rh (+) gebelikten 6-8 hafta sonra oluşur. Bu antikorlar Ig M'dir. Gebeliğin üçüncü trimestirinde rapel stimulus olarak fetus eritrositleri anneye geçtiğinde ikinci bir antikor yükselmesi olur. Bu durumda IgG sınıfı albumin veya indirek coombs testi ile gösterilebilen antikorlar yükselir. Eğer antikor yeterli miktarda ise plasentayı geçer ve çocukta hemolitik hastalık oluşur. Yapılan ilk testde antikor negatif ise 28. haftada, yine negatifse 34. haftada test tekrarlanır. Sonuç negatif çıkarsa tekrara gerek yoktur. Maternal indirek coombs testi ile antikor titresi 1:16, 1:32 gibi kritik seviyelere ulaştığı zaman amnion sıvısı incelemeleriyle hasta izlenir. Bir kez titrenin yükseldiği saptanmışsa, sonraki gebeliklerde anne sadece amniosentez ile izlenir.

Kordon kanından bilirubin değerleri hastalığın ciddiyeti ve mortalitesi ile yakından ilgilidir. 4mg/dl'nin üzerindeki değerler nadir olup , ciddi hastalığa işaret ederler. Bilirubin değerinin artması hem eritrosit yıkımının ciddiyetini, hem karaciğer enzim sisteminin olgunluk derecesini, hem de ekskresyon yeteneğini gösterir. Ciddi hastalıklı çocuklarda bilirubin seviyeleri üçüncü günde maksimuma ulaşır ve 40-50 mg/dl civarında değerlere ulaşabilir. 20 mg/dl'nin üzerindeki seviyelerde kernikterus riski artmaktadır ^{33,66}.

ABO uyumsuzluğu bulunmayan ve Rh (+) gebeliği olan Rh(-) kadınların yaklaşık %16'sı anti D antikorları geliştirir. Bu kadınların pek çoğunda doğumu takiben ilk üç gün içinde anti D gamaglobulin verilmesiyle sensitizasyonun engellenebileceği bilinmektedir. Ancak anti D gamaglobulin tedavisi verilenlerin %1 kadarında sensitizasyon oluşmaktadır. Tedaviye rağmen sensitizasyon olanların bir kısmında doğumda fazla miktarda fetal plasental kanama olduğu ve verilen anti D miktarının yeterli olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle doğum sonrası annenin masif transplasental kanama yönünden araştırılması ve kanama varsa verilecek anti D dozunun artırılması gerekir. Fetustan anneye kan geçişinin doğumdan önce gerçekleşmesi doğum sonrası verilen tedavinin etkisiz olmasının bir başka nedenidir. Rh (-) kadınların %1-2'sinde genellikle 28'ci haftadan sonra antepartum immünizasyon olmaktadır. Bu nedenle Rh (-) annelere gebeliğin 28'ci haftasında anti D immünglobulin yapılması önerilmektedir.

2.6.2. ABO hemolitik hastalığı:

Anti A ve anti B antikorları IgA, IgM ve IgG yapısındadırlar. A ve B grubunda olanlarda doğal olarak gelişen anti A ve anti B antikorlar çoğunlukla IgM yapısında, O grubunda olanlarda ise çoğunlukla IgG yapısındadır. Bu nedenle ABO hemolitik hastalığı olan bebeklerin annelerinin hemen tamamı O grubundandır.

Genetik olarak A ve/veya B antijeni taşımayanlar, kendilerinde bulunmayan antijenlere karşı yaşamın erken döneminde anti A ve anti B antikorları yaparlar. İmmün yanıt bakteri yada yiyeceklerde bulunan A ve B maddelerine karşı gelişir. O grubundaki insanlarda hem anti A hem de anti B antikorları vardır. Bazı annelerde düşük düzeyde anti A ve anti B antikorları bulunurken, diğerlerinde daha yüksek titrede antikor vardır. Bunun nedeni bilinmemektedir^{66,67}.

ABO hemolitik hastalığında spesifik tanı koydurucu bir test yoktur. Laboratuvar bulgusu olarak pozitif direkt antiglobulin testi ile eritrosit sensitizasyonunun gösterilmesi her zaman ABO hemolitik hastalığının varlığını göstermez. Sarılığın ilk 24 saat içinde ortaya çıkması, anne serumunda yüksek titrede IgG yapısında anti A/B antikor varlığının gösterilmesi, periferik yaymada sferositlerin görülmesi tanıda önemlidir. Hafif yada orta şiddette aneminin varlığı, hafif retikülositoz ve normoblastemi tanıyı destekler. Vakaların ancak % 33'ünde coombs testi pozitifliği saptanabilir⁶⁷. Klinik olarak hiçbir bulgu saptanmayan bebekler olduğu gibi hidrops fetalisli bebekler de bildirilmiştir⁶⁸.

Klinik olarak belirgin hemolitik hastalık bulguları göstermeyen bebeklerde ABO uyuşmazlığı olmayan bebeklere göre hiperbilirubinemi insidansı, maksimum bilirubin değeri ve retikülosit sayısı daha yüksek, hemoglobin değeri daha düşük bulunmuştur. Bu bebeklerde takipte uzamış anemi saptanmıştır. Bu durum ABO uyuşmazlıklarında belirgin hemolitik hastalık bulguları görülme de eritrosit yıkımının olduğunu göstermektedir. ABO uyuşmazlığı olmasına rağmen hemolitik hastalık bulgusu göstermeyen bebeklere kendi kan grubundan erişkin eritrosit verildiğinde, hızla hemoliz gelişmesi ve ağır transfüzyon reaksiyonlarının görülmesi, dolaşımda anneden geçen antikorların bulunduğunu gösterir⁶⁸.

Annede özgül anti-A ve anti-B antikorlarının gösterilmesi için bir çok test bulunmuş, fakat rutin olarak kullanılabilecek duyarlı bir test geliştirilememiştir. En basit

test anne serumundaki IgM yapısındaki antikorları inaktive edici ajan kullanarak elimine etmek, daha sonra anti IgG serum kullanarak indirekt antiglobulin metoduyla anti-A ve anti-B titrelerini saptamaktır (indirekt coombs testi). Ancak indirekt coombs testi ile hemolitik hastalığın şiddeti ve direkt antiglobulin (direkt coombs) testi pozitifliği arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur⁶⁷⁻⁶⁹.

Bebekte anneden geçen antikorların gösterilmesi için yaygın olarak direkt coombs testi kullanılmaktadır. Kantitatif antikor tayini teknik olarak oldukça güçtür ve bu konuda oldukça sınırlı sayıda yayın vardır. Radyoaktif iyot (I^{125}) ile işaretli IgG antiglobulinleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, belirgin ABO hemolitik hastalığı olan 15 hastanın 10'unda eritrosit üzerindeki antikor miktarının 220 molekül / eritrosit (=0.6 mg/ml eritrosit) altında olduğu saptanmıştır. Bu miktarın, testin sensitivitesi için sınır değeri olduğu dikkate alınırsa orta şiddetteki ABO hemolitik hastalığında direkt coombs testinin negatif sonuç vermesi şaşırtıcı olmamalıdır⁶⁹.

ABO hemolitik hastalığında, direkt coombs testi sonuçlarının invitro eritrosit üzerine bağlanan antikor miktarını yeterince yansıtmadığı ileri sürülmektedir. Test uygulanırken yapılan yıkama sırasında antikorların bir kısmı bağlandıkları yerden kopabilirler. Romans ve arkadaşları⁷⁰ IgG yapısındaki anti A ve anti B antikorlarının antiglobulin testinde gösterilebilmeleri için bu antikorların eritrositlere her iki birleşme noktasından bağlanmaları gerektiğini saptamıştır. Yenidoğan eritrositlerindeki A ve B antijenik bölgelerinin seyrek yerleşimli olması anti-A ve anti-B antikorlarının bivalent bağlanmalarını kısıtlamaktadır.

ABO hemolitik hastalığında, C₃d antikorları ile yapılan bir çalışmada bebek eritrositeri üzerinde komplemanın gösterilememesi ve benzer bir bulgu olarak kompleman düzeyinde azalma saptanamaması, komplemanın hemolizde rol oynamadığının göstergesidir⁷¹. Bu sonuç yenidoğan eritrositlerindeki zayıf A ve B antijenitesi kadar, yenidoğan serumundaki kompleman düzeyinin düşük olmasına da bağlanmaktadır. Antijen- antikor komplekslerinin eritrosit üzerindeki seyrek dağılımı da kompleman aktivasyonunu önler.

ABO hemolitik hastalığı olan yenidoğanlarda eritrosit üzerine az sayıda antikorun bağlanması ve komplemanın aktive olmaması nedeniyle damar içi hemoliz görülmez. Hemoliz retiküloendotelial organlarda gelişir, ağır vakalarda dalaktaki hemolize bağlı

olarak splenomegali saptanabilir. Erişkinlerde ise sistemik dolaşımda IgG yanısıra IgA ve IgM yapısında anti-A ve / veya anti-B antikorların varlığı ve komplemanın aktivasyonu nedeniyle damar içi yıkım daha fazladır.

ABO hemolitik hastalığının en önemli bulgularından biri sferositozdur. Sferositozun patogenezi bilinmemektedir. Normal eritrosit yüzeyindeki IgG antikorlar retiküloendotelyal hücreler tarafından tutulurken hücre membranının bir bölümünün kaybedildiği, azalan membran /hücre hacmi nedeniyle hücrenin sferosit şeklini aldığı sanılmaktadır³³.

2.6.3. Subgrup Uygunsuzluğu:

Annedeki özel antikorların plasental transferi sonucu infantın eritrosit ömrünün kısaldığı özel bir durumdur. Vakaların çoğu anti-c, anti-E veya anti- Kell'e bağlıdır. Diğer antijenler çok daha az sıklıkla görülmektedir. Bir çalışmada gebe kadınlarda %0.08 oranında subgrup antikorları saptandığı gösterilmiştir⁶⁵. Klinik tablo hafif anemiden şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişebilir. Subgrup uyuşmazlıklarına bağlı intrauterin hidrops vakaları tanımlanmıştır. Bu hastaların tanı ve tedavisi Rh hemolitik hastalığına benzerdir³³.

2.7. İNDİREKT HİPERBİLİRÜBİNEMİ VE NÖROTOKSİSİTE:

İlk olarak 1875' de Orth ciddi sarılığı olan bir yenidoğanın otopsisinde beyinde bilirubin pigmenti varlığını göstermiştir. Bazal ganglia ve diğer beyin nükleuslarında görülen sarı renk değişikliği nedeniyle bu durum kernikterus olarak isimlendirilmiştir. Nöronal hasarın sıklıkla görüldüğü bölgeler bazal ganglia, beyin sapı, okülomotor nükleus, beyin sapı işitme yolları ve kohlear nükleustur.

Esas olarak beyne geçen ve toksik etki gösteren serbest bilirübindir. İntakt bir kan beyin bariyerini sadece serbest bilirubin geçebilir. Bu nedenle total serum bilirubininden çok serbest bilirubin konsantrasyonu toksisiteyi belirlemekte önemlidir. Serbest bilirubin düzeyi, ortamda bulunan albumin, albümine bağlanmak için bilirubinle yarışan moleküller ve albüminin bağlama kapasitesine bağlıdır. Plazma pH' sı bilirubinün çözünürlüğünü belirleyici faktörlerden biri olup pH düştükçe çözünürlüğü azalmaktadır. Prematüre bebeklerde albüminin bilirubini bağlama kapasitesi zamanında doğmuş bebeklere göre daha azdır. Serbest yağ asitleri de albümine bağlanmak için

bilirubinle yarışmaktadır. Bilirubinle en çok kompetisyona giren ilaçlar ise azlosilin, karbenisilin, seftriakson, metranidazol, moksolaktam, sülfometaksozol, tikarsilin ve aminofilindir ²⁵.

İndirekt bilirubin artışıyla ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulgular bilirubin ensefalopatisi olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak bu vakalarda letarji, beslenme bozukluğu, hipertoni, opistotonus, tiz sesle ağlama ve/veya konvülsiyon görülür. Athetozis sıklıkla 18. aydan sonra ortaya çıkar, ancak görülmesi 8-9 yaşlarına dek gecikebilir. Athetozis ciddi ise istemli kas hareketlerini önler. Kernikteruslu infantlarda değişik derecelerde işitme problemleri görülür, ayrıca yukarı bakış kısıtlılığı ve diğer bakış anormallikleri de siktir.

Kernikterus ilk önce izoimmünizasyonu olan bebeklerde gösterilmiş ve bilirubin düzeyinin 20 mg/dl'nin üstüne çıkması sonucunda kernikterusa bağlı mortalitenin artmasıyla, bu değer kan değişimi için sınır kabul edilmiştir. Daha sonraları kernikterusun izoimmünizasyonu olmayan, zamanında doğmuş bebeklerde de bildirilmesi ile 20 mg/dl değeri bu bebekler için de kan değişimi sınırı olarak kabul edilmiştir. Fakat günümüzde sağlıklı zamanında doğan bebekler için bilirubin hangi değerden sonra kalıcı toksik etkiler bırakacağı tartışmalıdır. Son yayınlarda kan değişim sınırının bu bebeklerde 25-29 mg/dl ' ye çıkarılabileceği belirtilmektedir ^{72,73,74}.

Bir çok çalışmada bilirubin ensefalopatisinin yenidoğan döneminde belirtisiz olduğu bildirilmektedir. Aylar yada yıllar sonra nörolojik, psikolojik yada entelektüel değişiklikler ortaya çıkabilir, bu vakalar "subtle tip " olarak tanımlanır ⁷².

İndirekt hiperbilirubineminin neden olduğu bu ağır klinik tablonun önlenmesi, toksik etki sınırına yaklaşan bilirubin düzeyinin düşürülmesi ile mümkündür. Bu amaçla kullanılan başlıca tedavi yöntemleri fototerapi, kan değişimi ve medikal tedavidir.

2.8. İNDİREKT HİPERBİLİRÜBINEMİDE TEDAVİ:

Hiperbilirubinemi tedavisinde amaç bilirubin nörötoksisite riskini ortadan kaldırmaktır. Hiperbilirubinemi tedavisinde dört yöntem vardır:

1. Koruyucu önlemler
2. Farmakolojik tedavi

3. Fototerapi

4. Kan değişimi

2.8.1. Koruyucu önlemler:

Yenidoğanın erken ve sık beslenmesi intestinal motilitenin artmasına, normal intestinal bakteriyal floranın oluşmasına ve enterohepatik dolaşımın azalmasına katkıda bulunur. Nötral çevre ısısının sağlanarak hipotermiinin önlenmesi, bilirübinin albumine bağlanması engelleyen serbest yağ asitlerinin miktarını azaltır. Doğum ve travay esnasında travmadan kaçınılması hematoma ve ona bağlı hemoglobin yıkım riskini azaltır. Rh(+) bebek doğuran Rh(-) anneye Rh immunoglobulin uygulanması da koruyucu bir tedavi yöntemidir²⁵.

2.8.2. Farmakolojik ajanlar:

a. Hepatik glukronil transferaz enzimini indükleyenler:

Fenobarbital: Fenobarbital yenidoğan bebeklerde hiperbilirübinemisinin profilaksisi veya tedavisi amacıyla verilebildiği gibi, antenatal olarak doğuracağı bebekte hiperbilirübinemisinin sorun olacağı bilinen annelere de verilebilir. Anneye verilen fenobarbitalin fetusun karaciğeri üzerine etkili olduğu ve doğan bebeklerin kord kanında konjuge bilirübin düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Doğumdan önce 10-14 gün 60-100 mg fenobarbital alan annelerin bebeklerinde yaşamın dördüncü gününde bakılan serum bilirübin düzeyinin yaklaşık olarak %50 oranında azaldığı belirlenmiştir. Ancak özellikle prematürelde annenin kullandığı fenobarbitalin bazen aşırı sedasyon yapabildiği görüldüğünden, antenatal fenobarbital verilmesi yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır. Fenobarbital daha çok doğumdan sonra yenidoğanda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda yaşamın 4-5. günlerinden başlanarak oral veya intramuskuler olarak günde 5-10 mg/kg verilen fenobarbitalin hemoliz ve diğer nedenlere bağlı hiperbilirübinemiye, dolayısıyla da kan değişimi gereksinimini belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Ancak fototerapiye ek olarak verilen fenobarbitalin bilirübin eliminasyonunu daha fazla artırmadığı bilinmektedir^{75,76}.

Nikotinamid: Kuvvetli bir santral sinir sistemi stimülatörü olarak kullanılan dietilnikotinamid, glukronil transferaz enzimini de stimüle etmektedir. Nikotinamid tek başına kullanıldığında hiperbilirübinemi tedavisinde fazla etkili olmamakla birlikte

fenobarbitalle birlikte kullanımında bu ilacın etkisini artırdığını gösteren çalışmalar vardır⁷⁵.

Klofibrat: Hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılan bu ilaç özellikle Fransa'da fototerapi ile birlikte hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılmaktadır. Şilofibrat glukronil transferaz enzim aktivitesini ve Z-transport proteinini artırarak etkili olmaktadır⁷⁵.

b. Bilirubin enterohepatik dolaşımını artıranlar: Barsaktaki bilirubini bağlayarak etki eden bu ilaçlar tek başlarına hiperbilirubinemi tedavisinde etkili olamazlar da fototerapi ile birlikte kullanıldıklarında fototerapinin süresini kısaltmaktadırlar. Bu amaçla kullanılan ilaçlar, aktif kömür, agar ve kolestiramindir²⁵.

c. Vücutta bilirubin oluşumunu azaltanlar: Bilirubin oluşumunda hem'in hem oksijenaz enzimi ile biliverdine çevrilmesi önemli bir basamaktır. Hem analogları olan çeşitli yapay metalloporfirinler (kalay- protoporfirin ve çinko protoporfirin gibi) hem oksijenaz enzimine hemden daha kuvvetli bağlanarak onu kompetitif olarak inhibe ettiklerinden hem yıkımı, dolayısıyla bilirubin oluşumu azalır. En çok uygulama alanı bulan kalay protoporfirin olmuştur^{75,76}.

2.8.3. Fototerapi:

Cremer ve arkadaşları 1917 yılında kan değişiminden önce aldıkları kan örneğini, güneş ışığı alan bir pencerenin yanına bıraktıklarında bilirubin düzeyinin önemli ölçüde azalmış olduğunu görünce, ışığın bilirubin üzerinde etkili olabileceği ve bunun da tedavide kullanılabileceği düşüncesi ortaya atıldı. İzleyen yıllarda fototerapinin etkinliği ve toksisitesi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış, bu çalışmalarda elde edilen olumlu sonuçlar, yenidoğan sarılıklarında fototerapinin yaygın kullanımını sağlamıştır. Kan değişimi sınırına ulaşmamış hiperbilirubinemi tedavisi için yıllardır fototerapi kullanılmaktadır.

Fototerapi hiperbilirubinemi tedavisinde ve kan değişimini önlemek amacıyla profilaktik olarak kullanılır. Fototerapi profilaksi amacıyla küçük prematüre bebeklerde kullanılır. Bu bebeklerde eşlik eden hipoksi, asidoz, sepsis gibi hastalıklar nedeniyle, düşük serum bilirubin düzeylerinde kernikterus riskinin fazla olmasının yanı sıra kan değişiminin morbidite ve mortalitesinin yüksek olması profilaktik fototerapi uygulanımını gündeme getirmiştir. Bazı merkezlerde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde "hastanın serum bilirubin düzeylerine bakılmaksızın" yaşamın birinci günü

başlanıp, en az dört beş gün süreyle profilaktik fototerapi uygulanmaktadır⁹. Bazı merkezlerde ise fototerapiye serum bilirübin düzeyi kan değişimi düzeyinin yarısına ulaşınca başlanmaktadır. Her iki yaklaşımın etkinliği açısından aralarında fark bulunmamakla birlikte profilaktik uygulama yapılanlarda fototerapi süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Zamanında doğan bebeklerde de fototerapinin erken başlanmasının bilirübinin düşüşüne fazla etkisi olmadığı gösterilmiştir^{5,9,10}.

2.8.3.1. Fototerapinin etki mekanizması:

Deri, deri altı dokular ve yüzeysel kapillerlerdeki bilirübin fototerapi ışınlarını absorbe edince 5 milisaniye içinde birbirinden bağımsız üç kimyasal reaksiyonla (geometrik izomerizasyon, yapısal izomerizasyon ve fotooksidasyon) suda çözünebilen ürünler ortaya çıkar.

Bu reaksiyonların arasında en hızlı ve en fazla olanı geometrik izomerizasyondur¹¹. Normalde konjuge olmamış bilirübin 4Z,15Z yapısında olup suda çözünmez. Işığı absorbe eden bilirübinin üç adet -E- izomeri oluşur. En fazla ortaya çıkan izomer 4Z,15E izomeridir. Bu isomerler suda çözündüklerinden konjugasyona gerek kalmadan atılırlar.

Bilirübinin E isomerleri dengeli yapıda olmadıklarından, in vitro ortamda karanlıkta kendiliğinden doğal olarak oluşan 4Z,15Z izomere çevrilirler. Aynı durum safra asitlerinin etkisi ile barsaklarda da olur. Barsakta bu bilirübinin bir kısmı ürobilinojene çevrilirken, bir kısmı geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Fototerapi kesildikten sonra görülen serum bilirübin düzeyindeki yükselmenin (rebound) nedenlerinden biri budur. Diğer neden ise plazmada azalan bilirübin yerine dokulardaki bilirübinin denge kurmak üzere plazmaya geçmesidir^{5,7,9}.

Bilirübinin yapısal izomerizasyonu ile lumirübin oluşur. Bu olay geometrik izomerizasyondan farklı olarak hem daha yavaştır, hem de irriversibldir. Lumirübinin serumdan temizlenmesi 4Z,15E isomerinden çok daha hızlı olur. Lumirübinin serumdaki yarı ömrü 2 saat iken 4Z, 25E isomerinin yarı ömrü 15 saattir. Bu nedenle geometrik izomerizasyon en fazla meydana gelen fotokimyasal reaksiyon olmasına rağmen fototerapi ile serum bilirübin düzeyinde asıl azalmayı sağlayan lumirübin oluşumudur²⁵.

Fototerapiye bağlı oluşan üçüncü reaksiyon, foto-oksidasyon yani bilirübin oksidasyon ürünlerinin (biliverdin, dipiroller ve monopiroller) oluşmasıdır. Bu ürünler suda çözünürler ve idrarla atılırlar, ancak bu reaksiyon çok yavaştır ve bilirübinin vücuttan atılımına önemli bir etkisi yoktur⁷⁷.

2.8.3.2. Fototerapinin etkinliği:

Fototerapinin etkinliğini belirleyen faktörler tablo V 'de özetlenmiştir.

Tablo V: Fototerapinin etkinliğini belirleyen faktörler²⁵:

- Bebeğin gestasyonel yaşı
- Bebeğin postnatal yaşı
- Doğum ağırlığı
- Sarılığın nedeni
- Tedavi başlangıcındaki bilirübin düzeyi
- Işığın dozu ve spektrumu

Fototerapide tedaviye en iyi cevap bilirübinin absorbsiyon spektrumuna benzer spektrumda ışıık kullanıldığında elde edilir. Albümine bağlı bilirübin 460 nm, serbest bilirübin 440 nm dalga boyunda en çok absorbsiyon gösterir. Bu nedenle fototerapide en etkili ışıık dalga boyu 450-460 nm olan mavi ışııktır^{1,5,8,9,12,13,14}. Yeşil ışıığın fototerapi özelliği mavi ışıığa göre daha azsa da dalga boyu daha büyük olduğundan (525 nm) deriden geçişi daha iyidir. Yapılan çalışmaların bazılarında yeşil ışıığın da tedavide mavi ışıık kadar etkin olduğü gösterilmiştir, fakat bu konudaki yaygın görüş mavi ışıığın daha etkin olduğü şeklindedir¹²⁻¹⁴. Fototerapide geniş spektrumlu beyaz ışıığın (550-660 nm) ve tungusten-halojen lambaların etkisinin daha az olması beklenir. Bilirübinin E-izomerlerinin oluşumunda en çok mavi, en az yeşil ve orta derecede beyaz ışıık etkili olursa da lumirübin oluşumu açısından mavi ışııkla, yeşil ve beyaz ışııklar arasında fark yoktur^{11,78}.

Bugüne kadar mavi ışıkla yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar alınmasının bir nedeni de kullanılan mavi ışığın farklı dalga boylarında olmasıdır. Klinik uygulamada standart mavi floresan lambaların, dar spektrumlu (süper) mavi lambalar olmadığı unutulmamalıdır. Mavi lambaların her yerde ve ucuz fiyatla teminleri güçtür. Ayrıca uygun dozda kullanıldığında beyaz ışığın da etkinliği oldukça iyidir. Ancak bir normal bir mavi lamba olacak şekilde yerleştirilmiş sekiz adet, dördü normal, dördü mavi floresan ampülün kullanılmasının da iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir^{9,12}. Bebekten 50 cm uzakta tutulan sekiz floresan lambalı standart fototerapi aletiyle $5\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'lık bir aydınlatma gücü sağlanırken, dört beyaz, dört mavi lamba kullanılarak bu aydınlatma yaklaşık $11\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'ye çıkmaktadır.

Fototerapide bebeğin ışık kaynağına uzaklığı da önemlidir. Işık kaynağı uzaklaştıkça bebekte sağlanan aydınlanma, uzaklığın karesi ölçüsünde azalır. Fototerapi için istenilen deri aydınlanması lambaların deriden 30-40 cm kadar uzakta tutulmaları ile sağlanır. Bu uzaklıkta 1 cm değişmesi aydınlanmayı %3 oranında azaltır^{2,9}.

Yapılan çalışmalarda fototerapinin etkinliğini belirlemede doz-cevap ilişkisi ortaya konmuştur^{2,9,10,14,18,19}. Işık dozu artırıldıkça başlangıç bilirubin düzeyleriyle korele olarak tedaviye yanıt da artmaktadır. Doz artımına bağlı etkinlik artışı belirli bir saturasyon noktasına ulaşınca kadar devam eder. Bu saturasyon noktasına ulaşmak için infanta hem alttan hem üstten mavi ışıkla fototerapi uygulandığı fototerapi sistemleri geliştirilmiştir. Saturasyon dozunda mavi ışık kullanılarak 24 saatte bilirubin düzeyinde % 50'lik bir düşüş sağlandığı bildirilmiştir. Tan ve arkadaşlarının¹⁰ yaptığı bir çalışmada saturasyon dozu $40\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak belirlenmiştir. Işık dozu yalnızca ışığın gücüne bağlı olmayıp aynı zamanda ışığa maruz kalan yüzey alanına da bağlıdır. Bir çalışmada ışığın gücü yarıya indirilip, ışığa maruz kalan vücut yüzeyi iki katına çıkarıldığında etkinliğin değişmediğini göstermişlerdir⁷⁸. Yine bebeğin sırtının ve göğsünün birlikte aydınlatılmasını sağlayan cihazlarla serum bilirubin düzeyinde daha hızlı düşüş sağlandığı gösterilmiştir^{16,18,19,20}.

Fototerapinin etkinliği ayrıca başlangıç anındaki serum bilirubin düzeyine de bağlıdır. Başlangıç bilirubin düzeyi ne kadar yüksekse tedaviye yanıt da o kadar fazla olmaktadır. Fototerapinin bilirubini düşürücü etkisi serum bilirubin düzeyi 5.9 mg/dl 'ye düşünceye dek devam etmektedir^{2,5}.

Bebeğin ağırlığı ve gestasyonel yaşı da tedavi etkinliğini belirlemede önemlidir. Genel kural olarak prematürelilik arttıkça ve vücut ağırlığı düştükçe fototerapinin etkinliği artmaktadır. Ancak büyük prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fototerapinin etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir²⁵. Bu durum bu bebeklerdeki yüksek hemotokrit düzeyine bağlı artmış bilirubin yapımı ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde cilt muturasyonunun fazla, büyük prematürelere ise cilt altı yağ dokusunun kalın olması ile açıklanmaktadır.

Hiperbilirubinemi nedeni de serum bilirubin yükselme hızını belirleyerek fototerapinin etkinliğini belirlemede önemli bir faktördür. Fototerapi ile oluşan suda çözünür izomerlerin safra ile atılımı (%70-80), idrarla atılımından (%20-30) daha fazladır. Bu nedenle hepatosellüler hastalıkta ve safra yollarının atrezisinde fototerapinin etkinliği azalır.

Genel görüş ciddi hemoliz varlığında tedavide fototerapinin yeterli olmadığı şeklindedir^{3,4,25}. Ancak bir çalışmada ciddi hemolitik hiperbilirubinemi varlığında gün ışığı yerine saturasyon dozundaki mavi ışık fototerapilesinin kullanılmasının tedavide yeterli olabileceği gösterilmiştir⁴. Hemoliz varlığında düşük bilirubin düzeylerinde fototerapi başlandığından, tedaviye rağmen bilirubin yükselmeye devam eder ve serum bilirubin düzeyi 17.6 mg/dl gibi ciddi düzeylere ulaştığında, saturasyon dozunda uygulanan fototerapinin maksimum etkinliği ortaya çıkar, bilirubin yükselmesi durur ve bir süre sonra düşüş başlar³³.

2.8.3.3. Fototerapinin yan etkileri⁹:

Retinal hasar: Hayvan deneylerinde uzun süre parlak ışık altında kalanlarda rod ve koni hücre sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle fototerapi uygulanan bebeklerin gözleri örtülerek retinanın zedelenmesi önlenmelidir.

DNA kırıkları: İnvitro çalışmalarda fototerapinin deride DNA tamir mekanizmasını bozduğu gösterilmişse de fototerapi alan bebeklerin uzun süreli izleminde olumsuz bir etki saptanmamıştır.

Sıvı kaybı : Fototerapi sırasında deriden farkedilmeyen su kaybı artar. Bunun yanı sıra fototerapi barsaktan geçiş zamanını kısaltmakta, dışkılama sayısında artma olmakta, bebek sulu, hafif yeşil renkte dışkı yapabilmektedir. Bu durum barsak lümenindeki bilirubin ve foto yıkım ürünlerinin barsak epitelindeki elektrolit pompaları üzerindeki

etkisine bağlanmaktadır. Fototerapi sırasındaki dışkı yumuşamasının sekretuar nitelikte olduğu düşünülmektedir. Fototerapiye bağlı gerek deriden ve gerekse de barsaklardan su kaybı arttığından bebeğin günlük su gereksiniminin arttığı unutulmamalıdır

Döküntü: Fototerapi alan bebeklerde deride geçici eritematöz döküntüler olabilir.

Deride renk değişikliği: Ultraviyole ve 300-600 nm dalga boyundaki görünebilir ışınlar melanositleri uyarak melanin pigmenti yapımına neden olurlar. Fototerapi ünitelerindeki pleksiglas koruyucu 300 nm ye kadar olan ultraviyole ışınlarının geçişini engeller, daha uzun dalga boyundaki ışınlar pleksiglası geçebilir ve periferik kan dolaşımını artırarak hiperemiye yol açabilirler.

Bronz bebek sendromu: Fototerapi alan bebeklerde çok nadir olarak ortaya çıkabilen bu klinik tabloda, fototerapi başladıktan birkaç saat içinde serumda, idrarda ve deride kahverengi –siyah renk değişikliği görülür. Konjuge hiperbilirubinemi, safra asitlerinde retansiyon ve obstruktif tipte karaciğer hastalığı bulguları vardır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte temeldeki karaciğer hastalığı nedeniyle bilirubinün fotoizomerlerinin veya safra pigmentlerinin yıkım ürünlerinin vücuttan yeterince atılamamış olmasına bağlı olduğu sanılmaktadır. Bu bebeklerin derilerindeki renk değişikliği birkaç aya kadar sürebilse de herhangi bir komplikasyon oluşturmadan kendiliğinden düzelir. Bronz bebek sendromunu önlemek için belirgin konjuge hiperbilirubinemisi olan bebeklerde fototerapinin kesilmesi önerilmektedir.

Tek başına mavi ışık kullanılan fototerapi sırasında bebekte siyazonun gözlenmesi zorlaşmaktadır. Ayrıca mavi ışık servis personelinde bulantı, baş dönmesi, geçici bulanık görme gibi olumsuz etkilere neden olabilmektedir^{9,13,14}. Yeşil ışık ise deride eritem ve takiben koyulaşmaya yol açabilmektedir.

Fototerapi alan bebeklerin uzun süreli izleminde, fototerapinin bebeklerin büyümesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Endokrin ve cinsel fonksiyonlar üzerine de yan etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Deride şiddetli büllöz lezyonlara, hemolize ve ölüme neden olabildiğinden fototerapi konjenital eritropoietik porfirili bebeklerde kontrendikedir²⁵.

2.8.3.4. Fototerapi çeşitleri:

a. Konvansiyonel fototerapi lambaları: Konvansiyonel olarak üstten kullanılan lambalar çeşitli sayıda floresan lambadan oluşan üniteler veya tungsten-halojen lamba

içeren projektörler olmak üzere iki tiptir. Floresan lambalar emisyon spektrumuna göre geniş spektrumlu (beyaz, mavi, mor) veya dar spektrumlu (özel mavi, yeşil) olabilir. Konvansiyonel lambalar radyan ısıtıcılara veya küvözlere monte edilerek kullanılırlar. Normal fototerapi sistemlerinde lambalar yenidoğana 30-50 cm olacak şekilde yerleştirilir^{1,2,9}.

b. Yeni fototerapi sistemleri : Üstten fototerapi uygulaması bazı zorlukları da beraberinde getirir. Gözlerin fototerapi ışığından korunması için kullanılan göz bandları, yenidoğanın gözlerinden aşağıya kayıp solunum yolunu tıkayabilir. Ayrıca bu göz bandları gözleri irrite edebilir, anne bebek ilişkisini ve yenidoğanın sirkadyan ritmini bozabilir. Üstten fototerapi esnasında yenidoğanın ısı dengesinin sağlanması ve takibi de sorun olabilmektedir. Mavi ışık içeren lambalar, siyanoz gibi renk değişikliklerinin gözlenmesini zorlaştırabilir ve üniteye çalışan personelde bulantı, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi rahatsızlıklara yol açabilir. Konvansiyonel sistemlerin bu dezavantajları, etkili ancak daha kullanışlı sistemlere ihtiyaç doğurmuştur^{4,12-14}.

Fototerapi karyolaları : Işıklandırma ünitesinin (mavi ışık) bir karyolanın içine yatak yerine yerleştirildiği bu sistemde bebek, ışık kaynağı üzerinde ışık geçirgen özellikli bir battaniye içinde tedavi edilir. Işık kaynağı sadece gövdenin bir yönü ve ekstremitelere etki ettiği için göz bandı kullanılmasına gerek kalmaz. Yenidoğan ünitesi dışında ve evde fototerapiye imkan sağladığı için anne bebek iletişiminin devamına katkıda bulunur. Işık kaynağının bebeğin altında kaldığı bu sistemde mavi ışığın bebeğin takip edilmesini zorlaştırıcı ve bu üniteye personeli rahatsız edici etkisi de ortadan kaldırılmış olur^{1,9}.

Fiberoptik fototerapi sistemleri: Tungsten-halojen bir lambadan gelen terapötik ışık fiberoptik bir kablo içinden geçerek, plastik bir minderin içindeki fiberler tarafından yansıtılır. Bebek minder üzerinde yatarken bebeğe alttan fototerapi uygulanır. Bu fototerapi tedavisi esnasında göz bandı kullanımına gerek kalmaz ve bebeğin ısı dengesinin sağlanması daha kolaydır^{14,16}.

2.8.4. Kan değişimi:

İlk kan değişimi 1925 yılında Hard tarafından eritroblastozisli hastanın tedavisi için sagittal sinus kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 1951 yılında Diamond ve arkadaşları tek bir polietilen sonda ile umbilikal veni kullanarak bugünkü kan değişim tekniğini

geliştirmiş ve bu teknik yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kan değişiminde amaç serumdaki toksik bilirübini uzaklaştırmak, anneden geçen IgG tipi antikorların bebek eritrositlerini yıkması nedeniyle yükselen bilirubin düzeylerini düşürmek, dolaşımda bulunan duyarlı eritrositleri uzaklaştırarak aşırı bilirubin oluşumunun devam etmesini önlemek ve hemolizin yol açtığı anemiyi düzeltmektir^{6,8}. Eritrosit süspansiyonu, tam kan yada albümin ve tam kan birlikte kullanılarak yapılabilir. Ağır anemi ile doğan hidrops fetalisli hastalara acil koşullarda 20-40 ml/kg eritrosit süspansiyonu ile kan değişimi yapılmalıdır.

Hiperbilirubinemi nedeniyle yapılan kan değişiminde tam kan kullanılır. Kan elemanlarının canlı ve fonksiyone bir şekilde saklanması ve pıhtılaşmayı önlemek için antikoagülanlar kullanılır. Sitrat-fosfat-dekstroz (CPD) veya heparinize kan kullanımının ayrı ayrı yarar ve zararları vardır. Amerikan Birliği Kan Bankası Pediatrik Hemotoloji Komitesi sitrat-fosfat-dekstroz-adenin (CPDA-1)'li kanları neonatal transfüzyon için önermektedir³³. Bekletilen kanlarda 7. günden sonra potasyum miktarı belirgin şekilde artar. İdeal olarak 4. günden daha eski kan kullanılmamalıdır. Ayrıca CPDA-1'li kanların pH'sı, asit sitrat dekstrozlu (ACD) kanlara göre daha yüksek olmasına rağmen her ikisinde de pH normal vücut pH'sından düşüktür. Bu nedenle bebek asidoz açısından kan değişimi sırasında monitorize edilmelidir. Kan değişiminde CPD'li kan kullanımına bağlı asidoz sonrasında sitratın metabolize olmasına bağlı alkaloz görülebilir. pH değişikliği özellikle prematürelde önem taşır. Ayrıca böyle kanlar dekstroz içerdiği için kan değişimi sırasında hiperglisemi görülür, daha sonra insülin salınımı uyarılır ve işlem sonrasında rebound hipoglisemi ortaya çıkar. Sitrat kalsiyumla birleşerek serum iyonize kalsiyum düzeyinin düşmesine neden olabilir. Bu nedenle her 100 ml kan değişimde 1 ml % 10 kalsiyum glukonat infuzyonu önerilir.

Kullanılan donör kanı miktarına bağlı olarak değiştirilen bebek kanı miktarı da değişmektedir. Yenidoğan bebeklerin kan hacmi 80-85 ml/kg dır . Donör kan miktarı için bebek kan hacmi birim olarak kullanılır (80 ml/kg = 1 hacim). Kan değişiminde tek hacim kan kullanıldığında %70 , iki hacim kan kullanıldığında %90 oranında bebek kanı değiştirildiği gösterilmiştir. Tercih edilen iki hacim kan değişimidir ^{4,5,33}.

Kan değişimi sırasında bebek ABO ve Rh grubuna uygun , anne ve bebekle uygun cross-match gösteren kanlar kullanılmalıdır. Rh uygunsuzluğunda Rh(-), ABO uygunsuzluğunda O grubu kan kullanılmalıdır.. Kan değişimi sırasında her defada alınıp

verilen kan miktarı 3-5 ml/kg (en az 5ml, en çok 20 ml) kadardır. Ancak bu miktar bebeğin durumuna göre ayarlanmalıdır. Zamanında doğan bebekler bir defada 20 ml kan alınmasını tolere edebilir iken küçük prematürelerden yalnız 5-7 ml kan alınabilir. Her kan alıp verme süresi 3-5 dk olmalıdır (1 dk alma , 3dk verme). Toplam süre, iki hacim değiştirmede 45-60 dk olmalıdır ⁸. Hızlı kan değişimi bebekte ağır hemodinamik ve kafa içi basınç değişikliklerine neden olabilmektedir. Tablo VI'da sağlıklı term bebeklerde, fototerapi ve kan değişimi sınırları verilmiştir. Gestasyonel yaş ve sağlık durumlarına göre hiperbilirubinemiye yaklaşım tablo VII'de özetlenmiştir.

Kan değişimi sırasında bir taraftan plazmadaki bilirubin alınırken diğer taraftan dokulardaki bilirubin plazmaya geçecektir. Bu nedenle işlem sonunda bebeğe ait eritrositlerin %13'ü dolaşımda kalırken, bilirubin değeri başlangıç değerinin ancak %45'ine kadar iner. Kan değişimini takiben ilk 30-60 dk içinde dokulardaki bilirubin dolaşıma geçmesi ile tekrar bilirubin yükselmeye başlar. Bu rebound bilirubin yükselmesi tekrarlayan kan değişimine neden olabilir³³. Kan değişiminden sonra vital bulgular yakından izlenmeli ve 4. saatte hemoglobin, hematokrit ve bilirubin düzeyine bakılmalıdır.

2.8.4.1. Kan değişimi komplikasyonları

Kan değişimine bağlı mortalite ve morbidite oranları merkezlere göre farklılık göstermekle birlikte oldukça yüksektir. Mortalite oranları kan değişimi yapılan bebek sayısına göre %0.2-7.6 arasında değişmektedir⁷. Düşük doğum ağırlığı, asfiksi, solunum güçlüğü, sepsis, metabolik bozukluk gibi ek sorunları olan bebeklerde mortalite ve morbidite insidansı artmaktadır. Kan değişimi sırasında görülebilen komplikasyonlar tablo VIII' de özetlenmiştir

Tablo VI: Sağlıklı term yenidoğanlarda hiperbilirubinemiye yaklaşım¹⁵:

Total Serum Bilirubin Düzeyi (mg/dl)				
Yaş (saat)	FT** Düşün	FT	Kan Değişimi	Kan Değişimi+FT
< 24*				
25-48	≥12	≥15	≥20	≥25
49-72	≥15	≥18	≥25	≥30
>72	≥17	≥ 20	≥25	≥30

*Hayatın ilk gününde sarılık ortaya çıkarsa patolojik sarılık nedenleri araştırılmalıdır.

**FT : Fototerapi

Tablo VII: Gestasyonel yaş ve sağlık durumuna göre hiperbilirubinemiye Yaklaşım⁷⁹

Total Serum Bilirubin Düzeyi (mg/dl)				
	Sağlıklı Bebek		Hasta Bebek	
	FT	Kan Değişimi	FT	Kan Değişimi
Preterm(< 37 hafta)				
<1500 g	5-8	13-16	4-7	10-14
1500-2000 g	8-12	16-18	7-10	14-16
2000-2500 g	12-15	18-20	10-12	16-18
Term (>37 hafta)				
>2500	15-18	20-25	12-15	18-20

Tablo VIII : Kan değişimi komplikasyonları⁷

1.Kardiovasküler Sistem

- Bradikardi (<100 /dk
- Taşıkardi (>200 /dk)
- Ventriküler fibrilasyon
- Kardiyak arrest
- Hipervolemi
- Miyokard infarktüsü

2.Solunum sistemi

- Takipne
- Siyanoz
- Solunum arresti

3.Hematolojik sistem

- Anemi
- Koagülopati

4.Metabolik problemler

- Hiperpotasemi
- Hipernatremi
- Hiperglisemi
- Rebound hipoglisemi
- Hipokalsemi
- Asidoz
- Alkaloz
- Hipomagnezemi

5.Gastrointestinal sistem

- Kusma, aspirasyon
- Nekrozitan enterokolit
- Portal ven trombozu.
- Portal hipertansiyon
- Hepatik nekroz

6.Santral sinir sistemi

- Kafa içi basınç değişikliği
- Küçük prematürelde kafa içine kanama

7. Enfeksiyon

- Bakteriyemi
- Sepsis
- Hepatit
- AIDS
- CMV
- Sıtma

8. Diğer

- Umbilikal katetere bağlı
hemoperitonium
- Organ laserasyonu
- Tromboemboli
- Hava embolisi
- Graft versus host
hastalığı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2001 ile Mart 2002 tarihleri arasında hemolitik hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılarak tedavi edilen, yatış esnasında kan değişimi sınırına ulaşmamış 40 term yenidoğanla yapıldı. Hemolitik hiperbilirubinemi tanısı, Rh ve ABO uyumsuzluğu olan indirekt hiperbilirubinemili hastada direkt coombs testinin pozitif ve retikülositin %6' nın üzerinde olması olarak kabul edildi³³.

Çalışmaya, gebelik yaşları 38-42 hafta, vücut ağırlıkları 2500-4000 gram, postnatal yaşları 0-3 gün, bilirubin düzeyleri 12-20 mg/dl, direkt coombs testi pozitif, retikülosit değerleri %6'nın üzerinde olan yenidoğanlar alındı. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, konjenital anomalisi, metabolik hastalığı, enfeksiyon bulgusu olan ve direkt bilirubin düzeyi 2mg/dl' nin üzerinde bulunan yenidoğanlar çalışmaya alınmadı.

Tüm olgularda tedavi öncesinde hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit ve retikülosit sayımı, periferik yayma, kan grubu, Rh, direkt coombs, total ve direkt bilirubin, total protein ve albumin, tiroid hormonları, G6PD, ALT, AST değerleri bakıldı.

Hastalar hastaneye yatış sırasına göre iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan 40 hastadan ikili fototerapi alan 20 yenidoğan " Grup 1", standart fototerapi alan 20 yenidoğan ise " Grup 2 " olarak adlandırıldı. Standart fototerapi, dört adet 20w ışık gücüne sahip mavi ve dört adet 20w ışık gücüne sahip beyaz ışık olmak üzere toplam sekiz adet flöresan lamba (Philips F20 T12/BB) içeren Air-Shields marka fototerapi cihazı ile, yenidoğanın sırt derisine 30 cm uzaklıkta olacak şekilde, üstten uygulandı. İkili fototerapi ise, alttan bir adet 25w ışık gücüne sahip 425-475 nm dalga boyunda mavi ışık flöresan lamba, alüminyum yansıtıcı ve poliüretan yalıtıcı içeren BiliBed marka (Medela Ag Medical Technology, Switzerland) fototerapi karyolası ve üstten standart fototerapi ile verildi. Total bilirubin düzeyi 12 mg/dl' nin üzerine çıkınca fototerapi başlandı⁷⁹. Her iki gruba fototerapi beslenmeleri dışında kesintisiz olarak, göz bandı ve bebek bezi dışında çıplak olarak uygulandı. Her iki gruba da total bilirubin düzeyleri 11mg/dl' nin altına düşene kadar fototerapi uygulandı^{2,4,17}.

Fototerapi süresince bebeğin bulunduğu mesafedeki aydınlatma gücü (irradiations) Hill-room air-shields marka fotometre cihazı ile ölçüldü. Aydınlatma gücü ölçümü periyodik aralıklarla tekrarlandı ve belirgin azalma (%80'nin altına inmesi) görüldüğünde lambalar yenileri ile değiştirildi.

Fototerapinin yeterli olmadığı, bilirubin yükseliş hızı 0.5 mg/dl/saati geçen ve/veya total serum bilirubin değeri 20 mg/dl'nin üzerine çıkan hastalara kan değişimi uygulandı^{76,80}.

Fototerapi esnasında bebeğin aldığı sıvı ve kalori miktarının bilirubin azalma hızına etki edebileceği göz önüne alınarak tüm olgulara benzer şekilde, 120 kcal/kg/gün ve 120-160 cc/kg/gün sıvı sağlayacak şekilde formüle, 3'er saat ara ile her beslenme 15 dakika olacak şekilde biberonla verildi⁴⁹.

Tedavi süresince yenidoğanlar kalp hızı, vücut ısısı, cilt rengi, allerjik reaksiyonlar yönünden izlendi. Gastrointestinal sistem fonksiyonlarında değişiklik, aktivite ve davranış değişiklikleri kaydedildi.

Tedaviye başlandıktan sonra 12 saat aralıklarla alınan venöz kan örneklerinde serum bilirubin düzeyine bakıldı. Kan alınırken fototerapi lambaları kapatıldı ve bu süre 5 dakikayı geçmedi. Total ve direkt bilirubin değerleri Jendrassik yöntemi ile Hitachi 911 ve 917 otoanalizatörü ile ölçüldü. Hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit sayımları otomatik kan sayım cihazı (Pentra 60) ile yapıldı. Direkt coombs testi microtyping gel diffusion yöntemi (DiaMed AG Morat, Switzerland) ile belirlendi. Retikülosit değerleri otomatik olarak Coulter STKS cihazı ile belirlendi.

Fototerapinin etkinliğini belirleyen kriterler olarak, fototerapi süresi, 24 saatlik ve 36 saatlik tedavi sonrasında bilirubinde ortalama azalma (mg/dl ve % olarak), toplam tedavi süresindeki bilirubindeki azalma hızı (mg/dl/saat ve % saat olarak) ve kan değişimi gereken hasta sayısı alındı^{12-14,16,18-20}. Yirmi dördüncü saatte bazı hastalarda bilirubinin düşmediği hatta arttığı için 36. saatteki ortalama bilirubin azalma hızına da bakıldı. Kan değişimi uygulanan hastaların 24 ve 36. saat bilirubin düzeyleri değerlendirilmeye alınmadı.

Grup 1 ve Grup 2' deki hastaların ölçümle elde edilen verilerinin Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılıma uyduğu bulundu. ($p>0.05$). Verilerin değerlendirilmesinde student t, Fisher-exact ve chi-square testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Grup 1' deki hastaların 10'u (%50) erkek, 10'u (%50) kızdı. Başvuru esnasında ortalama gestasyonel yaşı 38.2 ± 1.0 (37-40) hafta, ortalama ağırlığı 3384 ± 484 (2600-4100) gram, ortalama başvuru yaşı 34.6 ± 8.9 (22-50) saat idi. Hastalardan 12'si (%60) normal spontan vajinal yol ile 8'i (%40) sezeryan ile doğmuştu. Hastaların beslenme öyküsünde, 15'inde (%75) anne sütü, 2'sinde (%10) formüla, 3'ünde (%15) anne sütü ve formüla olduğu saptandı. Hastaların 13'ünde (%65) ABO uygunsuzluğu, 4'ünde (%20) Rh uygunsuzluğu, ve 3'ünde (%15) ABO ve Rh uygunsuzluğu birlikte tespit edildi. Hastalardan hiçbirinde G6PD enzim eksikliği görülmedi.

Grup 2'deki hastaların 11'i (%55) erkek, 9'u (%45) kızdı. Başvuru esnasında hastaların ortalama gestasyonel yaşı 37.7 ± 0.9 (37-40) hafta, ortalama ağırlığı 3308 ± 430 (2560-4000) gram, ortalama başvuru yaşı 31.8 ± 11 (14-40) saat idi. Hastalardan 11'i (%55) normal spontan vajinal yol ile, 9'u (%45) sezeryan ile doğmuştu. Hastaların beslenme öyküsünde 16'sında (%80) anne sütü, 2'sinde (%10) formüla, 2'sinde (%10) anne sütü ve formüla olduğu saptandı. Hastaların 12'sinde (%60) ABO uygunsuzluğu, 5'inde (%25) Rh uygunsuzluğu, ve 3'ünde (%15) ABO ve Rh uygunsuzluğu birlikte tespit edildi. Hastalardan hiçbirinde G6PD enzim eksikliği görülmedi.

Her iki gruptaki yenidoğanların demografik özellikleri Tablo IX 'da gösterildi. İki grup arasında erkek/kız oranı, gestasyonel yaş, ağırlık, yaş ve beslenme şekli yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p > 0.05$).

Tablo IX : Grup 1 ve 2'deki hastaların demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
Erkek/kız oranı	10/10	11/9	>0.05
Gestasyon yaşı(hafta)			
Ortalama±SD*	38.2± 1.0	37.7± 0.9	>0.05
En düşük-en yüksek	(37-40)	(37-40)	
Başvuru yaşı (saat)			
Ortalama±SD	34.6±8.9	31.8±11	>0.05
En düşük-en yüksek	(20-50)	(14-56)	
Başvuru ağırlığı (gram)			
Ortalama±SD	3384± 484	3308± 430	>0.05
En düşük-en yüksek	(2600-4100)	(2560-4000)	
Beslenme şekli			
Anne sütü n(%)	15 (%75)	16 (%80)	>0.05
Formüle n(%)	2 (%10)	2 (%10)	
Anne sütü+formüle n(%)	3 (%15)	2 (%10)	

*SD: Standart deviasyon

Tedavi öncesi laboratuvar bulguları: Grup 1 ve 2 arasında tedavi öncesinde bakılan hemoglobin, hematokrit, total bilirubin, direkt bilirubin, retikülosit ve albumin değerleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. ($p>0.05$). (Tablo X). Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde karaciğer enzim yüksekliği ve hipotiroidi bulguları yoktu.

Tablo X : Grup 1 ve 2'nin tedavi öncesi labarotuvlar değeri:

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
Hemoglobin (g/dl)			
Ortalama±SD	14.4±1.5	14.9±1.8	>0.05
En düşük-en yüksek	(12.1-18.2)	(10.9-18.7)	
Hemotokrit (%)			
Ortalama±SD	42.9±6.7	45.6±7.0	>0.05
En düşük-en yüksek	(32.9-58.3)	(31.3-60.0)	
Total bilirubin (mg/dl)			
Ortalama±SD	17.1±1.5	16.9±2.4	>0.05
En düşük-en yüksek	(14.2-19.8)	(12.5-20.0)	
Direkt bilirubin (mg/dl)			
Ortalama±SD	0.6±0.2	0.7±0.2	>0.05
En düşük-en yüksek	(0.2-1.2)	(0.3-1.2)	
Retikülosit(%)			
Ortalama±SD	15.8±3.5	16.2±3.3	>0.05
En düşük-en yüksek	(9.0-22.0)	(10.0-22.0)	
Albumin (g/dl)			
Ortalama±SD	3.2±0.2	3.1±0.2	>0.05
En düşük-en yüksek	(2.8-3.7)	(2.6-3.6)	

Fototerapi süresince bebeğin bulunduğu mesafeden ölçülen ortalama aydınlatma gücü (irradiation) Grup 1'de 20.0±0.2 (19.3-20.3) $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, Grup 2'de 9.2±0.2 (8.9-9.6) $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ idi.

Grup 1 ve Grup 2' nin ortalama fototerapi süresi, 24 ve 36. saatlerdeki bilirubin düzeyindeki azalma, toplam azalma hızı ve kan değişim oranları Tablo XI' de verildi.

Tablo XI :Grup 1 ve 2'nin ortalama fototerapi süresi, 24 ve 36. saatlerdeki bilirubin düzeyindeki azalma, toplam azalma hızı ve kan değişim oranları açısından karşılaştırılması

		Grup 1 n=20	Grup 2 n=20	p
Fototerapi süresi	saat	51.8±14.1	86.0± 7.2	<0.001
24 saatlik tedavi sonunda bilirübinde azalma	mg/dl	2.3± 1.7	0.67 ±0.27	<0.001
	%	15.1± 7.2	2.7± 1.3	<0.001
36 saatlik tedavi sonunda bilirübinde azalma	mg/dl	4.5± 1.3	3.2 ±1.7	<0.001
	%	25.6± 6.0	18.1± 8.4	<0.001
Toplam düşme hızı	mg/dl/saat	0.15±0.05	0.09±0.03	<0.001
	%/saat	0.90±0.16	0.49±0.1	<0.001
Kan değişimi yapılan hasta	sayı	3	6	>0.05
	%	15	30	>0.05

Grup 1' de ortalama fototerapi süresi 51.8± 14.1 (36-84) saat, Grup 2'de 86.0±7.2 (72-98) saat idi. Grup 1'de ortalama fototerapi süresi Grup 2' ye göre anlamlı olarak kısa bulundu. (p<0.001). Hastaların fototerapi ilr elde dilen ortalama serum bilirubin değerleri karşılaştırıldığında, ikili fototerapi verilen Grup 1'de bilirubin düzeyinde daha hızlı bir azalma tespit edildi. (Şekil 3), (Tablo XI).

Yirmidört saatlik tedavi sonrasındaki bilirubin düzeyindeki azalma, Grup 1'de (2.3±1.7 mg/dl ve %15.1±7.2) Grup 2'ye göre (0.67±0.27 ve %2.7±1.3) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu. (p<0.001). Otuzaltı saatlik tedavi sonrasında bilirubin düzeyindeki azalma Grup 1'de (4.5±1.3 mg/dl ve %25.6±6.0) Grup 2'ye göre (3.2±1.7 ve %18.1±8.4) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu. (p<0.001) Grup 1'de bilirubindeki toplam düşme hızı (0.15±0.05 mg/dl/saat ve

%0.9±0.12 /saat) Grup 2'ye göre (0.09±0.03mg/dl/saat ve %0.49±0.1 /saat) anlamlı olarak yüksek bulundu.

Grup 1'de 3 (%15), Grup 2'de 6 (%30) hastaya kan değişimi uygulandı. Kan değişimi gerektiren hasta sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$). (Tablo XI). Grup 1 ve Grup 2'deki kan değişimi yapılan hastaların laboratuvar değerleri Tablo XII'de özetlenmiştir. Bu hastalara kan değişimi yapıldığı için 24 ve 36 saatlik tedavi sonrasındaki bilirübindeki azalma ve toplam bilirübin düşüş hızı değerlendirilmesine alınmadı.

Tablo XII: Grup 1 ve Grup 2'deki kan değişimi yapılan hastaların laboratuvar değerleri

	Bilirubin* (mg/dl)	Hematokrit* (%)	Saat**	Bilirubin*** (mg/dl)	Hematokrit*** (%)
1.hasta	16.9	36.8	13	21.4	30.4
Grup1 2.hasta	17.3	34.9	12	20.8	31.8
3.hasta	17.4	30.4	24	21.6	28.6
Ortalama±SD	17,2±0,3	34.0±3.2	16.3±6.6	21.2±0.4	30.2±1.6
1.hasta	14.8	46.2	24	20.6	37.4
2.hasta	13.9	40.4	12	21.4	38.1
Grup2 3.hasta	18.4	42.5	24	20.8	33.4
4.hasta	19.8	48.0	24	21.4	36.8
5.hasta	12.5	43.4	12	20.2	32.7
6.hasta	19.2	33.4	24	21.3	29.4
Ortalama±SD	16.5±3.2	42.3±5.1	20.1±6.3	20.9±0.5±	34.6±3.2

*Geliş değeri

**Kan değişimi saati

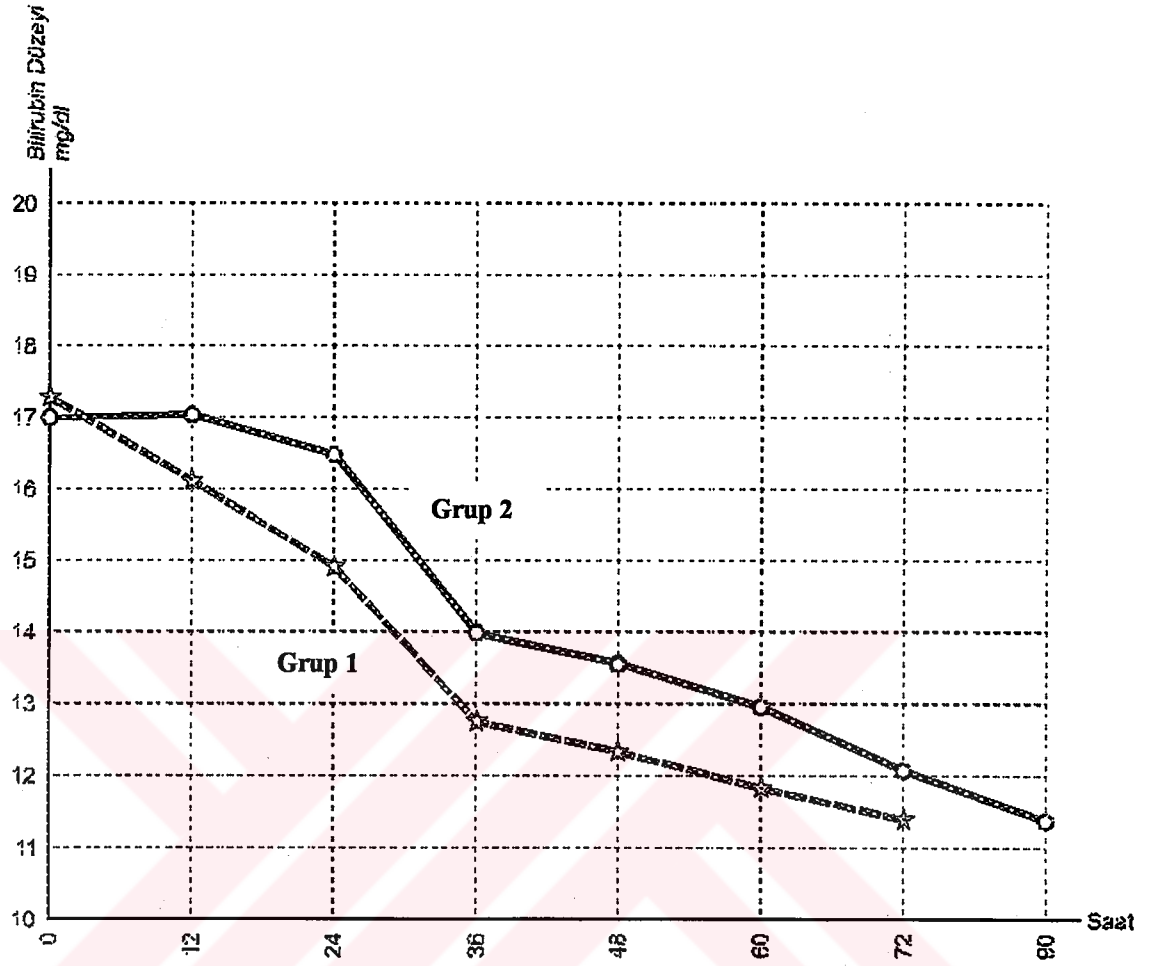
***Kan değişimi yapıldığı andaki değeri

Grup 1'de 2, Grup 2'de 6 hastada 24. saat bilirübin değeri başlangıç bilirübin değerine eşit ve Grup 1'de 1, Grup 2'de 5 hastada 24. saat bilirübin değeri başlangıç bilirübin değerinden yüksek bulundu. Ancak bu yükselme kan değişimi sınırının altında

olduğu için hastalara kan değişimi yapılmadı. Her iki grupta tüm hastalarda 36.saatte alınan bilirubin değerlerinde başlangıç bilirubin değerlerine göre azalma tespit edildi.

Tedavi süresince ve sonrasında hiçbir olgunun vücut ağırlığında azalma ve vital bulgularında değişiklik, aktivite ve davranış değişikliği gözlenmedi. Grup 1 'de 3, Grup 2' de 2 olguda dehidratasyona yol ağmayan ve fototerapinin sonlandırılmasını takiben kendiliğinden düzelen sulu gaita çıkışı oldu. Ayrıca grup 1 'de 3, Grup 2 ' de 1 olguda yine fototerapinin sonlandırılmasını takiben kendiliğinden kaybolan geçici eritem izlendi.





Şekil 3: Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların fototerapi ile elde edilen ortalama serum bilirubin değerleri.

5. TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirübinemi yenidoğan döneminde sık görülen ve bilirübinin toksik etkileri nedeniyle önemli bir sorundur^{1,2}. Yenidoğanın indirekt hiperbilirübinemisinde standart tedavi yaklaşımı fototerapi ve kan değişimidir.^{4,5} ABO, Rh, veya subgrup uyumsuzluğuna bağlı artmış eritrosit yıkımı sonucu ortaya çıkan hemolitik indirekt hiperbilirübinemide kan değişimi fototerapi kullanımına rağmen hızla yükselen ve/veya yüksek bilirübin düzeyleri nedeniyle sıklıkla gerekmektedir^{3,6}. Bu nedenle fototerapinin daha etkin kullanımını amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır.

Fototerapinin etkinliği gestasyonel yaş, postnatal yaş, doğum ağırlığı, sarılığın nedeni, tedavi başlangıcındaki bilirübin düzeyi gibi bebeğe ait faktörlerin yanında verilen ışığın gücü, spektrumu ve ışığa maruz kalan vücut yüzey alanına da bağlıdır^{2,5,9,10,11}. Yapılan çalışmalar verilen ışığın dozu belirli bir saturasyon noktasına ulaşıncaya dek fototerapinin etkinliğinin arttığını göstermiştir^{2,5,9,10,15}. Saturasyon noktasının $40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ve civarında olduğu bildirilmiştir¹⁰. Saturasyon, tek başına verilen ışığın gücüne değil aynı zamanda ışığı alan vücut yüzey alanına da bağlıdır. Bebeğin hem ön hem de arka yüzeyine aynı anda fototerapi uygulayarak, ışığa maruz kalan vücut yüzey alanını arttırıp, yüksek dozda ışık sağlayan iki yönlü fototerapi sistemleri geliştirilmiştir. Literatürde nonhemolitik hiperbilirübinemili yenidoğanlarda iki yönlü fototerapinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar olmasına rağmen, hemolitik hiperbilirübinemili yenidoğanlarda ikili fototerapinin etkinliğini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız hemolitik indirekt hiperbilirübinemili sağlıklı, term yenidoğanlarda ikili fototerapinin etkinliğini araştıran ilk çalışmadır.

Tan¹⁷ tarafından yapılan bir çalışmada, sağlıklı nonhemolitik hiperbilirübinemisi olan yenidoğanlarda altta fiberoptik üstte beyaz ışıktan oluşan iki yönlü fototerapi alanlarla, tekli beyaz ışık fototerapi alanlar karşılaştırılmış, ikili fototerapi verilen grupta tedavi süresinin daha kısa (46.4 ± 1.5 vs 63.7 ± 3.6 saat) olduğu gösterilmiştir. Sarıcı ve arkadaşları¹⁶ tarafından yapılan bir çalışmada ise, nonhemolitik indirekt hiperbilirübinemili term yenidoğanlarda altta fiberoptik, üstte mavi ışıktan oluşan iki yönlü fototerapi ile standart mavi ışık veren fototerapi tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmış ve iki yönlü fototerapi uygulanan grupta tedavi süresinin daha kısa

(8.9 ± 14.7 vs 61.0 ± 13.1 saat) olduğu bildirilmiştir. Gürsoy ve arkadaşları¹⁹ tarafından nonhemolitik term yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, 8 adet beyaz, 8 adet mavi olmak üzere herbiri bebekten 40 cm uzakta olacak şekilde değişik açılarla yerleştirilmiş 16 adet flöresan lambadan oluşan çok yönlü fototerapi ile standart fototerapiyi karşılaştırmışlar ve çok yönlü fototerapi verilen grupta tedavi süresini daha kısa (25.9 ± 4.3 vs 35.4 ± 11.1 saat) bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da ikili fototerapi alan grupta standart fototerapi alan gruba göre, fototerapi süresi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa (51.8 ± 14.1 vs 86.0 ± 7.2 saat) bulundu. Fototerapi süresinin kısa olması, hastanede kalış süresini azaltarak tedavi maliyetini azaltmakta, bebek ile annenin ayrı kalma süresini kısaltarak anne sütü ile beslenmeye başlamayı hızlandırmakta ve tedaviye bağlı ortaya çıkabilecek yan etki riskini de azaltmaktadır^{2,9,55,75}

Tan'ın¹⁷ çalışmasında sağlıklı term yenidoğanlarda ikili fototerapi verilen grupta 24 saatlik tedavi sonunda bilirubin azalma yüzdesi tekli fototerapi verilenlere oranla daha yüksek ($\%29.9 \pm 1.0$ vs 21.5 ± 1.8 mg/dl/saat) bulunmuştur. Gürsoy ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasında ise sağlıklı term yenidoğanlarda çok yönlü fototerapi verilen grupta 24 saatlik tedavi sonunda bilirubin azalma ortalaması standart fototerapi verilenlere oranla daha yüksek (11.6 ± 1.7 vs 7.5 ± 1.8 mg/dl/saat) bulunmuştur. Holtrop ve arkadaşları¹⁸ tarafından nonhemolitik hiperbilirubinemisi olan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada ise, bebek fiberoptik bir battaniye üzerine yatırılıp, yukarıdan da standart fototerapi verilerek uygulanan ikili fototerapi sonrasında, tekli standart tedaviye göre 18 saatin sonunda elde edilen serum bilirubin düzeyindeki azalmanın daha fazla olduğu (2.9 ± 1.1 vs 1.6 ± 1.4 mg/dl) saptanmıştır. Bu çalışmada fototerapi süresi ve 24 saatlik tedavi sonrası bilirubinindeki azalma miktarı verilmemiştir. Çalışmamızda 24 saatlik tedavi sonrasında elde edilen serum bilirubin düzeyindeki azalma (ortalama ve yüzde olarak) ikili fototerapi alan grupta standart fototerapi alan gruba göre (2.3 ± 1.7 mg/dl ve $\%15.1 \pm 7.2$ vs 0.67 ± 0.27 ve $\%2.7 \pm 0.1$) anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Holtrop'un ve bizim çalışmamızın sonuçları, iki yönlü fototerapinin farklı populasyonlarda da etkili olduğunu göstermiştir.

Sarıcı ve arkadaşları'nın¹⁶ çalışmasında iki yönlü fototerapi uygulanan grupta toplam bilirubin düşüş hızının daha yüksek (3.3 ± 0.8 vs 1.82 ± 0.85 mg/dl/saat) olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 24 saatlik tedavi sonrasındaki bilirubinindeki azalma

değerleri verilmemiştir. Tan'ın¹⁷ çalışmasında da ikili fototerapi verilen grupta toplam düşüş hızı (%/saat olarak) standart fototerapi verilenlere göre anlamlı ölçüde yüksek (0.97 ± 0.04 vs 0.70 ± 0.04) olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da ikili fototerapi alanlarda, toplam bilirubin azalma hızının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde (0.15 ± 0.05 ve $\%0.9 \pm 0.16/\text{saat}$ vs 0.09 ± 0.03 mg/dl/saat ve $\% 0.49 \pm 0.1/\text{saat}$) yüksek olması diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir. Hiperbilirubineminin fototerapi ile tedavisinde ilk 24 saat özellikle önemlidir^{3,5,6,17}. Bizim çalışmamızda 24 saatlik veriler fototerapinin iki yönlü yapılmasının daha etkin olduğu ve kan değişimi gereksinimini azaltacağını düşündürmektedir.

Tan'ın¹⁷ çalışmasında kullandığı ikili fototerapi altta fiberoptik fototerapi karyolası, üstte 7 adet beyaz ışık flöresan lambadan oluşmaktadır. Sarıcı'nın¹⁶ kullandığı ikili fototerapi cihazı da altta fiberoptik karyola ve üstte 5 adet mavi ışık flöresan lambadan oluşmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız ikili fototerapi cihazı ise altta 1 adet mavi flöresan lamba, alüminyum yansıtıcı ve poliüretan yansıtıcı içeren Bilibed marka fototerapi karyolası, üstte 4 adet mavi ve 4 adet beyaz ışık flöresan lambadan oluşmaktadır. Fototerapide en etkili ışık dalga boyu 450-460 nm olan mavi ışıktır^{1,5,8,9,12,13,14}. Ancak tek başına mavi ışık kullanılan fototerapi sırasında bebekte siyanozun gözlenmesi zorlaşmaktadır. Ayrıca mavi ışık servis personeline bulantı, baş dönmesi, geçici bulanık görme gibi olumsuz etkilere neden olabilmektedir^{9,13,14}. Yayınlarda, bizim çalışmamızda kullandığımız mavi ve beyaz ışık fototerapi sisteminin etkili ve mavi ışığa oranla daha kolay kullanılabilir olduğu bildirilmektedir^{9,12}. Gürsoy ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmada kullandığı 8 adet beyaz, 8 adet mavi ışıktan oluşan çok yönlü fototerapi cihazının maliyeti yüksek olup, kullanım güçlükleri vardır.

Nonhemolitik hiperbilirubinemili hastalarda yapılan çalışmalarda fototerapiye başladıktan sonra serum bilirubin değerlerinde artış olmadığı gözlenmektedir^{14,16-19}. Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda Grup 1'de 2, Grup 2'de 6 hastada 24. saat bilirubin değeri başlangıç bilirubin değerine eşit ve Grup 1'de 1, Grup 2'de 5 hastada 24. saat bilirubin değeri başlangıç bilirubin değerinden yüksek bulundu. Ancak bu yükselme, kan değişimi sınırının altında olup bu hastalarımıza kan değişimi gerekmedi. Bu farklılığın hemolitik popülasyonda bilirubin yapım hızının nonhemolitik hastalardan daha yüksek olmasına bağlı olduğu kanısındayız. Otuzaltıncı saatte de bilirubin düzeyindeki azalmanın Grup 1'de Grup 2'ye oranla anlamlı ölçüde yüksek

olması ikili fototerapinin etkinliğinin uzun süreli olduğunu göstermektedir. İkili fototerapinin 36. saatte de anlamlı üstünlüğünün olması özellikle hemolitik hiperbilirubinemisi olan hastalarda tekrar kan değişimi gereksinimi olasılığını azaltmak açısından da yararlı olacağını düşündürmektedir.

Tan¹⁷ ve Sarıcı'nın¹⁶ çalışmasında nonhemolitik term yenidoğanlarda sırasıyla 25.7, 28.5 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ aydınlatma gücünde ikili fototerapi uygulanmış, ortalama 46.4 ve 31.2 saatte %0.97/saat ile %1.29/saat'lik bilirubin düşüşü sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hemolitik hiperbilirubinemisi olan farklı bir popülasyon alındığı için tedaviye rağmen bazı hastalarda serum bilirubin düzeylerinde kan değişimi sınırının altında da olsa bir artış gözlenmiştir. Çalışmamızda 20 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ aydınlatma gücünde ışık kullanarak ortalama 51.8 saatlik tedavi sonrasında bilirubin düzeyinde %0.9/saatlik bir azalma kaydettik. Bu sonuçlar Bilibed ve standart fototerapiden oluşan ikili fototerapinin hemolitik hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda da kolayca uygulanabilen, ucuz ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

Nonhemolitik hiperbilirubinemili gerek term gerekse preterm yenidoğanlarla yapılan çalışmalarda hastaların hiçbirine kan değişimi gerekmemiştir^{14,16,17,18,19}. Bu çalışmalarda kan değişim sınırları bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda Grup 1'de 3, Grup 2'de 6 hastaya kan değişimi gerekmesi hasta popülasyonumuzun hemolitik olmasına bağlı olabilir. İkili fototerapi ile istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha az sayıda kan değişimi gerekmesi de dikkat çekicidir.

Non hemolitik hiperbilirubinemili gerek term gerekse preterm infantlarda iki yönlü fototerapi ile yapılan çalışmalarda yan etki sıklığı tekli fototerapiye eşit bulunmuştur^{14,15,16,17,18,19}. Bizim hastalarımızda da her iki grupta tedavi sonlandırılmasını takiben kendiliğinden düzelen eritem ve sulu gaita çıkışı dışında başka bir yan etki gözlenmedi ve yan etki sıklığı yönünden gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ancak yine de aydınlatma gücünün standart fototerapinin iki katını aştığı bu tedavi yönteminin retina ve DNA üzerine uzun dönemdeki etkileri ile ilgili literatürde bir çalışma olmaması, bu konuda randomize, prospektif çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

Bu çalışmada Bilibed ve standart fototerapiden oluşan ikili fototerapi ile aydınlatma gücünü ve ışığa maruz kalan vücut yüzey alanını artırarak serum bilirubin

düzeyinde standart fototerapiye oranla çok daha hızlı bir düşüş sağlandığı gösterildi. Sonuç olarak hemolitik indirekt hiperbilirübinemili term yenidoğanlarda bu tedavi yönteminin etkili, ucuz ve güvenilir bir yöntem olduğunu düşünüyoruz. Ancak, bu yöntemin prematür ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlara uygulanabilirliği konusunda çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR

- Hastaların beslenmelerinin %75.5'inde ane sütü, %10'unda formüla, %12.5'inde annne sütü ve formüla ile olduğu saptandı.
- Hastaların %62.5'inde ABO uygunsuzluğu, %22.5'inde Rh uygunsuzluğu, %15'inde ABO ve Rh uygunsuzluğu birlikte saptandı.
- Hastaların hiçbirinde G6PD eksikliği görülmedi.
- İkili fototerapi alan grupta fototerapi süresi standart fototerapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısa bulundu ($p<0.001$).
- Yirmidört saatlik fototerapi sonrasında elde edilen serum bilirubin düzeyindeki düşüş ikili fototerapi alan grupta standart fototerapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$).
- Otuzaltı saatlik fototerapi sonrasında elde edilen serum bilirubin düzeyindeki düşüş ikili fototerapi alan grupta standart fototerapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$).
- Tedavi süresindeki toplam düşme hızı ikili fototerapi alan grupta standart fototerapi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.001$).
- Kan değişimi gerektiren hasta sayısı standart fototerapi alan grupta daha fazla idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p>0.05$).
- Her iki grupta tedavinin sonlandırılmasını takiben kendiliğinden düzelen eritem ve sulu gaita çıkışından başka bir yan etki gözlenmedi.

7. KAYNAKLAR:

1. Yurdakök M. Katkı Pediatri Dergisi. 1995;5:722-743.
2. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 1996;85:277-279.
3. Rubatelli FF. Current drug treatment options in neonatal hyperbilirubinemia and the prevention of kernicterus. *Drugs* 1998;56: 23-30.
4. Tan KL, Lim GC, Boey KW. Phototerapy for ABO haemolytic hyperbilirubinemia. *Biol Neonate* 1992;61:358-365.
5. Cashae WJ, Stern L. The management of hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1984;11:339-356.
6. Hansen WR. Therapeutic approaches to neonatal jaundice: An international survey. *Clin Pediatr*. 1996; 309-316.
7. Keenan WJ, Novac KK, Sutherland JM, Bryla DA. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics* 1985;38:421-427.
8. Tekinalp G. Kan değişimi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995;5:745-759.
9. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clinics in Perinatoloji*. 1991;18:423-438.
10. Tan KL. The nature of the dose response relationship of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1997;90:448-452.
11. Costarino AT, Ennever JF, Bumgart S. Bilirubin photoisomerization in premature neonate under low and high dose phototherapy. *Pediatrics* 1985;73:519-522.
12. Tan KL. Efficacy of fluorescent daylight, blue and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989;114:132-137.
13. Ennever JF. Blue light, green light, white light and more light: Treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990;17:467-481.
14. Sarıcı U, Alpay F, Uray B, Özcan O, Gökçay E. Comparison of the efficacy of conventional special blue light and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 1999;88:1249-1253.
15. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994;94:558-563
16. Sarıcı U, Alpay F, Uray B, Özcan O, Gökçay E. Double versus single phototherapy in term newborn with significant hyperbilirubinemia. *J Trop Ped* 2000;46:36-39.

17. Tan K.L. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia . J Pediatr 1994;125:607-612.
18. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels J. Double versus single phototherapy in low birth weight newborns. Pediatrics 1992;90:674-677.
19. Gürsoy T, Aliefendioğlu D, Aslan A, Ergül P. Neonatal indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde çok yönlü fototerapi etkinliğinin standart fototerapi ile karşılaştırılması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;43:51-56.
20. Garaj A, Prasad RS. A controlled trial high intensity double surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice Pediatrics 1995;95:914-916.
21. Graniti B, Largojelli G, Rubatelli FF. Efficacy and safety of the integral phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Results of a follow-up at 6 years of age. Clin Pediatr 1984; 23:483-488.
22. Robinson SH. The origins of bilirubin . N Eng J Med 1968;279:143-148.
23. Cowford JL, House SC, Gollan JL. Formation, hepatic metabolism and transport of bile pigments: A status report. Sem Liver Dis 1998;8:105-118.
24. Gollan JL, Knopp AB. Bilirubin metabolism and congenital jaundice. Hospital Practise 1985;83-105.
25. Maisels MJ: Jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, MocDonald MG (eds). Neonatology, pathophysiology and the management of the newborn. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1998, pp. 765-820.
26. McDonagh AP. Is bilirubin good for you? Clin Perinatol 1990;17:359-370.
27. Tribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop April 6-8,1989. Trieste , Italy. Hepatology 1999;11:3003-313.
28. Bradenson R. Bilirubin solubility and interaction with albumin and phospholipid. J Biol Chem 1979;254:2364-2369.
29. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science 1987;235: 1043-1046.
30. Ostrea IM, Orgtego EA, Tolia VA, Aports E. The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin in jaundiced infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988;7:511-516.

31. Brodersen R. Bilirubin transport in the newborn infant reviewed with relation to kernikterus. *J Pediatr* 1980;96:349-356.
32. McDonagh AF, Lightner DA. "Like a shrivelled blood orange" bilirubin jaundice and phototherapy. *Pediatrics* 1985 ;45:443-445.
33. Whittington PF, Gartner LM. Disorder of bilirubin metabolism, In: Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*, Philadelphia: WB Saunders Company 1993,pp. 77-114.
34. Rosenthal P. Human placental bilirubin metabolism. *Pediatr Res* 1990;27:223-230
35. Blumental SG, Stucker T, Rasmussen RD. Changes in bilirubin in human prenatal development. *Biochem J* 1980;186:693-175.
36. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-778.
37. Johnson JD, Angelus P, Aldrich M, Skipper BJ. Exaggerated jaundice in Navajo neonates; the role of bilirubin production. *Am J Dis Child* 1986;140:889-891.
38. Khsury MJ, Calle EE. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child* 1988;142:1065-1069.
39. Dimon VK, Voughon TL, Yang EY. Maternal smoking in relation to the incidence of early neonatal jaundice. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:22-26.
40. Knudsen A. Maternal smoking and the bilirubin concentration in the first three days of life. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:123-24.
41. Jährig D, Jährig KS, Striets S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1989;360:101-106.
42. Berk MA, Mimauni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989;83:1029-1033.
43. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In : Sinclair JC, Bracken MB, eds. *Effective care of the newborn infant*. Oxford, Oxford University Press, 1992:507-518.
44. Friedman L, Lewis PS, Clifton P, Bulpitt CS. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. *Br Med J* 1978;1:1235-1246.
45. Yamouchi Y, Yamanouchi I. Difference in TcB readings between full term newborn infant born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand* 1989 ;79:824-826.
46. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. *Pediatrics* 1986 ;78:837-843-849.

47. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 10:82-85.
48. Favery J. Fasting hiperbilirubinemia: Unraveling the mechanism involved. *Gastroenterology* 1997;113:1707-1010.
49. Gourley GR, Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first three weeks of life. *Gastroenterology* 1992;103:600-606.
50. Black VD, Lubchenco LO, Luckey DW. Developmental and neurologic sequelae in the neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics* 1982;69:426-433.
51. Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, Poland RL, Fowell DP. Neonatal hyperviscosity: randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long term outcome. *Pediatrics* 1985;75:1048-1058.
52. Saigal S, O'Neil A, Surinder Y, Chua LB, Usher R. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics* 1972;49:406-412.
53. Davidson LT, Merritt KL, Weech AA. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child* 1941;61:958-968.
54. Schreider AP. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA* 1986;255:3270-3278.
55. Maisels MJ, Kring EA. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998;101:995-1006.
56. Newman TB, Escobar GJ, Broch PT. Incidence of extreme hyperbilirubinemia in a large HMO. *Amb Child Health* 1997;3:203-208.
57. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-843.
58. Cottrell BH, Anderson GC. Rectal or axillary temperature measurement: effect on plasma bilirubin and intestinal transit of meconium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984;3:734-739.
59. Weisman LE, Merenstein GB, Digirol M, Collins J, Frank G, Hudgins C. The effect of early meconium evacuation on early-onset hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1983;137, 66-69.
60. Benaren DA, Bowen FW. Variation of initial serum bilirubin rise in newborn infants with type of illness. *Lancet* 1991;338:78-83.
61. Rosental P, Sinatra F. Jaundice in infancy. *Pediatr Rew* 1989;11:78-86.

62. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rew* 1999;15:422-432.
63. Ozelek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. *J Pediatr* 1994;125:87-91.
64. Lewin P, Katzin EM, Burham L. Isoimmunization in pregnancy : Its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis. *JAMA* 1941;116:825-832.
65. Naima JL. Current management of hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1972;80:1049-1056.
66. Doyle JJ, Schmidt B, Blanch V, Zipursky A. Hematology, In: Avery Gb, Fletcher MA, McDonald (eds). *Neonatology, pathophysiology and the Management of the Newborn*, Philadelphia : JP Lippincott Company 1998, pp 1045-1092.
67. Desjondins S, Blauchmen MA, Chircu C. The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr* 1979;95:44-49.
68. Falterman CG, Richardson CJ. Transfusion reaction due to unrecognized ABO hemolytic disease of the newborn infant . *J Pediatr* 1980 ;97:812-814
69. Quinn MW, Weinding AM, Davidson DC. Does ABO incompatibility matter? *Arch Dis Child* 1988;63:1258-1260.
70. Romano MW, Hughes-Jones MG, Mollison PL. Direct antiglobulin reaction in ABO haemolytic disease of the newborn. *Br Med J* 1973;1:524-526
71. Brouwers HA, Overbeeke MA. Complement is not activated in ABO haemolytic disease of the newborn. *Br J Haematol* 1998;68:363-366.
72. Gartner LM. Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics* 1992;89:826-838.
73. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? *Clin Perinatol* 1990;17:331-341.
74. Özmert E, Erdem G, Topçu M. Long term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. *Acta Paediatr* 1996;85:1440-1448.
75. Valaes TN, Harvey-Wilkas K. Pharmacologic approaches to the prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1990;17:245-273.
76. Rubatelli FF. Current drug treatment options in neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *Drugs* 1998;56:23-30.
77. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1982;16:670-675.

78. Costarino A, Ennever SF, Bumgart S, Speek WF, Polin RA. Effect of spectral distribution and isomerization of bilirubin in vivo. *J Pediatr* 1985; 107:125-128.
79. Gomella TL. Unconjugated hyperbilirubinemia. In : *Neonatology: Lange Manual. Management . Procedures. On-Call Problem Diseases and Drugs* 4th ed. St. Louis. Lange Medical Books. 1999 p 235.
80. Valaes T, Koliopoulos C, Koltsidopoulos A. The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: comparison of historical cohorts. *Acta Paediatr* 1996;85:273-276.

