

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

**YENİDOĞAN SARILIĞI TEDAVİSİNDE BEŞİKTE**  
**FOTOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ**

(Uzmanlık tezi)

Dr. Hamide Sevinç GENÇ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep İNCE

İSTANBUL

(2010)

## ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, devamlı ilgi, destek ve katkılarını gördüğüm değerli hocalarıma,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım halen görevlerine devam etmekte olan asistan ve mezun olan tüm uzman arkadaşlarıma, özveriyle çalışan servis hemşire ve çalışanlarına,

Desteğini her zaman hissettiğim, tezimin her aşamasında bana yardımlarını ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Zeynep İNCE' ye,

Tezimin verilerinin istatistiksel olarak değerlendirmesinde bana büyük destek olan sayın Prof. Dr. Firdevs BAŞ' a,

Asistanlığım boyunca ve tez hazırlama sürecinde her türlü destek ve özveriyi benden esirgemeyen değerli dostum Uzm. Dr. Ayşe SÜLEYMAN' a,

Tüm eğitim ve asistanlığım süresince olduğu gibi tezimin hazırlanması sırasında da her zaman beni destekleyen , bütün zorlukların üstesinden gelmemi sağlayan, beni büyüten, okutan, iyiyi ve güzeli öğreten, her zaman yanımda olan anneme, babama, her zaman bana destek olan kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hamide Sevinç GENÇ

Nisan 2010

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa Numarası
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II-III
KISALTMALAR	IV
TABLolar ve ŞEKİLLER	V-VI
ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	VIII-IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sarılık	2
2.2 Bilirubin metabolizması	2
2.2.1. İntrauterin dönemde bilirubin metabolizması	3
2.1.2. Yenidoğanda bilirubin metabolizması	4
2.3. Epidemiyoloji	4
2.3.1. Genetik, etnik, ailesel faktörler	5
2.3.2. Maternal ve obstetrik faktörler	5
2.3.3. Bebeğe ait faktörler	6
2.3.4. Çevresel faktörler	7
2.4. Yenidoğan sarılıklarında nedenler	7
2.4.1. Fizyolojik sarılık	9
2.4.2. Patolojik sarılıklar	11
2.4.3. İzimmün hemolitik hastalık	12
2.5. Bilirubin toksisitesi	15
2.5.1. Kernikterus	15
2.5.2. Bilirubinindüklediği nörolojik disfonksiyon(BİND)	16
2.5.3. Akut bilirubin ensefalopatisi	16
2.5.4. Kronik bilirubin ensefalopatisi	16
2.6. Hiperbilirubineminin öngörülmesi ve önlenmesi	18
2.6.1. Hiperbilirubineminin öngörülmesi	18
2.6.1.1. Sarılığın görsel olarak değerlendirilmesi	18
2.6.1.2. Klinik risk faktörleri	18

2.6.1.3. Transkutan bilirubin ölçümü (TcB)	18
2.6.1.4. Total serum bilirubin (TSB) düzeyi	19
2.6.1.5. End-tidal karbonmonoksit (ETCO)	21
2.6.2. Hiperbilirubineminin önlenmesi	22
2.7. Yenidoğan sarılığında tedavi	23
2.7.1. Fototerapi	23
2.7.2. Kan değişimi	34
2.7.3. Farmakolojik tedavi	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma grubu	37
3.2. Vakaların gruplandırılması	38
3.3. İstatistiksel değerlendirme	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	62
8.1. Ek-1 Hasta bilgi formu	62
9. ÖZGEÇMİŞ	64

**KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre)**

APA	Amerikan Pediatri Akademisi
AGA	Gestasyon haftasına uygun tartılı (“Appropriate for gestational age”)
BİND	Bilirubinün indüklediği nörolojik disfonksiyon (“Bilirubin induced neurologic dysfunction”)
CO	Karbonmonoksit
ETCO	End-tidal karbonmonoksit (“End tidal carbon monoxide”)
G6PD	Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
GH	Gestasyon haftası
HCT	Hematokrit
IVIG	İntravenöz immunoglobulin
LED	Yüksek yoğunluklu ışık yayan diyot (Light emitting diode)
LGA	Gestasyon haftasına göre fazla tartılı (“Large for gestational age”)
PDA	Patent duktus arteriyozus
RES	Retiküloendotelyal sistem
SGA	Gestasyon haftasına göre düşük tartılı (“Small for gestational age”)
TcB	Transkutan bilirubin
TSB	Total serum bilirubin
UDP	Uridin difosfosfat
UDPGT	Uridin difosfoglukronozil transferaz
UGT1A1	Uridin difosfoglukronozil transferaz 1 A 1

**TABLolar ve ŞEKİLLER****TABLolar**

Tablo No	Konu	Sayfa No
Tablo 2.1	Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri	8
Tablo 2.2	Patolojik sarılıklı yenidoğanların laboratuvar değerlendirmesi	12
Tablo 2.3	Kernikterus klinik özellikleri	17
Tablo 2.4	Taburculuk öncesi saatlere göre total serum bilirubin risk bölgeleri ve hastalık olasılığı	20
Tablo 2.5	İlk 72 saatte taburcu olmuş yenidoğanların izlem planı	21
Tablo 2.6	Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izleminde öneriler	22
Tablo 3.1	Çalışma dışı bırakılma kriterleri	36
Tablo 3.2	Prechtl skalası	39
Tablo 4.1	Bebeklerin genel özellikleri	41
Tablo 4.2	Bebeklerin genel özelliklerinin gruplara göre değerlendirilmesi	42
Tablo 4.3	Bebeklerin annelerinin ve kardeşlerinin bazı özelliklerinin gruplara göre değerlendirilmesi	42
Tablo 4.4	Bebeklerin tedavi öncesinde ve süresince verilerinin değerlendirilmesi ( Ortalama $\pm$ SD)	44
Tablo 4.5	Bebeklerin tedavi sırasındaki davranış skorlarının karşılaştırılması ( Ortalama $\pm$ SD)	47
Tablo 4.6	Bebeklerin tedavi sırasındaki davranış skorlarının sınıflandırılarak karşılaştırılması (n (%))	48

**ŞEKİLLER**

Şekil No	Konu	Sayfa No
Şekil 2.1	Postnatal yaşa göre bilirubin nomogramı	20
Şekil 2.2	Bilirubinin fotokimyasal reaksiyonları	
Şekil 2.3	Ortalama spektral irradyans ile serum bilirubin konsantrasyonlarındaki düşüş arasındaki ilişki	25 28
Şekil 3.1	Fototerapi uygulama kılavuzu	
Şekil 4.1	Bilirubin düşüş eğrileri	37
Şekil 4.2	İlk beslenme saatinin gruplara göre dağılımı	43
Şekil 4.3	Beslenme sıklığının gruplara göre dağılımı	45 46

**ÖZET**

## YENİDOĞAN SARILIĞI TEDAVİSİNDE BEŞİKTE FOTOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ

Neonatal hiperbilirubinemi yenidoğanların en sık karşılaşılan sorunlarından biridir. Hiperbilirubinemi tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem fototerapidir ve diğer yöntemlere göre yan etkisi daha azdır. Yenidoğan hiperbilirubinemisi tedavisinde değişik fototerapi yöntemleri kullanılmaktadır. Yöntemlerin etkinliğini karşılaştıran bir çok çalışma olmasına rağmen maliyet, hemşire bakımı, anne bebek bağı, fototerapinin bebeğin konforuna etkisi üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Fototerapinin anne bebek bağı ve bebeğin konforu üzerine etkileri konusunda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada konvansiyonel fototerapi ile beşikte fototerapi yöntemlerinin etkinlikleri ve bebeğin konforuyla olan ilişkileri karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mart 2009 - Aralık 2009 tarihleri arasında yapıldı. Bu tarihler arasında Anabilim Dalı'nın Yenidoğan Bilim Dalı'na başvuran 35 gestasyon haftası ve üzerinde doğmuş, kan değişim sınırında hiperbilirubinemisi olmayan, bilgilendirilmiş onamı alınabilen ailelerin fototerapi uygulanması gereken düşük riskli sarılıklı bebekleri araştırma kapsamına alındı. Çalışmaya alınan 65 bebek hastaneye yatış sıralarına göre 3 gruba ayrıldı. Bebeklerden 23' ü (birinci grup) konvansiyonel fototerapi, 23' ü (ikinci) grup beşikte fototerapi (Bilibed®), 19' u (üçüncü grup) farklı bir beşikte fototerapi cihazı (Bilicot®) ile tedavi edildi. Bilirubin düşüş hızı, fototerapi süresi, bebeklerin davranış skorları değerlendirildi. Fototerapi süresi ortalamaları grup 1'de  $12.5 \pm 3.8$  st, grup 2'de  $13.8 \pm 4.5$  st, grup 3'te  $13.4 \pm 3.1$  saatti. Bilirubin düşüş hızları ortalama grup 1' de  $0.17 \pm 0.07$  mg/dl/saat, grup 2' de  $0.20 \pm 0.07$  mg/dl/saat, grup 3' te  $0.21 \pm 0.01$  mg/dl/saat olarak bulundu. Fototerapi süresi ve bilirubin düşüş hızı açısından üç grup arasında fark bulunmadı. Bebeklerin 8. saat davranış skoru ortalaması grup 1' de  $3.4 \pm 1.6$ , grup 2' de  $1.4 \pm 0.8$ , grup 3' te  $1.3 \pm 0.8$ , 12. saat davranış skoru ortalamaları grup 1' de  $2.8 \pm 1.6$ , grup 2' de  $2.2 \pm 1.5$ , grup 3' te  $1.6 \pm 0.9$  olarak bulundu. Konvansiyonel fototerapideki bebeklerde beşikte tedavi görenlere göre 8 ve 12. saatteki davranış skorlamasının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (8. saat için  $p=0.000$ , 12. saat için  $p=0.047$ ).

Bu bulgulara dayanarak düşük riskli hiperbilirubinemili bebeklerin tedavisinde bebeğin konforu, anne bebek bağı göz önüne alınarak tedavi etkinliği aynı olan beşikte fototerapi yöntemlerinin tercih edilmesinin daha uygun olabileceği sonucuna varıldı.

### SUMMARY

## EFFICACY OF CRADLE PHOTOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA

Neonatal hyperbilirubinemia is one of the most common problems of the newborn. Phototherapy is a widely used and accepted treatment modality for neonatal hyperbilirubinaemia and in comparison to other treatment modalities, has fewer side effects. Different types of devices are used for phototherapy. Although there are a number of studies comparing the efficacy of different phototherapy modalities in the literature, there is not sufficient data about the cost-effectivity, nursing care, mother-infant bonding and the effect of phototherapy on baby's comfort. Further studies are needed about the effects of phototherapy on mother-infant bonding and baby's comfort. The aim of this study was to compare the efficacy of cradle phototherapy and conventional phototherapy and their relationship with the baby's comfort during phototherapy.

This study was performed at İstanbul University School of Medicine, Department of Pediatrics in the Division of Neonatology between March 2009 – December 2009. Newborn babies who were born at or later than 35 gestational weeks with bilirubin levels requiring phototherapy but below the cut-off for blood exchange levels were recruited. Informed consents were obtained from the parents of the babies. Sixty-five newborns were included in this study and were divided into three groups according to their date of hospitalization. Twenty-three newborns in group 1 were treated with conventional phototherapy, twenty-three newborns in group 2 were treated with cradle phototherapy (Bilibed®) and nineteen newborns in group 3 with another cradle phototherapy (Bilicot®). Rate of decline in bilirubin levels, duration of phototherapy and the baby's behavior scores during phototherapy were recorded. The mean durations of phototherapy were  $12.5 \pm 3.8$ ,  $13.8 \pm 4.5$  and  $13.4 \pm 3.1$  hours in Group 1, 2 and 3, respectively. The decline rate in bilirubin levels were  $0.17 \pm 0.07$  mg/dL/hr in group 1,  $0.20 \pm 0.07$  mg/dL/hr in group 2 and  $0.21 \pm 0.01$  mg/dL/hr in group 3. There were no significant differences in decline rate of bilirubin levels and the duration of phototherapy between groups. Baby's behavior scores at eighth and twelfth hours were; group 1:  $3.4 \pm 1.6$ , group 2:  $1.4 \pm 0.8$ , group 3:  $1.3 \pm 0.8$  and group 1:  $2.8 \pm 1.6$ , group 2:  $2.2 \pm 1.5$ , group 3:  $1.6 \pm 0.9$  respectively. Newborns treated with conventional phototherapy had significantly higher behavior scores at eighth and twelfth hours than newborns treated with cradle phototherapy ( $p=0.000$ ,  $p=0.0479$ ).

Based on these findings, cradle phototherapy in the treatment of low risk newborns with hyperbilirubinemia may be more appropriate with similar efficacy of treatment and positive effects on mother-infant bonding and baby' s comfort.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sarılık kimyasal hiperbilirubineminin gözle görülebilen belirtisidir (1). Yenidoğanın sık karşılaşılan sorunlarından olan hiperbilirubinemi ilk hafta içinde hastaneye en sık yatış sebebidir. Bilirubin düzeyi ile ilişkili olarak term yenidoğanlarda bile nörolojik sekeller oluşabilmektedir. Hiperbilirubinemi açısından riskli yenidoğanlar saptanabilirse, hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisi sağlanabilir ve komplikasyonları önlenebilir (2).

Hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik tedavi, fototerapi ve kan değişimi kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı fototerapidir ve diğer yöntemlere göre yan etkisi daha azdır. Fototerapi bilirubini daha az lipofilik ürünlere çevirerek detoksifiye eder, karaciğerin konjugasyon sistemini devre dışı bırakarak bilirubinın başka bir metabolik olaya gereksinim olmadan vücuttan atılmasını sağlar (2,3).

Kullanılan ışığın dozu, dalga boyu, bebeğe olan uzaklığı, ışık kaynağı olarak kullanılan lambanın türü, ışığa maruz kalan cilt yüzeyinin genişliği, bebeğin beslenme ve hidrasyon durumu fototerapinin etkinliğini değiştirmektedir. Bilirubini düşürmede en etkili olan mavi-yeşil dalga boyundaki ışıktır (4).

Neonatal hiperbilirubinemi tedavisinde değişik fototerapi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlardan yaygın kullanılanları; konvansiyonel fototerapi, beşikte fototerapi uygulamaları ve yoğun fototerapi yöntemleridir (4). Beşikte fototerapi uygulamalarının konvansiyonel yöntemlere göre avantajları anne ile bebeğin ayrılmaması, anne sütüyle beslemenin aksamaması, anne-bebek ilişkisinin bozulmamasıdır. Konvansiyonel yöntemlerde retina toksisitesi olasılığı nedeniyle işlem sırasında gözlerin kapatılması gerekirken, beşikteki uygulamalarda bebeği rahatsız eden bu işleme gerek yoktur(5,6).

Bu araştırmanın amacı fototerapi uygulanması gereken bebeklerde beşikteki fototerapi uygulaması ile konvansiyonel fototerapi yöntemlerinin etkinliklerini ve bebeğin konforuna etkisini karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SARILIK

Sarılık kimyasal hiperbilirubineminin gözle görülebilen belirtisidir (1). Term doğan bebeklerin % 60' ında, pretermelerde ise daha yüksek oranda görülür (2). Genellikle geçici bir durum olmasına rağmen yenidoğan sarılığı doğum sonrası ilk haftada hastaneye yatışların sık nedenlerinden biridir (2). Hiperbilirubinemi zamanında tanınıp tedavi edilmez ise ciddi nörolojik sekellere neden olabilir. Günümüzde bebeklerin erken taburcu edilmesi sarılığın ayaktan takip edilmesi gereğini oluşturmuştur. Erken taburculuk sonrası ciddi hiperbilirubinemi riskinin ve kernikterus riskinin arttığı bilinmektedir (7). Bu nedenle Amerikan Pediatri Akademisi, doğum sonrası 72 saatten önce taburcu olmuş bebeklerin hiperbilirubinemi açısından yakın takip edilmesini önermektedir (8).

### 2.2. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin % 75' i dolaşımdaki eritrositlerin, % 25' i ise miyoglobin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, peroksidaz ve triptofan pirolaz gibi hem proteinlerinin yıkımı sonucu oluşur. Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşur (1,7).

Bilirubin dolaşımda dört şekilde bulunabilir:

1. Albumine bağlı indirekt bilirubin
2. Albumine bağlı olmayan indirekt bilirubin (nörotoksik etkilerden sorumlu kısmı oluşturur)
3. Direkt bilirubin (bilirubin monoglukuronid ve bilirubin diglukuronid şeklindedir, suda çözünür, lipofilik olmadığı için kan beyin engelini geçemez)
4. Delta bilirubin (albumine kovalent olarak bağlanmış direkt bilirubindir ve uzamış kolestazlarda yaşamın ikinci haftasından sonra oluşur, özel yöntemlerle ölçülebilir) (9).

Eritrositlerin yıkımı retikuloendotelial sistemde (RES) olur. Hem oksijenaz enzimi tarafından hem oksidasyonu sonucu hem halkası açılır. Birinci karbon atomunun karbonmonoksit (CO) şeklinde kaybı ile bir safra pigmenti olan biliverdin meydana gelir. Bu

reaksiyon vücutta tek CO oluşan reaksiyondur ve soluk havasında CO ölçümü ile hem yıkımı ve bilirubin oluşum hızını belirlemede kullanılır (9). Biliverdin sitozolik bir enzim olan biliverdin redüktaz tarafından bilirubine çevrilir. Oluşan bilirubin suda erimeyen, konjuge olmamış bilirubindir ve indirekt bilirubin olarak adlandırılır. Lipofilik özellikte olması nedeni ile plasenta, kan beyin bariyeri, hepatosit membranı gibi biyolojik membranları rahatça geçer. RES' de oluşup dolaşıma geçen bilirubinin önemli bir kısmı serumda geri dönüşümlü olarak albumine bağlanır. Konjuge olmamış bilirubin albumin üzerinde yüksek afiniteli ve düşük afiniteli 2 farklı bölgeye bağlanır. Bir gram albumin teorik olarak 8.5 mg bilirubin bağlar. Albumine bağlanmayan az miktardaki serbest bilirubin ise yağda çözünebilme özelliğinden dolayı dokulara yerleşebilmektedir. Albumine bağlı bilirubin karaciğere gelir, hepatosit membran reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Hepatosit içinde bilirubin başlıca ligandine (Y- proteinine) ve bazı zamanlar diğer sitozolik bağlayıcı proteinlerine bağlanır. Konjuge olmamış bilirubinin pH 7.4' te suda eriyebilirliği çok düşüktür. Bilirubin konjugasyonu karaciğer hücresinin düz endoplazmik retikulumunda olur. Burada bulunan uridin difosfoglükuronozil transferaz (UDPGT) enzimi aracılığıyla, bilirubin monoglükuronid oluşur. Daha sonra da transglükuronidaz enzimi aracılığıyla bilirubin diglükronid meydana gelir. Glükronidleşmiş bilirubin suda erir hale gelir ve konjuge bilirubin olarak adlandırılır. Konjuge bilirubin ya safrayla barsağa ya da böbrekte filtre edilerek idrarla atılır. Bilirubinin büyük kısmı barsak bakterileri tarafından sterkobilinojen, sterkobilin ve ürobilinojene çevrilerek dışkıyla atılır. Az bir kısmı barsakta bulunan beta-glükuronidaz enzimi aracılığıyla, tekrar konjuge olmayan bilirubine çevrilerek enterohepatik dolaşım ile karaciğere gelir. Ürobilinojenin bir kısmıysa böbrekte ürobiline dönüşerek idrarla atılır (7,9).

### **2.2.1. İnrauterin dönemde bilirubin metabolizması**

İnrauterin dönemde karaciğerin bilirubini dolaşımdan alma ve konjuge etme yeteneği kısıtlıdır. UDPGT aktivitesi fetal karaciğerde 17-30. gestasyon haftaları(GH) arasında erişkin değerlerinin yalnızca % 0.1' i kadardır, 30-40. GH arasında artarak erişkin değerinin % 1'ine ulaşır. Doğumdan sonra da aktivitesi artarak 6-14 hafta sonra erişkin değerlerine ulaşır. Fetal dönemde bilirubin ekskresyonunda ana yol plasentadır. Plasentadan geçen indirekt bilirubin anne karaciğerinde metabolize edilerek atılır. Bu nedenle yenidoğan bebekte ciddi hemolitik hastalığı olanlar hariç doğumda sarılık görülmesi enderdir(7).

### 2.2.2. Yenidoğanda bilirubin metabolizması

Yenidoğanın bilirubin metabolizması yaşamın diğer dönemlerine göre bazı farklılıklar gösterir:

- UDPGT enziminin aktivitesi yetersizdir. Doğumda UDPGT aktivitesi erişkindekinin %0.1-1 kadardır (7).
- Eritrosit volümünün fazlalığı ve eritrosit yaşam süresinin kısa oluşu (90 gün) nedeniyle yenidoğanlarda bilirubin üretimi normalden iki kat fazladır. Bilirubin üretim hızının göstergesi olan soluk havasındaki CO düzeyleri incelenerek bir yenidoğanın günde yaklaşık 8-10 mg/kg bilirubin ürettiği saptanmıştır. Bu, erişkindeki bilirubin üretim hızının iki katından fazladır (7).
- Albuminin bilirubin bağlama ve transport kapasitesi daha düşüktür.
- Karaciğerin ekskresyon yeteneği erişkine göre azdır.
- İntestinal flora gelişmemiş olduğu için konjuge bilirubinin çok az bir kısmı sterkobilin ya da ürobiline dönüşüp dışkı ve idrarla atılır, çoğunluğu ise konjuge olmamış hale dönerek yeniden emilir ve karaciğerin bilirubin yükünü artırır (1).
- İntestinal beta-glükuronidaz enzim aktivasyonu daha yüksektir. Böylece enterohepatik dolaşım yoluyla serbest bilirubin emilimi erişkinden daha fazla olur(7).
- Anne sütüyle beslenen bebeklerde, anne sütü içindeki beta glükuronidaz enziminin barsaktan emilen bilirubin miktarının artmasına katkıda bulunduğunu düşündüren yayınlar vardır (10).

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Herhangi bir sarılıklı yenidoğanın tanı ve tedavisinde serum bilirubin düzeyini etkileyen faktörleri bilmek ilk önemli adımdır.

### 2.3.1. Genetik, etnik, ailesel faktörler

Yaşamın ilk günlerinde hemen hemen tüm yenidoğanlarda değişik derecelerde fizyolojik sarılık olur. Ancak bilirubin artış hızı ve süresi farklı ırk kompozisyonları arasında ve farklı coğrafik bölgeler arasında farklılık gösterir. Genelde total serum bilirubin (TSB) değeri en yüksek düzeye doğum sonrası 3. ya da 4. günde ulaşır. Siyah yenidoğanlarda TSB konsantrasyonu beyaz bebeklere göre daha düşüktür. Asyalı yenidoğanlarda TSB ilk birkaç günde daha hızlı artar, daha yüksek değerlere ulaşır ve normal düzeylere inmesi de daha geç olur. Bilirubin düzeyleri yüksek seyreden toplumlarda artmış intestinal emilim, azalmış konjugasyon ya da ekskresyona ait güçlü kanıtlar bulunamamıştır (11).

#### Uridin difosfoglükuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) gen mutasyonları

Uridin difosfoglükuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) birçok formu olan uridil difosfoglükuronozil transferaz enziminin A1 izoformu bilirubin konjugasyonunu sağlar. Gendeki ekson veya promoter bölgeyi ilgilendiren herhangi bir mutasyon bilirubin konjugasyonunu etkiler(1). Gendeki varyasyonların irksal farklılığı desteklediği gösterilmiştir. Asyalılar, Afrikalılar ve beyaz ırktan olan bireyler arasında genin promoter bölgesindeki tiamin-adenin tekrarlarının sayısındaki farklılıklardan dolayı polimorfizmler saptanmıştır. Bu genin promoter bölgesindeki mutasyonların Gilbert sendromuna neden olduğu gösterilmiştir (13). Genin promoter bölgesindeki TATAA biriminde timin adenin tekrarlarında artış olması sonucu genin ürünü olan enzim aktivitesinde azalma olur (14). Genin promoter bölgesindeki varyasyonların yenidoğan döneminde ilk 96 saatte daha yüksek serum bilirubin düzeyi ve uzamış hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15,16). Anne sütüyle beslenen bebeklerde uzamış hiperbilirubinemi gelişimi ile de UGT1A1 genindeki polimorfizm arasında ilişki bulunmuştur (17).

Bir önceki kardeşinde 12 ve 15 mg/dl' nin üzerinde bilirubin düzeyleri olan bebeklerde hiperbilirubinemi riskinin sırasıyla 3.1 ve 12.5 kez fazla olduğu bilinmektedir (7).

### 2.3.2. Maternal ve obstetrik faktörler

Sigara içme: Sigara içen annelerin bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu durum sigara içen annelerde emzirme oranının düşük olmasıyla veya sigaranın içerdiği maddelerin enzim indüksiyonu yapması ile ilgilidir (7).

Diyabet:Diyabetik anne bebeklerinde insülinin anabolik etkisi nedeniyle eritropoetin artması sonucu polisitemi oluşur ve hiperbilirubinemi görülme sıklığında artışa neden olur. Ayrıca diyabetik annelerin sütündeki beta glukuronidaz aktivitesi normalden daha yüksektir. Bu da enterohepatik sirkülasyonu arttırarak hiperbilirubinemiye katkıda bulunur (18,19, 20).

İlaçlar:Epidural anestezi (özellikle bupivakain ile yapılan) ve indüksiyon için kullanılan oksitosin ile yenidoğan sarılığı arasındaki ilişki vardır. Bir antikonvülzan olan fenobarbital de anneye verildiğinde enzim indüksiyonu yaparak bebekte ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürür(7).

Doğum şekli:Vajinal yolla doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri sezaryen ile doğanlara göre daha yüksektir (7).

Plasental transfüzyon ve hiperviskozite:Parsiyel kan değişimi uygulanan semptomatik hiperviskozitesi olan bebeklerde hiperbilirubinemi sıklığında artış saptanmamıştır(21).

Kordon kanı bilirubin düzeyleri:Bilirubinün kordon kanı ve daha sonraki düzeylerinin ilişkili olduğu bilinmektedir (7).

### 2.3.3. Bebeğe ait faktörler

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı: Düşük doğum ağırlığı ve küçük gestasyon yaşı hiperbilirubinemi riskini artırır. Hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatış olasılığı 36-38 haftalık bebeklerde 40 haftalık olanlara oranla 7-8 kez, 36 haftadan küçük olanlardaysa 13 kez daha fazladır (22).

Cinsiyet: Erkek bebeklerde kızlara göre daha yüksek bilirubin düzeyleri görülür(7,18).

Yetersiz kalori alımı ve kilo kaybı: Azalmış kalori alımı enterohepatik sirkülasyonu artırarak bilirubin düzeylerinin artmasına neden olur (7). Kazein hidrolizatlı mamalarla beslenen bebeklerde 10-18. günlerdeki bilirubin düzeyleri, standart kazeinli ya da Whey proteinlerini içeren mamalarla beslenen bebeklere göre çok daha düşük bulunmuştur (23).

Anne sütü alımı: Anne sütüyle beslenen bebeklerde mama ile beslenenlere göre TSB düzeyinin 12 mg/dl ve üzerine çıkma riskinin 3 kat, 15 mg/dl üzerine çıkma riskinin ise 6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Hiperbilirubinemi nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin %90' ının anne sütüyle beslendiği saptanmıştır (24,26). Anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılık 2 farklı şekilde görülür: Birincisi anne sütü ile beslenememe sarılığı veya erken anne sütü sarılığıdır. Yaşamın ilk 2-4 gününde görülür. Yetersiz kalori alımına bağlı oluşur. Erken ve sık besleme, iyi bir emzirme danışmanlığı verilmesi, ilk günlerde tartı kaybının yakın

izlenmesi ile önlenabilir (1). Anne sütü ile ilgili ikinci sarılık şekli ise geç anne sütü sarılığıdır. Yaşamın 4. gününden sonra başlar, nadiren 20 mg/dl' yi geçer, 3-12 haftada normale döner. Geç anne sütü sarılığı artmış enterohepatik sirkülasyon ve anne sütünün içerdiği yağ asitleri, metal iyonları ve nükleotidlerin UGT enzimini inhibe etmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır(1,7).

*Mekonyum pasajı:* Mekonyum yüksek oranda bilirubin içerdiği için erken mekonyum pasajı olanlarda biliubin düzeyi daha düşük olmaktadır(26).

### 2.3.4. Çevresel faktörler

*Fenolik deterjanlar:* Dezenfeksiyonun fenolik deterjanlarla yapılması hiperbilirubinemi epidemilerine yol açmıştır(7).

*Deniz seviyesinden yükseklik:* Deniz seviyesinden yükseldikçe artan hematokrit düzeyleri hiperbilirubinemiye artırabilir(7).

*İlaçlar:* Pankuronyum ve kloral hidrat verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır. Seftriakson, sefaperazon, sulfonamidler ve aspirin gibi albumine yüksek oranda bağlanan ilaçlar bilirubinle yarıştıklarından sarılığı olan yenidoğanlarda kullanılmamalıdır (7,26).

## 2.4. YENİDOĞAN SARILIKLARINDA NEDENLER

Yenidoğan sarılıkları artan bilirubin cinsine göre direkt hiperbilirubinemi ve indirekt hiperbilirubinemi olarak ayrılır. İndirekt hiperbilirubinemi daha sık görülür. Fizyolojik sarılık dışında bilirubin yapımının arttığı durumlarda, karaciğere alımın veya konjugasyonun azaldığı patolojik durumlarda da indirekt hiperbilirubinemi görülebilir. Sarılık yenidoğan bebeklerde sefalokaudal ilerleme gösterir ve bilirubin 5 mg/dl düzeyine ulaşınca görünür hale gelir (2). Direkt hiperbilirubinemi daha nadirdir ve daima patolojiktir. Karaciğer ve safra yolu patolojilerine bağlı oluşabilir. Sepsis ve intrauterin enfeksiyonlarda direkt ve indirekt bilirubin birlikte artar. Ağır hemolitik hastalıkta da indirekt hiperbilirubinemi ile birlikte direkt hiperbilirubinemi de görülür. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi fizyolojik olabileceği gibi birçok nedene bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Sarılık nedenleri tablo 2. 1 'de özetlenmiştir (3).

**Tablo 2.1. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi nedenleri**

- Artmış bilirubin yükü
  - Hemolitik hastalık
    - Rh, ABO ve diğer kan grubu uyumsuzlukları
    - Eritrosit membran defektleri (herediter sferositoz, eliptositoz vb)
    - Eritrosit enzim eksiklikleri (G6PD eksikliği, piruvat kinaz eksikliği vb)
    - Hemoglobinopatiler
  - Diğer nedenler
    - Sepsis
    - Damar dışına kanama
    - Polisitemi
    - Diyabetik anne çocuğu
- Artmış enterohepatik dolaşım
  - Anne sütü sarılığı
  - Pilon stenozu
  - İnce ya da kalın barsak obstrüksiyonu
- Azalmış bilirubin klirensi
  - Prematürite
  - G6PD eksikliği
- Doğumsal metabolik hastalıklar
  - Crigler-Najjar sendromu tip1 ve 2
  - Gilbert sendromu
  - Galaktozemi
  - Tirozinemi
  - Hipermetiyoninemi
- Endokrin nedenler
  - Hipotiroidizm
  - Hipopituitarizm

Yenidoğan sarılıkları fizyolojik ve patolojik sarılık olarak 2 gruba ayrılır.

#### 2.4.1. Fizyolojik sarılık

Hemen tüm yenidoğanlarda yaşamın ilk haftasında bakılan TSB düzeyi 1 mg/dl'nin üzerinde seyrettiğinden ve bu bebeklerin 2/3'ünde sarılık görüldüğünden bu geçici hiperbilirubinemiye fizyolojik sarılık denir.

Fizyolojik sarılık oluşmasındaki mekanizmalar:

1. Artmış bilirubin yükü: Eritrosit sayısının fazla, ömrünün kısa olması, hem dışı bilirubin kaynaklarının yıkımının fazla olması, barsak florasının gelişmemiş olması ve barsaklarda beta glukuronidaz aktivitesinin yüksek olması
2. Bilirubinin plazmadan karaciğer hücresine alımında yetersizlik
3. Bilirubinin konjugasyonunda yetersizlik
4. Etkisi tam olarak gösterilememiş olsa da karaciğer hücresinden bilirubin atılım hızının daha büyük yaştaki çocuklara göre düşük olması (1).

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemiden söz etmek zordur. TSB düzeylerinin fizyolojik olarak belirtilen sınırlarda bile tehlikeli olabileceği düşünülerek fototerapi ile tedavi edilmesi gerekebilir (1).

Polisitemi, damar dışına kanama, mekonyum pasajında gecikme, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, anne sütüyle beslenme, erkek cinsiyet, diyabetik anne bebeği yenidoğanda sarılığın şiddetini artıran nedenlerdir(1).

Tanıda;

1. Sarılığın ilk 24 saatten sonra ortaya çıkması,
2. TSB değerinin saatte 0.2 mg/dl ya da günde 5 mg/dl' den daha az artması
3. TSB konsantrasyonunun 95. persantilden daha düşük olması
4. Direkt serum bilirubin değerinin 1.5-2 mg/dl'nin altında olması
5. Zamanında doğan yenidoğanlarda klinik sarılığın 2 haftadan az sürmesi önemli kriterlerdir(7).

Fizyolojik sarılığın tanısını koymak için diğer sarılık nedenleri öykü, klinik ve laboratuvar bulgularıyla dışlanır.

Bebeklerde sarılık düzeyleri birbirinden çok farklı olduğu için fizyolojik sarılık sınırları yerine bilirubin nomogramları kullanılmaktadır (8).

Bhutani ve arkadaşları (27) 2840 bebeğin total serum bilirubin düzeyini değerlendirmiş ve 95. persantil değerini 17.5 mg/dl olarak bulmuşlardır. Bu bebeklerin %41'i siyah, %43'u beyaz ve Asyalı olup, %59'u anne sütü ile beslenen bebeklerdir. Başka bir çalışmada ise TSB 95. persantil değeri 17.4 olarak saptanmıştır (7).

Amerikan Pediatri Akademisininin 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gestasyon haftası  $\geq 35$  hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler aşağıda sıralandığı gibidir(8).

Major Risk Faktörleri:

- 1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin yüksek risk zonunda olması
- 2- Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi
- 3- Kan grubu uygunsuzluğu bulunması
- 4- Gestasyonel yaşın 35-36 hafta arası olması
- 5- Daha öncesinde başka kardeşin fototerapi almış olması
- 6- Sefal hematoma veya belirgin ezilmelerin varlığı
- 7- Sadece anne sütü ile beslenme (özellikle emzirme iyi gitmiyor ve aşırı tartı kaybı varsa)
- 8- Doğu Asya ırkı

Minör Risk Faktörleri:

- 1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin yüksek-orta risk zonunda olması
- 2- Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması
- 3- Hastaneden taburcu edilmeden önce sarılık gözlemlenmesi
- 4- Daha önceki kardeşte sarılık öyküsü olması
- 5- Diyabetik annenin makrozomik çocuğu
- 6- Anne yaşının  $\geq 25$  yaş olması
- 7- Erkek cinsiyet

### Düşük Risk Faktörleri:

- 1- Total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin düşük risk zonunda olması
- 2- Gestasyonel yaşın  $\geq 41$  hafta olması
- 3- Sadece formül süt ile beslenme
- 4- Siyah ırk
- 5- Hastaneden taburculuğun doğum sonrası 72. saatten sonra yapılması

### **2.4.2. Patolojik sarılıklar**

Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin saptandığı bebeklerde sarılığın patolojik olduğu kabul edilir(1).

1. İlk 24 saatte sarılık görülmesi
2. Hasta bir yenidoğanda sarılık görülmesi
3. Total serum bilirubin (TSB) düzeyinin günde 5 mg/dl'den fazla artması
4. Bilirubin normogramlarına göre (Şekil 2.1) TSB düzeyinin 95. Persantil üzerinde olması
5. Klinik olarak sarılığın term yenidoğanda 14 günden, pretermde 21 günden daha uzun süre devam etmesi
6. Direkt bilirubin düzeyi  $TSB \leq 5$  mg/dl olanlarda 1 mg/dl üzerinde,  $TSB \geq 5$  mg/dl olanlarda TSB' nin % 20' sinden fazla olması
7. Dışkının renksiz ve idrarın koyu renkte olması.

Hemolitik hastalık öyküsü, solukluk, hepatosplenomegali, dehidratasyon, aşırı tartı kaybı, kusma, kernikterus bulgularının olması da patolojik sarılığı düşündürür. Patolojik sarılıklı yenidoğanların laboratuvar değerlendirmesi tablo 2.2' de gösterilmiştir (8,26).

Tablo 2.2 Patolojik sarılıklı yenidoğanların laboratuvar değerlendirmesi	
Klinik durum	Yapılacak işlemler
İlk 24 saatte başlayan sarılık	TSB ölçümü
Bebeğin yaşına göre artmış sarılık	TSB ölçümü
Fototerapi ihtiyacı olan ya da serum bilirubin düzeyi hızlı artan (örneğin, persantil atlaması) ve öykü ve fizik muayeneyle açıklanamayan sarılık	Eğer kordon kanı alınmadıysa kan grubu ve D. Coombs testi Direkt bilirubin ölçümü Eğer yapılabiliyorsa retikülosit sayısı, G6PD, ETCO
Kan değişimi gerektiren değerlere yaklaşan ya da fototerapiye cevap vermeyen sarılık	Bebeğin yaşına ve TSB düzeyine göre 4-24 saat sonra TSB Retikülosit sayısı, G6PD ve eğer yapılabiliyorsa ETCO
Direkt ya da konjuge bilirubin değerinin yüksek olması	İdrar tahlili ve idrar kültürü; eğer öykü ve fizik muayenede sepsis düşünülüyorsa sepsis açısından değerlendirme
Üç haftayı geçen sarılık ya da hasta bebek	Total ve direkt bilirubin düzeyi; eğer direkt bilirubin düzeyi yüksekse kolestaz nedenleri araştırılır

Not: ETCO: End-tidal karbon monoksit;G6PD: glukoz 6 fosfat dehidrojenaz; TSB: Total serum bilirubin düzeyi

### 2.4.3. İzoimmün hemolitik hastalık

Anne dolaşımına geçen fetal eritrositlerin annede izoimmunizasyona neden olması sonucu oluşan IgG yapısındaki antikorların plasentadan geçerek fetal eritrositlerin parçalanmasına neden olması yenidoğanda hemolitik hastalığın temelini oluşturur. Hemoliz genelde ekstrasvasküler alanda olur. Ancak annenin ürettiği antikor miktarı arttıkça bir miktar hemolizin intravasküler alanda da gerçekleştiği görülür. Eritrosit antijenleri genetik olarak

belirlenen glikoproteinlerdir. İzoimmunizasyonun en sık sebebi anne ile bebek arasındaki ABO uyumsuzluğudur. Daha az olmasına rağmen Rh uyumsuzluğu daha ağır seyretmesi ve profilaksi yapılabilmesi açısından önemlidir (7,8).

#### Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Yenidoğanda aşırı bilirubin yapımının en sık nedeni anne ve fetus arasındaki kan grubu uyumsuzluğuna bağlı izoimmün hemolitik hastalıktır. Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık bu grubun içerisinde en önemlisidir. Rh izoimmunizasyonlu vakaların çoğunda Rh (D) antijeni sorumludur. Tekrarlayan gebelikte görülme ihtimali ve ağırlığı artar. Anneye yanlış transfüzyon yapılması durumunda ilk gebelikte de görülebilir. Babanın heterozigot (Dd) olması, fetomaternal kanamanın gebeliklerin sadece % 50'sinde oluşması ve annenin antikor oluşturma kapasitesinin az olması görülme sıklığını azaltmaktadır (1, 26).

Rh duyarlılaşmasının önlenmesi: İmmünize olmamış ve Rh (+) eşi olan tüm Rh(-) kadınlara 28. gebelik haftasında indirekt Coombs testi negatifse ve yine Rh (+) bebeği olan tüm Rh (-) annelere doğum sonrası ilk 72 saat içerisinde 300 µg Rh immünglobulin verilmelidir. Rh(+) fetustan plasenta yoluyla Rh (-) annenin dolaşımına 0.1 ml'den az miktarda fetal eritrosit hücrelerinin geçmesi duyarlılaşma için yeterlidir. Ancak asıl duyarlılaşma doğum sırasındaki fetomaternal kanama sonucu oluşur(1,7,8).

#### ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Yenidoğan döneminde en sık görülen hemolitik hastalıktır. Anne kan grubunun O, bebek kan grubunun A veya B olduğu durumlarda görülür. En sık görülen OA uygunsuzluğudur. İlk gebelikte de görülebilir. Fetal eritrositlerdeki A/ B antijenlerinin az olması ve kan grubu antijenlerinin diğer dokularda da bulunması nedeni ile Rh uyumsuzluğundan daha hafiftir. Direkt Coombs testi zayıf pozitif iken indirekt Coombs testi pozitifdir. Fizyolojik aneminin derinleşmesine ve uzamasına neden olabileceğinden bu açıdan izlem önemlidir (26).

#### Glukoz -6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği

Yenidoğanda hemoliz ve sarılığa yol açan enzim defektleri arasında en sık görülenidir. Zaman içinde kan grubu uyumsuzlukları için taramaların artması enzim eksikliklerine bağlı hemolitik durumların sıklığında artışa neden olmuştur (28,29). X' e bağlı resesif geçiş gösterir. Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Arap Yarımadası, Güneydoğu Asya ve Afrika' da görülme sıklığı en yüksektir. İki klinik tablosu vardır:

1. Akut, ciddi hemoliz: Eritrositlerin yıkılmasına bağlı bilirubin yükünün artması nedeni ile olur. G6PD eksikliği saptandığında infeksiyon, bebeğe ve anneye verilen ilaçlar gibi oksidan bir uyarı olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır (7).

2. Hiperbilirubinemi: Hafif hemolizle birlikte bilirubin konjugasyonunda defekt ve UGT 1A1 gen promoter polimorfizmi ile ilişki hiperbilirubinemidir(28).

#### Diğer hemolitik hastalık nedenleri

Hereditör sferositoz gibi kalıtsal membran defektleri ve diğer eritrosit içi enzim eksiklikleri yenidoğanlarda ağır hemoliz ve hiperbilirubinemiye neden olabilir.

#### Damar dışına kanama

Sefal hematoma, ekimoz, intrakraniyal / pulmoner kanama ya da vücudun herhangi bir yerindeki gizli kanama eritrositlerin damar dışına çıkarak burada yıkılmasına ve serum bilirubin değerinde yükselmeye neden olur(1).

#### Hipotiroidi

Uzamış indirekt hiperbilirubinemi, doğumsal hipotiroidinin klinik özelliklerinden biridir. İki-üç haftadan uzun süren indirekt hiperbilirubinemi vakalarında bu olasılık mutlaka araştırılmalıdır (7).

#### Karaciğerin bilirubini alma, konjugasyon ve transport işlevlerinde bozukluklar

Crigler-Najjar sendromu tip 1 ve 2 ile Gilbert sendromu bu grupta yer alır. Crigler-Najjar sendromu tip1' de her yaşta kernikterus riski vardır. Günümüzde tek geçerli tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur. Tip 2' de sarılık daha az şiddetlidir ve tedavide fenobarbitalin enzim indükleyici etkisinden faydalanılır(1,7).

Gilbert sendromu genel popülasyonda %6-9 oranındadır. Otozomal dominant geçer. Hastalar tipik olarak puberteden sonra semptomatik hale gelir. Ciddi hiperbilirubinemi olmayan değildir ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olmaz. Ancak yenidoğan döneminde de sarılığa neden olabilir ( 15).

#### Doğumsal metabolizma hastalıkları

Galaktozemiye bağlı hiperbilirubinemili bebeklerde genelde kusma, tartı alamama, hepatomegali gibi belirtiler de eşlik etmekte birlikte sadece indirekt hiperbilirubinemi ile de gelebilir. Tirozinemi, hipermetiyoninemi gibi daha nadir durumlardaysa karaciğer hastalığı varlığında çoğu kez kolestaz vardır (7).

### Sepsis

İndirekt hiperbilirubineminin sepsisin tek bulgusu olması çok nadirdir. Ayrıca indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanda kan ya da idrar kültüründe üreme olması sarılık nedenin sepsis olduğu anlamına gelmez. Ancak hasta görünümlü bir bebekte sarılık, düzeldikten sonra tekrar ortaya çıkan sarılık ya da direkt hiperbilirubinemi varlığı sepsis açısından uyarıcı olmalıdır(7).

### Uzamış indirekt hiperbilirubinemi

Term bebeklerde sarılığın 2 haftadan uzun sürmesi ile tanımlanır. Anne sütü sarılığı, hemolitik hastalıklar, hipotiroidi, pilor stenozu, Crigler-Najjar sendromu, Gilbert sendromu, damar dışına kanama uzamış indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilir (26).

## **2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ**

Hiperbilirubinemiye eşlik eden en önemli komplikasyon serumdaki yüksek indirekt bilirubin seviyelerine bağlı olarak görülen bilirubin ensefalopatisi ve kernikterustur.

Prematürelde, asfiksi, intraventriküler hemoraji, hemoliz ve bilirubinün albumine bağlanmasını engelleyen ilaçların kullanılması durumlarında kernikterus daha düşük bilirubin seviyelerinde de meydana gelebilir. Yüksek bilirubin seviyesine maruziyet süresi ve beyin bariyerini geçen bilirubin konsantrasyonu nörotoksite gelişimi için önemli faktörlerdir. Bebek ne kadar immatür ise kernikterus gelişme riski o kadar yüksektir (26).

### **2.5.1. Kernikterus**

Yenidoğanda kernikterus (ya da beyin sarılığı) 1847 yılında tanımlanmıştır (30). Bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir (31). Nadir görülür ancak özellikle term ve terme yakın bebeklerde nörolojik sekelleri açısından önemli bir sorun olarak hala görülebilmektedir (32). Amerikan Pediatri Akademisinin 1994 'de yayınladığı kılavuz sayesinde sıklığında ciddi azalma olmuştur (33). Kernikterustan ölen term bebeklerin beyinde bazal ganglionlarda sarıya boyanma belirgin olur. En çok etkilenen bölgeler bazal ganglionlar (özellikle subtalamik nükleus ve globus pallidus), hipokampus, genikulat cisimler, çeşitli beyin sapı nükleusları (okülomotor, vestibüler, koklear, inferior

oliver nukleus, inferior kollikulus) ve serebellumdur (özellikle vermis ve nukleus dentatus). Beyin sapında okülomotor ve koklear sinir nukleusları ciddi nöron hasarı olan bölgelerdir(7).

### Kernikterusta klinik

Kernikterus, bazal ganglionların ve kraniyal sinir çekirdeklerinin sarıya boyanmasıyla karakterize patolojik bir tanıdır. Bu terim bilirubin ensefalopatisinin akut ve kronik bulgularıyla beraber kullanılabilir. Kavram karışıklığı önlemek için Amerikan Pediatri Akademisi bu konuyla ilgili yeni bir öneri getirmiştir. *Akut bilirubin ensefalopatisi* terimi, bilirubin toksisitesinin doğumdan sonraki ilk haftalarda görülen akut bulgularını tanımlamak için, *kernikterus* terimi ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılır (8).

### **2.5.2. Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND)**

Ciddi hiperbilirubinemiye bağlı gelişen çeşitli bozuklukları ve kernikterusu içerir. Johnson ve arkadaşları (34) akut bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) olarak tanımlamış ve klinik bulguların ciddiyetini belirleyen BİND skorlama sistemini geliştirmişlerdir (35).

### **2.5.3. Akut bilirubin ensefalopatisi**

Akut bilirubin ensefalopatisinde etkilenen bebeklerin %15 inde belirgin nörolojik patoloji görülmeyebilir. Vakaların çoğunda ise klinik bulgular klasik olarak üç fazda görülür: Birinci fazda letarji, hipotoni ve zayıf emme dikkat çekicidir. Bu özgül olmayan semptomları 2. faza geçmeden yakalamak prognoz açısından değer taşır. İkinci faz orta derecede stupor ve irritabiliteyle karakterizedir. Bebeklerde ateş ve tiz sesle ağlama görülebilir. Hipertoni ekstansör kas gruplarını tutar ve çoğu bebekte boyunda retrokollis ve gövdede opistotonus görülür. Bu spastisite değildir çünkü tonus artışı muhtemelen kortikospinal değil ekstrapramidal kökenlidir. Üçüncü faz sırasında belirgin retrokollis-opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenmeyi reddetme, apne, ateş, derin stupor, koma ve bazen de konvülziyonlar ve ölüm görülebilir (1).

### **2.5.4. Kronik bilirubin ensefalopatisi**

Karakteristik bulgular hipotoni, artmış derin tendon refleksleri, persistan tonik boyun refleksi ve motor gelişme geriliğidir. Hipotoninin varlığı daha ciddi motor sorunlar olacağını habercisidir. Bu bulgular genellikle hayatın birinci yılı ya da sonrasında belirgin hale gelir.

Ensefalopatinin en belirgin göstergeleri ekstrapiramidal hareket bozukluğu, bakış anormallikleri, işitsel bozukluklardır. Entellektüel gerilik sık görülür ancak çoğu kez ağır değildir(36,37)

*Bakış anormallikleri* vertikal düzlemde özellikle de yukarı bakış kısıtlılığı şeklinde olur. Bazı vakalarda horizontal düzlemde de göz hareketleri etkilenmiştir. Supranukleer paraliziler orta beyinin üst kısmındaki nöronların, nukleer paraliziler ise beyin sapındaki ilgili kafa çiftinin nukleusunu gösterir(35).

*İşitsel anormallikler* çoğu kez yüksek frekansları ilgilendirir ve bilateralidir. İşitme kaybı ağır olsa bile bazen aylarca gözden kaçabilir. Beyin sapı işitsel potansiyelleri ile yapılan çalışmalarda işitsel bozuklukların çoğu kez beyin sapında özellikle koklear nukleusta ve işitme sinirinden kaynaklandığı belirlenmiştir. İşitme siniri muhtemelen sinir sisteminin bilirubin toksisitesine en duyarlı bölgesidir(37).

Kernikterusun klinik özellikleri ve dönemlere göre bulguları tablo 2.3' de özetlenmiştir (38).

### **Tablo 2.3. Kernikterus klinik özellikleri**

#### **Akut dönem**

Faz 1: İlk 1-2 gün. -Emmede azalma, stupor, hipotoni ve nöbet

Faz 2: İlk hafta ortası. -Ekstansör kaslarda tonus artışı, opistotonus, ateş.

Faz 3: İlk haftadan sonra. -Hipertoni

#### **Kronik dönem**

İlk yıl: Hipotoni, artmış tendon refleksleri, tonik ense refleksi ve motor becerilerde gerilik.

Bir yıldan sonra: Hareket bozuklukları (koreatetoz, tremor, ballismus), yukarı bakış felci ve nörosensoryal işitme kaybı.

## **2.6. HİPERBİLİRUBİNEMİNİN ÖNGÖRÜLMESİ ve ÖNLENMESİ**

### **2.6.1. Hiperbilirubineminin öngörülmesi**

Hiperbilirubinemi sağlıklı, term yenidoğanlarda bile nörolojik sekellere neden olabilir. Neonatal hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisiyle oluşabilecek komplikasyonlar önlenebilir. Riskli yenidoğanlar saptanabilirse bu yenidoğanlar izlenerek hiperbilirubineminin erken tanı ve tedavisi sağlanabilir (8).

#### **2.6.1.1 Sarılığın görsel olarak değerlendirilmesi**

Sarılık önce yüzde başlar, bilirubin değerlerinin artışıyla daha sonra gövde ve ekstremitelere yayılır (39). Moyer ve arkadaşlarının (40) 122 sağlıklı miyadında yenidoğanla yaptıkları çalışmada görsel bilirubin düzeyi tahmini ile gerçek TSB düzeyi arasında düşük korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak görsel olarak hiperbilirubinemi değerlendirilmesinin güvenilir ve kesin bir yöntem olmadığı belirtilmiştir.

#### **2.6.1.2. Klinik risk faktörleri**

Bireysel olarak düşünüldüğünde ciddi hiperbilirubinemiye öngörmesi sınırlıdır. Yine de bunların yokluğunda ciddi hiperbilirubinemi riski çok düşüktür, birden fazla faktör varlığındaysa ciddi hiperbilirubinemi riski artar (39).

#### **2.6.1.3. Transkutan bilirubin ölçümü (TcB)**

Transkutan bilirubin (TcB) Ingram Ictrometer®, Minolta Air Shields Jaundicemeter® (modelleri JM-102 ve JM-103), BiliCheck® gibi değişik aletlerle ölçülebilir(1). Farklı ırktan vakaları kapsayan çalışmalarda TcB (Minolta Air Shields Jaundicemeter ve BiliCheck) ile TSB ölçümleri arasında yakın korelasyon saptanmıştır (41, 42, 43). BiliCheck® ile Meksikalı bebeklerde yapılan bir çalışmada TcB düzeyi TSB düzeyi 10 mg/dl' den fazla olduğunda daha düşük saptanmıştır(44). Minolta Air Shields Jaundicemeter® ile yapılan bir çalışmada siyah bebeklerde TSB düzeyi olduğundan daha fazla tahmin edilmiştir(41). Özellikle izlem sırasında risk sınıflamasındaki bebekleri tanımak için ve TSB düzeyinin alınmasında gösterge olarak BiliCheck® ve Minolta Air Shields Jaundicemeter® kabul edilebilir düzeyde tanınabilir keskinliğe sahiptir. Bazı toplumlarda TcB, bilirubin düzeyini tam tahmin etmek için uygun olmayabilir. Günümüzde TcB ölçümünün TSB düzeyinin yerini alabilecek kadar güvenilir olduğu görüşü söylenemez. Ancak TcB ölçümü tarama aracı olarak kullanıldığı zaman

“ Hangi bebek hakkında endişelenmeliyiz?” ve “Hangi bebekten TSB düzeyi almalıyız?” sorularına cevap verilebilir (40).

#### 2.6.1.4. Total serum bilirubin (TSB) düzeyi

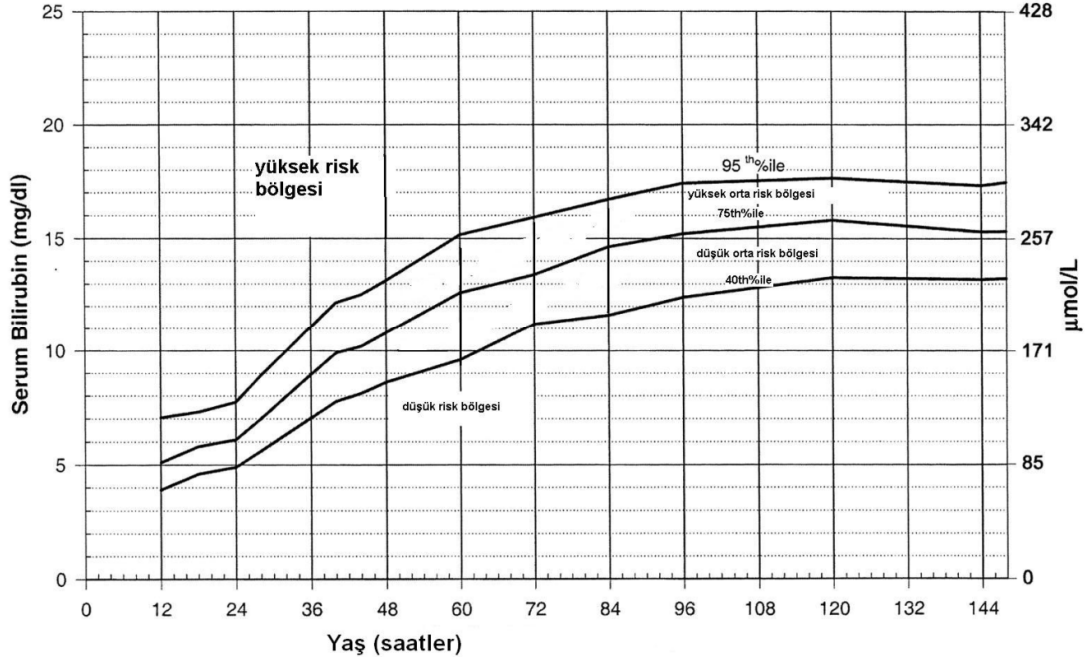
Görsel değerlendirmedeki olası yanlışlıklar uzmanları “tüm yenidoğanlarda taburculuk öncesi total serum bilirubin düzeyi ölçülmelidir” kanısına vardırmıştır (45).

İlk birkaç günde sarılık gelişen bebeklerin daha sonra ciddi hiperbilirubinemi geliştirme olasılığı çok daha fazladır (3). Taburculuk öncesi TSB düzeyi ölçümüyle hiperbilirubineminin öngörülmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır (40, 45,46,47) .

Kaplan ve arkadaşları (48) G6PD eksikliği olan bebeklerde yaşamın 44-72. saatleri arasında TSB değerlerine bakmış ve bu değerler persantil eğrilerinde değerlendirilmiştir. Taburculuk öncesi bilirubin taraması ile G6PD eksikliği olan bebeklerin ciddi neonatal hiperbilirubinemi için düşük, orta ve yüksek riskli gruplara ayrılabilirdiği ve bu durumun seçici yaklaşım tarzına izin verdiği gösterilmiştir.

Alpay ve arkadaşları (49) 498 sağlıklı miyadında yenidoğanın yaşamın ilk beş gününde günlük bilirubin düzeylerine bakmıştır. TSB düzeyinin 24 saatten sonra >17 mg/dl olması ciddi hiperbilirubinemi olarak kabul edilmiştir. TSB düzeyinin ölçümü ve kritik bilirubin düzeyi olarak ilk 24 saatte 6 mg/dl değerinin kabul edilmesinin ciddi hiperbilirubinemi öngörebileceği belirtilmiştir.

Bhutani ve arkadaşlarının (50) 13003 bebekle yaptıkları çalışmada, taburculuk öncesi TSB konsantrasyonu ölçülmüştür. Bebeklerden 2840’ ında taburculuk sonrasında 5. ve 6. günlerde de TSB konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmaya hasta ve direkt Coombs testi pozitif olan bebekler alınmamıştır. Bebeklerin ortalama doğum tartısı  $3318 \pm 457$  g, gestasyon süresi  $37.8 \pm 1.3$  hafta olarak saptanmıştır. Taburculuk öncesi (ortalama :  $33.7 \pm 14.6$  saat) tüm bebeklerden TSB konsantrasyonu bakılmış, taburculuk sonrası 24-48 saat içinde ve gerektiğinde daha sonra bu ölçüm tekrarlanmıştır. Saat olarak yaşa karşılık gelen TSB düzeyleriyle persantil nomogramı çizilmiştir. Bilirubin persantili >95. p yüksek risk bölgesi, <40. p düşük risk bölgesi, 40-75.p arası alt orta risk bölgesi, 76- 95.p arası üst orta risk bölgesi olarak adlandırılmıştır (şekil 1). Bilirubin öngörü eğrilerinde >95.p olan bebeklerin %39.5’ u daha sonraki ölçümlerde de >95.p ‘ de saptanmıştır. Düşük risk zonundaki bebeklerden hiçbirisinde izlemde > 95. p değer saptanmamıştır. Taburculuk öncesi saatlere göre TSB risk bölgeleri ve hastalık olasılığı şekil 2.1’ de ve tablo 2.4’ te gösterilmiştir (50).



Şekil 2.1 Postnatal yaşa göre bilirubin nomogramı (50)

**Tablo 2.4 Taburculuk öncesi saatlere göre total serum bilirubin risk bölgeleri ve hastalık olasılığı**

Taburculuk öncesi saatlere göre TSB risk bölgeleri	Persantil	Hastalık olasılığı
Yüksek risk bölgesi	>95.p	2:5
Üst-orta risk bölgesi	76-95.p	1:8
Alt-orta risk bölgesi	40-75.p	1:46
Düşük risk bölgesi	<40.p	0
	Total	1:23

Bu çalışma taburculuk öncesi alınan TSB düzeyi ile gelişebilecek ciddi hiperbilirubinemi riskinin öngörülebileceğini göstermektedir. Bhutani ve arkadaşlarının (50) ayrıca daha güvenli bir ilk hafta için miyada yakın ve miyadındaki bebekler için önerdiği izlem planı tablo 2.5 ' da görülmektedir.

**Tablo 2.5. İlk 72 saatte taburcu olmuş yenidoğanların izlem planı**

<b>TSB</b>	<b>&gt;95. p</b>	<b>Hemolizi araştır, tedavi planla</b>
<b>TSB</b>	<b>&gt;75. p</b>	<b>Hemolizi araştır ve 8-24 saat içinde TSB izlemi</b>
<b>TSB</b>	<b>&gt;40. p</b>	<b>TSB düzeyi 48 saat içinde</b>
<b>TSB</b>	<b>&lt;40. p</b>	<b>Klinik takip (48 saat içinde), gerekirse TSB</b>

### 2.6.1.5. End-tidal karbonmonoksit (ETCO)

Ekspiryum havasında CO ölçümü bilirubin üretimi ve hem degradasyon indeksi olarak kullanılabilir. ETCO total bilirubin üretim indeksidir. Sarılık varlığına ya da zamana bakmaksızın artmış bilirubin üretimi ile birlikte olan diğer durumlar ve olası hemoliz açısından klinisyeni uyarabilir. Ayrıca saat olarak yaşa göre TSB düzeyi ve ETCO birlikteliği bireye özel olarak bebeklerin bilirubin üretimi ve eliminasyonu dinamiklerini içine alan bir yaklaşım getirir(9).

Stevenson ve arkadaşları (51) birden çok ulusu içeren 9 farklı klinikte 1370 bebekle yaptıkları çalışmada, 30±6. saat ETCO ve TSB düzeyi, 96±12. saatte sadece TSB düzeyi ölçülmüştür. TSB düzeyi ≥95. persantilin üstündeki değerler hiperbilirubinemi olarak kabul edilmiş. Bebeklerin % 8.8' inde hiperbilirubinemi, bu vakaların ise %66'sında ETCO düzeyleri normal toplum ortalamasından yüksek saptanmıştır. Postnatal ilk 36 saat içinde TSB düzeyi >95.p 'de olan vakalar çıkartıldığında TSB (30±6 saat) düzeyinin izlemde >75. p olmasını öngörmede pozitif öngörü değeri (PPV, positive predictive value) %16.7, negatif öngörü değeri (NPV, negative predictive value) %98.1 olarak saptanmıştır. ETCO ve TSB birlikteliğiyle PPV: % 6.4 , NPV ise %99 olarak bulunmuştur. Bu iki değer kombinasyonu ile 30±6 saat kadar erken dönemde sarılık ve anemi nedeniyle erken kontrole gereksinim duyan bebekler tanımlanabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi' nin ciddi hiperbilirubinemi gelişiminde saptadığı major faktörler içinde ETCO da yer almaktadır( tablo 2.4) (18).

### 2.6.2. Hiperbilirubinün önlenmesi

Tüm gebelere kan grubu tayini ve izoimmün antikor tayini yapılmalıdır. Eğer doğum öncesi dönemde test yapılmadıysa; Rh (-) anne bebeklerinde kordon kanında kan grubu ve direkt Coombs testi bakılmalıdır. Ayrıca Rh (-) annelerde Rh duyarlılaşmasını önlemek için anti- D immünglobulin kullanılmalıdır. Hiperbilirubinemi riski olan bebekler tanınmalı ve yakın takip edilerek fototerapi ihtiyacı olduğunda tedavi edilmelidir(1).

Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izlemi için öneriler tablo 2.6 ' da gösterilmiştir(18).

#### **Tablo 2.6 Gebelik haftası 35 hafta ve sonrasında doğan hiperbilirubinemili yenidoğanların izleminde öneriler**

- Başarılı emzirme desteklenmeli ve geliştirilmeli
- Hiperbilirubinemi değerlendirmesi ve tanımlanması için bir protokol olmalı
- İlk 24 saatte sarılık gelişen yenidoğanların serum TSB ya da transkutanöz bilirubin düzeyleri ölçülmeli
- Sarılığın derecesini gözle tahmin etmek özellikle koyu renkli bebeklerde yanıtabilir
- Tüm bilirubin düzeyleri, bebeklerin postnatal yaşına göre yorumlanmalı
- Gebelik haftası 38. haftadan küçük doğan özellikle anne sütüyle beslenen bebeklerde hiperbilirubinemi gelişme riski daha yüksektir ve yakın izlem gerekir
- Ciddi hiperbilirubinemi riski açısından bütün bebekler sistematik olarak değerlendirilmeli
- Taburculuk zamanına ve risk değerlendirmesine göre uygun izlem sağlanmalı

## 2.7. YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ

### Yenidoğan sarılığında tedavi yöntemleri

Hiperbilirubinemi 3 yolla tedavi edilebilir (1). Bu tedavi yöntemleri ;

1. *Fototerapi*: Bilirubini karaciğer konjugasyon sistemine ihtiyaç duymayan ürünlere dönüştürür. Bu ürünler daha fazla metabolize olmadan safra ve idrar ile atılır.
2. *Kan değişimi*: Bilirubini mekanik olarak temizler.
3. *Farmakolojik ajanlar*: Hemin parçalanmasını ve bilirubin üretimini engeller, bilirubini temizleyen normal metabolik yolları hızlandırır ya da bilirubinin enterohepatik dolaşımını azaltır.

#### 2.7.1. FOTOTERAPİ:

Fototerapi yenidoğan serum indirekt bilirubin düzeylerini azaltan etkili bir yöntemdir. Tedavi veya profilaksi amacıyla sıkça kullanılmaktadır.

#### Tarihçe:

Işığın tedavide kullanımını eski Mısırlı firavunların zamanından itibaren vardır. Tedavi amaçlı kullanılan tek kaynak 19. yüzyıla kadar sadece güneş olmuştur. Eski Romalılar ve Yunanlıların sağlıklarını sürdürmek ve terapötik fayda sağlamak için güneş banyoları yaptıkları bilinmektedir (52).

Fototerapinin hiperbilirubinemi üzerine etkisi ilk olarak 1956 yılında İngiltere’de Miss. J.Ward tarafından rastlantısal olarak farkedilmiştir. Miss. J. Ward, sorumlu hemşire olarak çalıştığı prematüre servisindeki bebeklerin açık havada güneşe maruz kalmalarını takiben vücudun güneş ışınlarıyla temas eden yerlerinde sarılığın azaldığını, o bölgelerin beyazlaştığını farkeder(53). Bu konuda ilk tıbbi yayını yapan Cremer ve arkadaşları (54), 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 tedavide kullanılabileceği düşüncesini ortaya atmışlardır. Ancak fototerapinin yaygın olarak kullanılması ,1968 yılında Lucey ve

arkadaşlarının fototerapinin yenidoğan sarılığı tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği konusundaki yayınları sonrasında başlamıştır (55). Kan değişimi sınırına ulaşmamış hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi ilk tedavi yöntemi olmuştur.

### **Fototerapinin etki mekanizması:**

İndirekt bilirubinin fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması birbirleri ile ilişkili üç mekanizma ile meydana gelir. Bu mekanizmalar:

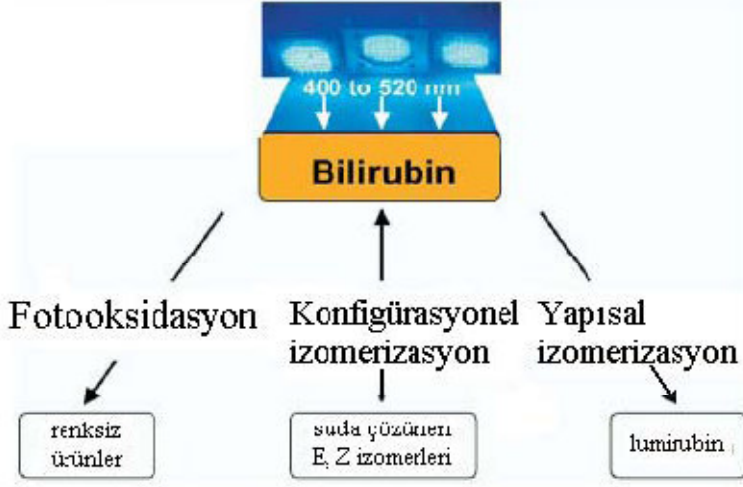
- 1) Bilirubinin ışık etkisiyle fotodeğişimi,
- 2) Ciltte oluşan fotoürünlerin kan dolaşımına geçmesi,
- 3) Kan dolaşımındaki fotoürünlerin karaciğer ve böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmasıdır.

Yukarıda bahsedilen üç mekanizmadan birincisi bir grup fotokimyasal reaksiyondan oluşur ve bilirubinin fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması sırasında hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülmektedir (56). Fototerapide meydana gelen ilk olay bilirubinin bir foton absorbe etmesidir. Bu olayın sonucunda bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu durumda fazla kalamayacağından tekrar eski haline dönmek için enerji kaybeder. Enerji kaybı üç şekilde olabilir:

- 1) Foton emisyonu (floresans): Nadiren meydana gelir.
- 2) Isı üretimi: En sık meydana gelen olaydır.
- 3) Fotokimyasal reaksiyon

İlk iki olay sonucunda bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, deri, deri altı dokular ve yüzeysel kapillerlerdeki bilirubin fototerapi ışınlarını absorbe edince 5 milisaniye içinde birbirinden bağımsız üç kimyasal reaksiyonla değişime uğrayarak suda çözünebilir ürünler olarak ortaya çıkar. Bu fotokimyasal reaksiyonlar aşağıdaki gibidir (Şekil 2.2.):

- 1) Fotooksidasyon
- 2) Konfigürasyonel (geometrik) izomerizasyon
- 3) Yapısal izomerizasyon



**Şekil 2.2 : Bilirubinün fotokimyasal reaksiyonları**

**1) Fotooksidasyon:** İn vitro ortamda oldukça etkili olmasına rağmen sarılıklı bir yenidoğanda etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bir reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi polar ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmadan karaciğer ve böbrekten atılır.

**2)Konfigürasyonel izomerizasyon:** Bilirubinün fotokimyasal reaksiyonlarının arasında en hızlı ve en fazla olanı geometrik izomerizasyondur(57,58). Geometrik izomerlerin formülü doğal moleküllere eşittir, ancak çevresindeki atomların yerleşimi değişmiştir. Bunun sonucunda molekülün iç kısmında bulunan hidrofilik polar gruplar arasında hidrojen bağlarının oluşması önlenerek molekülün suda erir duruma gelmesi sağlanır. Bilirubin molekülünün 4 izomeri vardır (4Z,15Z; 4Z, 15E; 4E, 15E; 4E, 15Z). Işıkla karşılaşınca oluşan bu izomerler hızla dengelenirler( 59).

Fototerapi alan bebeklerde doğal 4Z, 15E izomerinin fotoizomerizasyonu seçicilik gösterir ve oluşan bu izomerin miktarı artar. Mavi ışıkta daha fazla miktarda 4Z, 15E oluşur. Serumdaki 4Z, 15E izomerinin miktarı, kullanılan ışığın rengi ile ilişkili olup yoğunluğuyla ilişkili değildir. Deri, derialtı dokusu ve kapillerler içinde oluşan bu fotoizomer pasif difüzyonla plazmaya geçerken , yeni bir bilirubin molekülü plazmadan cilde geçer(59).

Suda eriyebilen 4Z, 15E bilirubin karaciğerde konjugasyona gerek olmadan doğrudan safraya atılır. Bilirubin E izomerleri dengeli yapıda olmadıklarından, in vitro ortamda karanlıkta kendiliğinden doğal olarak oluşan 4Z,15Z izomere çevrilirler. Aynı durum safra asitlerinin etkisi ile barsaklarda da oluşur. Barsakta bu bilirubin bir kısmı ürobilinojene çevrilirken, bir kısmı geri emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Fototerapi kesildikten sonra görülen serum bilirubin düzeyindeki tekrar yükselmenin(rebound) nedenlerinden biri bununla açıklanır. Diğer neden ise plazmada azalan bilirubin yerine dokulardaki bilirubin denge kurmak üzere plazmaya geçmesidir(60,61).

Fototerapi başladıktan yaklaşık 12 saat sonra plazma bilirubin % 20' sini 4Z, 15 E bilirubin oluşturmaktadır. Bu da fototerapinin en önemli ve akut etkisidir. Yavaş klirens nedeniyle serum bilirubin düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamasına karşın, fototerapi etkisiyle bilirubin hızla toksik olmayan şekle dönüşmektedir(62).

**3) Yapısal (geometrik) izomerizasyon:** Yapısal izomerizasyonda pirol halkası üzerindeki CH=CH<sub>2</sub> (vinil) grubu, komşu diğer pirol halkası ile birleşerek 7 karbonlu yeni bir halka oluşturur. Bu yapıya lumirubin, siklobilirubin veya fotobilirubin 2 adı verilir. Daha polar olan bu izomerin de suda çözünürlüğü fazladır. Lumirubin irreversibl yapıdadır, yani asıl bilirubine geri dönmez. Fototerapi sırasında serumdaki total bilirubin % 2-6'sı lumirubine dönüşür (60). Oluşan lumirubin safra ve idrarla atılır. Fototerapinin yoğunluğu arttıkça oluşan lumirubin miktarı da artar. Dolayısıyla uzun süreli fototerapi sırasında bilirubin esas atılma yolu lumirubin ile olur. Geometrik izomere göre çok daha az miktarda oluşmasına karşın bu maddenin atılım hızı yüksektir ( lumirubin t ½ = 2 saat, 4Z, 15E t ½ = 15 saat). Bu nedenle fototerapinin serum bilirubinini düşürücü etkisinden sorumlu olan asıl izomerin lumirubin olduğu düşünülmektedir(63).

### **Fototerapi Sırasında Verimliliği Etkileyen Faktörler:**

- 1-Işığın dalga boyu
- 2- Işığın irradiyans miktarı
- 3-Işık kaynağı ve hasta arasındaki mesafe
- 4-Işınlanan vücut yüzey alanı ve kullanılan ışık kaynağının türü
- 5- Fototerapi süresi

6- Tedavi başlangıcındaki total bilirubin düzeyi

7- Sarılığın nedeni

8- Bebeğe ait faktörler

-Gestasyonel yaş

-Postnatal yaş

-Doğum ağırlığı

-Cil kalınlığı ve pigmentasyonu

### 1) Işığın dalga boyu:

Cilt ve kan dolaşımındaki bilirubinin degradasyonu için gerekli ışık kaynağının dalga boyu 400-520 nm arasında olmalıdır. Fototerapi tedaviye en iyi cevap bilirubin absorpsiyon spektrumuna benzer spektrumda ışık kullanıldığında elde edilir. Albumine bağlı bilirubin 460 nm, serbest bilirubin 440 nm dalga boyunda en çok absorpsiyon gösterir. Bu nedenle en etkili ışık dalga boyu 450-460 nm olan mavi ışıktır ( 63, 64). Dünyada yaygın olarak 420-480 nm arası ışık yayan özel mavi lambalar kullanılmaktadır. F20T12/BB olarak adlandırılan bu özel lambalar F20T12/B olarak adlandırılan normal mavi lambalardan daha etkilidirler. Yeşil ışığın fototerapi özelliği mavi ışığa göre daha az olsa da dalga boyu daha uzun olduğundan (525 nm) deriden geçişi daha iyidir. Ancak klinik olarak pratikte kullanılan dar bant mavi ışıklı fototerapiden üstünlüğü gösterilememiştir (58,63).

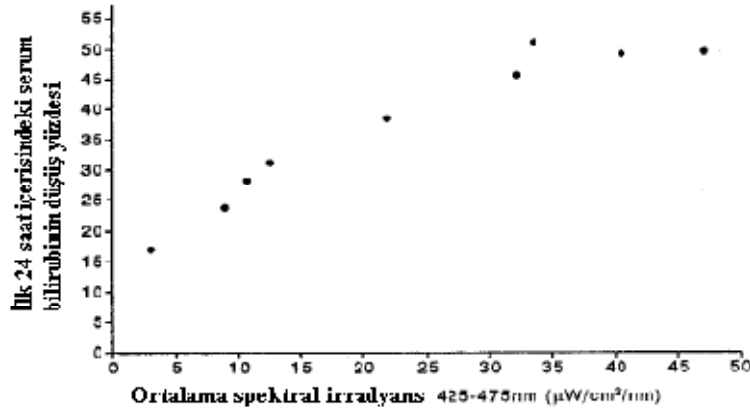
Bugüne kadar mavi ışıkla yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar alınmasının bir nedeni de mavi ışığın farklı dalga boylarında olmasıdır. Klinik uygulamada standart mavi floresan lambaların, dar spektrumlu (süper) mavi lambalar olmadığı unutulmamalıdır. Mavi lambaların her yerde temini kolay değildir ve pahalıdır. Ayrıca uygun dozda kullanıldığında beyaz ışığın da etkinliği oldukça iyidir. Ancak bir beyaz, bir mavi lamba olacak şekilde yerleştirilmiş sekiz adet, dördü beyaz, dördü mavi floresan lambaların kullanılmasının da iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (65, 66).

### 2) Işığın irradiyans miktarı:

İrradiyans, ışığa maruz kalan vücut yüzeyinde 1 cm<sup>2</sup> lik alana düşen foton sayısıdır ve  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  birimiyle ifade edilir (56). Etkili fototerapi için enerji yoğunluğu, bilirubin yıkımı için minimal etkin olarak ölçülenin üstündeki bir düzeyde olmalı ve aynı zamanda belli

bir düzeyi de aşmamalıdır. Yapılan çalışmalarda irradiyans miktarıyla bilirubin degradasyon hızı arasında 30-40  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'ye kadar doğru orantı olduğu gösterilmiştir (59, 63). Ancak çoğu fototerapi ünitesinde minimal etkin dozun hemen üzerinde yaklaşık 6  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  irradiyans verilir (18). Saturasyon noktasına ulaşmak için bebeğe hem alttan hem üstten mavi ışıkla fototerapi uygulanan fototerapi sistemleri geliştirilmiştir. Saturasyon dozunda mavi ışık kullanılarak 24 saatte bilirubin düzeyinde % 50 ' lik bir düşüş sağlandığı bildirilmiştir. Tan ve arkadaşlarının (67) yaptığı bir çalışmada saturasyon dozu 40  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  olarak belirlenmiştir.

Klinik kullanımda irradiyans spektrometrelerle ölçülür. Her üretici belirli bir ışık kaynağına yönelik spektrometre ürettiği için birden fazla marka fototerapi cihazı bulduran klinikler için spektrometrelerin kullanımı pahalı ve zordur. Aynı fototerapi cihazının irradiyansının iki ayrı marka spektrometre ile ölçülmesi sonucunda birbirleriyle uyumsuz, ayrı değerler elde edilebilir(53). Her tipte ışık kaynağının değerlendirilmesini sağlayabilecek, altın standart olarak kullanılacak evrensel ölçüm cihazı mevcut değildir. Ortalama spektral irradiyans ile serum bilirubin konsantrasyonlarındaki düşüş arasındaki ilişki şekil 2.3' te gösterilmiştir.



**Şekil 2.3: Ortalama spektral irradiyans ile serum bilirubin konsantrasyonlarındaki düşüş arasındaki ilişki(67)**

## 2) Işık kaynağı ve hasta arasındaki mesafe:

Yenidoğan bebek ve ışık kaynağı arasındaki mesafe arttıkça cilde aktarılan enerji miktarı azalmaktadır. Işık kaynağı uzaklaştıkça sağlanan irradiyans, uzaklığın karesi ölçüsünde azalır.

Fototerapi için istenilen deri irradiyansı ışık kaynağının bebekten 30-40 cm kadar uzakta tutulması ile sağlanır. Bu uzaklığın 1 cm değişmesi irradiyansı %3 oranında azaltır (18,62,63, 64).

Tüm lambalar emniyet açısından pleksiglas bir koruyucu içine alınmalıdır.

### **3) Işınlanan vücut yüzey alanı ve kullanılan ışık kaynağının türü:**

Işınlanan vücut alanı arttıkça total bilirubin düşüş hızı artar (18,63). Tek başına yenidoğana üstten veya alttan fototerapi uygulamak total vücut yüzeyinin % 30'una yeterli fototerapi verilmesini sağlar. Kullanılan ışık kaynağının tipi de ışınlanan vücut yüzey alanı miktarını değiştirmektedir. Floresan tüplü ışık kaynakları, halojen spot lambalar, fiberoptik ışık düzeniyle birlikte kullanılan halojen lambalar ve yüksek yoğunluklu LED lambalar günümüzde kullanılmakta olan ışık kaynaklarıdır. 25 cm uzaklıktan yenidoğana ışık yayan halojen lambalar 15 cm çapındaki bir alanda  $\sim 20 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  değerinde irradiyans sağlarken bu alanın periferinde irradiyans miktarı  $\sim 7 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}'ye$  düşmektedir. Fleksibl floresan panellerin kullanıldığı BiliBlanket® merkezinde  $35 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}'lik$  spektral irradiyans sağlarken 10x5 cm.lik panelin kenarlarında bu değer  $\sim 25 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}'ye$  düşmektedir. Fototerapi tedavisi sırasında birden fazla cihaz kullanmak yenidoğan servislerinde ender olmayan bir durumdur ve yeterli ışınlanan vücut yüzey alanına erişmek için uygun bir metoddur (65). Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi ışınlanan vücut yüzey alanını arttırmak için yenidoğanın içerisinde yattığı sepet veya ısıtıcılı yatağın çevresinin alüminyum folyo ile kaplanmasını önermektedir (18).

### **4) Fototerapinin süresi:**

Fototerapinin sürekli veya aralıklı verilmesi konusu tartışmalıdır. Deride, fotoizomerizasyon yoluyla uzaklaştırılan bilirubin yerine yeni bilirubin oturması için 1-3 saat gerektiği göz önüne alınırsa, 1 saatten fazla fototerapiye ara vermenin çok fazla anlamlı olmadığı ve fototerapinin verimliliğini azaltacağı düşünülmektedir(18).

### 5) Tedavi başlangıcındaki total bilirubin düzeyi:

Fototerapinin etkinliği başlangıç anındaki serum bilirubin düzeyine de bağlıdır. Başlangıç bilirubin düzeyi ne kadar yüksekse tedaviye yanıt da o kadar fazla olmaktadır. Fototerapinin bilirubin düşürücü etkisi serum bilirubin düzeyi 5.9 mg/dl ' ye düşünceye dek devam etmektedir(62-63).

### 7) Sarılığın nedeni:

Hiperbilirubinemi nedeni de serum bilirubin yükselme hızını etkileyerek fototerapinin etkinliğini belirlemede önemli bir faktör oluşturmaktadır. Fototerapi ile oluşan suda çözünür izomerlerin safra ile atılımı (%70-80), idrarla atılımından (%20-30) daha fazladır. Bu nedenle hepatosellüler hastalıkta ve safra yolları atrezisinde fototerapinin etkinliği azalır(59).

### 8) Bebeğe ait faktörler:

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 gösterilmiştir(18,63). Bu durum bebeklerdeki yüksek hemotokrit düzeyine bağlı artmış bilirubin yapımı ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde cilt maturasyonunun fazla, büyük prematürelere ise cilt altı yağ dokusunun kalın olması ile açıklanmaktadır.

### Fototerapi Çeşitleri:

- 1) **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 radyant ısıtıcılara veya küvözlere monte edilerek kullanılırlar. Normal fototerapi sistemlerinde yenidoğana 30-40 cm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirilir(53,62,68).

- 2) **Yeni fototerapi sistemleri:** Konvansiyonel uygulamada kullanılan üstten fototerapi tedavisi bazı zorlukları da yanında getirir. Gözlerin fototerapi ışığından korunması için kullanılan göz bantları yenidoğanı huzursuz etmekte ve bandın yerinin sürekli kontrol edilmesi gerekmektedir. Ayrıca konvansiyonel yöntem sırasında anne bebek ilişkisinin olumsuz yönde etkilendiği ve bebeğin sirkadyan ritminin bozulabildiği düşünülmektedir. Konvansiyonel sistemlerin bu dezavantajları, etkili ancak daha kullanışlı sistemlere ihtiyaç doğurmuştur(5,6, 56,)

**-Fototerapi karyolaları:** Işıklandırma ünitesinin (mavi ışık) bir karyolanın içine yatak yerine yerleştirildiği bu sistemde bebek, ışık kaynağı üzerinde ışığı 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 (53, )

**-Fiberoptik fototerapi sistemleri:** Tungsten- halojen bir lambadan gelen ışık fiberoptik bir kablo içinden geçerek, plastik bir minderin içindeki fiberler tarafından yansıtılır. Bebek minderin üzerinde yatarken bebeğe alttan fototerapi uygulanır. Bu fototerapi tedavisi esnasında göz bandı kullanımına gerek kalmaz ve bebeğin ısı dengesinin sağlanması daha kolay olur (69, 70).

### **Fototerapinin Yan Etkileri:**

**Retina hasarı:** Mavi ışık retinada fotokimyasal hasara neden olmaktadır . Erişkinlerde retinanın mavi ışığa maruz kalmasını takiben renkli görmenin bozulduğu, ileri vakalarda erken maküler dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (71). Preterm bebeklerde parlak mavi ışıkla tedavi sonrasında prematüre retinopatisi sıklığında artış olabileceği düşünülmüş

ancak yapılan kontrollü çalışmalarda bu düşünce ispatlanamamıştır (71, 72). Fototerapi sırasında gözlerin korunması için göz bantları kullanılmalıdır. Bu bantların kullanımı sıklıkla ailelerde huzursuzluğa, nadiren yenidoğanlarda solunum sıkıntısına neden olmaktadır.

**Dehidratasyon ve ishal:** Fototerapi sırasında deriden insensibl 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(68). Fototerapi sırasındaki dışkı yumuşamasının sekretuar nitelikte olduğu düşünülmektedir. Fototerapiye bağle gerek deriden ve gerekse barsaklardan su kaybı arttığından bebeğin günlük sıvı gereksiniminin arttığı unutulmamalıdır

**Deri döküntüsü:** Fototerapi alan bebeklerde iğne başı büyüklüğünde geçici eritematöz döküntüler olabilir. Bu döküntüler fotosensitizasyon hasarı sonucu deri mast hücrelerinden salınan histamin nedeniyle meydana gelir (63, 68).

**Trombositopeni:** Fototerapi alan bebeklerde hemoliz artabilir. Ayrıca fototerapi sırasında trombositlerin yıkımı da hızlandığından, kemik iliği kompensasyonu yetersiz kalırsa trombositopeni gelişebilir (53).

**Cilt yanıkları:** Kullanılan fototerapi cihazlarının düzenli bakımlarının yapılması gerekmektedir. Ultraviyole filtrelerinin zamanında değiştirilmemesine bağlı cilt yanıklarının geliştiği görülmüş ve rapor edilmiştir.

**Bronz bebek sendromu:** Özellikle uzun süre fototerapi alan ve kolestazi olan yenidoğanlarda safra asitlerinin birikmesine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmekte ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lumirubin yıkım ürünleri, sendromun tipik deri renginin oluşmasına neden olur. Serum, idrar ve deri kahverengi-bronz renk alır. Fototerapi kesildikten sonra bebeğin rengi yavaş yavaş doğal rengine döner. Direkt hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlara, bronz bebek sendromu gelişme olasılığı nedeniyle fototerapi önerilmez (59).

**Hemoliz:** Fototerapi ile eritrosit membranlarında hasar oluşumunu takiben lipid peroksidasyonu kolaylaşır ve hemoliz meydana gelebilir (56).

**Hipokalsemi:** Fototerapi alan pretermelerde hipokalsemi görülebilir. Bu etki fototerapi ile uyarılan pineal bezden melatonin salgılanmasının azalması ile açıklanmaktadır(56).

**Patent duktus arteriyozus (PDA):** Fototerapi alan doğum tartısı 1000 gramın altındaki pretermelerde PDA gelişim olasılığının artabileceği bildirilmektedir.

**Oksidatif stres:** Fototerapi oksidatif hasar oluşturabilir. Oksidasyon ve serbest radikallerin fototerapi alan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeklerde bronkopulmoner displazi, premature retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve PDA gelişimine altyapı hazırladığı öne sürülmektedir. Fototerapi yenidoğan öneminde gerekli olabilecek antioksidanların kan dolaşımı ve dokulardan uzaklaştırılmasına neden olabilir. İn vitro olarak klinikte kullanılan fototerapi dozlarına eş seviyede kullanılan ışınlarla hücrelerde DNA hasarı oluşturulabildiği gösterilmişse de fototerapi alan bebeklerin uzun süreli izleminde olumsuz etki saptanmamıştır(68).

**İleus:** Raghavan ve ark.nın Avustralya’da yaptıkları bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlardan indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan grupta fototerapi uygulanmayanlara göre daha yüksek sıklıkta ileusun görüldüğü gösterilmiştir (73).

Fototerapi alan bebeklerin uzun süreli izleminde , fototerapinin bebeklerin büyümesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Endokrin ve cinsel fonksiyonlar üzerine de yan etkisinin olmadığı yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir.

Deride şiddetli büllöz lezyonlara, hemoliz ve ölüme neden olabildiğinden Konjenital Eritropoietik Porfiri’li bebeklerde kullanılması kontrendikedir(18).

### **Fototerapi sırasında dikkat edilmesi gerekenler:**

1. Bebeklerin gözleri fototerapi ışınlarına karşı göz maskesi ile korunmalıdır. Maske, tedavi sırasında kaymayacak ve burun deliklerini tıkamayacak şekilde takılmalıdır.
2. Kullanılan fototerapi cihazının tipi de dikkate alınarak tedavi gören yenidoğanla fototerapi cihazı arasında uygun mesafe sağlanmalıdır. Çok yakın yerleşimli cihaz bebeğin vücut ısısının artışına ve hatta cilt yanıklarına, uzak yerleşimli cihaz ise etkin olmayan fototerapi verilmesine neden olur.

3. Vücut ısısı 2 saat aralıklarla ölçülmelidir.
4. Mümkün olan en fazla vücut alanının ışınlara maruz kalmasını sağlayabilmek için olanakların tümü kullanılmalıdır. Alt ve üstten birlikte fototerapi uygulaması veya bebeğin içinde bulunduğu sepetin kenarlarına ve altına yansıtıcı düzenekler yerleştirilmesi ışınlanan vücut alanının artmasını sağlar.
5. İnsensibl sıvı kaybını takip edebilmek ve önleyebilmek için bebekler her gün tartılmalıdırlar. Eğer gününe göre düşük tartı gözlenirse hastanın aldığı sıvı miktarı artırılmalıdır.
6. Bilirubin ölçümü en fazla 12 saat arayla yapılmalıdır.
7. Bebeğin monitorizasyonu amacıyla kullanılan pulse oksimetre ve ısı problemleri fototerapi ışınlarından etkilenmektedirler. Eğer kullanılacaklarsa üzerleri alüminyum folyo ile kapatılmalıdır.
8. Fototerapi kesildikten sonraki gün içerisinde serum bilirubin düzeyi rebound etki açısından tekrar değerlendirilmelidir.
9. Eğer yenidoğana tek yönden fototerapi veriliyorsa 6 saatlik aralarla bebeğin pozisyonu değiştirilmelidir.
10. Yenidoğanda fotosensitizan ilaç kullanılmamasına dikkat edilmelidir.
11. Serum bilirubin düzeyini değerlendirmek amacıyla yenidoğandan kan alınırken fototerapi lambaları söndürülmelidir, aksi halde ışık etkisiyle laboratuvar sonuçları etkilenebilir.

### **2.7.2. KAN DEĞİŞİMİ**

Rh hemolitik hastalığın önlenmesi ve fototerapinin kullanıma girmesi kan değişimi gerekliliğini azaltmıştır.

Amerikan Pediatri Akademisi gestasyon yaşı 35 hafta ve üzerinde olan bebekler için bilirubin persantil değerlerine dayanan kan değişimi rehberini oluşturmuştur(18).

Yapılan bir çalışmada kan değişimi yapılan vakaların %74'ünde yan etki görülmüştür. En yaygın yan etkiler; trombositopeni (%44), hipokalsemi (%29) ve metabolik asidoz (%24) olarak saptanmıştır (58). Kan değişiminde mortalite günümüzde % 0.5-1 oranındadır (18, 74, 75,76).

Çok az olmasına rağmen işlem sırasında virus (HIV, HTLV, HCV, HBV) transmisyonu olasılığı vardır. Hiperbilirubinemi dışında da sorunu olan hasta bebeklerde ise komplikasyon riski çok daha fazladır (75).

### 2.7.3. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Fenobarbital: Fenobarbital mikrozomal enzim sistemini güçlü bir şekilde indükleyebildiğinden bilirubin konjugasyonu ve atılımını artırır. Anneye, bebeğe ya da her ikisine birden verildiğinde yaşamın ilk haftasında bilirubin düzeylerini düşürmede etkilidir. Ancak etkisinin geç başlaması nedeni ile akut tedavide yeri yoktur (77).

Hem Oksijenaz İnhibitörleri: Hem oksijenaz enzimi hemin biliverdine dönüşünü sağlayarak bilirubin oluşumunda görev yapar. Bazı sentetik metalloproteinlerin hem oksijenazı kompetitif olarak inhibe ettiği ve bilirubin oluşumunu azalttığı gözlenmiştir. Biliverdine dönüşemeyen hem ise birikmekte ve safra ile atılmaktadır. Term ve terme yakın bebeklerde 6 mikromol/kg dozunda kalay-mezoporfirin uygulandığında mavi ışıklı fototerapiden etkili bulunmuştur . Fototerapi sonrası kalay-mezoporfirin alan yenidoğanlarda doza bağımlı olmayan, geçici eritem dışında belirgin yan etki gözlenmemiştir(77).

İntravenöz İmmunglobulin (İVİG): Yapılan kontrollü çalışmalarda Rh hemolitik hastalığı olan bebeklerde İvİg kullanımının kan değişimi gereksinimini anlamlı derecede azalttığını göstermektedir(78).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yerel etik kuruldan onay alındıktan sonra Mart 2009 - Aralık 2009 tarihleri arasında yürütüldü. Bu tarihler arasında Anabilim Dalı'nın Yenidoğan Bilim dalına sarılık nedeni ile yatırılan bebekler araştırma kapsamına alındı. *American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines* 2003 verileri esas alınarak yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi görme olasılığı % 4.3 olarak kabul edilerek % 0.5 hata payı, % 95 güven aralığında çalışmaya 58 bebek alınması gerektiği hesaplandı (79). Olası kayıp ve hatalar göz önüne alınarak 75 vakanın çalışmaya alınması planlandı.

Araştırma evrenini, 35 gestasyon haftası ve üzerinde doğan, kan değişim sınırında hiperbilirubinemisi olmayan, bilgilendirilmiş onamı alınabilen ailelerin fototerapi uygulanması gereken sarılıklı bebekleri oluşturdu. Çalışma dışı bırakılma kriterleri tablo 3.1' de gösterilmiştir.

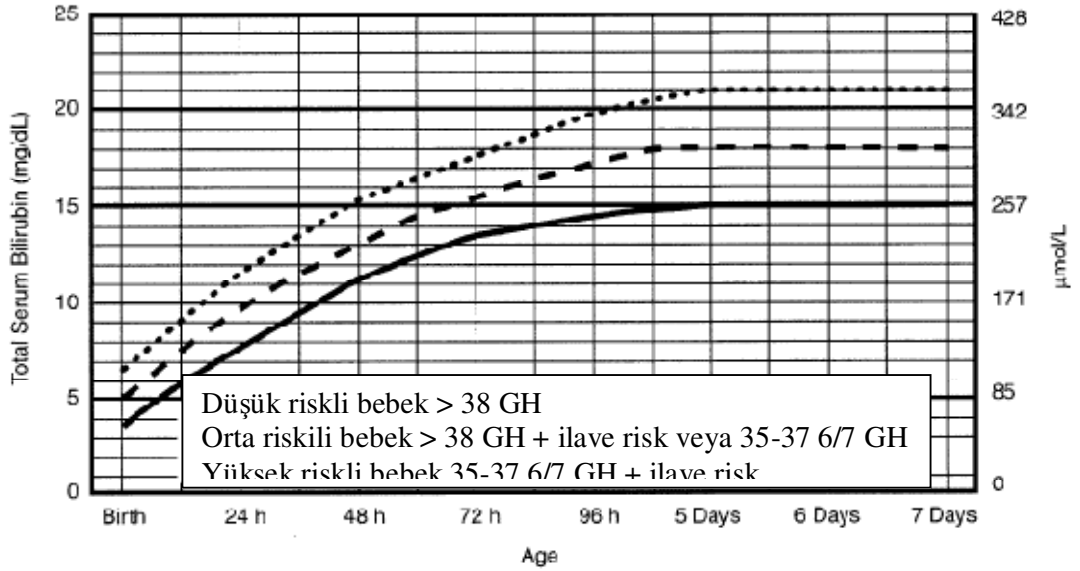
**Tablo 3.1. Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

1. Gestasyon yaşı < 35 hafta
2. Kan değişimi sınırına 2 mg/dl ve daha yakın total bilirubin düzeyine sahip yenidoğanlar
3. Rh uygunsuzluğu
4. Asfiksi (Apgar skoru 1. ve 5. dk 6 ve <6)
5. Konjenital anomali
6. Damar dışına kanama bulgusu (örn; büyük sefal hematom) olan yenidoğanlar
7. Metabolik hastalık
8. Sepsis
9. Fototerapi sırasında bilirubin değeri yükselen ya da yeterli düzeyde düşmeyen yenidoğanlar

### 3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin doğum tartıları, boyları, baş çevreleri, cinsiyetleri, doğum şekli, Apgar puanları, kordon kan gazı, total bilirubin, kapiller hematokrit, anne ve bebek kan grubu, ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde direkt Coombs sonucu kaydedildi.

Sarılık saptanan bebeklerde fototerapi tedavisi endikasyonu Amerikan Pediatri Akademisinin fototerapi sınırları için yayınlamış olduğu fototerapi uygulama kılavuzuna göre konuldu(18). Fototerapi uygulama kılavuzu şekil 3.1’ de gösterilmiştir.



**Şekil 3.1** Fototerapi uygulama kılavuzu

Bebeklerin postnatal klinik özellikleri (ilk beslenme saati, beslenme şekli, beslenme sıklığı, tartı kaybı, sarılık gelişimi gibi özellikleri) değerlendirildi. Hasta bilgi formu ek 1’ de gösterilmiştir.

Vakaların doğum sonrası giysisiz ve bezsiz olarak doğum tartılarına bakıldı. Ölçümler “Baby Scale (JC-187)” (Joycare / İtalya) elektronik tartı aletiyle yapıldı. Gram biriminde olan değerler kayıt edildi. Doğum boyu yatar pozisyonda ölçüldü. Sonuçlar “cm” birimi ile kaydedildi.

Total bilirubin düzeyi için kan örnekleri “Modulohm A/S (Isolab / Danimarka)” kapiller tüplerine alındı. Işıktan korunarak (karbon kağıdı ile) biyokimya laboratuvarına

taşındı. Örnekler ‘‘Haematokrit 20 (Hettich Zentrifugen /Almanya)’’ cihazı ile 1500 devir / dakika ‘da 5 dakika santrifüj edildi. Hematokrit değerleri kaydedildi. Daha sonra ‘‘Bilirubinmeter Model: B-105, seri no:9842 (Erma Inc / Japonya) cihazı ile total bilirubin düzeyleri ölçüldü. Ölçüm sonuçları ‘‘mg/dl’’ birimindeydi. Her bebek için bilirubinometre cihazı kalibre edildi.

### **3.2 VAKALARIN GRUPLANDIRILMASI**

Çalışmaya alınan bebekler uygulanacak fototerapi yöntemine göre 3 gruba ayrıldı ve yatış sırasına göre bu gruplardan birine alındı.

Grup I: Konvansiyonel fototerapi

Grup II: Beşikte fototerapi-1 (Bilibed®)

Grup III: Beşikte fototerapi-2 (Bilicot®)

Grup I’de bebekler küvöz içine alınarak, üstten 5 lambalı (İnterlectric Biliblue®, F20T12/BBY, 20 W), 420-480 dalga boyunda, 30-40  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  ışınlama şiddetinde, 30- 40 cm uzaklıktan mavi ışıkla konvansiyonel fototerapi uygulandı.

Grup II’de bebekler, Bilibed® marka (Medela Ag Medical Technology Switzerland), tek lambalı, 430-480 nm dalga boyunda, 40  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  ışınlama şiddetinde mavi ışıklı beşikte fototerapi cihazında tedaviye alındı.

Grup III’ teki bebekler ise Bilicot® marka (MES Tıbbi Cihazlar Ltd. Şti.) 3 lambalı, 420-480 nm dalga boyunda, 50  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  ışınlama şiddetinde mavi ışıklı beşikte fototerapi cihazında tedaviye alındı.

Her üç grupta da bebeklerin bezleri hariç tüm giysileri çıkarılarak fototerapi alması sağlandı, fototerapi etkinliğini değerlendirmede eş değer olması açısından bezin vücuttaki kapladığı alanın eşdeğer yüzdeye sahip olmasına özen gösterildi. Grup I’ deki bebeklerin gözleri, konvansiyonel fototerapi yönteminde oluşabilecek olan retina toksisitesinden korumak amacı ile göz bandı ile kapatıldı.

Fototerapi uygulaması esnasında her üç grupta da vücut ısı değişimleri, anne sütü alım sıklığı, defekasyon sıklığı ve kıvamı, vücut ağırlığı değişimleri izlendi. Bu gruplar

fototerapinin etkinliği, yan etkileri, anne bebek bağı üzerine etkisi, bebeğin konforuna etkisi açısından karşılaştırıldı. Fototerapinin etkinliği açısından bilirubin dűřme hızı ve tedavi sűresi karşılaştırıldı. Yan etkiler için diyare, dűkűntű, hipertermi, tartı kaybı açısından karşılaştırıldı. Fototerapi işleminin bebeğin konforuna etkisini değerlendirmek için Prechtl skalası kullanıldı (tablo 3.2). Bu skaladan yararlanılarak tedavinin başlangıcında ve 4 saat aralarla tedavi boyunca bebeğin durumu değerlendirildi.

<b>Tablo 3. 2 Prechtl skalası</b>	
<b>Gűzler kapalı, solunum dűzenli, hareket yok</b>	1
<b>Gűzler kapalı, solunum dűzensiz, bűyűk hareketler yok</b>	2
<b>Gűzler açık, bűyűk hareketler yok</b>	3
<b>Gűzler açık, bűyűk hareketler var, ađlamıyor</b>	4
<b>Gűzler açık ya da kapalı, ađlıyor</b>	5

### **3.3. İSTATİSTİKSEL DEğerLENDİRME**

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Parametreler ortalama  $\pm$  standard sapma, standart hata ve yüzde olarak ifade edildi. Kalitatif verilerin karşılaştırılmasında  $\chi^2$  testi, kantitatif verilerin karşılaştırılmasında t-testi ve tek yűnlű Anova testi kullanıldı. Korelasyon analizleri pearson yűntemi ile yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 40' ı erkek (%61.5), 25'i kız (%38.5) olmak üzere 65 yenidoğan alındı. Bebeklerin doğum tartısı ortalama  $2822 \pm 689$  gram (1410-4598 gram), doğum boyu ortalama  $47 \pm 3$  cm (39-51 cm) idi. Bebeklerin gestasyon haftası ortalama  $37.9 \pm 1.6$  hafta (35-42 hafta) olarak bulundu.

Bebeklerin aile öyküsünde porfiring yoktu. Bebeklerin 23' ü (%35) normal vajinal doğum (NVD), 30' u (%46 ) elektif sezaryen, 12' si (%19) eylemli sezaryen ile doğmuştu. Vakalarımızın arasında induksiyonlu NVD ile doğan bebek yoktu.

İlk beslenme saati ortalama  $2,1 \pm 0,8$  saat (1-4 saat) idi. Başvuru esnasında bebeklerin 24' ünde (%37) patolojik tartı kaybı, 5' inde (%8) emmede azalma vardı.

Bebeklerin 15'inde (% 23) ABO uygunsuzluğu mevcuttu. Ancak hemoliz bulgusu yoktu.

Bebeklerin sarılık başlama zamanı ortalama  $39 \pm 10$  saat (21-70 saat), fototerapi başlanma zamanı ortalama  $68 \pm 32$  saat (21-148 saat) olarak tespit edildi. Tedavi başlangıcında total serum bilirubin (TSB) değerleri ortalama  $15.1 \pm 2.4$  mg/dl (9.6-19.9mg/dl) idi. Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınlamış olduğu fototerapi tedavi kılavuzuna göre bebeklerin 32'si (% 49) düşük risk, 29'u (% 45) orta risk, 4'ü de ( 6) yüksek risk bölgesinde bulunarak tedavileri düzenlendi. Bebeklerin 23'ü (% 35.4) konvansiyonel fototerapi (grup 1), 23' ü (%35.4) Bilibed® (grup 2) ve 19' u (% 29.2) Bilicot® (grup 3) ile tedavi edildi. Bebeklerin genel demografik özellikleri tablo 4.1' de, gruplara göre genel özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4.2'de, aile özelliklerinin gruplara göre değerlendirmesi tablo 4.3' te gösterilmiştir.

<b>Tablo 4.1: Bebeklerin genel özellikleri</b>	
Cinsiyet n (%)	
Kız	40(62)
Erkek	25 (38)
Gebelik yaşı (hafta) ort. $\pm$ SD (sınırlar)	37.9 $\pm$ 1.6 (35-42)
Doğum tartısı (gram) ort. $\pm$ SD (sınırlar)	2822 $\pm$ 689 (1410-4590)
Doğum şekli n (%)	
NVD	23 (35.4)
Elektif sezaryen	30 (46.2)
Eylemli sezaryen	12 (18.5)
ABO uygunsuzluğu (var) n (%)	15 (23)
Beslenme şekli n (%)	
Anne sütü	35 ( 54)
Formül süt	1 (2)
Anne sütü + formül süt	29 (49)
Anne yaşı (yıl) ort. $\pm$ SD (sınırlar)	30.4 $\pm$ 5.5 (19-41)
Gravida ort. $\pm$ SD (sınırlar)	2.2 $\pm$ 1.8 (1-9)
Parite ort. $\pm$ SD (sınırlar)	1.7 $\pm$ 1.2 (1-7)
Annede preeklampsi/eklampsi öyküsü (var) n (%)	6 (9)
Annede sigara öyküsü (var) n (%)	8 ( 12)
Kardeşte sarılık öyküsü (var) n (%)	4(6)

GH: Gebelik haftası

NVD: Normal vajinal doğum

SD: Standart devaysiyon

<b>Tablo 4.2. Bebeklerin genel özelliklerinin gruplara göre değerlendirilmesi</b>				
	Grup 1 n=23	Grup 2 n=23	Grup3 n=19	P Tüm grup
Cinsiyet n (%)				
Kız	6 (24)	10 (40)	9 (36)	0.306
Erkek	17 (42.5)	13 (32.5)	10 (25)	
Gebelik yaşı (hafta) ort. $\pm$ SD (sınırlar)	37.1 $\pm$ 1.2 (35-39)	38.1 $\pm$ 1.5 (36-42)	38.5 $\pm$ 2 (35-42)	<b>0.018</b>
Doğum tartısı (gram) ort. $\pm$ SD (sınırlar)	2742 $\pm$ 866 (1410-4590)	2854 $\pm$ 596 (1800-3930)	2882 $\pm$ 569 (2050-3800)	0.615
Doğum şekli n (%)				0.196
NVD	7 (30.4)	12 (52.2)	4 (17.4)	
Elektif sezaryen	13 (43.3)	7 (23.3)	10 (33.3)	
Eylemli sezaryen	3 (25)	4 (33.3)	5 (41.7)	
ABO uygunsuzluğu (var) n (%)	7(46.7)	3 (20)	5 (33.3)	0.347
Patolojik tartı kaybı (var) n (%)	7 (29.2)	11 (45.8)	6 (25)	0.402
Beslenme şekli n (%)				0.288
Anne sütü	9(27)	13 (37.1)	13 (37.1)	
Formül süt	1 (100)	0	0	
Anne sütü + formül süt	13 (44.8)	10 (30.4)	6 (20.7)	

<b>Tablo 4.3 Bebeklerin annelerinin ve kardeşlerinin bazı özelliklerinin gruplara göre değerlendirilmesi</b>				
	Grup 1 n=23	Grup 2 n=23	Grup3 n=19	p Tüm grup
Anne yaşı (yıl) ort. $\pm$ SD (sınırlar)	30.3 $\pm$ 6.2 (19-40)	31.4 $\pm$ 5.5 (22-41)	29.4 $\pm$ 4.9 (22-37)	0.509
Gravida ort. $\pm$ SD (sınırlar)	2.7 $\pm$ 2 (1-9)	2.6 $\pm$ 2 (1-7)	1.9 $\pm$ 1 (1-4)	0.498
Parite ort. $\pm$ SD (sınırlar)	1.8 $\pm$ 1.3 (1-7)	2 $\pm$ 1.4 (1-6)	1.5 $\pm$ 0.8 (1-4)	0.512
Annede preeklampsi/eklampsi öyküsü (var) n (%)	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0.152
Annede sigara öyküsü (var) n (%)	0	5 (62.5)	3 (37.5)	0.069
Kardeşte sarılık öyküsü (var) n (%)	0	2 (50)	2 (50)	0.352

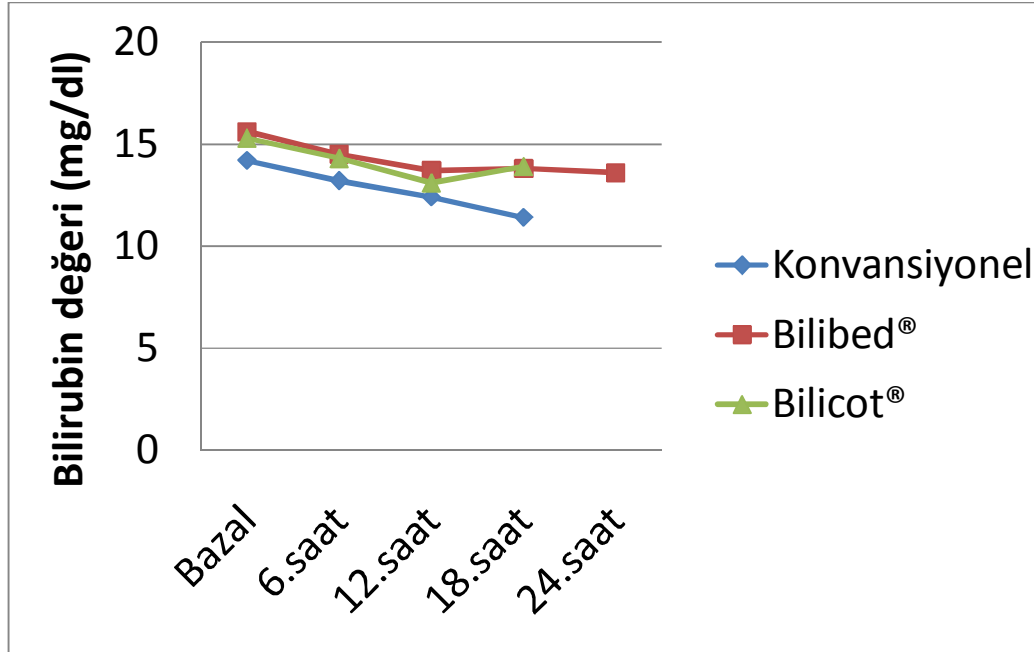
GH: Gebelik haftası,  
NVD: Normal vajinal doğum  
SD: Standart devaysyon

Gruplar arasında cinsiyet, doğum tartısı, doğum şekli, ABO uyumsuzluğu olması, tedavi öncesi patolojik tartı kaybı varlığı ve beslenme şekilleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bebeklerin gestasyon haftalarının ortalamaları grup 1' de  $37.1 \pm 1.2$ , grup 2' de  $38.1 \pm 1.5$ , grup 3' te  $38.5 \pm 2$  hafta olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p= 0.018$ ).

Bebeklerin tedavi öncesi ve sırasındaki verileri tüm grupta ve ikili grup arası halinde ayrı ayrı karşılaştırıldı. Bu veriler tablo 4.4' te gösterilmiştir.

Gruplar arasında bazal ve "rebound" bilirubin, bazal ve çıkış hematokrit, sarılık başlama zamanı, fototerapi başlanma zamanı, fototerapi komplikasyonları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.5$ ).

Tedavi etkinliği değerlendirmek için bilirubin düşüş hızı ve oranlarına bakıldı. Tüm tedavi boyunca ve ilk 12 saatteki bilirubin düşme hızı açısından 3 grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Tedavi boyunca ve ilk 12 saatteki bilirubin düşme oranları değerlendirildi. Gruplar arasında bilirubin düşme oranları açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p> 0.5$ ). Fototerapi sırasında grupların bilirubin düşüş eğrileri şekil 4.1' de gösterilmiştir.



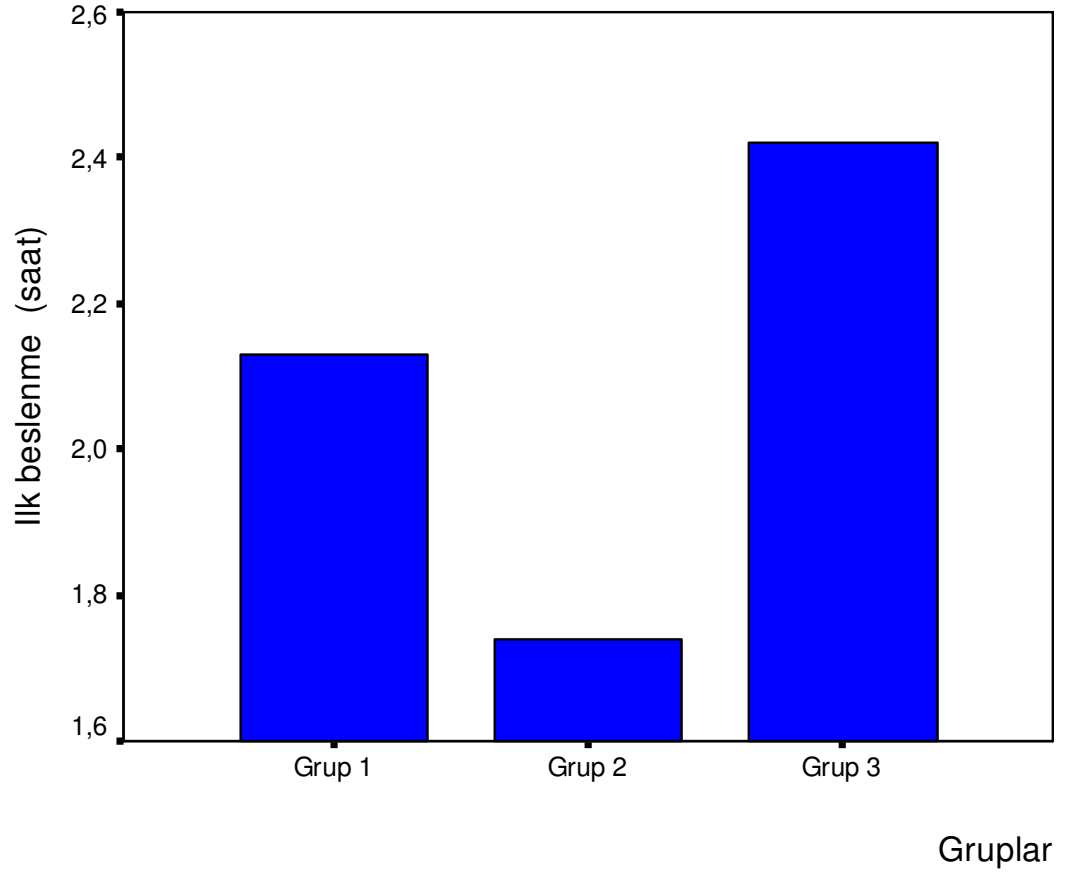
Şekil 4.1 Bilirubin düşüş eğrileri

<b>Tablo 4.4. Bebeklerin tedavi öncesinde ve süresince verilerinin değerlendirilmesi</b>							
<b>( Ortalama ± SD)</b>							
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p			
				Grup 1,2	Grup 1,3	Grup 2,3	Grup 1,2,3
İlk beslenme (saat)	2.1±0.7	1.7±0.8	2.4±0.8	0.195	0.437	<b>0.014</b>	<b>0.018</b>
Beslenme sıklığı (kez / gün)	8.1±0.4	9.9±1.4	9.1±1.2	<b>0.000</b>	<b>0.017</b>	<b>0.037</b>	<b>0.000</b>
Sarılık başlama zamanı (saat)	37.4±9.1	41.6±9.8	37.1±11.6	0.343	0.996	0.333	0.263
Fototerapi başlanma zamanı (saat)	65.2±26.7	79.1±37.2	59.3±30.5	0.307	0.825	0.121	0.121
Bazal hematokrit (%)	53.6± 6.6	53± 7.3	53.1± 4.3	0.953	0.973	0.998	0.953
Çıkış hematokrit (%)	53.5± 6.6	52.3± 6.5	51.8± 4.2	0.744	0.610	0.965	0.606
Fototerapi süresi (saat)	12.5± 3.8	13.8± 4.5	13.4± 3.1	0.496	0.742	0.937	0.515
Fototerapi komplasyonu * n (%)	5 (22)	3 (13)	3 (16)				0.951
Bazal bilirubin (mg/dl)	14.2±2.5	15.6±2.3	15.4±2.3	0.127	0.257	0.955	0.116
Rebound bilirubin (mg/dl)	12.1±2.5	12.6±1.8	12.9±1.7	0.633	0.409	0.910	0.418
Bilirubin düşme hızı (mg/dl/saat, 12 saat)	0.2± 0.1	0.2± 0.1	0.2± 0.1	0.888	0.304	0.545	0.322
Bilirubin düşüş oranı ( % /12 saat)	13.5± 6.2	13.3± 5.6	15.6± 6.8	0.985	0.599	0.493	0.481
Bilirubin düşüş hızı (mg/dl/saat, total)	0.2± 0.1	0.20± 0.1	0.21± 0.01	0.585	0.335	0.880	0.396
Bilirubin düşüş oranı ( % /total)	14.8± 6.5	16.5± 6.8	17.1± 6.4	0.646	0.525	0.969	0.508

SD: Standart deviasyon

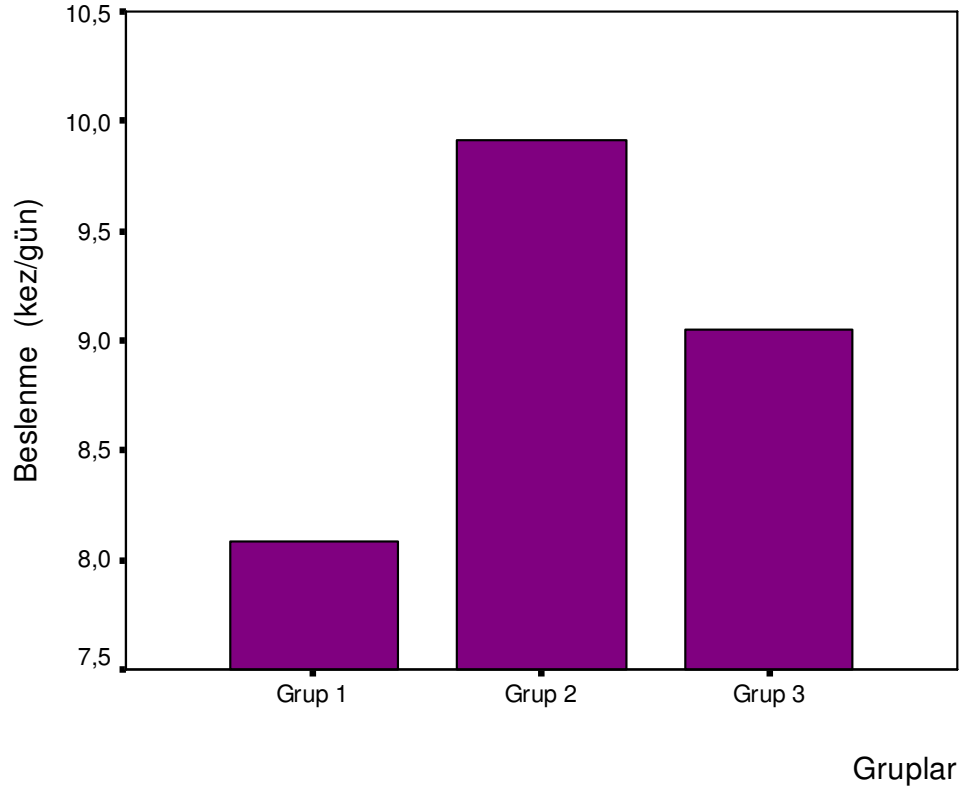
\*parametrik değer olmadığı halde konu bütünlüğü açısından bu tabloda verildi. Ortalama ve SD tanımlamaları bu veri için geçerli değildir.

Bebeklerin ilk beslenme saatleri değerlendirildiğinde grup 2' deki bebeklerin ilk beslenme saatlerinin diğer gruplardakilere göre daha erken olduğu görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p=0.018$ ). İlk beslenme saati grup 2' de ortalama  $1.7\pm0.8$ , grup 3' te  $2.4\pm0.8$  saat idi. Aradaki fark bu iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.014$ ). İlk beslenme saatinin gruplara göre dağılımı şekil 4.2 'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. İlk beslenme saatinin gruplara göre dağılımı

Bebeklerin beslenme sıklığı bir gün içinde ortalama grup1' de  $8.1 \pm 0.4$ , grup 2' de  $9.9 \pm 1.4$ , grup 3' de  $9.1 \pm 1.2$  kez olarak bulundu. Gruplar arasında ortalama beslenme sıklığı açısından anlamlı fark vardı ( $p=0.000$ ). Grupların 2' li karşılaştırmasında grup 1 ve 2, grup 1 ve 3, grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark bulundu (sırası ile  $p=0.000$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.037$ ). Beslenme sıklığının gruplara göre dağılımı şekil 4.3 ' te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Beslenme sıklığının gruplara göre dağılımı

Tedavi yönteminin bebeklerin konforuna etkisini değerlendirmek için her üç gruptaki bebeklere bazal ve tedavi devam ettiği sürece 4 saat aralarla Prechtl skorlaması yapılarak durumları değerlendirildi. Beşikte fototerapi uygulanan bebekler ile (grup 2, 3), konvansiyonel fototerapi uygulananlar (grup1) karşılaştırıldı. Bebeklerin davranış skorlarının karşılaştırılması tablo 4.5' te gösterilmiştir.

<b>Tablo 4.5: Bebeklerin tedavi sırasındaki davranış skorlarının karşılaştırılması</b>						
<b>( Ortalama <math>\pm</math> SD)</b>						
Davranış Skoru	Grup 1 n=23	Grup 2 n=23	Grup 3 n=19	p		
				Grup 1, 2	Grup 1,3	Grup 1,2,3
0.saat	1.8 $\pm$ 1.2	1.8 $\pm$ 1.4	2.7 $\pm$ 1.6	0.994	0.579	0.491
4. saat	2.5 $\pm$ 1.3	2.4 $\pm$ 1.6	1.6 $\pm$ 0.8	0.972	0.096	0.081
8. saat	3.4 $\pm$ 1.6	1.4 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.8	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>
12. saat	2.8 $\pm$ 1.6	2.2 $\pm$ 1.5	1.6 $\pm$ 0.9	0.307	<b>0.038</b>	<b>0.047</b>
16. saat	2.2 $\pm$ 1.1	1.9 $\pm$ 1.2	1.2 $\pm$ 0.4	0.802	0.165	0.159
20. saat	3.6 $\pm$ 2.3	1 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1.9			0.132

Grup 1'deki bebeklerin 8. ve 12. saat davranış skorları diğer tüm gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ( sırası ile **p=0.000, p=0.047** ).

Bebeklerin 8. saat davranış skorları ortalaması grup 1' de 3 .4 $\pm$ 1.6, grup 2' de 1. 4 $\pm$ 0.8, grup 3' te 1.3 $\pm$ 0.8 idi. Grup 1 ve 2, grup 1 ve 3 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ( sırası ile **p=0.000, p=0.000**).

Bebeklerin 12. saat davranış skorları ortalaması grup 1' de 2.8 $\pm$ 1.6, grup 3' te 1.6 $\pm$ 0.9 idi. Grup 1 ve 3 arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ( **p=0.038**).

**Tablo 4.6: Bebeklerin tedavi sırasındaki davranış skorlarının sınıflandırılarak karşılaştırılması (n (%))**

Davranış Skoru	Grup 1 n=23	Grup 2 n=23	Grup 3 n=19	p
Bazal				
4>	21 (%91)	18 (%78)	15 (%79)	0.424
4≤	2 (%9)	5 (%12)	4 (%21)	
4. saat				
4>	19 (%83)	17 (%74)	18 (%95)	0.200
4≤	4 (%17)	6 (%26)	1 (%5)	
8. saat				
4>	9 (%43)	22 (%96)	18 (%95)	<b>0.000</b>
4≤	12 (%57)	1 (%4)	1 (%5)	
12. saat				
4>	13 (%65)	15 (%75)	17 (%100)	<b>0.029</b>
4≤	7 (%35)	5 (%25)	0 (% 0)	
16. saat				
4>	4 (%80)	6 (%86)	9 (%100)	0.413
4≤	1 (%20)	1 (%14)	0 (% 0)	
20. saat				
4>	1 (%33)	5 (%100)	*	0.107
4≤	2 (%67)	0 (%0)		

\* Grup 3' te tedavisi 20. saati bulan bebek olmadığından istatistiksel analizi yapılamadı

Bebeklerin davranış skorları 4 ve üzeri puan alanlar ve 4' ten az puan alanlar şeklinde iki gruba ayrılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedavinin 8. ve 12. saatinde grup 1' de diğer gruplara göre 4 ve üzeri puan alan bebeklerin oranının daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $p=0.000$ ,  $p=0.029$ ).

Tedavi süresince ve sonrasında hiçbir bebeğin vücut ağırlığında patolojik kayıp ve vital bulgularında değişiklik olmadı. Her üç grupta da fototerapinin sonlandırılmasını takiben kendiliğinden kaybolan geçici eritem gözlemlendi.

## 5. TARTIŞMA

Yenidoğanın sık karşılaşılan sorunlarından olan hiperbilirubinemi ilk hafta içinde hastaneye en sık yatış nedenidir (2). Hiperbilirubinemi tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem fototerapidir ve diğer yöntemlere göre yan etkisi daha azdır (2,3). Yenidoğan hiperbilirubinemisi tedavisinde değişik fototerapi yöntemleri kullanılmaktadır. Yöntemlerin etkinliğini karşılaştıran bir çok çalışma olmasına rağmen maliyet, hemşire bakımı, anne bebek bağı, fototerapinin bebeğin konforuna etkisi üzerine yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapinin etkinliği kadar anne bebek bağının korunması da önemlidir. Beşikte fototerapi uygulamalarının konvansiyonel yöntemlere göre avantajları anne ile bebeğin ayrılmaması, anne sütüyle beslemenin aksamaması, anne-bebek ilişkisinin bozulmamasıdır. Çalışmalarda tedavi yöntemleri karşılaştırılırken tedavinin etkinliği yanında maliyet, hemşire bakımı, anne bebek bağı, fototerapinin bebeğin konforuna etkisine de bakılmaya başlanmıştır. Biz de çalışmamızda konvansiyonel fototerapi yöntemi ile beşikte fototerapi yöntemlerini (Bilibed®, Bilicot ®) etkinlik ve bebek konforuna etkileri açısından karşılaştırdık.

Lindgren ve Nilsson (5) hemolitik olmayan hiperbilirubinemili 22 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada Bilibed® ve konvansiyonel fototerapi yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Her iki yöntemin de etkinliği serum bilirubin değerini düşürmede eşit bulmuşken, Bilibed® ‘deki bebeklerin kalp hızı ve solunum sayısını tedavi esnasında anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

Kathy MS ve ark. (6) 11’ i konvansiyonel fototerapi, 9’ u Bilibed® olmak üzere 20 term bebek üzerinde yaptıkları çalışmada Bilibed®’ in de bilirubini düşürmede konvansiyonel yöntem kadar etkili olduğunu saptamıştır.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serum bilirubin değerini düşürmede yöntemler arasında anlamlı fark saptanmadı(p =0.396).

Fototerapinin etkinliğini değerlendirilmesinde fototerapi süresi, bilirubin düşme miktarı, hızı ve oranı, tedavi süresi ve “rebound” bilirubin değeri kullanılmaktadır (69,70, 80,81,82,83,84,85).

Sarıcı ve ark.(69) 108 hiperbilirubinemili yenidoğan üzerinde konvansiyonel ve fiberoptik fototerapi yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada tedavi grupları arasında fototerapi süresi, tedavi süresi boyunca bilirubin düşme hızı ( $\mu\text{mol//l/saat}$ ) ve oranı ( $\%/saat$ ) açısından anlamlı fark bulunurken, “rebound” bilirubin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tayman ve ark. (81) hiperbilirubinemili 35 yenidoğanın tedavisi için konvansiyonel ve LED( Light emitting diode, yüksek yoğunlukta ışık yayan diyot) fototerapi yöntemlerini karşılaştırmış, fototerapi süresi, dört saatlik serum bilirubin düşme oranı(  $\%/4saat$ ) açısından yöntemler arasında fark bulmamışlardır. Ancak rebound bilirubin ve 24 saatlik serum bilirubin düşme oranı( $\%/24 saat$ ) açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda konvansiyonel yöntemle beşikte tedavi yöntemlerinin etkinliklerini karşılaştırmak için fototerapi süresi, ilk 12 saatlik bilirubin düşme hızı (  $\text{mg/dl/saat}/12saat$ ) ve oranı ( $\%/saat/12 saat$ ), tedavi süresince bilirubin düşme hızı ( $\text{mg/dl/saat}/tüm tedavi süresi$ ) ve oranı ( $\%/saat/tüm tedavi süresi$ ), bazal total serum bilirubin ve rebound total serum bilirubin düzeyleri değerlendirildi. Fototerapi süresi ortalamaları grup 1’de  $12.5 \pm 3.8$  saat, grup 2’de  $13.8 \pm 4.5$  saat, grup 3’te  $13.4 \pm 3.1$  saati, bebekler bütün gruplarda en az 6, en fazla 24 saat fototerapi aldılar. Fototerapi süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Her üç grupta da ortalama fototerapi süresi 12 saate yakın olması nedeni ile bilirubin düşme hızı ve oranları ilk 12 saat için karşılaştırıldı. Ayrıca bilirubin düşme hızı ve oranı tüm tedavi boyunca da değerlendirildi. Etkin fototerapide 24 saatlik bilirubin düşmesinin  $\% 6- 20$  arasında olduğu bilinmektedir (18). Çalışmamızda 12 saatlik ortalama bilirubin düşme yüzdesi grup 1’de  $13.5 \pm 6.2$ , grup 2’ de  $13.3 \pm 5.6$ , grup 3’te  $15.6 \pm 6.8$  idi. Bu değerler gruplarımızın her üçünde de etkili fototerapi uygulanabildiğini, istatistiksel verileri ise gruplar açısından anlamlı fark olmadığını gösterdi. Bebeklerin tedavi süresince bilirubin düşüş hızı ortalaması( $\text{mg/dl/saat}$ ) grup 1’ de  $0.2 \pm 0.1$ , grup 2’ de  $0.2 \pm 0.1$ , grup 3’ te  $0.2 \pm 0.1$  olarak bulundu. Gruplar arasında bilirubin düşüş hızı açısından fark bulunmadı. Fototerapi etkinliği açısından baktığımız tüm parametreler bebeklerde beşikte fototerapi yöntemlerinin konvansiyonel fototerapi kadar tedavide etkili olduğunu gösterdi. Ancak çalışmamızdaki tüm bebekler, kan değişim sınırından uzak bilirubin düzeyine

sahip, hemolizi olmayan düşük riskli yenidoğanlar idi. Çalışmamıza ait veriler, kan değişim sınırına yakın bilirubin düzeyine sahip, hemolizi olan, yüksek riskli bebeklerde etkinlik açısından fark olup olmadığı göstermemektedir. Bu konuda daha fazla sayıda yenidoğanı değerlendiren ve farklı risk grupları üzerinde yapılmış geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Fototerapinin etkinliğinde rol alan faktörlerden sarılık başlama zamanı, fototerapi başlanma zamanı, bazal bilirubin değeri de bir çok çalışmada yer almıştır(69,70,82). Sarılığın ilk 24 saatte başlaması major risk faktörüdür(18). Çalışmamızda ortalama sarılık başlama zamanı grup 1' de  $37.4 \pm 9.1$ , grup 2' de  $41.6 \pm 9.8$ , grup 3' te  $37.1 \pm 11.6$  saat idi ve gruplar arasında fark saptanmadı. Sarılık açısından çalışma grubumuzu düşük riskli bebekler oluşturduğundan, sarılığı ilk 24 saatte başlayan bebekler çalışmaya alınmamıştı. Fototerapi başlanma zamanı Uras ve ark.(82)' nin yaptığı karşılaştırmalı çalışmada konvansiyonel yöntem için  $113 \pm 26$  saat, LED fototerapi için  $117 \pm 38$  saat saptanmış, aralarında fark bulunmamıştır. Seidman ve ark.(80)' nin yaptığı çalışmada da fototerapi başlanma zamanı konvansiyonel yöntem için ortalama  $100.2 \pm 40$  saat, LED fototerapi için  $94.4 \pm 54$  saat olarak belirlenmiş, iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise fototerapi başlanma zamanı grup1 (konvansiyonel yöntem) için  $65.2 \pm 26.7$  saat, grup 2 (Bilibed®) için  $79.1 \pm 37.2$  saat, grup 3 (Bilicot®)  $59.3 \pm 30.5$  saat idi ve gruplar arası anlamlı fark bulunmadı. Çalışmalara göre fototerapi başlama zamanımızın daha kısa olması, kliniğimizde sarılıklı vakaları yüksek değerlere ulaşmadan erken evrede tespit edip tedaviye alınmasına bağlandı. Fototerapide bazal bilirubin değeri ne kadar yüksekse bilirubin düşüş hızı o kadar yüksek olmaktadır(63). Çalışmamızda bazal bilirubin değeri ortalama(mg/dl) grup1' de  $14.2 \pm 2.5$ , grup 2' de  $15.6 \pm 2.3$ , grup 3'te  $15.4 \pm 2.3$  idi. Gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Bu, çalışmaya alınma kriteri olarak bebeklerin düşük riskli olmasına ve gruplara homojen dağılmasına bağlandı.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda fototerapi yöntemlerini karşılaştırırken artık fototerapinin bilirubini düşürme üzerine etkinliği yanında anne-bebek bağı, bebeğin konforu, maliyet, hemşire bakımı üzerine etkilere de önem verilmeye başlanmıştır. Lindgren C. ve NilssonT.(5) hemolitik olmayan hiperbilirubinemili 22 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada, Kathy MS ve ark. (6) 11' i konvansiyonel fototerapi, 9' u Bilibed® olmak üzere 20 term bebek üzerinde yaptıkları çalışmada Bilibed® ve konvansiyonel fototerapi yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Her iki çalışmada da iki yöntemi maliyet, hemşire bakımı ve anne memnuniyeti açısından karşılaştırdıklarında, Bilibed® uygulanan grupta maliyet ve hemşire bakımının daha düşük, anne memnuniyetinin ise daha yüksek olduğunu saptamıştır. Biz de çalışmamızda tedavi esnasında bebeğin durumunu değerlendirmek için Prechtl skalasını kullandık. Bazal 4, 16 ve 20. saatteki

değerlendirmelerde gruplar arası fark saptanmadı. Çalışmamızda tedavinin 8. ve 12. saatinde konvansiyonel fototerapi alan bebekler daha yüksek skor alırken, beşikte fototerapi alanlar konvansiyonel yönetime göre belirgin düşük skor almıştır. Bebeklerin 8. saat davranış skoru ortalaması grup 1' de  $3.4 \pm 1.6$ , grup 2' de  $1.4 \pm 0.8$ , grup 3' te  $1.3 \pm 0.8$  olarak bulundu. Grup 2 beşikte fototerapi yöntemi olan diğer iki gruba göre belirgin yüksek skora sahipti. Grup1, grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ( $p=0.000$ ). Grupların 12. Saat davranış skorları değerlendirildiğinde davranış skoru grup 1' de  $2.8 \pm 1.6$ , grup 2' de  $2.2 \pm 1.5$ , grup 3' te  $1.6 \pm 0.9$  idi. Tüm gruplar arasındaki ve grup 1 ile 3 arasında ki fark anlamlı idi ( $p=0.047$ ). Prechtl skorlamasında özellikle 4 ve üzeri skorların daha anlamlı değerlendirme sağlayacağı düşünülerek istatistiksel değerlendirme 4 ve üzeri skor alanlar ve 4 ten düşük skor alanlar şeklinde de yapıldı. Değerlendirmenin 8. saat verilerinde grup 1' de bebeklerin % 57' si (12 bebek), grup 2' de % 4' ü (1 bebek), grup 3' de % 5'i (1 bebek) 4 ve üzerinde davranış skoru almışlardı. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p= 0.000$ ). Prechtl skorlamasının 12. saatindeki verilerde de grup 1' de bebeklerin % 35' i (7 bebek), grup 2' de % 25' i (5 bebek) 4 ve üzerinde davranış skoru almışlardı. Grup 3' te 12. Saatte 4 ve üzeri skorlamaya sahip bebek yoktu. İstatistiksel açıdan aralarındaki fark anlamlı idi ( $p=0.029$ ). Bu da bize beşikte fototerapi alan bebeklerin konvansiyonel yönetime göre daha rahat, daha huzurlu olduğunu göstermektedir. Bu sonuçla beşikte fototerapinin anne bebek temasına daha çok imkan sağlamasından dolayı anne-bebek bağını koruduğu, bebeklerin bu nedenle de daha huzurlu olduğu kanısına vardık. Çalışmamız konvansiyonel yöntem kadar etkin bulduğumuz, bebeğin konforuna anlamlı ölçüde olumlu etkisi olduğunu gösterdiğimiz beşikte fototerapi yöntemlerinin düşük riskli bebeklerin tedavisinde tercih edilebileceğini göstermiştir. Fototerapi alan bebeklerde bebeğin konforunu gösteren bir skala şu ana kadar hiçbir çalışmada kullanılmadığından çalışmamız bu yönde ilk çalışmadır. Çalışmamızın olumsuz yanı kullandığımız Prechtl skalasının bebeğin konforunu göstermede yeterli ve spesifik olup olmadığı bilinmemesidir. Ayrıca çalışma grubumuz düşük riskli bebeklerden oluştuğundan yüksek riskli hiperbilirubinemili yenidoğanlarda tedavilerin etkinliğinin eşdeğer olup olmadığını gösterememektedir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gale ve arkadaşları (86), İsrail' de 1984-1988 yılları arasında doğan 10122 bebek arasından seçtiği hiperbilirubinemili ve hiperbilirubinemisiz eşit sayıda (toplam 2308) vakayla yaptığı çalışmada hiperbilirubinemi için bazı risk faktörleri saptanmıştır. Bunlardan bazıları erkek cinsiyet, yatış sırasındaki tartı kaybı yüzdesi, sezaryen doğum, düşük doğum tartısıdır. Yine Bracci ve arkadaşlarının (87), İtalya' da miadında ve miada yakın 1126

bebekle yapmış olduğu çalışmada hiperbilirubinemi ile erkek cinsiyet, acil sezaryen ile doğum, hematokrit ve doğum tartısı arasında ilişki saptanmıştır. Ayrıcı Amerikan Pediatri Akademisi' nin (APA) 35 gebelik haftası ve üzerinde doğan bebekler yayınlamış olduğu hiperbilirubinemi yönetimi ile ilgili kılavuzunda erkek cinsiyet, anne yaşının  $\geq 25$  olması, gebelik haftasının 35- 36 olması risk faktörü olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da her üç grupta da erkeklerin oranı kız bebeklere göre daha fazla idi. Ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Doğum tartısı ve anne yaşı açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Gestasyon yaşı ortalamaları grup 1' de  $37.1 \pm 1.2$  hafta, grup 2' de  $38.1 \pm 1.5$  ve grup 3' te  $38.5 \pm 2$  olarak bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.018$ ). Bu fark bebeklerin gruplara eşit dağılmasına bağlandı. Tüm grupların gestasyon yaşı ortalamaları term sınırları içerisinde olması sebebiyle farkın klinik olarak önemli olmadığı düşünüldü.

Sigara içen annelerin bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülmüştür. Bu durum sigara içen annelerde emzirme oranının düşük olmasıyla veya sigaranın içerdiği maddelerin enzim induksiyonu yapması ile ilgilidir (7). Çalışmamızda anneden sigara öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sık beslenme barsaklarda pasajı arttırarak bilirubin enterohepatik döngüsünü azaltmaktadır(3). Çalışmamızda ortalama beslenme sıklığı(kez/gün) grup 1' de  $8.1 \pm 0.4$ , grup 2' de  $9.9 \pm 1.4$  ve grup 3' te  $9.05 \pm 1.23$  bulundu. Aralarındaki fark anlamlı idi( $p=0.000$ ). Konvansiyonel yöntemle tedavi alanlar beşikte fototerapi alanlara oranla belirgin derecede daha az sıklıkta beslendikleri ortaya çıktı. Bu sonuç bize beşikte fototerapi uygulamalarının anne bebek temasına konvansiyonel yöntemle göre daha fazla imkan sağladığını gösterdi. Literatürde beslenme sıklığının değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızın bu konuda yeni geniş kapsamlı çalışmalara ışık tuttuğu kanısındayız.

Hiperbilirubinemi tedavisinde bebeklerde hemoliz varlığı önemlidir. Hemolizi olan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda serum bilirubin düşüş hızı düşük, fototerapi süresi uzun olacak ve tedavi etkinlik değerlendirmesini etkileyecektir(18). Çalışma grubumuzda 15 bebekte (%) ABO uygunsuzluğu mevcuttu, ancak hiç birinde hemoliz yoktu. ABO uygunsuzluğunun gruplara göre dağılımı; Grup 1' de 7 (%46.7), grup 2' de 3 (%20), grup 3 (33.3) şeklinde idi. Gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Polistemi hiperbilirubinemi açısından risk faktörüdür (18). Bu nedenle grupları bazal hematokrit değerlerine göre değerlendirdiğimizde anlamlı fark bulmadık. Tedavi esnasında olası hemoliz açısından baktığımız çıkış hematokrit değerlerinde de gruplar arası anlamlı fark yoktu.

Fototerapi etkinliğini değerlendirirken yan etkilerin varlığı da önemlidir. Bilibed® ve konvansiyonel fototerapi ile yapılan çalışmalarda yan etkilerin sıklığında artış gözlenmemiştir(5,6). Çalışmamızda 11(%16) bebekte fototerapi komplikasyonu gözlendi. Bu komplikasyon her üç grupta da fototerapinin sonlandırılmasını takiben kendiliğinden kaybolan geçici eritemdi. Komplikasyon gözlenen bebeklerin gruplara göre dağılımı grup 12 de 5 bebek(%22), grup 2' de 3 bebek(%13), grup 3' te 3 bebek (%16) şeklinde idi ve gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Sonuçta; konvansiyonel fototerapi kadar etkin olan beşikte fototerapi yöntemleri, hiperbilirubinemili düşük riskli yenidoğanlarda bebeğin konforuna ve anne-bebek bağına anlamlı olumlu etkisi olduğundan tercih edilebilir. Beşikte fototerapi uygulamalarının iperbilirubinemili yüksek riskli yenidoğanlarda etkinliğini değerlendirmek için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Mart 2009-Aralık 2009 tarihleri arasında 35 gestasyon haftası ve üzerinde doğan hiperbilirubinemi nedeni ile Neonatoloji Bilim Dalı ikinci Düzey Yenidoğan Ünitesi'nde tedavi edilen çalışma kriterlerine uygun 65 yenidoğan üzerinde beşikte fototerapi ile konvansiyonel fototerapinin etkinlik ve bebeğin konforuna olan etkilerini karşılaştırdığımız çalışmanın sonuçları şunlardır:

1. Çalışma grubumuzun % 62' sini erkek, % 38' ini kız bebekler oluşturmaktadır. Ancak erkek bebeklerin gruplara dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.
2. Gestasyon yaşı ortalaması grup 1' de anlamlı derecede düşük bulundu. Ancak tüm grupların gestasyon yaşı ortalaması term sınırları içerisinde olması nedeni ile klinik önemi olmadığı düşünüldü.
3. Gruplar arasında doğum tartısı, doğum şekli, annede sigara ve preeklampsi/eklampsi öyküsü, kardeşte sarılık öyküsü, beslenme şekilleri açısından anlamlı fark bulunmadı.
4. Çalışma grubumuzda 15 (%23) bebekte nonhemolitik ABO uygunsuzluğu vardı. Bu bebeklerin gruplara dağılımı açısından fark saptanmadı.
5. Bazal ve çıkış hematokrit değerleri, bazal bilirubin ve rebound bilirubin düzeyleri, sarılık ve fototerapi başlama zamanları açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.
6. İlk beslenme saati 2. grupta anlamlı derecede düşük bulundu. Bebeklerin beslenme saati açısından gruplara eşit dağılmadığı görüldü.
7. Beşikte fototerapi alan bebeklerin tedavi boyunca konvansiyonel yöntemdekilere oranla anlamlı derecede daha sık beslendiği bulundu.
8. Davranış skorlamasında konvansiyonel yöntemle tedavi edilen bebeklerin 8. ve 12. saatteki değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu.

9. Tedavi boyunca bilirubin düşüş hızı ve oranlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.
10. Tedavinin ilk 12 saati için yapılan bilirubin düşüş hızı ve oranlarında da gruplar arası anlamlı fark yoktu

Sonuç olarak; konvansiyonel fototerapi kadar etkin olan beşikte fototerapi yöntemleri, hiperbilirubinemili düşük riskli yenidoğanlarda bebeğin konforuna ve anne-bebek bağına anlamlı olumlu etkisi olduğundan tercih edilebilir. Beşikte fototerapi uygulamalarının hiperbilirubinemili yüksek riskli yenidoğanlarda etkinliğini değerlendirmek için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Can G., Çoban A., İnce Z. Yenidoğanda sarılık. Neyzi O., Ertuğrul T.(editörler) Pediatri, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri , 2010; 467-490
2. Melton K., Akinbi HT. Neonatal jaundice, strategies to reduce bilirubin-induced complications. Postgrad Med. 1999; 106: 167-168, 171-4, 177-178
3. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med, 2001; 344:581-590
4. De Carvalho M. Treatment of neonatal hyperbilirubinemia. J. Pediatr, 2001; 77 (supl.1):71-80
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10613092>. Erişim tarihi 10.02.2009, 20:22
6. Choi KMS., Cheung MY., Liu JHW. Comparison of conventional overhead phototherapy and Bilibed in the treatment of neonatal jaundice. HK J Pediatr, 1997; 2:179-180
7. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds.): Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 768-846
8. Maisels MJ., Baltz RD., Bhutani V., et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics, 2004; 114: 297-316
9. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. Pediatrics, 2002; 110-114.
10. Gourley GR., Arend RA Beta-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breastfed and formula-fed babies, Lancet, March 22, 1986; 1: 644-646
11. Gartner LM. Neonatal jaundice, Pediatr Rev, 1994; 15: 422-432,
12. Johnson JD. Jaundice in Navajo neonates, Clin Pediatr (Phila), 1992: 31; 716-718,
13. Kaplan M., Hammerman C., Maisels MJ. Bilirubin genetics for the nongenetics: hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation, Pediatrics, July 13, 2003; 111: 886-893
14. Monaghan G., Ryan M., Seddon R., et al. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert' s syndrome, Lancet, 1996; 347:578-581

15. Bancroft JD., Kreamer B., Gourley GR. Gilbert's syndrome accelerates development of neonatal jaundice, *J Pediatr*, 1992; 132:656-660
16. Monaghan G., McLellan A., McGeehan A., et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn, *J Pediatr*, 1999; 134:441-446
17. Maruo Y., Nishizawa K., Sato H., et al. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase gene, *Pediatrics*, 2000; 106-159
18. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*. 1994; 94 :558 –562
19. Jahrig D., Jahrig K., Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers, *Acta Paediatr Scand*, 1989; Suppl 360:101-107
20. Berk MA., Mimouni F., Miodovnik M. Macrosomia in infants of insulin dependent diabetic mothers, *Pediatrics*, 1989; 83:1029-1034
21. Black VD., Lubchenco LO., Koops BL .Neonatal hyperviscosity:Randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on longterm outcome, *Pediatrics*, 1985; 75:1048-1053
22. Maisels MJ., Kring EA. Length of stay, jaundice and hospital readmission, *Pediatrics*,1998; 101:995-8
23. Gourley R., Gourley MD., Kreamer B. Neonatal jaundice and diet, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1999; 153:184-188,
24. Seidman DS., Stevenson DK., Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, 1995; 96:727-729
25. Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity, *JAMA*, 1986; 255:3270-3274
26. Piazza JA., Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman K., Stanton J, (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 756-766
27. Bhutani V., Gourley GR., Adler S., et al. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia, *Pediatrics*, 2000; 106-117,
28. Kaplan M., Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus, *Semin Perinatol*, 2004; 28:356-64.

29. Valaes T. Severe neonatal jaundice associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: pathogenesis and global epidemiology. *Acta Paediatr Suppl.* 1994; 394 :58–76
30. Turkel SB. Autopsy findings associated with neonatal hyperbilirubinemia, *Clin Perinatol*, 1990; 17:381-396
31. Hansen TW. Pioneers in the scientific study of neonatal jaundice and kernicterus, *Pediatrics*, 2000; 106-115
32. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr.* 2002; 140:396–403
33. American Academy of Pediatrics Practice Parameter: Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborns. *Pediatrics* 1994; 94:558–565.
34. Johnson L., Brown AK., Bhutani VK. BIND- a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns, *Pediatr Suppl*, 1999; 104:746-747
35. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin –induced neurologic dysfunction (BIND), *J Perinatol*, 2005; 25:54-59
36. Connolly AM., Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy, *Clin Perinatol*, 1990; 17:371-379,
37. Volpe JJ. Metabolic encephalopathies. In: Volpe JJ (ed): *Neurology of the Newborn*. Philadelphia, WB saunders Company, 1995;467-582,
38. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581–590
39. Bergstrand CG., Karlsson BW., Lindberg T., et al. Foetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants, *Acta Paediatr Scand*, 1972; 61:128-132
40. Gitlin D., Boesman M. Serum alfa-fetoprotein, albumin and gamma-globulin in human conceptus, *J Clin Invest*, 1966; 45:1826-1838,
41. Blair JJ., Carachi R., Gupta R., et al. Plasma alpha fetoprotein reference ranges in infancy: effect of prematurity, *Arch Dis Child*, 1987; 62:362-369,
42. Gitlin D., Boesman M. Sites of serum-fetoprotein synthesis in the human and the rat, *J Clin Invest* , 1967; 46:1010-1016,
43. Karlsson BW., Bergstrand CG., Ekelund H., et al. Postnatal changes of alpha-fetoprotein, albumin and total protein in human serum, *Acta Paediatr Scand*, 1972; 61:133-139,

44. Engle WD., Jackson GL., Sendelbach D., et al. Assesment of a transcutaneous device an the evaluation of neonatal hyperbilirubinemia in a primarily Hispanic population, *Pediatrics*, 2002; 110:61-67,
45. Tsuchida Y., Endo Y., Saito S., et al. Evaluation of alpha-fetoprotein in early infancy, *J Pediatr Surg*, 1978; 13:155-162
46. Bader D., Riskin A., Vasfi O., et al. Alpha-fetoprotein in the early neonatal period-a large study and review of the literature, *Clinica Chimica Acta*, 2004; 349:15-23
47. Sarıcı SÜ., Serdar MA., Korkmaz A., et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near –term and term newborns, *Pediatrics*, 2004; 113:775-780
48. Kaplan M., Hammerman C., Feldman R., et al. Predischarge bilirubin screening in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates, *Pediatrics*, 2000; 105:533-537
49. Alpay F., Sarıcı SÜ., Tosuncuk HD., et al. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns, *Pediatrics*, 2000; 106:1-5
50. Bhutani VK., Johnson LH., Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week, *Pediatr Clin N Am* , 2004; 51:843-861,
51. Stevenson DK., Fanaroff AA., Maisels MJ., et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants, *Pediatrics*, 2001; 108:31-39
52. Mcdonagh AF. Phototherapy: From Ancient Egypt to the New Millennium. *Journal of Perinatology* 2001; 21:7–12.
53. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara, 1995; 5:725-733.
54. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094.
55. Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics*, 1968;41:1047.
56. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology* 2004; 28:326-33.
57. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. (ed) *Neonatoloji*. İstanbul: İstanbul.Nobel Tıp Kitabevleri Ltd, 2000; 50:453-455.
58. Costarino AT., Ennever JF., Bumgart S. Bilirubin photoisomerization in premature neonate under low and high dose phototherapy.*Pediatrics* 1985;73:519-522
59. <http://emedicine.medscape.com/article/171585-overview>. Erişim 10.09.2009, 15:12

60. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1982;16:670-675
61. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child* 2006; 91:31-34
62. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 1996; 85:277-279
63. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 920–8
64. Ennever JF, McDonagh AF, Speck WT. Phototherapy for neonatal jaundice: optimal wavelengths of light. *J. Pediatr.* 1983; 103: 295–299
65. Maisels MJ. Phototherapy — traditional and nontraditional. *J Perinatol* 2001;21: Suppl 1:S93-7.
66. Hansen TW. Phototherapy for neonatal jaundice – still in need of finetuning. *Acta Paediatr.* 2000; 89:770–772
67. Tan KL. The nature of the dose-response relationship of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J. Pediatr.* 1997; 90: 448–452.
68. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin. Perinatol.* 1991; 18: 423–39
69. Sarıcı U., Alpay F., Unay B. Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 1999; 88:1249-1253
70. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr*, 1994; 125: 607–612
71. Arden GB, Berninger T, Hogg CR, Perry S. A survey of colour discrimination of German ophthalmologists. *Ophthalmology*, 1991; 98: 567-75
72. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1572–1576
73. Raghavan K, Thomas E, Patole S, et al. Is phototherapy a risk factor for ileus in 54 high-risk neonates? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 18:129-31
74. Keenan WJ., Novak KK., Sutherland JM. Morbidity and mortality associated with exchange transfusions. *Pediatrics* 1985;75(suppl):417-421
75. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics* 1997; 99

76. Patra K., Storfer-Isser A., Siner B. Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J pediatr* 2004;144:626-631
77. Valaes T. Pharmacological approaches of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko J. F., eds. *Neonatal Jaundice*. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000; 205-214
78. Voto LS., Sexer H., Ferreiro G, et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin and rhesus hemolytic disease. *J Perinat Med* 1995; 23:443-451
79. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/111/5/e555> Erişim tarihi: 24.12 2008, 20:10
80. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, Laor A, Vreman HJ, Stevenson DK, Gale R. A Prospective Randomized Controlled Study of Phototherapy Using Blue and Blue-Green Light-Emitting Devices, and Conventional Halogen-Quartz Phototherapy. *J Perinatology* 2003; 23:123-127
81. Tayman C., Tatlı MM., Aydemir S. Overhead is superior to underneath light-emitting diode phototherapy in the treatment of neonatal jaundice: A comparative study. *J pediatrics* 2009; 11:440-454
82. Uras N., Karadağ A., Tonbul A. Comparison of light emitting diode phototherapy and double standard conventional phototherapy for nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia. *Turk J Med Sci* 2009; 39(3):337-341
83. Sarıç U., Alpay F., Unay B. Double versus single Phototherapy in term newborns with significant hyperbilirubinemia. *Journal of Tropical Pediatrics* 2000; 46:36-39
84. Dani C, Martelli E, Reali MF, et al. Fiberoptic and conventional phototherapy effects on the skin of premature infants. *J Pediatr* 2001; 138: 438-440.
85. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000; 136: 771-774.
86. Gale R., Seidman DS., Dollberg S., et al. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population, *J pediatr Gastroenterol Nutr* ,1990; 10: 82-86
87. Bracci R., Bounocore G., Garosi G., et al. Epidemiologic study of neonatal jaundice. A survey of contributing factors, *Acta Paediatr Scand Suppl*, 1989; 360:87-92

## 8. EKLER

### 8.1. EK 1. Hiperbilirubinemili hasta takip formu

Adı- soyadı: \_\_\_\_\_ Formun doldurulduğu Tarih \_\_\_\_\_  
 Adres : \_\_\_\_\_  
 Tel: \_\_\_\_\_

Doğum Tarihi: \_\_\_\_\_  
 Cinsiyet: Kız ( ) Erkek ( )  
 Anne yaşı:..... yaş Annenin G.... P.... A.... C....

Gebelikte sigara öyküsü: Yok ( ) Var ( ) .....adet /gün  
 Annede eklampsi/preeklampsi öyküsü: Yok ( ) Var ( ). Var ise .....  
 Kardeşte sarılık öyküsü: Yok ( ) Var ( ). Var ise fototerapi aldı mı  
 Evet ( ) Hayır ( )

Ailede Porfiri: Yok ( ) Var ( )  
 Gestasyon Haftası: 35- 37 GH ( ) 37- 42 GH ( ) 42 HG ve üstü ( )  
 Doğum Tartısı:..... gr.....(p). Boy:..... cm.....( p )  
 Gestasyon Haftasına göre doğum tartısı: SGA ( ) AGA ( ) LGA ( )  
 Doğum şekli NSD ( ) İnd. NSD ( ) Elektif CS ( ) Eylemli CS ( )  
 Apgar 1/ 5 dakika: .. ...../.....  
 Kordon KG Ph: ....., PCO2:....., pO2:....., HCO3:.....  
 İlk beslenme saati.....  
 Beslenme şekli: SAS ( ) Formula ( ) AS+ Formula ( )

Sarılık başlama zamanı..... /saat  
 Fototerapi başlanma zamanı:...../saat

Emmede azalma Yok ( ) Var ( )  
 Yenidoğan refl. Canlı ( ) deprese ( )  
 Deride ekimoz Yok ( ) Var ( )  
 Sefal hematom Yok ( ) Var ( )  
 Tartı kaybı: fizyolojik (%1-3)/gün ( ) Patolojik: ( ) % ...../gün

Tedavi yöntemi A (konvansiyonel) ( ) B (bilibed) ( ) C (blicot) ( )  
 Total bilirubin:..... mg/dl. Persantil:.....  
 Anne Kan grubu ( ) Bebek Kan Grubu ( )  
 Htc.: % ..... retikülosit % ..... DCoombs..... G6PDH:.....İRM:.....

Fototerapi süre:..... saat  
 Beslenme sıklığı:  
 Fototerapi Komplikasyonu Yok ( ) Var ( )  
 Hipertermi ( )  
 Patolojik tartı kaybı ( )  
 Diyare ( )  
 Döküntü ( )  
 Diğer.....

Tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında 4 saat ara ile bebeğin hangi duruma uyduğunu işaretleyiniz.

	Yenidoğan Davranış Durumu(Prechl)	Bazal	4. saat	8. saat	12.saat	16.saat	20.saat	24.saat	Çıkış
1	Gözler kapalı, solunum düzenli,hareket yok.								
2	Gözler kapalı, solunum düzensiz, büyük hareketler yok.								
3	Gözler açık, büyük hareketler yok.								
4	Gözler açık, büyük hareketler var, ağlamıyor.								
5	Gözler açık ya da kapalı, ağlıyor.								

#### Total Serum Bilirubini İzlemi

Saat	Total Serum Bilirubini (mg/dl)	Hct(%)
Bazal		
6. saat		
12. saat		
18. saat		
24. saat		
Rebaund		

Belirtilen aralıklar dışında yapılan bilirubin ölçümleri saati belirtilerek yazılacaktır.

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Hamide Sevinç GENÇ

**Doğum tarihi:** 22.12.1977

**Doğum Yeri:** Ordu

**Ünvanı:** Tıpta uzmanlık öğrencisi

**Adres:** Melekhatun mah. Dutlubakkal sk. Yasemin apt. 13/4, Şehremini/Fatih/İSTANBUL

**İş Adresi:** İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Medeni Hali:** Bekar

### Eğitim Durumu

**İlk Öğretim** : 1984-1989 Merkez Hürriyet İlköğretim Okulu

**Orta Öğretim** : 1989-1992 Beşikdüzü Öğretmen Okulu

**Lise** : 1992-1996 Beşikdüzü Anadolu Öğretmen Lisesi

**Üniversite** : 1996-2002 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

**Y. Lisans** : 2003-halen İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yabancı Dil** : İngilizce