



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

**YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ
TEDAVİSİNDE HANGİ FOTOTERAPİ MODELİ
İDEAL?**

Dr. Lala RUSTAMOVA

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Sibel SEVÜK ÖZÜMÜT**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Ağustos 2025
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Lala Rustamova'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ TEDAVİSİNDE HANGİ FOTOTERAPİ MODELİ İDEAL?" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Sibel SEVÜK ÖZÜMÜT
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

(.....) Anabilim Dalı)
(.....) Üniversitesi)

(imza)

(.....) Anabilim Dalı)
(.....) Üniversitesi)

(imza)

Tarih: __/08/2025

YAZAR BİLDİRİMİ

“YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ TEDAVİSİNDE HANGİ FOTOTERAPİ MODELİ İDEAL?” isimli uzmanlık tezinde Dr. Lala RUSTAMOVA;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2025

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Uzm. Dr. Sibel SEVÜK ÖZÜMÜT katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Lala Rustamova

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi birikimlerini cömertçe paylaşan, meslek hayatımda bana ışık tutan ve ilham kaynağı olan Prof. Dr. Fahri Ovalı Hocama, Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu Hocama ve diğer tüm kıymetli hocalarıma öğrettikleri tüm bilgiler için minnettarım.

Özellikle tez çalışmam boyunca akademik rehberliğinden çok daha fazlasını sunan, her zaman anlayışı, sabrı ve desteğiyle yanımda olan değerli tez danışmanım Uzm. Dr. Sibel Sevük Özümüt Hocama (Ablama) en içten teşekkürlerimi sunuyorum. Zorlandığım zamanlarda gösterdiği sabır, moralimi yitirdiğimde verdiği cesaret, yolumu kaybettiğimde sunduğu yön her şeyden kıymetliydi. Sadece bir akademisyen olarak değil, bir insan olarak da bu süreçte kendisinden çok şey öğrendim.

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleriyle katkı sağlayan hekim arkadaşlarıma ve ekip ruhunu hiss ettiren hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgileri ve fedakarlıklarıyla bana güç veren canım aileme—anneme, rahmetli babama, ablama ve kardeşime—sonsuz minnettarım. Onların koşulsuz desteği, bu süreci başarıyla tamamlamamda en büyük motivasyonum oldu. Özellikle, bu satırları yazarken (14 Temmuz 2025) artık yanımda olmasa da hayatım boyunca en büyük destekçim olan Sevgili Babama minnetdarım. Onun bana kattığı değerler: sabır, azim, dürüstlük bu süreci tamamlamamda en büyük yol göstericim oldu.

Ruhun şad olsun, babacığım...

Bu zorlu yolculukta, sevgi ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç verdiği, her adımda desteğini hissettirdiği için değerli eşim, hayat arkadaşım, meslektaşım Şehriyar'a, evimizin ve ailemizin neşe kaynağı olan kızımız Adel'imize teşekkürlerimi sunarım. İster aile, isterse de mesleki hayatımın iyi ve kötü gününde yanımda olduğunuz için size minnetdarım.

Dr. Lala Rustamova

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI.....	2
2.1.1. Konjugasyon	3
2.1.2. Enterohepatik dolaşım.....	3
2.1.3. Genetik özellikler	4
2.2. FİZYOLOJİK SARILIK.....	4
2.2.1. Fizyolojik sarılığı etkileyen faktörler	4
2.3. FİZYOLOJİK OLMAYAN SARILIK	5
2.3.1. Bilirubin yapımında artışa yol açan durumlar	5
2.3.1.1. Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık.....	5
2.3.1.2. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık	6
2.3.1.3. Minör kan grubu uyumsuzlukları.....	6
2.3.1.4. Eritrosit enzim defektleri	6
2.3.1.5. Polisitemi	6
2.3.1.6. Eritrosit membran defektleri	6
2.3.1.7. Artmış enterohepatik dolaşım	6
2.3.1.8. Diyabetik anne bebekleri.....	6
2.3.1.9. Enfeksiyonlar	6
2.3.1.10. Eritrosit sekestrasyonları	7
2.3.2. Bilirubin atılımında azalmaya yol açan nedenler.....	7
2.3.2.1. Crigler-Najjar sendromu tip 1	7
2.3.2.2. Crigler-Najjar sendromu tip 2 (arias hastalığı)	8

2.3.2.3. Gilbert sendromu.....	8
2.3.2.5. Hipotiroidi.....	8
2.4. UZAMIŞ SARILIK	8
2.4.1. Anne sütü sarılığı	8
2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ	8
2.6. TANI	9
2.7. TEDAVİ.....	11
2.7.1. Fototerapi	11
2.7.1.2. Fototerapi yan etkileri	13
2.7.2. Kan değişimi	14
2.7.3. Farmakolojik tedavi	14
2.7.3.1. İntravenöz immünglobulin	14
2.7.3.2. Diğer farmakolojik ajanlar	14
2.8. TABURCULUK ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRME VE TABURCULUK SONRASI TAKİP	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. HASTA SEÇİMİ	15
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	16
3.3. ETİK KURUL ONAYI	17
3.4. LABORATUVAR BULGULARININ BELİRLENME VE ÖLÇÜM YÖNTEMİ ..	18
3.5. KLİNİK BULGULARIN BELİRLENME YÖNTEMİ.....	19
3.6. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ	19
3.7. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ.....	19
3.8. LABORATUVAR VE KLİNİK BULGULARIN BELİRLENME VE ÖLÇÜM YÖNTEMİ.....	20
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	49
EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU	49
EK 2: OLGU RAPOR FORMU.....	51
EK 3: İNTİHAL RAPORU	52

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABR	: İşitsel beyin sapı uyarılmış cevapları
APA	: Amerikan pediatri akademisi
ATP	: Adenozin trifosfat
BIND	: Bilirubinle İndüklenmiş Nörolojik Disfonksiyon
C/S	: Sezaryen ile doğum
CO	: Karbonmonoksit
DAT	: Direkt antiglobulin testi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ETCO	: Endtidal karbondioksit
FT	: Fototerapi
G6PD	: Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
İAT	: İndirekt antiglobulin testi
iCa	: İyonize kalsiyum
İHB	: İndirekt hiperbilirubinemi
LED	: Işık emisyonlu diot
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz
NICE	: Sağlık ve Klinik Mükemmellik Ulusal Enstitüsü
NICHD	: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü
NSVY	: Normal spontan vaginal doğum
ORF	: Olgu rapor formu
PDA	: Patent duktus arteriozus
TcB	: Transkutan bilirubin
TSB	: Total serum bilirubin
UDPGT	: Uridin difosfat glukuronil transferaz

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. 35 haftalıktan büyük yenidoğanlarda ağır hiperbilirubinemi gelişmesine neden olabilen risk faktörleri.	7
Tablo 2.2. Kernikterus klinik bulguları	9
Tablo 2.3. Risk belirleme nomogramının yorumlanması.	10
Tablo 2.4. Sarılıklı bir yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri.	10
Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında temel özelliklerin karşılaştırılması.	22
Tablo 4.2. Çalışma gruplarına göre indirekt hiperbilirubinemi etiyolojisinin dağılımı.	24
Tablo 4.3. Fototerapi gruplarına göre sonuçların karşılaştırılması.	25
Tablo 4.4. Fototerapi gruplarına göre klinik yan etkilerin karşılaştırılması.	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.	Neonatal bilirubin metabolizması, bilirubinün taşınması ve atılımı.....	3
Şekil 2.2.	Gestasyon yaşı ≥ 36 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2000 gr olan veya gestasyon yaşı ≥ 35 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2500 gr olan sağlıklı yenidoğanların saat olarak yaşa göre serum bilirubin değerlerine dayalı risk belirleme nomogramı.	10
Şekil 2.3.	Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.	12
Şekil 2.4.	Hiperbilirubinemi tedavisi yaklaşımı.	13
Şekil 3.1.	Çalışma akış şeması.	16
Şekil 4.1.	Fototerapi modellerine göre tedavi sonrası bilirubin düzeyi seyri.....	26
Şekil 4.2.	Bilirubin Konsantrasyonunun zaman bazlı dinamik Analizi: Lineer Mixed Model Analiz.	27
Şekil 4.3.	Fototerapi modellerine göre bilirubin azalma hızı.....	28
Şekil 4.4.	Fototerapi gruplarına göre rebound bilirubin görülme oranları.	29
Şekil 4.5.	Rebound bilirubin yükselme hızı.	30
Şekil 4.6.	Fototerapi sürelerinin karşılaştırılması.	31
Şekil 4.7.	Fototerapi kür sayılarının karşılaştırılması.	32
Şekil 4.8.	Hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 4.9.	Hastane yatış sürelerinin Kaplan-Meier Survival analizi.	34
Şekil 4.10.	Gruplar arası vücut sıcaklığı değişimi.	35
Şekil 4.11.	Tartı değişim yüzdesi karşılaştırılması. Box Plot grafiği.....	36

ÖZET

YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ TEDAVİSİNDE HANGİ FOTOTERAPİ MODELİ İDEAL ?

Yenidoğanlarda sarılık en sık tedavi gerektiren hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. Klinik uygulamada yenidoğan sarılığının tedavisinde kullanılan yöntem fototerapidir. Çalışmada yenidoğan bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan devamlı fototerapi modeli ile aralıklı fototerapi modeli etkinlik ve yan etki insidansı açısından karşılaştırıldı.

Tek merkezli, prospektif ve randomize bir çalışma olarak tasarlandı. Temmuz 2024-Haziran 2025 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatarak fototerapi tedavisi uygulanan ≥ 34 gestasyon haftasında doğan yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Çalışmada randomizasyon için bilgisayar tabanlı rastgele sayılar tablosu kullanıldı. Fototerapi uygulama şekline göre devamlı ve aralıklı fototerapi olarak iki modele ayrıldı. Devamlı fototerapide 6 saat kesintisiz bir kür ve aralıklı fototerapide 30 dakika açık, 90 dakika kapalı üç döngü ile 6 saatlik bir kür uygulandı. Fototerapi tedavisi başlangıcında ve kür sonunda total serum bilirubin, hematokrit değerleri ölçüldü. Her iki modelde de bir kür fototerapi uygulandıktan 8-12 saat sonra rebound bilirubin bakıldı. Uygulanan tedavi modelleri fototerapi süresi, total serum bilirubin azalma hızı, rebound görülen hasta oranı, rebound artış miktarı, tedavi sonu kür sayısı, hastanede yatış süresi gibi fototerapi etkinliğini gösteren parametreler açısından karşılaştırıldı.

Çalışma süresince 156 yenidoğan sarılık nedeniyle ünitemize yatırılarak fototerapi tedavisi aldı. 76 yenidoğan dahil etme kriterlerine uymadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen toplam 80 yenidoğan randomizasyonla eşit olarak devamlı fototerapi veya aralıklı fototerapi gruplarına atandı. Çalışmada cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, yatış ağırlığı, postnatal başvuru yaşı, taburcu ağırlığı ve kardeşle fototerapi öyküsü gibi demografik özellikleri iki grup arasında benzer bulundu ($p>0,05$). Hastaların %53,75'i erkek

olup, %46,25'i kızdı. Bu kohortda yenidoğan sarılığının en sık nedeni güncel laboratuvar testleri kullanılarak patolojik bir neden bulunamayan idiyopatik grupdu.

Fototerapi öncesinde bakılan hematokrit ve başvuru bilirubin değerleri benzer özellikteydi (sırasıyla $p=0.899$ ve 0.0832). Yatış süresinin ortanca değeri devamlı fototerapi uygulananlarda 6 (3–8)gün, aralıklı fototerapi uygulananlarda 4 (3–5) gün olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,088$). Fototerapi süresinin ortanca değeri devamlı fototerapi grubunda 6 (6-12) saat, aralıklı fototerapi grubunda 1,5 (1,5-3) saatti ($p<0,001$). Bilirubin azalma hızı aralıklı fototerapi grubunda $2,23 \pm 1,58$ mg/dL/sa iken, devamlı fototerapi grubunda bu değer $0,62 \pm 0,52$ mg/dL/saat olarak saptandı ($p<0,001$). Çalışma grupları arasında rebound bilirubin artış miktarının ortanca değeri devamlı fototerapi grubunda -0.45 mg/dL/sa ve aralıklı fototerapi grubunda ise -1.20 mg/dL/saatti ($p=0.283$). Devamlı fototerapi ve aralıklı fototerapi grupları yan etkiler açısından karşılaştırıldığında: vücut sıcaklık değişimi, vücut tartı yüzdesi, dışkılama sayısı ve cilt döküntüsü görülme sıklığı açısından benzerdi ($p>0,005$).

Yenidoğan sarılığının tedavisinde etkinlik bakımından aralıklı ve devamlı fototerapinin bir birine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. Fototerapi ışık maruziyet süresini azaltan aralıklı model güncel fototerapi uygulamalarında akılcı bir tedavi olarak düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: aralıklı fototerapi süresi; bilirubin azalma hızı; devamlı fototerapi süresi; fototerapi; indirekt hiperbilirubinemi; rebound oranı; yenidoğan

ABSTRACT

WHICH PHOTOTHERAPY MODEL IS IDEAL IN THE TREATMENT OF INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA IN NEWBORNS ?

Neonatal jaundice is one of the most common causes of hospital admissions requiring treatment in newborns. In clinical practice, phototherapy is the standard method used for the management of neonatal jaundice. This study compared the efficacy and incidence of side effects between continuous and intermittent phototherapy models in the treatment of indirect hyperbilirubinemia in neonates.

This was a single-center, prospective, randomized study. Between July 2024 and June 2025, neonates born at a gestational age of ≥ 34 weeks and hospitalized in our neonatal intensive care unit for phototherapy were included. Randomization was performed using a computer-generated random number table. According to the mode of administration, patients were allocated to either continuous or intermittent phototherapy groups. In the continuous phototherapy model, a 6-hour uninterrupted session was applied, whereas in the intermittent model, three cycles of 30 minutes on and 90 minutes off were administered over a 6-hour session. Total serum bilirubin and hematocrit levels were measured at baseline and at the end of each session. Rebound bilirubin levels were checked 8–12 hours after the completion of one phototherapy session in both groups. The treatment models were compared in terms of phototherapy duration, bilirubin reduction rate, incidence and magnitude of rebound bilirubin, number of phototherapy sessions, and length of hospital stay.

During the study period, 156 neonates were admitted to our unit with jaundice and received phototherapy. Seventy-six did not meet the inclusion criteria and were excluded. A total of 80 neonates were included and randomized equally into continuous and intermittent phototherapy groups. Baseline demographic characteristics, including sex, mode of delivery, birth weight, admission weight, postnatal age at admission, discharge weight, and history of sibling phototherapy, were similar between the groups ($p > 0.05$). Of the participants, 53.75% were male and 46.25% were female. The most common etiology of neonatal jaundice in this

cohort was idiopathic, with no pathological cause identified through current laboratory testing.

Baseline hematocrit and bilirubin levels were comparable between groups ($p=0.899$ and $p=0.0832$, respectively). The median length of hospital stay was 6 (3–8) days in the continuous group and 4 (3–5) days in the intermittent group, with no statistically significant difference ($p=0.088$). Median phototherapy duration was significantly longer in the continuous group [6 (6–12) hours] compared to the intermittent group [1.5 (1.5–3) hours] ($p<0.001$). The bilirubin reduction rate was higher in the intermittent group (2.23 ± 1.58 mg/dL/h) compared to the continuous group (0.62 ± 0.52 mg/dL/h) ($p<0.001$). The median rebound bilirubin increase was -0.45 mg/dL/h in the continuous group and -1.20 mg/dL/h in the intermittent group, with no significant difference ($p=0.283$). The incidence of side effects—including changes in body temperature, percentage weight loss, frequency of defecation, and skin rash—was similar between the two groups ($p>0.005$). No superiority was demonstrated between continuous and intermittent phototherapy in terms of overall efficacy in the treatment of neonatal jaundice. However, the intermittent model, which reduces total light exposure, may be considered a rational approach in contemporary phototherapy practice.

Keywords: continuous phototherapy duration; indirect hyperbilirubinemia; intermittent phototherapy duration; newborn; phototherapy; rate of bilirubin reduction .

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İndirekt hiperbilirubinemi (İHB) yenidoğanlarda en sık karşılaşılan, tedavi ve hasteneye yatış gerektiren sorunlardan biridir. Kan bilirubin düzeyinin artmasıyla cilt ve sklera sararır, bu yenidoğan sarılığı olarak adlandırılır. Yenidoğan sarılığının tedavisinde klinik uygulamada erişimi kolay, non-invaziv ve etkili bir yöntem olan fototerapi (FT) yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

İlk kez 1958 yılında yenidoğan sarılığı tedavisi için FT kullanılmaya başlandıktan sonra geçen zaman içerisinde FT etki mekanizmaları, uygulama teknikleri ve kullanılan cihazlarla ilgili bir çok bilgi kazanılmış olsa da hala araştırılmaları konu olan cevaplanmamış sorular bulunmaktadır (2). Son yıllarda aralıklı fototerapi (AFT) yaklaşımı geleneksel sürekli uygulamalara alternatif bir yöntem olarak ön plana çıkmıştır. AFT ışığa maruziyet süresinin daha kısa olması potansiyel yan etkilerin azalmasına katkı sağlarken, tedavi etkinliğinin büyük ölçüde korunabildiği bildirilmektedir (3, 4, 5).

Bu çalışmada İHB tanısıyla izlenen term yenidoğan bebeklerde geleneksel olarak uygulanan devamlı fototerapi (DFT) ile AFT yöntemlerinin etkinliği ve tedaviye bağlı gelişebilecek yan etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bilirubin üretiminin organizmanın eliminasyon kapasitesini aşması durumunda TSB düzeyi yükselir. Yenidoğan döneminde sarılık oldukça yaygın olup, sağlıklı bebeklerin yaklaşık %60'ında yaşamın ilk günlerinde fizyolojik veya patolojik nedenlerle ortaya çıkabilir. Bu vakaların çoğu herhangi bir tedavi gerektirmeden, kendiliğinden ve kalıcı bir hasar bırakmadan geriler (6). Ancak bazı olgularda bilirubin düzeyi kritik eşikleri aşarak tedavi gerektiren hiperbilirubinemi tablosuna dönüşebilir. Hiperbilirubinemi gelişen yenidoğan bebeklerin yaklaşık %10–15'i tedavi amacıyla FT'ye ihtiyaç duyar. Bu nedenle, özellikle patolojik süreç gösteren olguların erken dönemde tanınması, düzenli izlenmesi ve zamanında tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir.

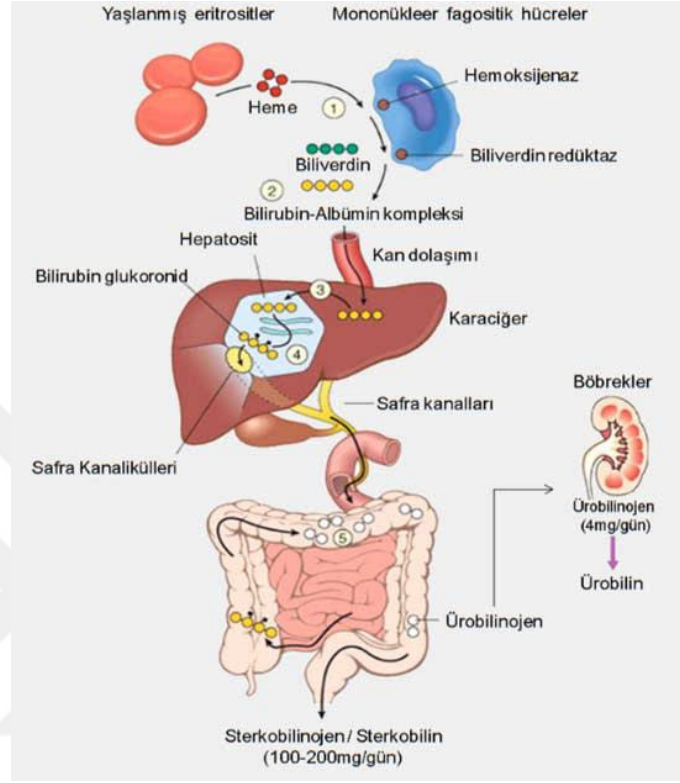
2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Bilirubin, hem grubunun yıkımı sonucunda ortaya çıkan bir son üründür. Vücuttaki toplam bilirubinin yaklaşık %75'i yaşlanmış eritrositlerin parçalanması sonucu oluşur. Geriye kalan %25'lik kısmı ise kemik iliğinde olgunlaşamayan eritrositlerin parçalanması ve hem içeren proteinlerin (sitokromlar, miyogloblin, peroksidazlar, siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz gibi) yıkımıyla açığa çıkar. Bilirubin üretiminin ilk basamağı, hem molekülünün hem oksijenaz enzimi tarafından oksitlenerek biliverdine dönüştürülmesidir (7). Bu reaksiyon özellikle dalak, karaciğer ve retiküloendotelial sistemdeki makrofajlarda gerçekleşir. Dönüşüm sırasında reaksiyon ortamında oksijen ve NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) bulunması gereklidir (8). Bu oksidasyon tepkimesi sırasında hem halkasındaki α -metilen köprüsü açılır; böylece demir ve karbon monoksit serbest kalır. Açığa çıkan demir tekrar kullanılmak üzere depolanırken, biliverdin daha sonra bilirubine dönüşür.

Ortaya çıkan bilirubin, suda çözünürlüğü olmayan ve lipofilik yapıda bir bileşiktir. Bu özelliği sayesinde biyolojik membranlardan kolaylıkla geçebilir. Bilirubinin kan-beyin bariyerini geçebilme potansiyeli, yüksek konsantrasyonlarda nörotoksik etkilere neden olabilir (5). İndirekt bilirubin, dolaşımda albümine bağlanarak taşınır (6, 9). Albümin, bilirubini suda çözünür hale getirmese de, lipofilik bilirubinin dokulara ve beyin gibi hassas organlara geçişini kısıtlar (10). Bu bağlanma aynı zamanda bilirubinin karaciğere taşınmasını

kolaylaştırır. Karaciğer hücrelerine ulaştığında bilirubin, glukuronik asit ile birleşerek konjuge forma dönüştürülür. Konjugasyon işlemi sayesinde bilirubin, artık suda çözünabilir hale gelir ve böylece safra yoluyla dışkıya atılmak üzere karaciğerden bağırsağa iletilir

Neonatal bilirubin metabolizması şekil 2.1.de gösterilmiştir (11).



Şekil 2.1. Neonatal bilirubin metabolizması, bilirubin taşıması ve atılımı.

2.1.1. Konjugasyon

Plazmada albümine bağlı olarak taşınan bilirubin, karaciğer hücre zarına ulaştığında albüminden ayrılarak hepatosit yüzeyindeki spesifik reseptörlere tutunur. Hücre içine alındıktan sonra bilirubin, Y proteini (glutasyon S-transferaz B) ve ligandin adı verilen taşıyıcı proteinlerle bağlanarak düz endoplazmik retikuluma yönlendirilir (7). Bu aşamada Y proteininin doğumdan sonra ikinci haftada erişkin düzeyine ulaşması, yenidoğan bebeklerde hiperbilirubineminin en önemli nedenlerinden biridir (12).

2.1.2. Enterohepatik dolaşım

Konjugasyon sonucunda suda çözünür hale gelen bilirubin, hepatositlerden safra kanaliküllerine aktif transport mekanizmalarıyla taşınarak atılır. Safraya ulaşan konjuge bilirubin fizyolojik koşullarda intestinal sistemden yeniden emilmez. Buna karşılık konjuge olmayan bilirubin, fosfolipitler, safra asitleri, kolesterol, tiroksin ve benzeri bileşiklerle etkileşerek enterohepatik dolaşıma katılabilir. Ayrıca bilirubin mono- ve diglukuronid

formları, bağırsak ortamında kolaylıkla dekonjugasyona uğrayarak serbest bilirubine dönüşebilir. Bağırsak lümenine ulaşan konjuge bilirubinin bir kısmı, kolon florasında bulunan bakteriler tarafından urobilinoidlere çevrilir. Bununla birlikte, bu sürecin küçük bir bölümü reabsorbsiyona uğrayarak dolaşıma yeniden katılır. Yenidoğan bebeklerin bağırsaklarının henüz yeterince bakteri ile kolonize olmaması, konjuge bilirubinin urobilinoidlere dönüşümünü geciktirir. Bu nedenle yenidoğan bebeklerde enterohepatik dolaşım belirgin şekilde artar (13).

Yenidoğan döneminde bağırsak florasının henüz tam gelişmemiş olması, bilirubinin ürobilinojen formuna dönüşümünü azaltır. Bu da bağırsakta biriken bilirubin miktarını ve dolayısıyla dolaşıma geri dönen bilirubini artırır (14).

2.1.3. Genetik özellikler

Hiperbilirubinemi gelişiminde sadece bilirubin üretimindeki artış veya eliminasyon kapasitesindeki yetersizlik değil, aynı zamanda genetik faktörler de önemli rol oynamaktadır (15). UGT1A1 geni, bilirubin konjugasyonunda kritik rol oynayan UDP-glukuronil transferaz enzimini kodlar. Serum total bilirubin düzeyini etkileyen üç önemli genetik lokus tanımlanmıştır: UGT1A1, G6PD, SLCO1B3 (17). Bu genlerdeki mutasyonlar, polimorfizmler veya çevresel faktörlerle etkileşimleri, hiperbilirubinemi gelişimi üzerinde doğrudan belirleyici olabilir (15).

2.2. FİZYOLOJİK SARILIK

Fizyolojik sarılık, neredeyse tüm yenidoğan bebeklerde görülen ve serumda indirekt bilirubin düzeyinin geçici artışıyla karakterize edilen bir durumdur. Bu eritrosit yıkımının artması ve dolayısıyla bilirubin üretiminin yükselmesine neden olan temel faktörlerden biridir. Doğum sonrasında hızlı bir şekilde parçalanır. Bu yıkım süreci sonucunda ortaya çıkan yüksek miktardaki indirekt bilirubin, yenidoğan bebeklerin henüz tam olarak olgunlaşmamış karaciğerinde yeterli hızda metabolize edilemez (6).

2.2.1. Fizyolojik sarılığı etkileyen faktörler

Diyabet: İnsüline bağımlı diyabeti bulunan annelerin bebeklerinde eritropoetin düzeylerinin yüksek olması, eritrosit üretiminde artışa yol açar. Bu durum bilirubin oluşumunu artırır.

Doğum Şekli: Tartışmalı olmakla birlikte normal spontan vajinal yol (nsvy) ile dünyaya gelen bebeklerde, sezaryen (C/S) ile doğanlara kıyasla TSB düzeylerinin daha yüksek olabileceği belirtilmektedir.

Parite ve Anne Yaşı: Yapılan çalışmalar, 25 yaşın üzerinde olan ve primipar annelerin bebeklerinde serum TSB daha yüksek olduğunu göstermektedir.

İlaç Kullanımı: Doğum indüksiyonunda kullanılan oksitosin ve epidural analjezi için uygulanan bupivakain, yenidoğan bebeklerde sarılık riskini artırabilmektedir (9).

Doğum Ağırlığı ve Gebelik Haftası: Daha düşük doğum ağırlığına sahip ve erken gebelik haftasında doğan bebeklerde sarılık gelişme riski yüksektir (16, 17).

Cinsiyet: Erkek bebeklerde TSB düzeylerinin, kız bebeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Beslenme Durumu: Kilo kaybı veya yetersiz kalori alımı gibi enterohepatik dolaşımı artıran durumlarında sarılık insidansı belirgin şekilde artmaktadır (9).

Anne Sütü: Anne sütü ile beslenme ve sarılık ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Araştırmalar, formül mama ile beslenen bebeklerin yalnızca %4'ünde TSB düzeyinin 12 mg/dL'yi geçtiğini, buna karşın anne sütü ile beslenen bebeklerde bu oranın %12,9'a ulaştığını ortaya koymaktadır (17).

Diğer Faktörler: Polisitemi ve sefal hematoma gibi damar dışına kanama ile sonuçlanan durumlar hiperbilirubinemi riskini artıran ek nedenler arasındadır (13).

2.3. FİZYOLOJİK OLMAYAN SARILIK

2.3.1. Bilirubin yapımında artışa yol açan durumlar

2.3.1.1. Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalık

Annenin Rh negatif, bebeğin ise Rh pozitif olması halinde Rh izoimmünizasyonu gelişir. Rh negatif bir annenin dolaşımında anti-D antikorlarının oluşması ve bu antikorların Rh pozitif fetusa geçmesi yenidoğanın hemolitik hastalığına yol açar. Anneye geçen yalnızca 0,1 cc fetüs kanı bile duyarlanma için yeterlidir. (18)

Sensitizasyon; antepartum veya intrapartum dönemde gerçekleşen fetomaternal kan geçişi, anneye Rh pozitif kan verilmesi ya da amniyosentez, koryonik villus biyopsisi, fetal kan örneklemesi gibi invaziv işlemler sırasında meydana gelebilir (6). Fetüste antijen-antikor etkileşimi sonucunda eritrositler hemolize uğrar ve ağır anemi gelişir. Tedavi edilmeyen olgularda intrauterin anemi ve hidropsla birlikte, doğum sonrası ağır ve hızlı ilerleyen hiperbilirubinemi ve kernikterus gelişme riski yüksektir (13).

2.3.1.2. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Hemolize yol açan kan grubu uyumsuzlıkları arasında en sık karşılaşılan durum ABO uyumsuzluğudur (14). Bu durum genellikle annenin kan grubunun O, bebeğin ise A veya B olması halinde ortaya çıkar.

2.3.1.3. Minör kan grubu uyumsuzlıkları

Eritrosit yüzeyinde bulunan bazı antijenler hemolitik hastalığa yol açabilmektedir. Bunlar arasında en sık bilinenler Kell, Duffy, Kidd ve MNS antijenleridir. Bu antijenler, Rh uyumsuzluğında görölen hemolitik hastalık tablosuna benzer klinik özelliklere sahiptir (6).

2.3.1.4. Eritrosit enzim defektleri

G6PD eksikliği, en yaygın görölen enzim yetersizliklerinden biri olup, yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi ile birlikte akut veya kronik hemoliz gibi çeşitli hematolojik bozukluklara neden olabilmektedir.

2.3.1.5. Polisitemi

Eritrosit kitlesindeki artış dolaylı olarak yıkımı da artırarak bilirubin üretiminin yükselmesine yol açar.

2.3.1.6. Eritrosit membran defektleri

Eritrosit membran hastalıkları, membran yapısında yer alan proteinlerin genetik eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişen hemolitik anemiler olarak tanımlanır.

2.3.1.7. Artmış enterohepatik dolaşım

Bağırsaklarda oluşan tıkanıklık veya bağırsak geçiş süresinin uzaması, bilirubin dekonjugasyonunu ve yeniden emilimini artırarak enterohepatik dolaşımın yükselmesine neden olur. Bu nedenle pilor stenozu bulunan bebeklerde sarılık daha sık gözlenir (19).

2.3.1.8. Diyabetik anne bebekleri

Bu bebeklerde artan bilirubin üretimi nedeniyle özellikle makrozomik yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi riski daha yüksektir (20).

2.3.1.9. Enfeksiyonlar

Bakteriyel kaynaklı enfeksiyonlar, neonatal IHB olgularında ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken önemli etkenlerdendir. Neonatal sepsis ve özellikle üriner sistem enfeksiyonları klinik açıdan öne çıkan etiyolojik faktörler arasında yer alır. Ancak

enfeksiyon ilişkili hiperbilirubinemiye yönelik insidans verileri literatürde net olarak tanımlanmamıştır. Türk Neonatoloji Derneği'nin Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi'nde hemolitik hastalık dışındaki hiperbilirubinemi nedenleri arasında üriner sistem enfeksiyonu vurgulanmıştır (21).

2.3.1.10. Eritrosit sekestrasyonları

Ekstravasküler alanda biriken kan, eritrositlerin parçalanması sonucu bilirubin üretimini artırır. Hemoglobinin 1 gramının yıkımı yaklaşık 35 mg bilirubin oluşmasına yol açar. Bu nedenle, ekimoz, sefal hematoma ve intrakraniyal kanama gibi gizli kanamalar ciddi düzeyde hiperbilirubinemiye neden olabilmektedir (14).

Yenidoğanlarda ağır hiperbilirubinemi gelişmesine neden olabilen risk faktörleri Tablo 2.1'de listelenmiştir (6).

Tablo 2.1. 35 haftalıktan büyük yenidoğanlarda ağır hiperbilirubinemi gelişmesine neden olabilen risk faktörleri.

A) Majör risk faktörleri

- a. Taburcu olmadan önce total bilirubinin yüksek risk bölgesinde bulunması
- b. Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması
- c. Direkt coombs pozitif kan grubu uyumsuzluğu
- d. Gestasyon yaşının 35-36 hafta olması
- e. Kardeşinde fototerapi alma öyküsü olması
- f. Sefal hematoma veya yaygın ekimozlar
- g. Aşırı kilo kaybının olduğu anne sütü ile beslenme rejimi
- h. Doğru asyalılar

B) Minör risk faktörleri

- a. Taburcu olmadan önce total bilirubinin orta-yüksek risk bölgesinde bulunması
- b. Gestasyon yaşı 37-38 hafta olması
- c. Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi
- d. Kardeşinde sarılık olması
- e. Diyabetik anne bebeği
- f. Erkek cinsiyet
- g. Anne yaşının 25'in üzerinde olması

C) Düşük risk faktörleri

- a. Total bilirubinin düşük risk bölgesinde bulunması
- b. Gestasyon yaşının 41 haftadan büyük olması
- c. Yalnızca mama ile beslenmesi
- d. 72 saatten sonra hastaneden taburcu olma

2.3.2. Bilirubin atılımında azalmaya yol açan nedenler

2.3.2.1. Crigler-Najjar sendromu tip 1

Crigler-Najjar sendromu tip 1, otozomal resesif kalıtımla geçen ve hepatik üridin difosfat glukuroniltransferaz (UDPGT) aktivitesinin tamamen yokluğu ile karakterize nadir bir hastalıktır (22).

2.3.2.2. Crigler-Najjar sendromu tip 2 (arias hastalığı)

Crigler-Najjar tip 2 sendromu uridin difosfat glukuronosiltransferaz (UGT1A1) enzim aktivitesinin kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen nonhemolitik ve daha hafif seyirli IHB ile karakterize kalıtsal bir metabolik hastalıktır (13).

2.3.2.3. Gilbert sendromu

Gilbert sendromu UDP-glukuronil transferaz enzim aktivitesindeki hafif azalma nedeniyle oluşan, klinik olarak genellikle asemptomatik seyreden ve hafif IHB ile karakterize kalıtsal bir bozukluktur.

2.3.2.5. Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidinin en belirgin özelliklerinden biri IHB varlığıdır. Bu nedenle IHB'nin 2–3 haftadan uzun sürdüğü yenidoğan bebeklerde hipotiroidi mutlaka değerlendirilmelidir (9).

2.4. UZAMIŞ SARILIK

Term yenidoğan bebeklerde doğum sonrası ikinci haftadan itibaren TSB düzeyinin 10 mg/dL'nin üzerinde seyretmesi uzamış sarılık olarak tanımlanır (13). Bu durum tüm yenidoğan bebeklerin yaklaşık %2–15'inde görülmektedir (23).

2.4.1. Anne sütü sarılığı

Anne sütü sarılığı IHB'ye bağlı olarak ortaya çıkan uzamış sarılığın en yaygın nedenlerinden biridir (24). Tüm yenidoğan bebeklerde görülme oranı yaklaşık %1,3 iken, yalnızca anne sütü ile beslenenlerde bu oran %2,5–25 arasında bildirilmektedir (25, 26). Bazı olgularda 12. haftaya kadar devam edebileceği belirtilmiştir (27). Tanı, diğer olası nedenlerin dışlanması ile konur (24, 28). Özellikle primipar annelerde, ilk günlerde süt miktarının azlığı nedeniyle bebekte dehidratasyon gelişebilir. Bu tür sarılığın önlenmesi için bebeğin sık emzirilmesi, anneye emzirme konusunda destek verilmesi ve bebeğe su, glukoz veya mama takviyesi yapılmaması önerilir (29). Geç anne sütü sarılığı ise anne sütünde bulunan pregnandiol ve esterifiye olmamış yağ asitlerinin UGT1A1 enzimini inhibe ettiği öne sürülmüştür; ancak kesin olarak kanıtlanmamıştır (30).

2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

Yüksek düzeylere ulaşan indirekt bilirubin, başta nöronlar olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde metabolik işlevlerin bozulmasına neden olur (31). Serbest bilirubin, hücre

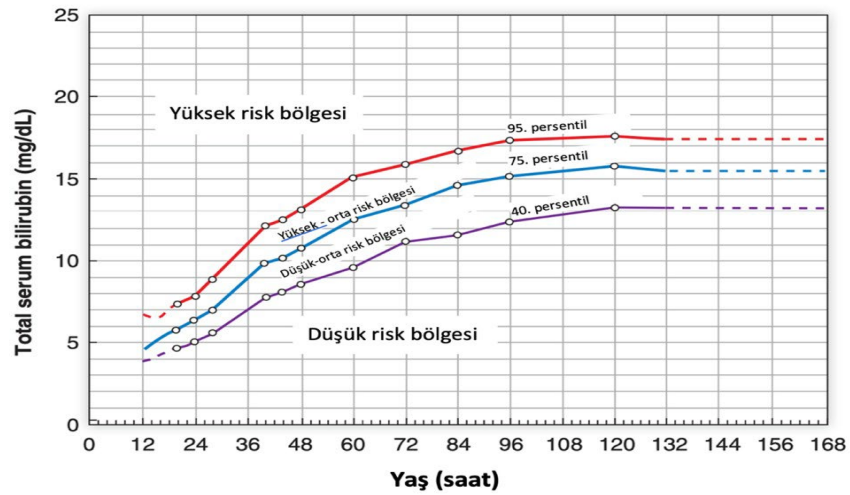
membran yapısına zarar vererek nörotransmitter taşınmasını engeller; hücre içi mitokondriyal fonksiyonları olumsuz etkiler ve özellikle 8. kraniyal sinir başta olmak üzere sinir iletiminde bozukluklara neden olur. Beyin dokusunun bilirubine karşı duyarlılığı; hücre tipi, metabolik aktivite düzeyi ve olgunluk derecesi gibi faktörlere bağlıdır (32). Bilirubinin yol açtığı geçici veya kalıcı nörolojik disfonksiyonlar, Bilirubinle İndüklenmiş Nörolojik Disfonksiyon (BIND) olarak adlandırılır. Yenidoğan dönemindeki TSB düzeyleri ile uzun vadeli nörolojik sonuçlar arasında kesin bir korelasyon bulunmamaktadır. Kan değişimi ve FT uygulansa bile bazı olgularda mortalite ve nörolojik sekeller riski devam etmektedir (9). Yenidoğanda kernikterus klinik bulguları Tablo 2.2’de özetlenmiştir (33, 34).

Tablo 2.2. Kernikterus klinik bulguları .

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

2.6. TANI

Tüm yenidoğan bebeklerin, sarılık gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Sarılığın klinik olarak fark edilebilmesi için TSB’nin genellikle ≥ 5 mg/dL olması gerekir (7). Yenidoğan bebekler doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde ve taburculuktan sonraki 48 saat içinde yeniden değerlendirilmelidir. Bu takip, klinik sarılığın zamanında tanınmasına ve gerekli tedavilerinin gecikmeden uygulanmasına olanak sağlar (21). Fototerapi ya da kan değişimi ihtiyacı belirlenirken TSB düzeyi esas alınmalıdır. Ayrıca, takibin ayaktan mı yoksa yatarak mı yapılacağına karar vermede, Şekil 2.1’de gösterilen saatlik bilirubin nomogram eğrisi kullanılmalıdır (21). Sarılıklı yenidoğan bebeklerde yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 2.3’te özetlenmiştir (35).



Şekil 2.2. Gestasyon yaşı ≥ 36 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2000 gr olan veya gestasyon yaşı ≥ 35 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2500 gr olan sağlıklı yenidoğanların saat olarak yaşa göre serum bilirubin değerlerine dayalı risk belirleme nomogramı.

Risk belirleme nomogramının yorumlanması Tablo 2.3'te gösterilmiştir (21).

Tablo 2.3. Risk belirleme nomogramının yorumlanması. Yüksek risk bölgesi Kontrol planı	
Yüksek risk	Taburcu etme, hemolizi değerlendir, tedavi planla, FT sınırı altındaysa 4-8 saat sonra TSB değerlendir
Taburcu olabilir	
Orta-Yüksek Risk	Hemolizi değerlendir, FT için değerlendir, 8-24 saat ara ile TSB/TcB bak
Orta- Düşük Risk	48 saat sonra TSB/TcB kontrolü
Düşük Risk	48-72 saat içinde klinik izlem, TSB/TcB isteğe bağlı

Sarılıklı bir yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri Tablo 2.4'te listelenmiştir(35).

Tablo 2.4. Sarılıklı bir yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri.

Endikasyon	Değerlendirme
İlk 24 saatte sarılık	Total serum bilirubini ölçümü
Yaşına göre sarılığının daha ağır olması	Total serum bilirubini ölçümü
Fototerapi alan bebekte total bilirubinin hızla yükselmesi, öykü ve fizik muayene ile uyumsuz sarılık	Kan grubu, coombs testi, tam kan sayımı periferik yayma, direkt bilirubin bakılır. Retikülosit ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz Bakılması opsiyoneldir. Bebeğin yaşı ve total bilirubin düzeyine göre 4-24 saat içinde total bilirubin tekrarlanır.
Kan değişimi sınırlarına yaklaşı ve fototerapiye yanıt vermeyen total bilirubin	Retikülosit sayımı, G6PD, albumin, varsa ETCO
Direkt bilirubin yükselmesi	İdrar tetkiki ve kültürü, öykü ve fizik muayene bulguları uyuyorsa sepsis değerlendirilmesi Total ve direkt bilirubin ölçümü. Direkt bilirubin fazla ise, kolestaz yönünden araştırma. Hipotiroidi ve galaktozemi tarama sonuçlarının incelenmesi, hipotiroidi açısından muayene.
3 haftadan uzun süren sarılık veya hasta bebek	

2.7. TEDAVİ

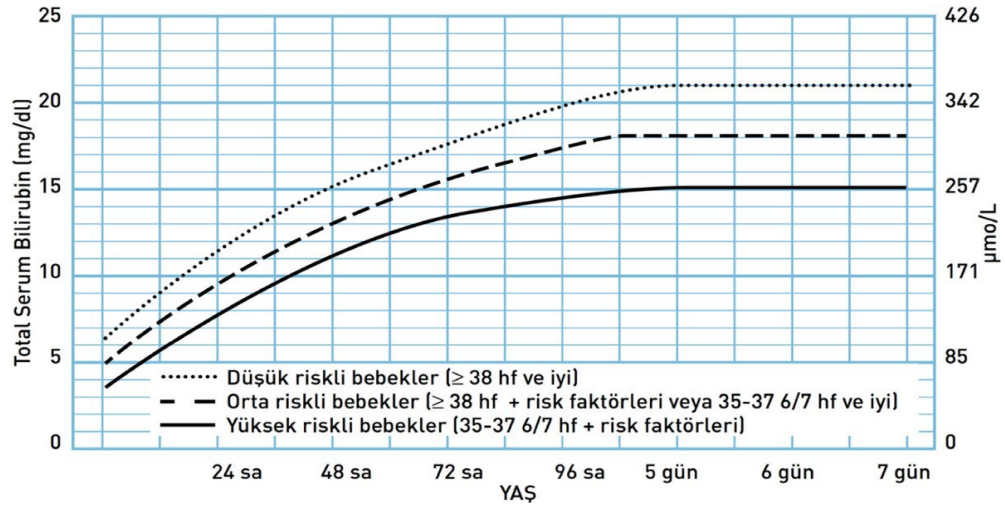
Tedavide amaç TSB'nin merkezi sinir sistemine zarar verecek düzeylere ulaşmasını önlemek, kernikterusu engellemek ve yüksek bilirubin düzeylerini hızlı bir şekilde düşürmektir. Yenidoğanlar sarılığının tedavisinde en sık kullanılan yöntemler FT, kan değişimi ve intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulamalarıdır. Daha nadiren ise fenobarbital gibi farmakolojik ajanlar tercih edilebilir.

2.7.1. Fototerapi

Özellikle mavi ışığın bilirubin üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiş ve günümüzde FT IHB tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem haline gelmiştir (7). Fototerapi cilt kapillerlerindeki bilirubine etki ederek konfigürasyonel izomerizasyon (%25 oranında etkili), fotooksidasyon (en yavaş ve en az etkili yol) ve yapısal izomerizasyon (lumirubin oluşumu ile en hızlı ve etkili yol) olmak üzere üç farklı mekanizma ile bilirubin eliminasyonunu sağlar (12).

Aralıklı ve Sürekli Fototerapi: Fototerapinin sürekli mi yoksa aralıklı mı uygulanması hala tartışılmaktadır. Bilirubin fotodegradasyonu, ilk olarak deride hızlı bir fotokimyasal reaksiyonla başlar, ardından 1–3 saat süren bilirubin dolaşımına yeniden geçiş fazı izler (12, 36, 37). Bu geçiş döneminde tedaviye kısa aralar verilmesinin bilirubin düzeyinde ciddi artışlara neden olmadığı, hatta göç sürecine katkı sağladığı düşünülmektedir. Sürekli uzun süreli FT'nin özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve DNA hasarı riskini artırabileceği öne sürülmüş ve etkin koşullarda FT süresinin %75'e kadar azaltılabileceği bildirilmiştir (38). Fototerapiye kısa aralar verilmesi, bebeğin rahatlamasını, hemşirelik bakımını kolaylaştırmayı ve ebeveyn kaygısını azaltmayı da sağlayabilir (39).

Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları Şekil 2.3'de gösterilmiştir (35).

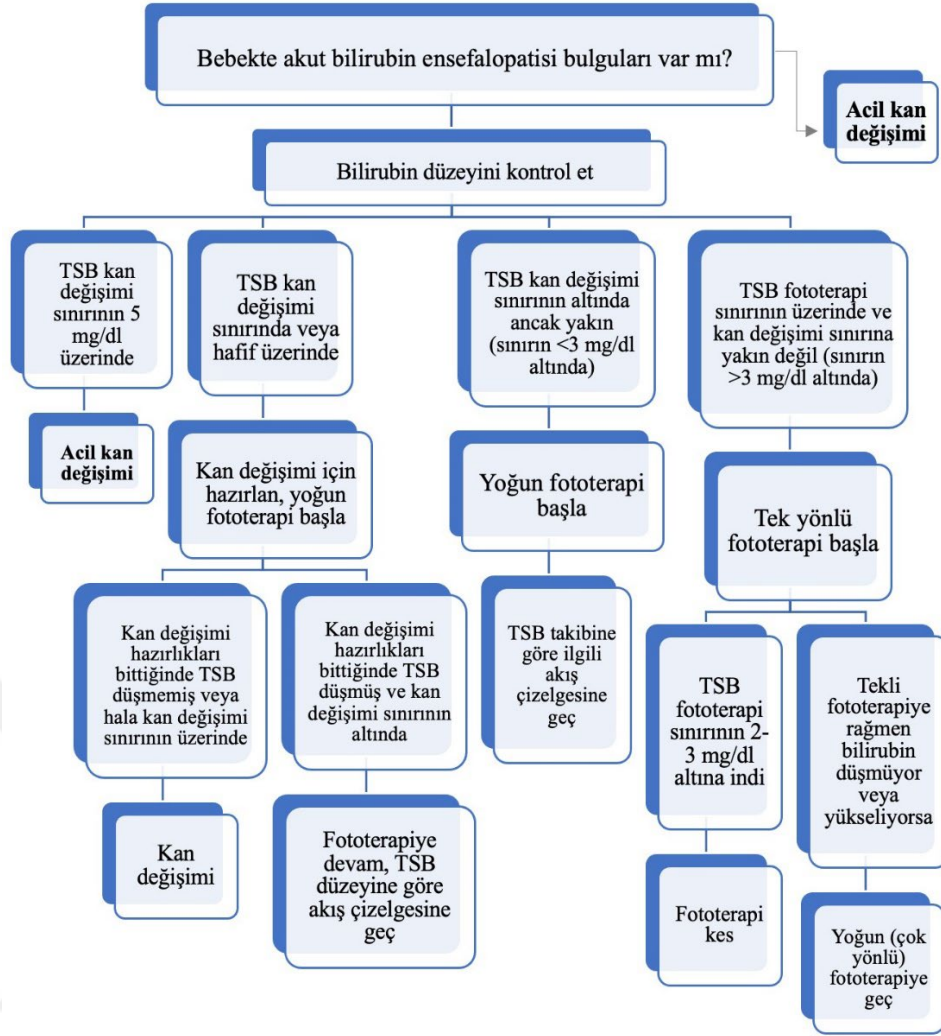


Şekil 2.3. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.

Risk faktörleri: G6PD enzim eksikliği, izoimmün hemolitik hastalık, asfiksi, ısınının korunamaması, belirgin letarji, sepsis, asidoz, albumin <3 gr/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararın TSB düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz .

Risk faktörleri olan bebeklerde tedavi için daha düşük bilirubin değerleri kullanılır.

Hiperbilirubinemide tedavi yaklaşımı şekil 2.6da gösterilmiştir (21).



Şekil 2.4. Hiperbilirubinemide tedavi yaklaşımı.

2.7.1.2. Fototerapi yan etkileri

Fototerapi genellikle güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilse de, bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler özellikle preterm ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeklerde dikkatli değerlendirilmelidir.

Fototerapinin DNA üzerinde kalıcı toksik etki gösterebileceği bildirilmiştir (40). Yahia ve ark. (41), term yenidoğan bebeklerin lenfositlerinde DNA hasarı ve apoptoz oluştuğunu rapor etmiştir. Benzer şekilde Ayçiçek ve ark. (42), FT uygulanan term bebeklerde mononükleer lökositlerde DNA hasarı saptamıştır. Sirota ve ark. (43) ise FT sonrası yenidoğan bebeklerde IL-2 ve IL-10 düzeylerinde artış, IL-1 β düzeyinde ise azalma olduğunu bildirmiştir.

Fototerapi sırasında yenidoğan bebekler anneden ayrı tutulur. Ancak sarılığın şiddeti düşükse, emzirme ve ebeveyn teması sırasında tedavi güvenle kesilebilir (44).

Diğer sık görülen yan etkiler arasında insensibl sıvı kaybı, hipertermi, dehidratasyon ve gaita sıklığı ile kıvamında artış yer alır (45). Preterm bebeklerde,

idrarla kalsiyum atılımının artmasına bağlı olarak hipokalsemi gelişebilir (46).

Diğer potansiyel yan etkiler cilt döküntüleri, retina hasarı riski, irritabilite ve huzursuzluktur (6, 21, 47).

Özellikle doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerde yüksek yoğunluklu FT, patent duktus arteriozus (PDA) riskini artırabilir (48).

2.7.2. Kan değişimi

Kan değişimi (exchange transfusion), İHB vakalarında uygulanan etkili fakat invaziv ve riskli bir tedavi yöntemidir (13). Kan değişimi, yalnızca bilirubin düzeyini hızlı bir şekilde düşürmekle kalmaz, aynı zamanda dolaşımdaki serbest bilirubini, antikorları ve hemolize neden olan eritrositleri uzaklaştırmayı amaçlar. İşlem sırasında kardiyorespiratuvar komplikasyonlar, elektrolit bozuklukları, sepsis ve trombositopeni gibi riskleri vardır (13).

2.7.3. Farmakolojik tedavi

2.7.3.1. İntravenöz immünglobulin

Direkt antijen testi pozitif olan ABO veya Rh uygunsuzluklarında, minör kan grubu uyumsuzluklarında ve intrauterin transfüzyon yapılmış yenidoğan bebeklerde IVIG tedavisi uygulanabilir (13). Yoğun FT'ye rağmen düşmeyen hiperbilirubinemi varlığında ve TSB düzeyi kan değişimi eşik değerlerine yaklaşan bebeklerde uygundur.

2.7.3.2. Diğer farmakolojik ajanlar

Fenobarbital karaciğer hücrelerinde ligandin konsantrasyonunu artırarak, glukuronil transferaz enzim sentezini uyararak ve bilirubin eliminasyonunu kolaylaştırarak bilirubin metabolizmasını düzenler (14). Bu ilaç Crigler-Najjar Sendromu Tip 2 ve Gilbert Sendromu tedavisinde kullanılmaktadır (49).

2.8. TABURCULUK ÖNCESİ RİSK DEğERLENDİRME VE TABURCULUK SONRASI TAKİP

Her yenidoğan bebek hiperbilirubinemi riski açısından her yenidoğan bebek, taburculuk öncesi mutlaka değerlendirilmelidir. Bebeğin taburcu olduğu andaki postnatal yaşı ile mevcut risk faktörleri dikkate alınarak kontrol randevuları düzenlenmelidir. Yüksek düzeyde bilirubin nedeniyle tedavi uygulanmış yenidoğan bebeklerin, taburculuk sonrası riskli bebek polikliniklerinde düzenli olarak izlenmesi gereklidir. Bu bebekler, işitme, görme ve nörogelişimsel gelişim açısından periyodik olarak değerlendirilmelidir (21).

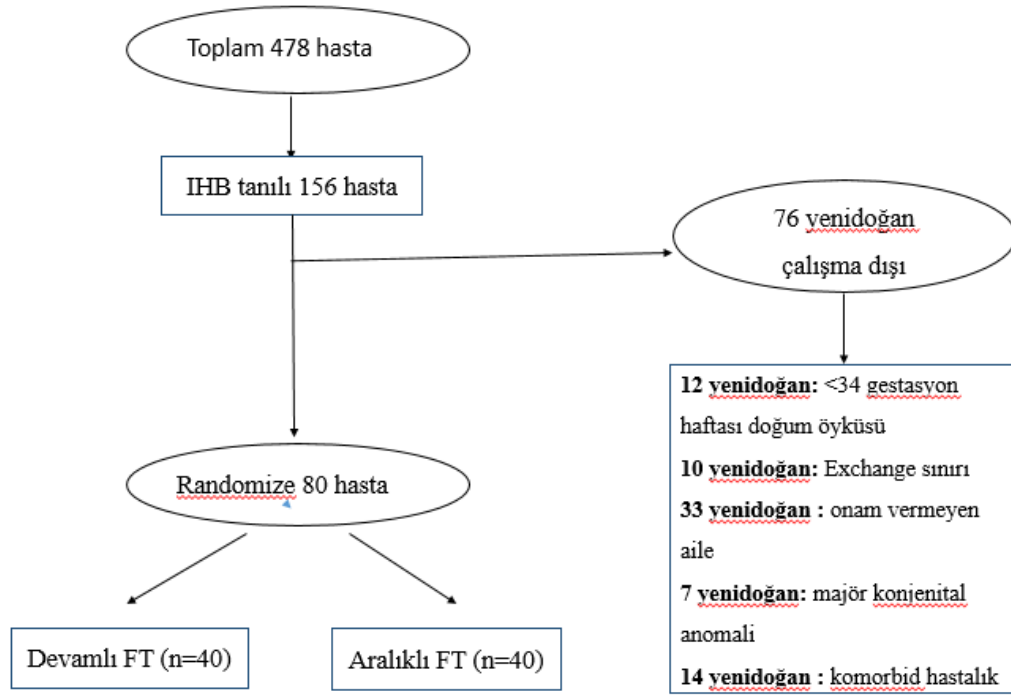
3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma tek merkezli prospektif olarak randomize kontrollü ilaç dışı klinik araştırma şeklinde gerçekleştirildi. Hastaların randomizasyonu bilgisayar tabanlı rastgele sayılar tablosu ile yapıldı. Çalışma Temmuz 2024 ve Haziran 2025 tarihleri arasında yürütüldü. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 1. ve 2.düzeyde indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalar dâhil edildi. 34 gestasyon haftasından büyük geç preterm ve term yenidoğan bebekler çalışmaya alındı.

Çalışma süresi içinde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 1. ve 2.düzeyde toplam 478 hasta yatarak tedavi gördü. Bu hastaların %32'si (n=156) indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile takip edildi. Bu hastalardan %7,6'sı (n=12) 34gestasyon haftasının altında olması, %6,4'ü (n=10) başvuru sırasında TSB değeri kan değişimi sınırının üstünde olması, %4,4'ü (n=7) konjenital majör malformasyona sahip olması, %8,9'u (n=14) komorbid eşlik eden hastalıkları olması ve %21'i (n=33) ebeveyninin onam belgesini imzalamaması nedenleriyle çalışmaya dâhil edilmedi.Çalışmaya dâhil edilen toplam 80 yenidoğan bebekden 40'ına DFT, 40'ına ise AFT verildi. Çalışma akış şeması Şekil 3.1'de gösterildi.

Çalışmaya dâhil edilen yenidoğan bebeklerin cinsiyetleri, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, postnatal başvuru yaşları, gestasyon haftaları, kardeşlerinde FT alma öyküsü olup olmaması; annelerin gravida, parite ve abortus gibi demografik verileri araştırıldı. Bebeklerin ve annelerinin kan grupları tespit edildi. İAT ve DAT, total bilirubin ve hematokrit değerleri ölçüldü. Tüm veriler hazırlanan olgu rapor formuna (ORF) kaydedildi (Ek-2: Olgu Rapor Formu).



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastalar bilgisayar tabanlı rastgele sayılar tablosu kullanılarak randomize edildi ve FT uygulama şekline göre iki modele ayrıldı.

Model 1: Birinci modelde FT uygulaması 6 saat süreyle kesintisiz olarak uygulandı ve DFT olarak tanımlandı.

Model 2: İkinci modelde 30 dakika açık 90 dakika kapalı olarak toplam 6 saatte 3 döngü FT uygulandı. Bu uygulamada toplam FT'nin açık olarak uygulandığı süre 1.5 saatdi ve AFT olarak tanımlandı.

Çalışmaya dâhil edilen bütün yenidoğan bebeklere TENDE® Babyblue LED marka Fototerapi cihazı (Model No-SN: N-0051, Turkey) kullanıldı. 425-475 nm dalga boyunda, 45 watt gücünde tek yönlü FT uygulandı. Standart olarak FT cihazı bebeğe 25-40 cm uzaklıkta olacak şekilde küvözün üstüne yerleştirildi. yenidoğan bebeklerin gözleri üniteye kullanılan Dilex® marka %99,5 oranında ultraviyole ışınını geçirmeyen, üç katlı, pamuklu, siyah göz bandı ile kapatıldı. Fototerapi

Uygulama süresince yenidoğan bebekler vücut yüzey alanlarının arttırmak amacıyla çıplak olarak takip edildi. Sadece küçültülmüş bebek bezi ile perine bölgesi kapatıldı.

Fototerapi tedavisini başlatan sağlık personeli (çocuk sağlığı ve hastalıkları asistanı, hemşire) hastanın atandığı modele göre FT sürelerini cihazın zaman sayacında otomatik olarak ayarladı. Ölçülen TSB düzeyi, postnatal gün ve hastanın risk faktörleri değerlendirilerek FT eşik değerinin belirlenmesinde Bhutani nomogramı kullanıldı (35). Her iki modelde de bir FT kürü bitiminde (6 saat) TSB değeri ölçüldü. Kürün sonunda TSB düzeyi FT eşik düzeyinin üstünde kalan hastalarda aynı model ile FT'e devam edildi. Nomograma göre FT eşik değerinin altında kalan hastaların FT uygulaması sonlandırıldı. Hastaların sahip olduğu risk faktörlerinin varlığına göre (Rh uyuşmazlığı, ABO uyumsuzluğu ve diğer risk faktörleri) 8- 12 saat sonra rebound bilirubin bakıldı. Eşik değerin üzerinde kalan hastalara ise aynı model FT kürü tekrar edildi.

Her iki grupta da bebekler FT uygulamasına yüzüstü pozisyonda başlatıldı. DFT grubunda rutin bakımları sırasında bebeklerin pozisyonları değiştirildi. AFT grubunda FT'nin açık olduğu ilk 30 dakikalık sürede yüzüstü, ikinci 30 dakikalık sürede sırtüstü, üçüncü 30 dakikalık sürede tekrar yüzüstü pozisyonla FT verildi.

Hastaların beslenmelerine ünitemizin rutini olarak 3 saat aralıklarla günde sekiz kez olmak üzere devam edildi. DFT grubunda olan bebeklerin en fazla 15 dakika süre ile FT kapatılarak beslenmeleri tamamlandı. Bu şekilde FT kesintisi en aza indirildi. Annesi tarafından emzirilerek beslenen bebeklerde de bu sürenin aşılmasına özen gösterildi. AFT grubunda ise beslenme saatleri FT'nin kapalı olduğu döneme göre düzenlendi ve bebeklerin beslenme sürelerinde kısıtlama yapılmadı. Bu grupta anne-bebek teması daha kolay ve uzun süreli olarak sağlandı.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.12.2023 tarihinde ve 2023/0916 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmaya alınmadan önce tüm bebeklerin anne ve babaları çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler konusunda detaylı olarak bilgilendirilmiş gönüllü onayı yazılı olarak alınmıştır.

3.4. LABORATUVAR BULGULARININ BELİRLENME VE ÖLÇÜM YÖNTEMİ

TSB değerlendirilmesi, tüm bebekler için kapiller yöntem ile Siemens RAPIDPoint® 500e Blood Gas System (Seri No: 59556, Germany) cihazında çalışıldı. Doğumda bebeklerin göbek kordonundan EDTA'lı tüpe 2 ml alınan kandan bebek kan grubu, DAT jel santrifügasyon yöntemi ile çalışıldı. Fototerapi kararı verilen yenidoğan bebekler hemen tedavi öncesi TSB ve hematokrit değerleri ölçülerek ORF'ye kayıt edildi. Randomize olarak FT gruplarına atanan hastaların 6 saatlik kür sonunda kapiller kan örneği ile kontrol TSB ve hematokrit değerleri ölçüldü. TSB değeri Bhutani nomogramında (35) FT eşik değerinin altına düşene kadar 6 saatlik kürlerle devam edildi. Fototerapi kürü tamamlandıktan 12 saat sonra hastalara rebound bilirubin artışını değerlendirmek için TSB bakılmıştır. Kür sonunda ölçülen bilirubin değerinden 12 saat sonra ölçülen TSB düzeyinin yüksek olması rebound bilirubin olarak tanımlanmıştır.

Çalışmada bilirubin azalma hızı hesaplanırken AFT grubunda aktif olarak FT uygulanan süre bir kürde 1,5 saat olduğu için 1,5'a, DFT grubunda ise bir kürde FT uygulanan süre kesintisiz 6 saat olduğu için 6'ya bölündü.

- Bilirubin azalma hızı (mg/dl/sa) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Bilirubin düşüş hızı} = \frac{\text{Fototerapi öncesi TSB değeri (mg/dl)} - \text{İlk seansın sonundaki TSB değeri (mg/dl)}}{\text{Toplam uygulanan fototerapi süresi (sa)}}$$

- Rebound yükselme hızı (mg/dl/sa) aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Rebound yükselme hızı} = \frac{\text{Bakılan ilk rebound TSB değeri (mg/dl)} - \text{Fototerapinin kapatıldığı ilk TSB değeri (mg/dl)}}{8 \text{ saat}}$$

- Rebound değişim yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Rebound değişim yüzdesi \%} = \frac{\text{Bakılan ilk rebound TSB değeri (mg/dl)} - \text{Fototerapinin kapatıldığı ilk TSB değeri (mg/dl)}}{\text{Bakılan ilk rebound TSB değeri (mg/dl)}} \times 100$$

3.5. KLİNİK BULGULARIN BELİRLENME YÖNTEMİ

Bebeklerin günlük vücut ağırlıkları Seca 334® (ProdID: 5334022210209, Germany) marka 5 gr'a hassas terazi ile ölçüldü.

Tartı değişim yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Tartı değişim yüzdesi \%} = \frac{\text{Yatış ağırlığı (gr)} - \text{Taburcu ağırlığı (gr)}}{\text{Yatış ağırlığı (gr)}} \times 100$$

Bebeklerin bakım veren hemşiresi tarafından aksiller vücut sıcaklığı FT başlangıcı ve sonrası ölçüldü. Bu ölçümler ünitelerde kullanılan Welch Allyn SureTemp® Plus 692 (GTIN: 0073209406242, United Kingdom) marka ateş ölçüm cihazı kullanılarak yapıldı. Bebeklerin günlük dışkılama sayıları hemşireleri tarafından bakım saatlerinde kontrol edilerek not edildi, günlük 10 ve daha fazla dışkı sayısı olan bebekler için bağırsak motilitesinin artmış olduğu kabul edildi (39, 50). Deri döküntüsü varlığı her FT seansı sonunda çalışmanın yürütücüsü tarafından kontrol edilerek tüm verilerle ORF not edildi.

3.6. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLME KRİTERLERİ

- İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde yatarak tedavi gören;
- 34gestasyon haftası ve üzerinde doğan;
- TSB düzeyi FT eşik değerinin üzerinde (Bhutani nomogramına göre) olan;
- Ebeveynlerinin bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onayladığı yenidoğan bebekler dâhil edilmiştir.

3.7. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Major konjenital anomalileri olan;
- 34gestasyon haftasının altında doğan;
- TSB değerine göre kan değişimi endikasyonu olan; Perinatal asfiksi, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, konjenital kalp hastalığı gibi ağır komorbid hastalıkları eşlik eden;
- Ebeveynlerinin bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylamadığı yenidoğan bebekler dâhil edilmemiştir.

3.8. LABORATUVAR VE KLİNİK BULGULARIN BELİRLENME VE ÖLÇÜM YÖNTEMİ

- Çalışmamızda fototerapi etkinliğini ve tedaviye verilen yanıtı değerlendirmek amacıyla çeşitli biyokimyasal ve klinik değişkenler belirli formüller kullanılarak hesaplanmıştır. Bilirubin azalma hızı, fototerapi öncesi TSB ile ilk seans sonundaki TSB arasındaki farkın toplam uygulanan fototerapi süresine (saat) bölünmesiyle;
- Rebound yükselme hızı ise fototerapinin kapatılmasından sonraki ilk rebound TSB değeri ile kapatıldığı andaki TSB değeri farkının 8 saate bölünmesiyle elde edilmiştir.
- Rebound değişim yüzdesi, bakılan ilk rebound TSB değeri ile fototerapinin kapatıldığı ilk TSB değeri arasındaki farkın bakılan ilk rebound TSB değerine oranlanıp yüzdeyle ifade edilmesiyle hesaplanmıştır.

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel Güç Analizi (post-hoc power analizi)

Çalışmamızda kullanılan istatistiksel testlerin gücünü değerlendirmek amacıyla post-hoc power analizi yapıldı. Parametrik testler için Cohen's d, non-parametrik testler için rank-biserial korelasyon katsayısı (r) effect size ölçütleri olarak kullanıldı. Altıncı saat bilirubin değerleri için yapılan analizde büyük effect size ($d=0.79$, $r=-0.43$) ve yüksek istatistiksel güç (%94 parametrik, %36 non-parametrik) saptandı. Benzer şekilde, rebound bilirubin değerleri için orta-büyük effect size ($r=-0.38$) gözlemlendi.

Verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics 28 (SPSS Inc. 2021), Python (v3.12; pandas 2.2.2, scipy 1.13.0, statsmodels 0.14.0) ve R (v4.4.0; tidyverse 2.0.0, rstatix 0.7.2) yazılımları kullanılarak yürütülmüştür. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan (IQR 25-75) olarak raporlanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Ki-kare testi, Fisher's Exact test veya Yates düzeltmeli Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılıma sahip veriler için Student's t-testi, normal dağılımdan sapma gösteren veriler için ise Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak belirlenmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası değışikliklerin değlendirilmesinde Wilcoxon signed-rank testi kullanılmıştır. Grup ve tekrarlı ölçümlerde zaman etkilerinin birlikte değlendirilmesinde ise karma (mixed) effect model yöntemi tercih edilmiştir.



4. BULGULAR

Hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 1. ve 2.düzeyde, Temmuz 2024 – Haziran 2025 tarihleri arasında IHB tanısı ile tedavi edilen 80 yenidoğan bebek çalışmaya dâhil edildi. Hastalar bilgisayar tabanlı rastgele sayılar tablosu kullanılarak AFT ve ya DFT grubuna atandı.

Çalışma grupları arasında cinsiyet, gestasyon haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, yatış ağırlığı, postnatal başvuru yaşı, beslenme şekli, kardeşle FT öyküsü gibi demografik özellikler Tablo 4.1’de karşılaştırıldı.

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında temel özelliklerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Fototerapi Grubu		p*
	AFT (n=40)	DFT (n=40)	
Anneye ait özellikler			
Doğum şekli, n (%)			0.264
Nsvy	23 (57.5)	20 (50.0)	
Parite, n (%)			0.488
Primigravida	17 (42.5)	13 (32.5)	
Multigravida	23 (57.5)	27 (67.5)	
RHOGAM, Uygulandı, n (%)	0 (0.0)	2 (5.0)	0.494
Bebeğe ait özellikler			
Cinsiyet, n (%)			0.654
Erkek	23 (57.5)	20 (50.0)	0.750
Doğum ağırlığı ^b (gr)	3022 ± 535	2987 ± 427	0.750
Gestasyon ^b (hafta)	37.3 ± 1.6	37.2 ± 1.7	0.893
Postnatal yaş (gün) ^a	4 (2-6)	3 (0-6)	0.282
Kardeşte FT öykü varlığı n (%)	8 (%20)	7(%17,5)	1.00 ^c
Laboratuvar sonuçları			
Başvuru TSB ^b (mg/dL)	17.8 ± 3.5	16.1 ± 4.2	0.061
Başvuru HTC ^b (%)	54.5 ± 7.8	54.3 ± 7.2	0.899
DAT, Pozitif, n (%)	3 (7.5)	5 (12.5)	0.709

Kısaltmalar: C/S: sezaryen; NSVY: Normal spontan vaginal yol; AS: Anne sütü; FM: formula mama; TSB: Total serum bilirubin; DAT: Direkt antiglobulin testi; HTC: hematokrit; a: median; (IQR): Çeyrekler arası aralık (25-75); b: mean (±SD); c: fisher’s exact test

Bu araştırmada annelerin demografik verilerinden doğum şekli incelendiğinde, normal spontan vajinal yol ile doğum AFT grubunda %57,5, DFT grubunda %50 olarak tespit edilmiş, iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,264$).

Çalışma grupları arasında annelerin gebelik sayısı yönünden yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,488$).

AFT ve DFT modelleri karşılaştırıldığında antenatal 22-24.gestasyonel haftalar arasında yapılan anti-D immunglobulin (RHOGAM) uygulanma oranları her iki grupta benzerdi ($p=0,494$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların %53,75'i erkekti. DFT uygulanan hastaların %50'si, AFT uygulanan hastaların %57,5'i erkekti. Cinsiyet dağılımı iki grup açısından benzerdi ($p=0,654$).

Doğum ağırlığı da benzer şekilde, AFT grubunda ortalama 3022 ± 535 g, DFT grubunda 2987 ± 427 g olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir ($p=0,750$).

Ortalama gestasyon haftası AFT grubunda $37,3\pm1,6$, DFT grubunda ise $37,2\pm1,7$ olup iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur ($p=0,893$).

Postnatal hastaneye başvuru yaşı ortanca değeri AFT grubunda 4 (2–6)gün, DFT grubunda ise 3 (0–6)gün olup, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,282$).

Kardeşte FT alma öyküsü açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=1,00$).

Çalışmamıza dâhil edilen aralıklı fototerapi (AFT, $n=40$) ve devamlı fototerapi (DFT, $n=40$) grupları, demografik ve klinik özellikler bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar özelliklerinde TSB düzeyleri AFT grubunda $17,8\pm3,5$ mg/dL, DFT grubunda $16,1\pm4,2$ mg/dL olarak belirlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,061$).

Yenidoğan bebeklerin hemolitik hastalığı açısından değerlendirilen başvuru HTC değerleri ve DAT pozitifliği de iki grup arasında benzerdi.(p değerleri sırasıyla $p>0,05$ ve $p=0,709$)

Tablo 4.2. Çalışma gruplarına göre indirekt hiperbilirubinemi etiyolojisinin dağılımı.

Değişkenler, n (%)	Fototerapi Grubu		p*
	AFT (n=40)	DFT (n=40)	
İHB nedeni (Tanı)			0.35
İdiopatik İHB	16 (40.0)	11 (27.5)	
ABO uyumsuzluğu	12 (30.0)	10 (25.0)	
Rh uyumsuzluğu	0 (0.0)	2 (5.0)	
ABO + Rh Uyumsuzluğu	0 (0.0)	1 (2.5)	
DAT Pozitif	1 (2.5)	0 (0.0)	
Erken anne sütü Sarılığı	3 (7.5)	2 (5.0)	
Diğer Nedenler	8 (20.0)	14 (35.0)	

* ki kare testi

Hastaların İHB etiyolojisi tanı dağılımları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Karşılaştırılan her iki grupta da İHB’nin en sık nedeni idiyopatik olarak saptandı. Gruplar arasında idiyopatik İHB tanısının sıklığı AFT grubunda %40 (n=16) , DFT grubunda %27,5 (n=11), toplamda %33,8’di (n=27). Çalışmada İHB’nin en sık ikinci nedeni ise ABO uyumsuzluğu idi. ABO ve Rh uyumsuzluğu ise DFT grubunda sadece 1 olguda mevcuttu.

Bu çalışmada tanı dağılımları incelenirken, İHB’nin nedeni olarak daha az görülen tanımlar “diğer nedenler” başlığı altında değerlendirilmiştir. “diğer nedenler” kategorisinde geç prematüritelik, beslenme güçlüğü, gestasyon haftasına göre küçük doğmuş olma (SGA), G6PDH eksikliği, sepsis yer almaktadır. AFT ve DFT uygulanan gruplar arasında tanı dağılımı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Ki-kare testi: $\chi^2 = 7.810$, $df = 7$, $p = 0.350$). Buna göre, tanı dağılımı çalışma gruplarında homojendir ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

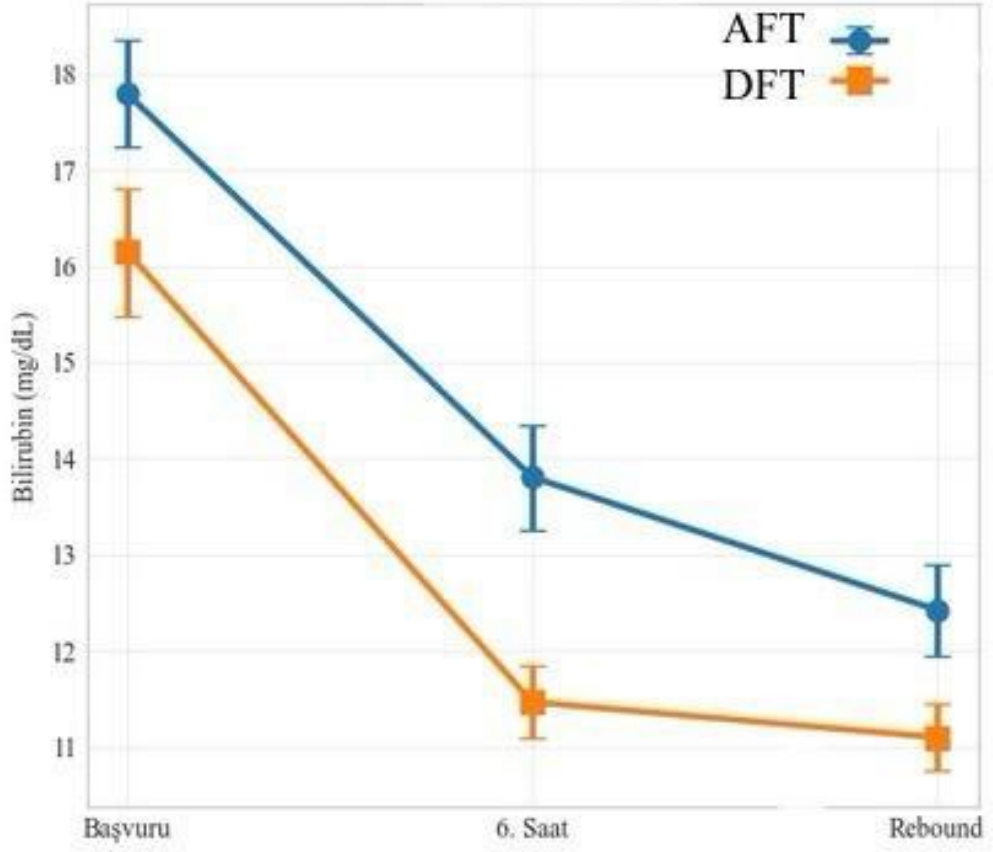
Tablo 4.3. Fototerapi gruplarına göre sonuçların karşılaştırılması.

Değişkenler	Fototerapi Grubu		p*
	AFT (n=40)	DFT (n=40)	
Başvuru bilirubin ^a (mg/dL)	17.8 ± 3.5	16.1 ± 4.2	0.061
Kür sonu bilirubin ^b (mg/dL)	13.80 ± 3.43	11.46 ± 2.38	0.0007*
Bilirubin azalma hızı (mg/dL/saat)	1,83	0,49	< 0,001*
Rebound görülen hasta, n (%)	11/40 (27.5%)	19/40 (47.5%)	0.1053 [‡]
Rebound artış miktarı ^a (mg/dL)	-1.20 (-2.50-0.15)	-0.45 (-1.80 – 1.15)	0.2832
Rebound yükselme hızı (mg/dL/saat)	-0.23 (-0.57-0.05)	-0.09 (-0.37-0.24)	0.1008
Fototerapi uygulama süresi ^a (saat)	1.5 (1.5–3.0)	6.0 (6.0–12.0)	< 0.001 *
Uygulanan kür sayısı ^a	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)	0.296
Hastaneye yatış süresi ^a (gün)	4 (3–5)	6 (3–8)	0.088

^a: ortanca (IQR): Çeyrekler arası aralık (25-75); ^b: mean (±SD); ^a Mann-Whitney U test, n(%); [‡] Ki-kare test

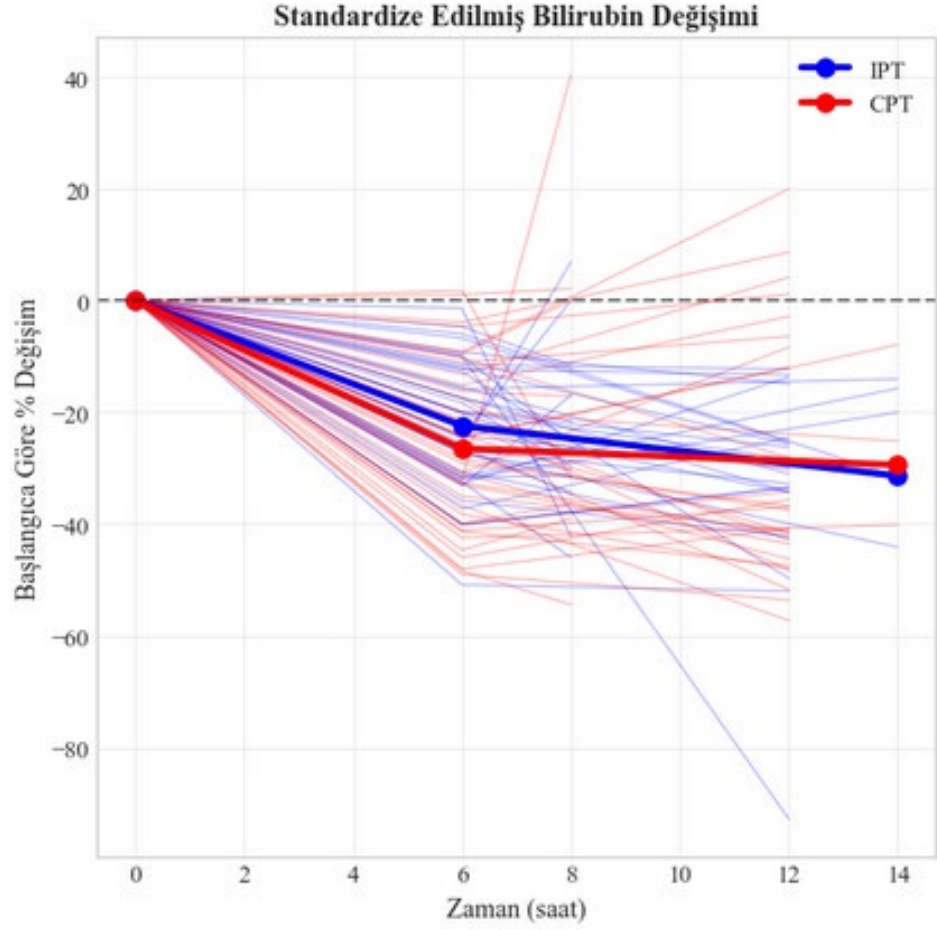
Çalışmada FT modellerinin etkinliğini karşılaştıran kür sonu bilirubin, bilirubin azalma hızı, rebound bilirubin oranı, bilirubin uygulama süresi, uygulanan kür sayısı, hastaneye yatış süresi araştırıldı (Tablo 4.3).

Çalışma grupları arasında 6 saatlik kürün sonunda TSB değerinin DFT grubunda AFT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 4.1).



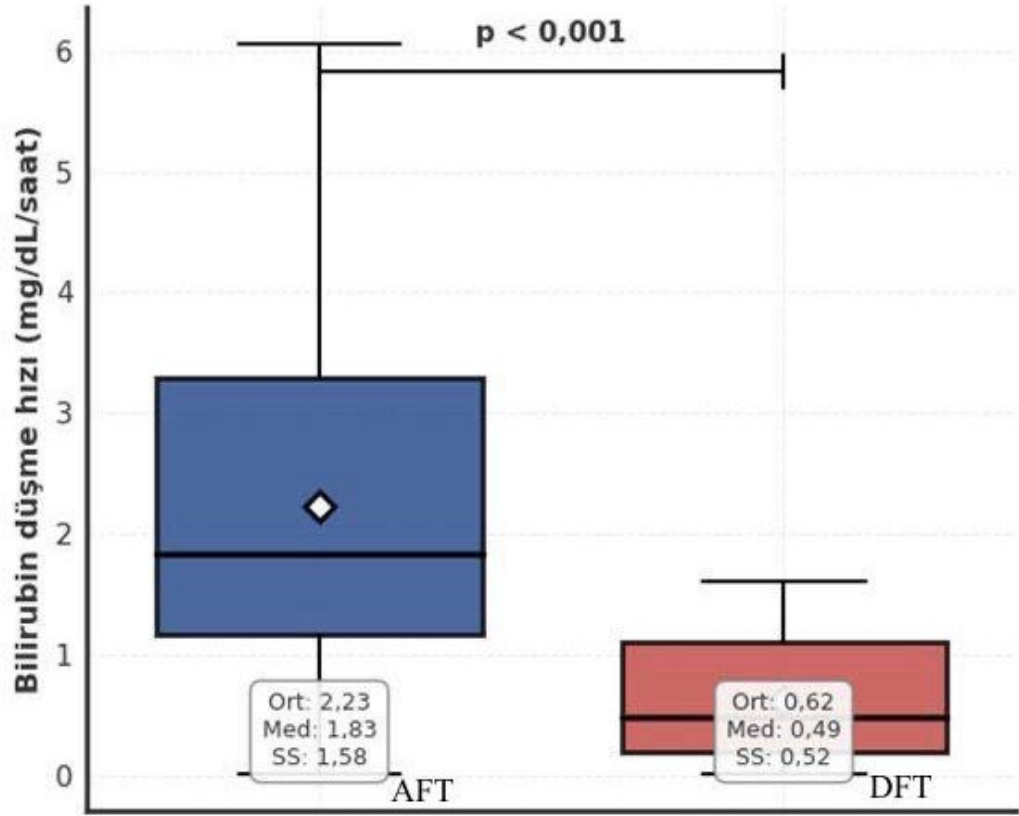
Şekil 4.1. Fototerapi modellerine göre tedavi sonrası bilirubin düzeyi seyri.

Çalışmada FT gruplarında noktasal olarak belirlenen tek zaman analizinde DFT grubunun kür sonu bilirubin değerinin daha düşük olduğu gösterildi (Şekil 4.1). Fakat grup karşılaştırmalarında zaman içinde, başlangıç değerine göre % değeri standardize edilmiş bilirubin değişimi için mixed effects model analizinde tedavi modelleri arasında farklılık anlamlı bulunmadı (Şekil 4.2).



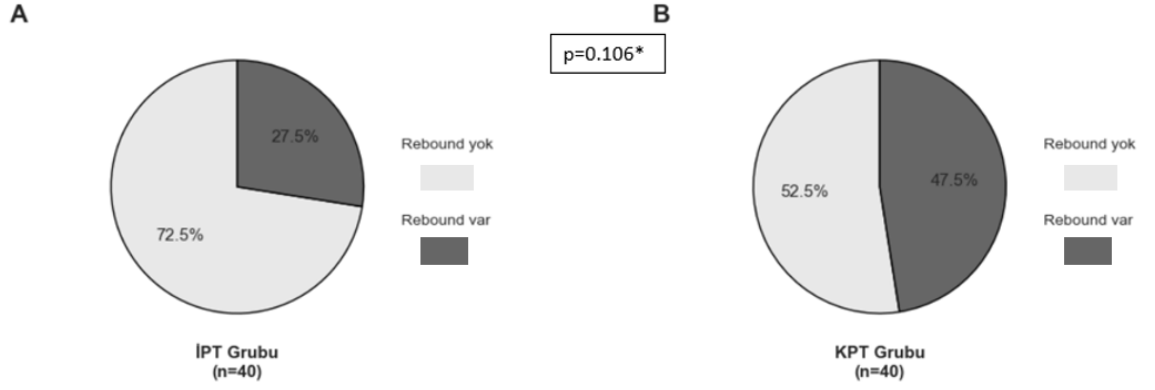
Şekil 4.2. Bilirubin Konsantrasyonunun zaman bazlı dinamik Analizi: Lineer Mixed Model Analiz.

Çalışmada AFT grubunda bilirubin azalma hızının ortalaması $2,23 \pm 1,58 \text{ mg/dL/saat}$ iken, devamlı FT grubunda bu değer $0,62 \pm 0,52 \text{ mg/dL/saat}$ olarak ölçüldü. Gruplar arasındaki ortalama fark $1,63 \text{ mg/dL/saat}$ olup, %95 güven aralığı $[1,09-2,17]$ olarak belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.3).



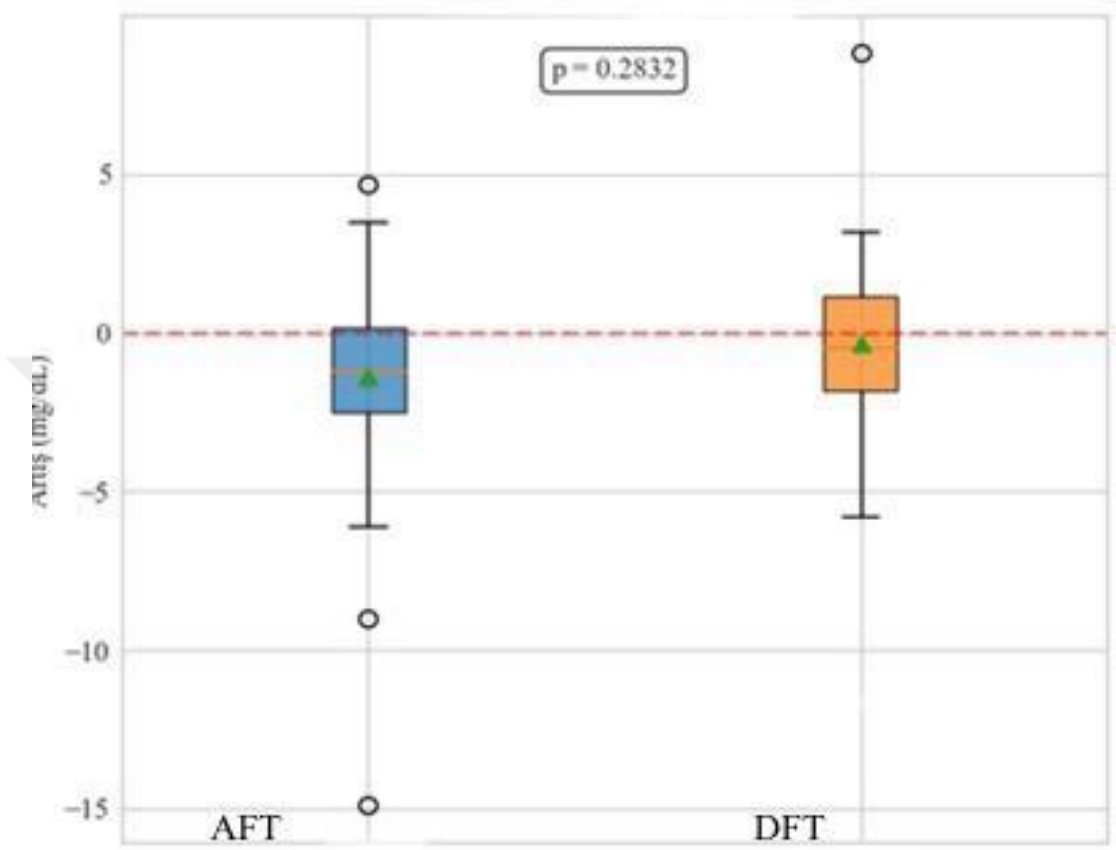
Şekil 4.3. Fototerapi modellerine göre bilirubin azalma hızı.

Fototerapi modellerinin etkinliğini değerlendiren önemli parametrelerden biri rebound olarak bilirubinin yükselmesidir. AFT grubunda %27,5 oranında rebound bilirubin görülürken, DFT grubunda bu oran %47,5 olarak saptandı ($p= 0.106$) (Şekil 4.4). İki FT modeli rebound bilirubin oranı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da bu oran DFT grubunda 1,72 kat daha fazlaydı.



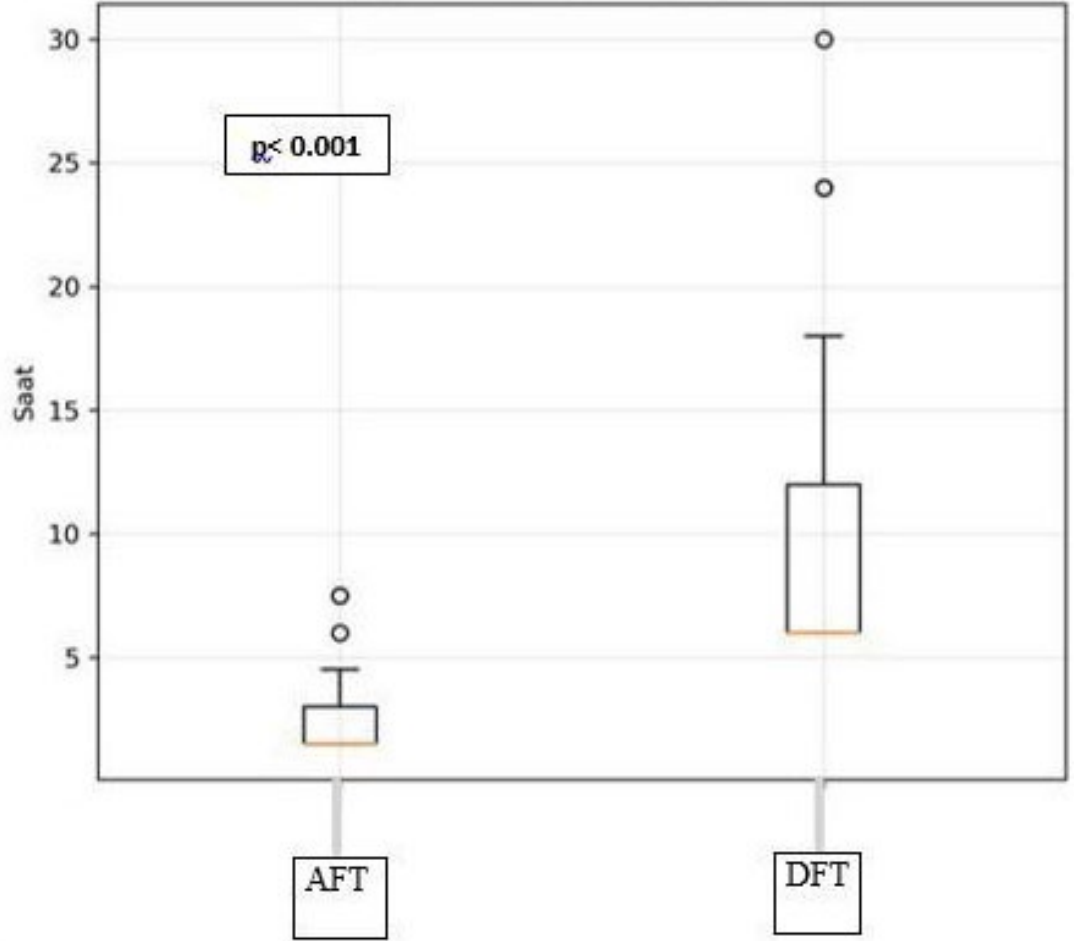
Şekil 4.4. Fototerapi gruplarına göre rebound bilirubin görülme oranları.

Çalışma grupları arasında rebound bilirubin yükselme hızının ortanca değeri DFT grubunda -0.45 mg/dl/sa, AFT grubunda ise -1.20 mg/dl/sa olarak bulundu ($p=0.283$). İstatistiksel anlamlılık düzeyi sağlanmasa da DFT grubunda rebound bilirubin yükselme hızı daha fazla idi (Şekil 4.5).



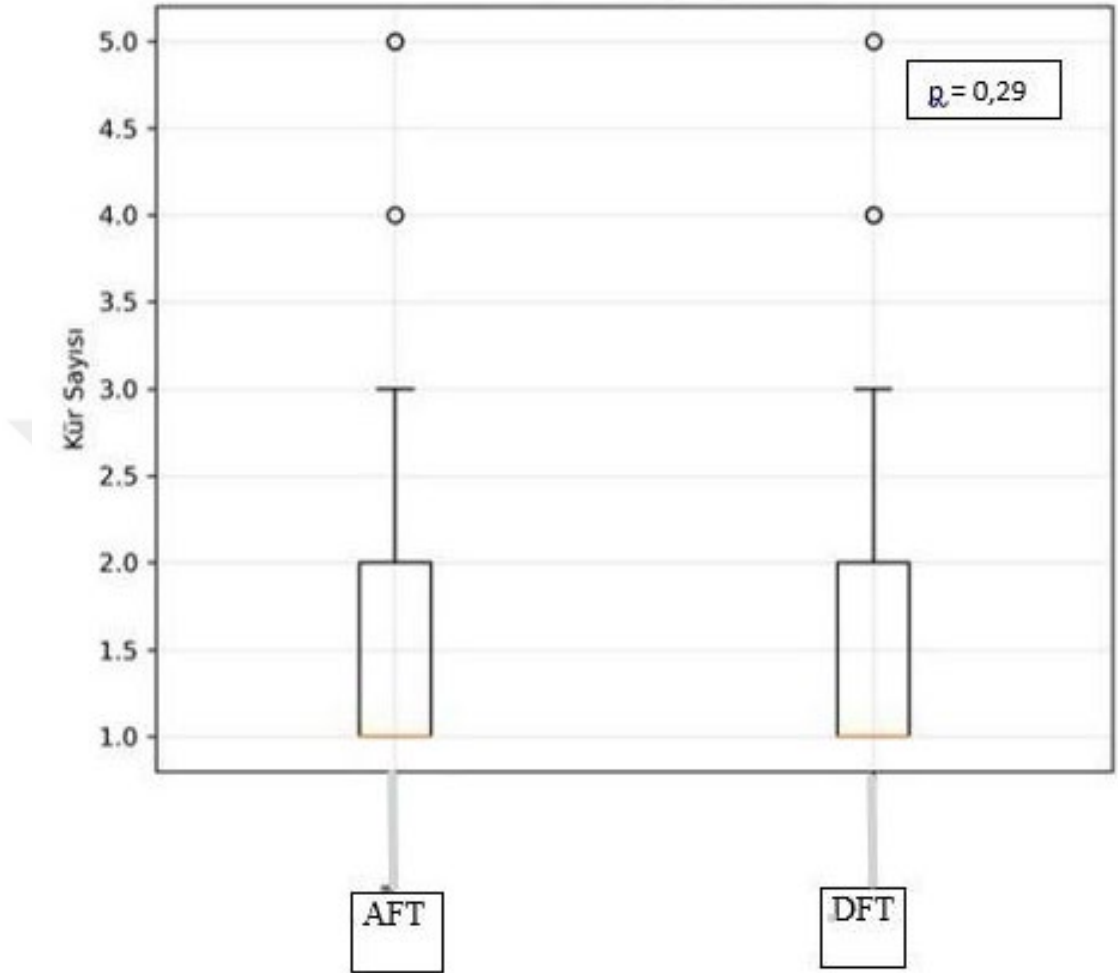
Şekil 4.5. Rebound bilirubin yükselme hızı.

Çalışma grupları FT süreleri açısından karşılaştırıldığında AFT grubunda ortalama FT süresi 1,5 (1,5-3,0) saat iken, DFT grubunda 6,0 (6,0-12,0) saat olarak saptandı. AFT grubunda FT süresi DFT'ye göre belirgin bir şekilde azdı ($p < 0.001$) (Şekil 4.6).



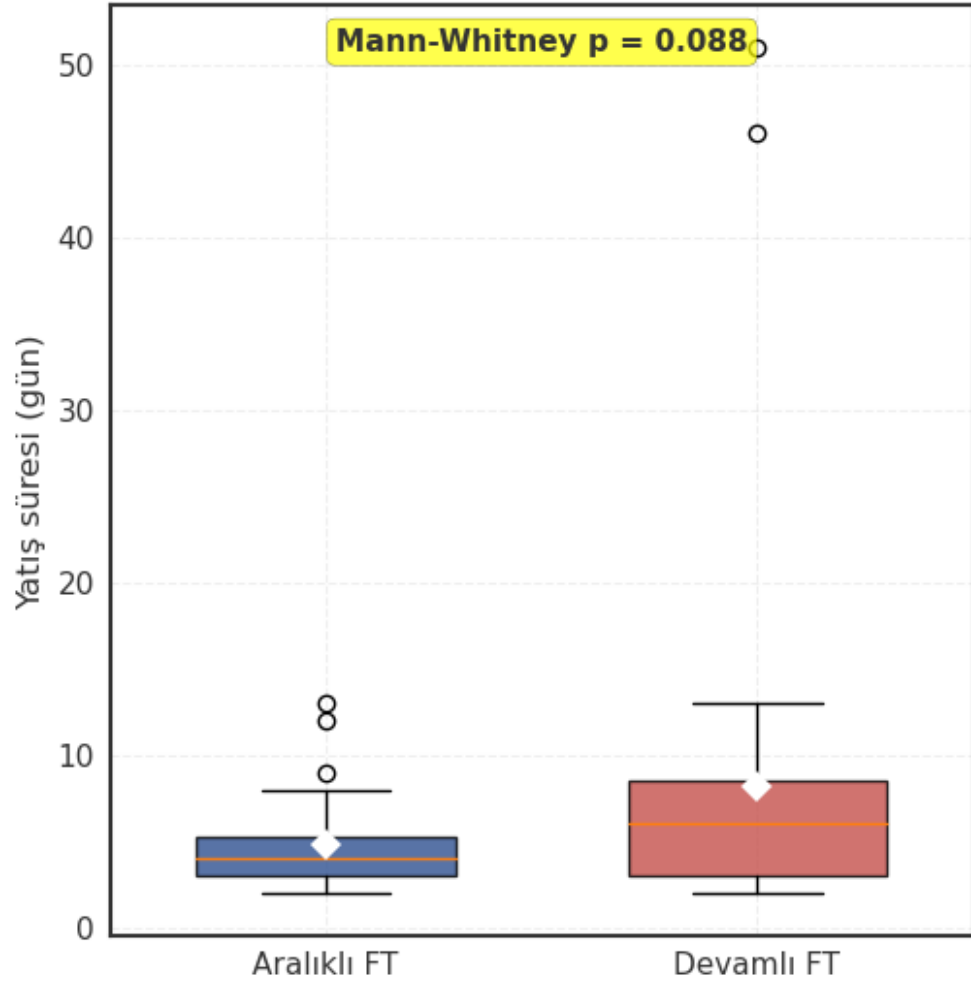
Şekil 4.6. Fototerapi sürelerinin karşılaştırılması.

Çalışma grupları FT kür sayısı açısından karşılaştırıldığında AFT grubunda ortalama FT kür sayısı 1,0 (1,0-2,0) iken, DFT grubunda da 1,0 (1,0-2,0) olarak saptandı. AFT ve DFT grubu arasında istatistiksel fark olmayıp, kür sayıları benzerdi ($p=0,2965$) (Şekil 4.7).



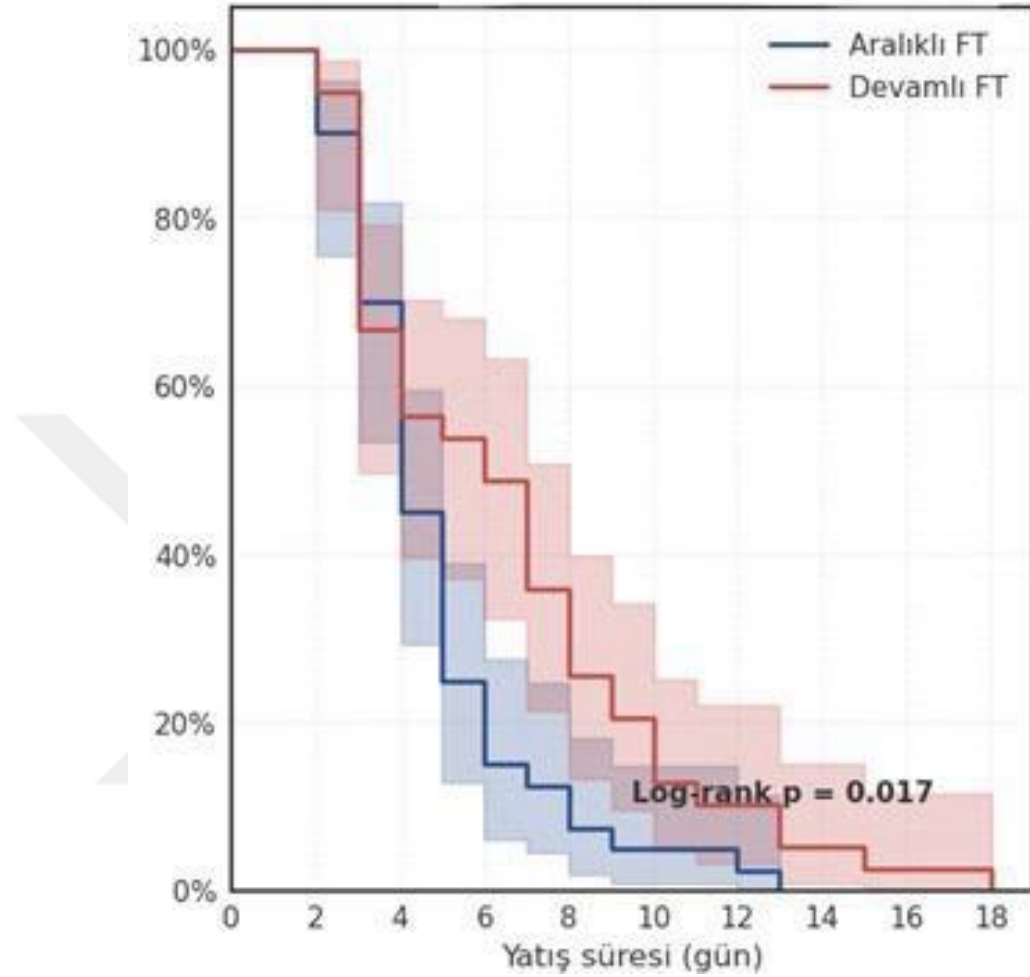
Şekil 4.7. Fototerapi kür sayılarının karşılaştırılması.

Çalışmada FT etkinliğini gösteren bir diğer parametre olarak hastanede yatış süresi karşılaştırıldığında AFT grubunda ortalanca değer 4 (3-5) gün, DFT grubunda ise 6 (3-8) gün olarak saptandı. DFT grubunda yatış süresi AFT grubuna göre hafif daha yüksek olduğu görülmekle birlikte, bu farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.088$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması.

Ek olarak hastane yatış süreleri bakımından iki grup arasında yapılan Kaplan-Meier Survival analizinde; Log-rank testi aralıklı FT ile tedavi edilen hastaların daha hızlı taburcu edildiğini göstermektedir ($p=0.017$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Hastane yatış sürelerinin Kaplan-Meier Survival analizi.

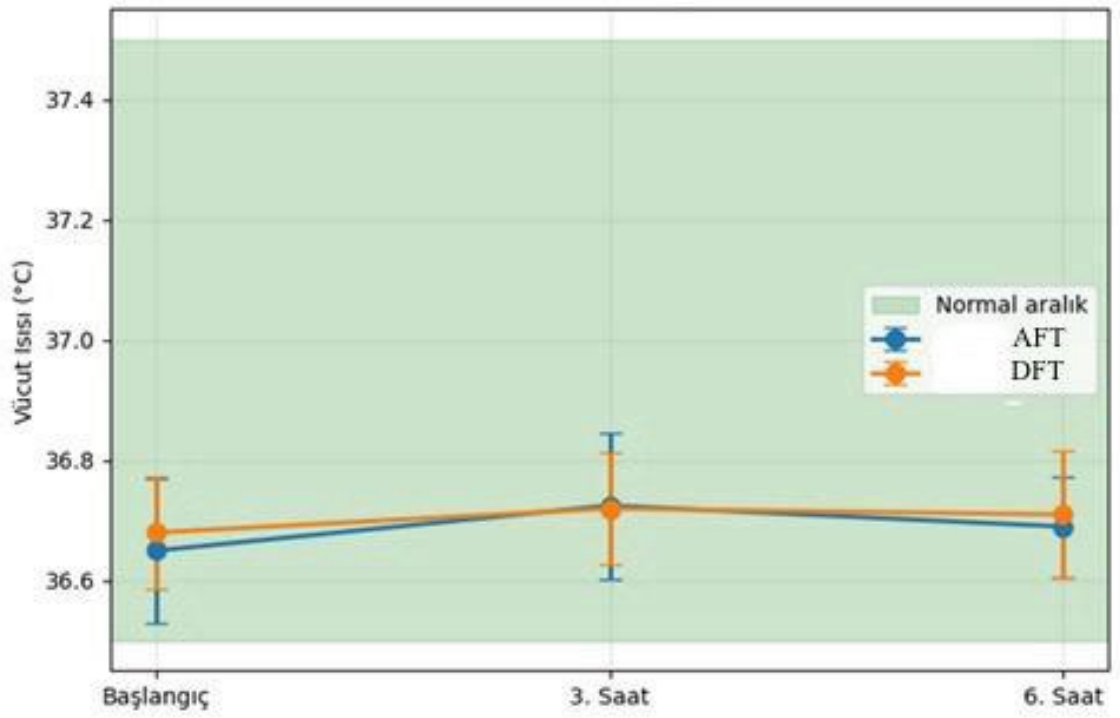
Fototerapi gruplarına göre klinik yan etkilerin karşılaştırılması Tablo 4.4’de sunulmuştur.

Tablo 4.4. Fototerapi gruplarına göre klinik yan etkilerin karşılaştırılması.

Değişkenler	Fototerapi Grubu		p*
	AFT (n=40)	DFT (n=40)	
Vücut sıcaklığı değişimi (°C)	0.00 (0.00-0.10)	0.05 (-0.10-0.10)	0.7413
Tartı değişim yüzdesi, (%)	-3.3 (0.5-6.5)	-2.7 (-1.3 - 4.5)	0.5604
Dışkılama sayısı ^a	5 (4-6)	6 (4-7)	0.3364
Cilt döküntüsü varlığı, n(%)	0%	0%	1

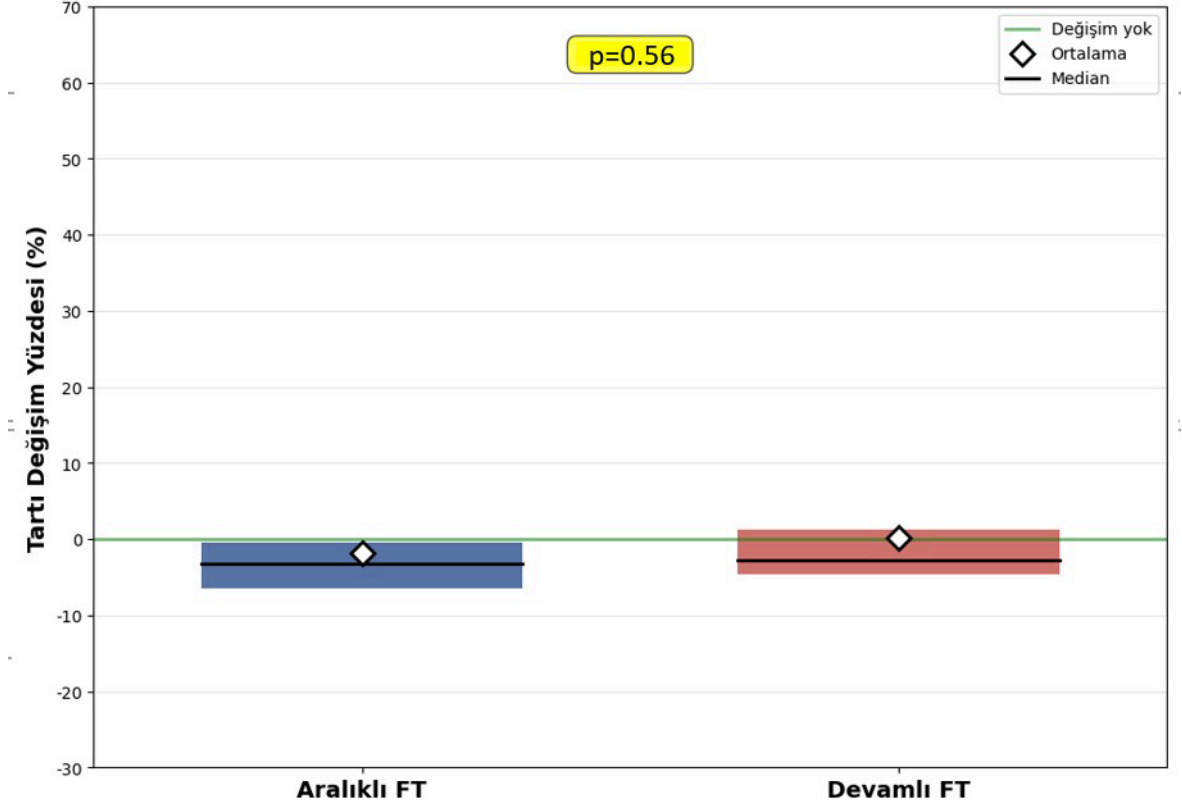
^a: ortanca (IQR) : Çeyrekler arası aralık (25-75); * Mann-Whitney U test

Çalışma grupları arasında AFT grubunda başlangıç vücut sıcaklığı ortalama değeri 36.65 (36.60–36.70) C° iken, 6saatlik kür sonunda 36.70 (36.60–36.70) C° ölçüldü. DFT grubunda başlangıç vücut sıcaklığı ortalama değeri 36.70 (36.60–36.70) C° olup, 6saatlik kür sonunda ortalama değeri başlangıç değeri ile aynı ölçüldü. İki grubun FT öncesi ve kür sonu vücut sıcaklığı ortalama değerleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu (sırasıyla $p=0.1896$ ve 0.1998). Çalışma grupları karşılaştırıldığında FT öncesi ve kür sonrası ölçülen sıcaklık değişimi benzerdi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Gruplar arası vücut sıcaklığı değişimi.

AFT grubunda hastaların başvuruındaki vücut ağırlığı ortalaması 3022 ± 535 gram, DFT grubunda ise 2987 ± 427 gramdı. Hastaların taburculukta vücut ağırlığı ortalaması AFT grubunda 2948 ± 490 gram, DFT grubunda ise 2982 ± 454 gramdı. İki grubun başlangıç ve taburculuktaki vücut ağırlıkları değişimi yüzdesi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.560$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Tartı değişim yüzdesi karşılaştırılması. Box Plot grafiği.

Çalışma grupları arasında FT'nin klinik yan etkileri olan dışkılama sayısında artış ve cilt döküntüsü varlığı karşılaştırıldı. AFT grubunda dışkılama sayısı ortancası 5 (4-6) kez, DFT grubunda dışkılama sayısı ortancası 6 (4-7) kez olarak raporlandı. Fototerapi gruplarında dışkılama sayısı ortancası açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.3364$).

AFT ve DFT grupları cilt döküntüsü açısından karşılaştırıldığında her iki FT modelinde de cilt döküntüsü görülmedi.

5. TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğanlarda en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Kan bilirubin düzeyinin artmasıyla cilt ve sklera sararır. Bilirubin düzeyi nomogramda eşik değerinin üzerinde ölçülen yenidoğanlarda FT tedavisi başlanmaktadır. İdeal FT uygulaması için standart bir model bulunmayıp farklı uygulamalar yapılmaktadır (2, 3). Bu çalışmada ideal FT tedavisini ortaya koymak amacıyla DFT modeli ile ışık süresini azaltan AFT modeli etkinlik ve yan etki bakımından karşılaştırıldı.

Çalışmada AFT ve DFT uygulaması olarak randomize ettiğimiz iki grubun cinsiyet, başvuru yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı, gestasyon haftası, yatış ağırlığı ve taburcu ağırlığı, beslenme şekli, başvuru bilirubin seviyesi bakımından benzer olduğu raporlandı. Bu da homojen dağılan çalışma gruplarının iyi randomize edildiğini ve doğrudan karşılaştırılabilir olduğunu desteklemektedir.

Literatürde yenidoğan bebeklerin İHB'ne ilişkin yapılan kohort analizlerinde cinsiyet incelenen bir demografik faktördür. AAP'nin İHB raporunda ve bazı yayınlarda erkek cinsiyet oranı daha fazla olup minor risk faktörü olarak kabul edilmektedir (11, 32, 35). Fakat, bazı çalışmalarda da erkek ve kız cinsiyeti arasında fark bulunmadığı bildirilmektedir (5, 51).

Bu çalışmada İHB'li yenidoğan bebeklerin yaklaşık yarısı kadarı kız ve erkek olarak dağıldı. Erkek cinsiyet yenidoğan İHB'si açısından bir risk faktörü olarak saptanmadı.

Literatürde erkek cinsiyetde olduğu gibi kardeşle FT öyküsü de İHB için minor risk faktörü olarak kabul edilmektedir (35). Kardeşle FT öyküsünün varlığı farklı sıklıklarda bildirilmekle beraber, özellikle bazı ırklarda %50 kadar yüksek oranda raporlanmıştır (52-54). Kardeşle fototerapi öyküsünün varlığı aynı anne ve babaya ait genetik özelliklerin kardeşlerde taşınmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmada kardeşle FT öyküsü düşük bir oranda saptandı. Tedavi gerektiren patolojik İHB'li yenidoğanlarda bir risk faktörü olarak bulunmadı.

Literatürde tedavi gerektiren İHB'li yenidoğan bebeklerin kohort analizleri sonucunda postnatal başvuru yaşlarının en sık 2.-4. günlerde olduğu sunulmuştur (3, 5, 11, 39, 51, 55, 56, 57).

Bu çalışmada da her iki FT grubunda hastaneye başvuru yaşları benzerdi. Postnatal hastaneye başvuru yaşının sıklıkla 3.-4.günlerde olması fizyolojik hiperbilirubineminin de pik yaptığı dönem olması ile açıklanabilir.

Literatürde doğum şekliyle İHB görülme sıklığı arasında farklı araştırma sonuçları sunulmaktadır. Sezaryen doğumda anestezi ve cerrahi stres sonrası nekahat döneminin biraz daha uzun ve ağrılı olması nedeniyle laktasyon ve emzirmeye ait problemler daha sık görülebilir. Sezaryen doğum özellikle erken dönemde anne sütünün miktar olarak az olmasına ve beslenme yetersizliğine neden olarak İHB için bir risk faktörü olabilir (58, 59). Fakat vajinal yol ile c/s doğum arasında İHB riski açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır(55, 60).

Bu çalışmada da benzer şekilde erken anne sütü sarılığı için c/s doğum bir risk faktörü olarak saptanmadı. Kohortdaki bebeklerin yarısı c/s ile doğmuştu. Sezaryan doğum oranı hastanemizin kadın doğum kliniğinin üçüncü basamak referans hastane olması ve maternal kanama merkezi olması nedeniyle göreceli olarak yüksekti. Fakat erken anne sütü sarılığı tanısı alan bebeklerin tamamı vajinal yol ile doğmuştu.

Erken anne sütü sarılığında annelerin primipar olması da bir risk faktörü olarak tartışılmaktadır. İlk kez doğum yapan annenin bebek beslenmesi ve bakımı konusunda deneyiminin olmaması, kaygısının yüksek olması gibi nedenlerle anne sütünün artış hızı yavaştır. Bu durum ilk bebek için bir risk faktörü olabilir (9, 61, 62).

Bu çalışmada erken anne sütü sarılığı tanısı alan tüm yenidoğan bebeklerin anneleri primipardı. Çalışmada risk faktörü olarak belirleyebileceğimiz büyük bir kohort olmasa da primipar annelerin bebeklerinde erken anne sütü sarılığının daha sık görüldüğü söylenebilir. Kohortta FT tedavisi uygulanan yenidoğan bebeklerin yaklaşık yarısı ilk bebektir.

Fototerapi uygulanan patolojik İHB'li yenidoğanların etiyojisinde sıklıkla anne-bebek kan grup uyumsuzluğu gibi hemolitik nedenler ve erken dönemde anne sütü azlığı, beslenme yetersizliği, geç anne sütü sarılığı sepsis, metabolik hastalıklar gibi non-hemolitik nedenler yer almaktadır. Ek olarak gelişmiş laboratuvar tetkiklerinin kullanılmasına rağmen spesifik bir hastalık tanısı konulamayan olgular idiyopatik grupta sınıflandırılmaktadır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde RhD uyumsuzluğuna bağlı yenidoğanın şiddetli hemolitik

hastalığı sıklığı, RhIg profilaksisinin etkin uygulanmasıyla büyük ölçüde azalmıştır.(63) Böylece ABO kan grup uyumsuzluğu en sık nedenlerden biri haline gelmiştir (64, 65).

Bu çalışmada gelişmiş laboratuvar tetkiklerinin kullanılmasına rağmen spesifik bir hastalık tanısı konulamayan idiyopatik grup en sık neden olarak saptandı. Hastaların yaklaşık 1/3'ü idiyopatik grupta yer almaktaydı. Patolojik İHB'nin en sık 2. nedeni olarak ABO uyumsuzluğu saptandı. Rh uyumsuzluğu sıklığı ise %5'in altındaydı. Hastanemizde RhD (-) gebe kadınlara 28. gebelik haftasında ve doğum sonrası rutin olarak RhIg uygulanmaktadır. Bu nedenle RhD alloimmünizasyonunun sıklığı önemli ölçüde düşük saptandı. Çalışmada saptanan yenidoğan İHB'sinin etiyolojik nedenleri ve sıklığı literatürle benzerdi (66, 67).

Yenidoğan sarılığı, tedavi ve hasteneye yatış gerektiren neonatolojinin en sık hastalıklarından olmasına rağmen, ideal FT tedavisi tartışmalıdır. İdeal FT'nin TSB'ni azaltmada güçlü etki gösterirken aynı zamanda en az yan etki profiline sahip bir model olması hedeflenmektedir. Bilirubinin fotodegradasyonu iki aşamalıdır. İlk aşama ciltteki çok hızlı (nanosaniye) bir fotokimyasal reaksiyondur, bunu indirekt bilirubinin kandan cilde yavaşça göçü izler ve 1-3 saatlik bir süre boyunca devam eder (68). Bu aşamalar dikkate alındığında fototerapinin aralıklı uygulanması akılcı bir yöntemdir. Fakat literatürde AFT için tanımlanmış ideal bir zaman çizelgesi yoktur ve bu nedenle, farklı çalışmalarda serum bilirubini düşürmedeki etkinlikleri açısından farklı zaman aralıkları incelenmiştir. 2023 yılında yayınlanan Cochrane analizinde 12 randomize kontrollü çalışma sonucunda 1600 yenidoğan bebeğin verileri analiz edilmiştir (4). Bu analizde AFT ve DFT grubunda bilirubin düşüş hızının benzer olduğu sunulmuştur. Bu analizde değerlendirilen Taheritaftı'nın çalışmasında (69) 60 bebek iki gruba ayrılarak AFT ve DFT uygulanmıştır. DFT için 24 saat aralıksız, AFT için de 18 saat aralıksız 8 saat ara verilerek uygulanmış. Sachadeva ve arkadaşlarının (70) çalışmasında da 75 yenidoğanı iki gruba ayırarak AFT'yi 12 saat açık 12 saat kapalı ara vererek uygulamışlar. Bu AFT modelinde DFT grubuna göre bilirubin düşme oranını anlamlı derecede daha yüksek saptamışlar. Khalid ve arkadaşlarının (71) çalışmasında da 300 yenidoğan bebek AFT ve DFT gruplarına ayrılarak 36 saat AFT modelini 1 saat açık 30 dak kapalı olarak uygulamışlar. Her iki grupta ortalama takip bilirubin düzeyini benzer saptamışlar. Patil'in çalışmasında (72) ise 190 bebek AFT VE DFT uygulamaları açısından karşılaştırılmış ve 3 saat açık 3 saat kapalı AFT modelinde bilirubin düşüşü anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Demirel ve arkadaşlarının (5) 2023 yılında yaptığı randomize prospektif çalışmada AFT modeli olarak bir saat açık, iki saat kapalı iki döngü şeklinde, DFT modeli olarak da kesintisiz altı saat tedavi verilmiş. Uygulama

sonucunda AFT’de DFT’ye göre fototerapi süresinin azaldığı, bilirubin azalma hızının yüksek olduğu, hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. AFT modelinin en az DFT kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Literatürde aralıklı fototerapi için birçok farklı zaman çizelgesi kullanılmıştır. Fakat ideal uygulama süresi henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada modellediğimiz AFTnin zaman çizelgesinde fototerapinin açık olduğu süre literatürle karşılaştırıldığında belirgin olarak kısaydı. Diğer çalışmalarda AFT modeli olarak tanımlanan zaman çizelgesi kümülatif süre olarak değerlendirildiğinde oldukça uzundu. Fakat Demirel ve arkadaşlarının (5) çalışmasında AFT modelinde fototerapi uygulama süresi diğer araştırmalara kıyasla daha kısa olmakla beraber bizim çalışmamızdan yaklaşık 2,5 kat daha uzundu. Bizim çalışmamızda modellenen FT uygulaması ile daha az sürede benzer etkinlik sağlandı.

Bu çalışmada AFT ile DFT etkinliğini karşılaştırmak için kullanılan parametrelerden ilki kür sonu bilirubin değeridir. Analiz sonucunda DFT grubunda kür sonu bilirubin değerinin AFT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu ilk değerlendirmede AFT’nin TSB düzeyini azaltmadaki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürebilir. Fakat, FT tedavisindeki hedef nümerik olarak ölçülen en düşük TSB değerini elde etmek değil, FT eşik değerinin altına düşürülmesini sağlamaktır. 1980’li yıllara kadar araştırmacılar sadece bilirubinün yüksek dozlarda toksik etkilerini incelediler. Ancak daha sonra normal fizyolojik aralıktaki bilirubinün serumdaki en güçlü antioksidan moleküllerden biri olarak görev yaptığı bulundu (73). Bu nedenle uzun süre ışık maruziyeti olan devamlı fototerapinin kür sonu bilirubinini AFT’den belirgin olarak daha düşük seviyelere indirmesi çok iyi bir klinik sonuç olmayacağı tartışılabilir.

FT modelinin etkinliğini karşılaştırmak için kullandığımız parametrelerden biri de rebound görülen hasta oranıdır. DFT grubundaki hastaların yaklaşık yarısında, AFT grubundaki hastaların da dörtte birinde rebound hiperbilirubinemi saptanmıştır. Bu sonuç 6 saatlik DFT kürünün TSB değerini tedavi hedefinden daha çok düşürdüğü, ancak buna karşılık daha yüksek oranda rebound artışına yol açtığını göstermektedir. Dolayısıyla, DFT modelinde daha düşük kür sonu bilirubin değeri elde edilmesi klinik olarak ek bir avantaj sağlamamaktadır.

Niknafs ve arkadaşlarının (74) ≥ 35 gestasyon haftasında doğmuş 112 yenidoğan üzerinde yürüttükleri prospektif, randomize klinik çalışmada, bebekler iki farklı gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Grup A’da TSB değeri 11 mg/dl ya da Bhutani nomogramında 40. persantilde, B grubunda ise TSB değeri 13 mg/dl ya da Bhutani nomogramında 75. persantilde fototerapi tedavisi sonlandırılmış. İki grup karşılaştırıldığında düşük eşikle

fototerapinin sonlandırıldığı A grubunda daha fazla rebound görülmüş olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuş ($p=0.13$). Niknafs'ın çalışması da bizim çalışmamızın sonucunu desteklemektedir. Daha düşük bilirubin değerlerinin tedavide hedeflenmesi terapötik etkinlik ve klinik sonuçlar açısından tartışmalıdır ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (75).

Aralıklı ve devamlı fototerapi modellerinin karşılaştırıldığı Cochrane analizinde de rebound görülme sıklığının her iki grupta benzer olduğu raporlanmıştır (4).

FT modelleri arasında etkinliği karşılaştırmak için kullanılan bir diğer parametre de uygulanan kür sayısıdır. AFT'de bir kürde uygulanan FT ışığına maruziyet süresi daha kısa olduğu için AFT'de tekrarlayan kürlere ihtiyaç olacağı ve toplam kür sayısının artacağı öngörülmektedir. Fakat, DFT modelinde AFT'ye kıyasla her kürde yaklaşık dört kat daha uzun süre FT uygulanmasına rağmen, hastanede kalış süresi boyunca her iki grupta uygulanan toplam kür sayıları benzerdi. Bu sonuçla, AFT'nin en az DFT kadar etkili olduğu ve tekrarlayan kürlere ihtiyaç duyulmadığı gösterildi.

Çalışmada AFT ve DFT modellerinin saatlik bilirubin azalma hızları metod kısmında açıklanan formülle hesaplanmıştır. AFT grubunda belirgin olarak bilirubin azalma hızı daha yüksekti. Bu veri, AFT'nin FT ışık maruziyet süresini azaltmasına rağmen bilirubini düşürmede en az DFT kadar etkili olduğunu göstermektedir. Demirel ve arkadaşlarının (5) çalışmasında da AFT grubunda DFT grubuna göre bilirubin düşüş hızı anlamlı olarak daha yüksekti.

Bu çalışma, yenidoğan sarılığı tedavisinde çok sık ve yaygın olarak kullanılan fototerapinin ideal modelini belirlemek için etkin TSB azalmasını sağlayan minimum FT ışığına maruziyet süresini hedeflemektedir. AFT ve DFT modellerinin terapötik etkinliklerinin karşılaştırılmasında yenidoğan bebeklerin hastanede yatış süreleri incelenmiştir. DFT uygulanan grupta hastanede yatış süresi istatistiksel anlamlılık sınırına yakın olarak, AFT grubundan 1,5 kat kadar daha uzun olduğu raporlandı. Hastanede yatış süresinin DFT grubunda daha uzun olması hem rebound görülen hasta oranının hem de rebound bilirubin artış miktarının DFT grubunda daha yüksek olması ile paraleldir.

Literatürde AFT modellemesi yapılan gruplarda anne-bebek uyumu ve hemşirelik bakımının daha olumlu yönde etkilendiği sunulmuştur (39, 70). Bu çalışmada AFT modellemesi ile anne-bebek uyumu, bebek beslenmesi ve hemşirelik bakımları daha ideal bir yenidoğan yoğun bakım koşulu sağlayarak ünitenin kalitesini yükseltebilir. Ayrıca AFT grubunda hastaneye yatış süresinin daha kısa olması nedeniyle maliyet etkin olacağı öngörülebilir.

Literatürde AFT'nin ideal terapötik etkinliği sağlarken vücut sıcaklığı değişimi, tartı değişim yüzdesi, dışkılama sayısı ve cilt döküntüsü varlığını içeren akut geçici yan etkilerinin de daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (3, 5, 76).

Çalışma grupları karşılaştırıldığında vücut sıcaklığı değişimi, tartı değişim yüzdesi, dışkılama sayısı ve cilt döküntüsü varlığını içeren akut ve geçici yan etkilerin sıklığı bakımından benzer olduğu saptandı. Grupları arasında vücut sıcaklığı değişiminin benzer olması LED FT cihazları kullanmamız ile ilişkili olabilir. LED FT cihazlarının ısı yaymadığı dolayısıyla çevre ısısının arttırmadığı kabul edilmektedir (77).

FT tedavisi sırasında çevre sıcaklığının artması ve FT'nin bağırsak hareketlerini artırarak dışkılama sayısını arttırması gibi nedenlerle konvansiyonel FT uygulananan bebeklerde tartı değişim yüzdesinin DFT'de artması beklenmektedir. Fakat bu çalışmada LED FT kullanılmasıyla ilişkili olarak çevre sıcaklığı aynı kalmış yenidoğan bebeklerde çevre sıcaklığının artmasına bağlı dehidratasyona yol açmadığı ve tartı değişim yüzdesinin benzer olduğu görüldü. Her iki grupta da cilt döküntüsü görülmedi.

Bu araştırmanın sonuçları aralıklı modelin fototerapi süresinin daha kısa olmasına rağmen TSB'ni azaltmada en az DFT kadar etkili olduğunu gösterdi. Günümüzde yenidoğan sarılığı tedavisinde aralıklı fototerapi modeli seçilmesi akılcı bir yaklaşımdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Devamlı fototerapi, aralıklı fototerapi ile karşılaştırıldığında fototerapi ışığına maruziyet süresi 4 kat kadar daha uzundu.
- Devamlı fototerapi grubunda kür sonu ölçülen TSB değeri aralıklı fototerapi grubundan belirgin olarak daha düşüktü.
- Devamlı fototerapi ile ulaşılan kür sonu ölçülen TSB değerinin daha düşük olmasına rağmen rebound görülme oranı daha yüksekti.
- Devamlı fototerapide rebound yükselme hızı aralıklı fototerapiye göre daha hızlı idi.
- Aralıklı fototerapi ile devamlı fototerapide tedavi süresince uygulanan toplam kür sayısı benzerdi.
- Devamlı fototerapi ve aralıklı fototerapi grubunda vücut sıcaklık değişimi, vücut tartı yüzdesi, dışkılama sayısı ve cilt döküntüsü görülme sıklığı açısından benzerdi.
- Devamlı fototerapi ve Aralıklı fototerapi uygulanan bebeklerin hastanede yatış süresi benzerdi.
- Devamlı fototerapi grubunda rebound görülme oranı, rebound yükselme hızı, toplam uygulanan kür sayısı, hastanede yatış süresi Aralıklı fototerapi grubu ile benzer bulunduğu için Devamlı fototerapinin kür sonu ölçülen bilirubin değerinin Aralıklı fototerapi grubuna göre klinik açıdan üstünlüğü bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol*. 1991;18(3):423-39.
2. Madan A. Phototherapy: old questions, new answers. *Acta Paediatr*. 2005 Oct;94(10):1360-2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01804.x. PMID: 16263628
3. Chu L, Xue X, Qiao J. Efficacy of Intermittent Phototherapy versus Continuous Phototherapy for Treatment of Neonatal Hyperbilirubinaemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021 Jan;77(1):12-22. doi: 10.1111/jan.14535. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33150664.
4. Gottimukkala SB, Lobo L, Gautham KS, Bolisetty S, Fiander M, Schindler T. Intermittent phototherapy versus continuous phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Mar 2;3(3):CD008168. doi: 10.1002/14651858.CD008168.pub2. PMID: 36867730; PMCID: PMC9979775.
5. Demirel HN, Ozumut SS, Ovalı HF. Continuous versus intermittent phototherapy in treatment of neonatal jaundice: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2024;183(8):3389-3396. doi:10.1007/s00431-024-05610-7
6. Ovalı F., Dağoğlu T. Neonatoloji. İndirekt Hiperbilirubinemi. 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2018. p. 959-84.
7. Millman GC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 8th edn, Vols I and II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006. p. 1419-50.
8. Docherty JC, Firneisz GD, Schacter BA. Methene bridge carbon atom elimination in oxidative heme degradation catalyzed by heme oxygenase and NADPH-cytochrome P-450 reductase. *Arch Biochem Biophys*. 1984 Dec;235(2):657-64. doi: 10.1016/0003-9861(84)90241-8. PMID: 6440489.
9. Mailsels MJ. Jaundice. In MacDonald MG, Seshia MMK (eds). *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* 7th ed. Philadelphia: JB, Lippincott, 2016. p.587-645.
10. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ, Stevenson DK. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):e47. doi: 10.1542/peds.110.4.e47. PMID: 12359820.
11. Battersby C, Michaelides S, Upton M, Rennie JM; Jaundice Working Group of the Atain (Avoiding Term Admissions Into Neonatal units) programme, led by the Patient Safety team in NHS Improvement. Term admissions to neonatal units in England: a role for transitional care? A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 May 29;7(5):e016050. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016050. PMID: 28554938; PMCID: PMC5726072.
12. McDonagh AF, Lightner DA. Phototherapy and the photobiology of bilirubin. *Semin Liver Dis*. 1988;8(3):272-83.
13. Karen Maredante & Robert M. Kliegman & Abigail M. Schuh. 2023 Nelson Essentials of Pediatrics 9th edition. 2022. p. 953-60.
14. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. Gomella's neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugsy 8th Ed.
15. Sanna S, Busonero F, Maschio A, McArdle PF, Usala G, Dei M, Lai S, Mulas A, Piras MG, Perseu L, Masala M, Marongiu M, Crisponi L, Naitza S, Galanello R, Abecasis GR, Shuldiner AR, Schlessinger D, Cao A, Uda M. Common variants in the SLCO1B3 locus are associated with bilirubin levels and unconjugated hyperbilirubinemia. *Hum Mol Genet*. 2009 Jul 15;18(14):2711-8. doi: 10.1093/hmg/ddp203. Epub 2009 May 6. PMID: 19419973; PMCID: PMC2701337.

16. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Nov;88(6):F455-8. doi: 10.1136/fn.88.6.f455. PMID: 14602689; PMCID: PMC1763228.
17. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics.* 1998 Jun;101(6):995-8. doi: 10.1542/peds.101.6.995. PMID: 9606225.
18. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, Bell J, Mori R, Slusher TM, Fahmy N, Paul VK, Du L, Okolo AA, de Almeida MF, Olusanya BO, Kumar P, Cousens S, Lawn JE. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res.* 2013 Dec;74 Suppl 1(Suppl 1):86-100. doi: 10.1038/pr.2013.208. PMID: 24366465; PMCID: PMC3873706.
19. Bleicher MA, Reiner MA, Rapaport SA, Track NS. Extraordinary hyperbilirubinemia in a neonate with idiopathic hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.* 1979 Oct;14(5):527-9. doi: 10.1016/s0022-3468(79)80131-1. PMID: 117092.
20. Bucalo LR, Cohen RS, Ostrander CR, Hopper AO, Garcia JF, Clemons GK, Schwartz HC, Stevenson DK. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. IIc. Evidence for the possible association of cord blood erythropoietin levels and postnatal bilirubin production in infants of mothers with abnormalities of gestational glucose metabolism. *Am J Perinatol.* 1984 Jan;1(2):177-81. doi: 10.1055/s-2007-999998. PMID: 6518065.
21. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği.* 2022.
22. van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labruno P, Odièvre M, Fevery J, Otte JB, McClean P, Bürk G, Masakowski V, Sperl W, Mowat AP, Vergani GM, Heller K, Wilson JP, Shepherd R, Jansen PL. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):311-5. doi: 10.1002/hep.510240205. PMID: 8690398.
23. Gilmour SM. Prolonged neonatal jaundice: When to worry and what to do. *Paediatr Child Health.* 2004 Dec;9(10):700-704. doi: 10.1093/pch/9.10.700. PMID: 19688078; PMCID: PMC2724143.
24. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Nov;96(6):F461-6. doi: 10.1136/adc.2010.184416. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20688866.
25. Gartner LM, Lee KS, Mosconi AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. *J Pediatr.* 1983 Sep;103(3):464-71. doi: 10.1016/s0022-3476(83)80429-6. PMID: 6886915.
26. Schneider AP 2nd. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA.* 1986;255(23):3270-4.
27. Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *Eur J Pediatr.* 1991 Feb;150(4):267-70. doi: 10.1007/BF01955528. PMID: 2029918.
28. Ratnavel N, Ives NK. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Current Paediatrics.* 2005;15(2):85-91.
29. Wilson DC, Afrasiabi M, Reid MM. Breast milk beta-glucuronidase and exaggerated jaundice in the early neonatal period. *Biol Neonate.* 1992;61(4):232-4. doi: 10.1159/000243748. PMID: 1610952.
30. Sato H, Uchida T, Toyota K, Nakamura T, Tamiya G, Kanno M, Hashimoto T, Watanabe M, Aoki K, Hayasaka K. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *J Hum Genet.* 2015 Jan;60(1):35-40. doi: 10.1038/jhg.2014.98. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25391605.
31. Hansen TWR. Core Concepts: Bilirubin Metabolism. *NeoReviews.* 2010;11(6):316-22.
32. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am.* 2009 Jun;56(3):671-87, Table of Contents. doi: 10.1016/j.pcl.2009.04.005. PMID: 19501698.

33. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol*. 2011 Jun;35(3):101-13. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.003. PMID: 21641482.
34. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Feb;20(1):6-13. doi: 10.1016/j.siny.2014.12.008. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25577653.
35. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
36. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B, Hansen TW. Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res*. 2010 Jun;67(6):656-9. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181dcedc0. PMID: 20308939.
37. Maisels MJ. Phototherapy in the neonatal intensive care unit-quantity and quality. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):551-3.
38. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, Algur N, Bromiker R, Schimmel MS, Eidelman AI. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child*. 2006 Jan;91(1):31-4. doi: 10.1136/adc.2005.081224. Epub 2005 Oct 13. PMID: 16223746; PMCID: PMC2083085.
39. Gottimukkala SB, Sethuraman G, Kitchanan S, Pathak S. Comparison of efficacy, safety & satisfaction of intermittent versus continuous phototherapy in hyperbilirubinaemic newborns ≥ 35 week gestation: A randomized controlled trial. *Indian J Med Res*. 2021 Apr;153(4):446-452. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2156_18. PMID: 34380790; PMCID: PMC8354053.
40. Mesbah-Namin SA, Shahidi M, Nakhshab M. An Increased Genotoxic Risk in Lymphocytes from Phototherapy-Treated Hyperbilirubinemic Neonates. *Iran Biomed J*. 2017 May;21(3):182-9. doi: 10.18869/acadpub.ijb.21.3.182. Epub 2017 Apr 29. PMID: 27869251; PMCID: PMC5392221.
41. Yahia S, Shabaan AE, Gouida M, El-Ghanam D, Eldeglia H, El-Bakary A, Abdel-Hady H. Influence of hyperbilirubinemia and phototherapy on markers of genotoxicity and apoptosis in full-term infants. *Eur J Pediatr*. 2015 Apr;174(4):459-64. doi: 10.1007/s00431-014-2418-z. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25209224.
42. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Mar-Apr;84(2):141-6. doi: 10.2223/JPED.1765. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18350230.
43. Sirota L, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Bessler H. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Pediatr*. 1999 Nov;158(11):910-3. doi: 10.1007/s004310051240. PMID: 10541947.
44. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Pediatr*. 2011 Oct;170(10):1247-55. doi: 10.1007/s00431-011-1454-1. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21455834.
45. Faulhaber FRS, Procianny RS, Silveira RC. Side Effects of Phototherapy on Neonates. *Am J Perinatol*. 2019 Feb;36(3):252-257. doi: 10.1055/s-0038-1667379. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30081405.
46. Eghbalian, F., Monsef, A. Phototherapy-Induced Hypocalcemia in Icteric Newborns. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 2015; 27(4):169-71.
47. Morris BH, Oh W, Tyson JE, Stevenson DK, Phelps DL, O'Shea TM, McDavid GE, Perritt RL, Van Meurs KP, Vohr BR, Grisby C, Yao Q, Pedroza C, Das A, Poole WK, Carlo WA, Duara S, Lupton AR, Salhab WA, Shankaran S, Poindexter BB, Fanaroff AA, Walsh MC, Rasmussen MR, Stoll BJ, Cotten CM, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Guillet R, Higgins RD; NICHD Neonatal Research Network. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med*. 2008 Oct 30;359(18):1885-96. doi: 10.1056/NEJMoa0803024. PMID: 18971491; PMCID: PMC2821221.

48. Scheidt PC, Bryla DA, Hoffman HJ. Phototherapy and patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1987 Oct;80(4):593-4. PMID: 3658579.
49. Maruo Y, Behnam M, Ikushiro S, Nakahara S, Nouri N, Salehi M. Two Different UGT1A1 Mutations causing Crigler-Najjar Syndrome types I and II in an Iranian Family. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Dec;24(4):523-6. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.244.ugt. PMID: 26697581.
50. Rajbhandari P, Mandelia C, Janjua HS, Selvakumar PKC, Krishna S. A 9-Day-Old With Weight Loss and Diarrhea. *Pediatrics*. 2017 May;139(5):e20162953. doi: 10.1542/peds.2016-2953. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28557733.
51. van der Geest BAM, de Mol MJS, Barendse ISA, de Graaf JP, Bertens LCM, Poley MJ, Ista E, Kornelisse RF, Reiss IKM, Steegers EAP, Been JV; STARSHIP Study Group. Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2022 Aug 23;12(1):14385. doi: 10.1038/s41598-022-17933-2. PMID: 3599237; PMCID: PMC9399078.
52. Nassuna C, Yaser A, Karamagi C, Mugalu J. Significant hyperbilirubinemia among well neonates due for discharge at Kawempe-Mulago Hospital, prevalence, factors associated, and accuracy of transcutaneous bilirubinometry for screening. *Afr Health Sci*. 2022 Jun;22(2):526-534. doi: 10.4314/ahs.v22i2.61. PMID: 36407330; PMCID: PMC9652625.
53. Corchia C, Sanna MC, Serra C, Balata A, Orzalesi M. 'Idiopathic' jaundice in Sardinian full-term newborn infants: a multivariate study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993 Jan;7(1):55-66. doi: 10.1111/j.1365-3016.1993.tb00601.x. PMID: 7678928.
54. Lavanya KR, Jaiswal A, Reddy P, Murki S. Predictors of significant jaundice in late preterm infants. *Indian Pediatr*. 2012 Sep;49(9):717-20. doi: 10.1007/s13312-012-0163-9. Epub 2011 Mar 30. PMID: 22791669.
55. Machado Júnior LC, Sevrin CE, Oliveira E, Araújo JC, Barbosa Carvalho H, Washington Zamboni J, Marcolin M, Munhoz W, Caruso P, Ferreira Awada P, Zanetti Giunta R, Sancovski M, Peixoto S. Association between mode of delivery and neonatal deaths and complications in term pregnancy: a cohort study in Brazil. *Minerva Pediatr*. 2014 Apr;66(2):111-22. PMID: 24835444.
56. Vogl TP, Hegyi T, Hiatt IM, Polin RA, Indyk L. Intermediate phototherapy in the treatment of jaundice in the premature infant. *J Pediatr*. 1978 Apr;92(4):627-30. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80308-4. PMID: 633026.
57. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117229.
58. Choi, Y., Park, S., & Lee, H. (2025). Neonatal Jaundice Requiring Phototherapy Risk Factors in a Newborn Nursery: Machine Learning Approach. *Children*, 12(8), 1020. doi.org/10.3390/children12081020
59. Adugna A, Ado D. Determinants of Jaundice Among Neonates Admitted to Neonatal Intensive Care Unit of Mizan Tepi University Teaching Hospital, Southwest Ethiopia, 2021: Unmatched Case Control Study. *Glob Pediatr Health*. 2023 Dec 8;10:2333794X231218193. doi: 10.1177/2333794X231218193. PMID: 38073665; PMCID: PMC10710105.
60. Chang JH, Hsu CY, Lo JC, Chen CP, Huang FY, Yu S. Comparative analysis of neonatal morbidity for vaginal and caesarean section deliveries using hospital charge. *Acta Paediatr*. 2006 Dec;95(12):1561-6. doi: 10.1080/08035250600711066. PMID: 17129962.
61. Çayönü N, Bülbül A, Uslu S et al. The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital. Indirect hyperbilirubinemia in newborn infants change over the last decade. 2011;45(3):85-93.
62. Najib KS, Saki F, Hemmati F, Inaloo S. Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of Iran (Fars province). *Iran Red Crescent Med J*. 2013 Mar;15(3):260-3. doi: 10.5812/ircmj.3337. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23984010; PMCID: PMC3745759.

63. Zipursky A, Bhutani VK, Odame I. Rhesus disease: a global, prevention strategy. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(7):536-542. doi:10.1016/S2352-4642(18)30071-3
64. Yaseen H, Khalaf M, Rashid N, Darwich M. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs' test? *J Perinatol* 2005;25:590-594
65. Stoll BJ, Kleigman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kleigman R, Jenson HB (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, 2004,s 592-607)
66. Alshammari, Sarhan; Alqashami, Azzam; Alhumud, Saleh; Aladadh, Meshari; Alsaif, Saif; Ali, Kamal. Neonatal ABO Incompatibility, Influence of Blood Group, and Coomb's Test on Outcome. *Journal of Clinical Neonatology* 11(4):p 212-218, Oct–Dec 2022. | DOI: 10.4103/jcn.jcn_64_22
67. Sevuk Ozumut SH, Turhan AB. Neonatal hemolytic disease: How should we use indirect and direct antiglobulin tests? *Pediatr Neonatol*. 2024;65(1):11-16. doi:10.1016/j.pedneo.2023.05.001
68. Brown AK, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: efficacy, mechanism and toxicity. *Adv Pediatr*. 1980;27:341-89. PMID: 7194571.
69. Taheritafti R, Taheritafti M. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in term infants: a randomized controlled trial. *Tehran University Medical Journal* 2019;76(10):686-91
70. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, Kandraju H. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2015 Feb;174(2):177-81. doi: 10.1007/s00431-014-2373-8. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25005717.
71. Khalid MA, Bakhtawar A, Akbar N. Comparison of continuous with intermittent phototherapy technique for the management of neonatal jaundice. *Medical Forum Monthly* 2017;28(9):71-4.
72. Patil MM, Gowthami GS, Bijapure HR, Sajjan AK. Continuous vs intermittent phototherapy in the management of non-hemolytic neonatal hyperbilirubinemia - a randomized non-inferiority study. *Journal of Nepal Paediatric Society* 2020;40(3):185-9.
73. Stocker, R.; Yamamoto, Y.; McDonagh, A.F.; Glazer, A.N.; Ames, B.N. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987, 235, 1043–1046
74. Niknafs, N. , Nili, F. , Dalili, H. , Nayeri, F. , Esmaeilnia, T. and Amini, E. (2014). A Comparison of Significant Bilirubin Rebound after Discontinuation of Phototherapy in Two Groups of Neonates in Valiasr Hospital: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Journal of Neonatology*, 4(4), 17-21. doi: 10.22038/ijn.2013.2007
75. Kumar A, Jain N. Evaluation of total serum bilirubin thresholds for discontinuing phototherapy in jaundiced neonates: a randomized study. *Clin Exp Pediatr*. 2025;68(7):539-545. doi:10.3345/cep.2024.01249
76. Zhou S, Wu X, Ma A, Zhang M, Liu Y. Analysis of therapeutic effect of intermittent and continuous phototherapy on neonatal hemolytic jaundice. *Exp Ther Med*. 2019 May;17(5):4007-4012. doi: 10.3892/etm.2019.7432. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30988782; PMCID: PMC6447920.
77. Itoh S, Okada H, Kuboi T, Kusaka T. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr. Int*. 2017;59(9):959-66

EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 13.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan İndirekt Hiperbilirubinemi Tedavisinde Hangi Fototerapi Modeli İdeal ?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm Dr Sibel Sevtük Özümüt- Dr Lale Rustamova			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Retrospektif	☐		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0916	Tarih: 13.12.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 13.12.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Yenidoğan İndirekt Hiperbilirubinemi Tedavisinde Hangi Fototerapi Modeli İdeal ?

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öröloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

ONER

EK 2: OLGU RAPOR FORMU

Fototerapi uygulamaları çalışma kağıdı:

Hasta adı-soyadı:

Kayıt no:

Yatış tarihi:

Taburcu tarihi:

Doğum ağırlığı:

Gestasyon haftası:

Yatış ağırlığı:

Taburcu ağırlığı:

Postnatal başvuru yaşı:

Cinsiyet:

Anne kan grubu:

Bebek kan grubu:

DAT:

Gravida:

Parite:

Abortus:

Daha önceki bebeklerde fototerapi uygulaması:

Doğum şekli: NSD:

Sectio:

Anneye Rhogam uygulaması: Var

Yok

Tanı:

Beslenme: AS

Formula

AS+Formula

Fototerapi grubu: Kesintisiz 6 saat

30/90 dak. Döngü

1kür=3 döngü

Başvuru T bil düzeyi: (kg/biyok)/ htc

Peak T bil düzeyi:

İlk 6 saatlik foto kürü sonrası kan gazı ile T. bil/htc düzey iCa :

Risksiz hasta grubunda 12 saat sonra bakılan rebound T. bil düzeyi iCa :

Riskli hastada bakılan 8 saat sonraki rebound T. bil düzeyi iCa:

İHB tedavisi sonlanıncaya kadar aldığı kür sayısı:

Toplam kaç saat/dakika fototerapi süresi:

İlk 6 saatlik kür sonunda bilirubin düşüş hızı:

Ek tedavi ihtiyacı:

IVIG:

Ex T:

Vücut ısısı fototerapi başlangıç:

3. Saat ısısı:

6. Saatin sonu ısısı:

Deri döküntüsü varlığı: var

yok

Dışkılama sayısı: 6 saatlik kür:

24 saatlik:

EK 3: İNTİHAL RAPORU

YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ TEDAVİSİNDE HANGİ FOTOTERAPİ MODELİ İDEAL

ORJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%**2**

2

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

%**2**

3

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

4

doczz.biz.tr

İnternet Kaynağı

%**1**

5

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

6

www.istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

7

turkpediatri.org.tr

İnternet Kaynağı

<%**1**

8

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<%**1**

9

jsurgmed.com

İnternet Kaynağı

<%**1**

10

Submitted to Akdeniz University

Öğrenci Ödevi

<%**1**

11

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<%**1**

12	Submitted to Giresun �niversitesi �ğrenci �devi	<% 1
13	Submitted to Istanbul Medeniyet �niversitesi �ğrenci �devi	<% 1
14	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
15	Andrew M. Walters, Pudkrong Aichholz, Maeve Muldowney, Wil Van Cleve, John R. Hess, Lynn G. Stansbury, Monica S. Vavilala. "Emergency Anesthesiology Encounters, Care Practices, and Outcomes for Patients with Firearm Injuries: A 9-Year Single-Center US Level 1 Trauma Experience", Anesthesia & Analgesia, 2024 Yayın	<% 1
16	Demirkiran, B���ra. "COL4A2 gen polimorfizmleri ile nonarteritik anterior iskemik optik nöropati arasındaki ili��ki", Bezmialem Vakif University (Turkey) Yayın	<% 1
17	www.neonatology.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	draligus.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	libratez.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	sbu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
21	Aslan, Ceren. "Hemiplejik Omuz Ağrılı Hastalarda Kinezyobant Uygulamasının	<% 1

Etkinliği", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey),
2024

Yayın

22 Hande Nur Demirel, Sibel Sevak Ozumut,
Husnu Fahri Ovalı. "Continuous versus
intermittent phototherapy in treatment of
neonatal jaundice: a randomized controlled
trial", European Journal of Pediatrics, 2024

Yayın

23 Kubur, Çisil Çerçi. "35 Hafta ve Altındaki
Yenidoğanlarda Sarılığın Sefalokaudal
Progresyonu ve Etki Eden Klinik ve Laboratuar
Faktörler", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey),
2024

Yayın

24 abis-files.erciyes.edu.tr
İnternet Kaynağı

25 erciyesmedj.com
İnternet Kaynağı

26 istanbulsaglik.gov.tr
İnternet Kaynağı

27 Shakiliyeva, Sanubar. "Cairo tip 2 ve tip 3
lokalize diş eti çekilmelerinde uygulanan SDG
operasyonlarında konvansiyonel ve modifiye
askı sütür tekniklerinin karşılaştırılması",
Bezmialem Vakif University (Turkey)

Yayın

28 acikerisim.uludag.edu.tr
İnternet Kaynağı

29 d2v96fxpocvxx.cloudfront.net
İnternet Kaynağı

30	www.turkpsikiyatri.com İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	Tüzün, Funda. "Anne Sütü Mikrobiyal İçeriğinin Uzamış Sarılık Gelişimindeki Rolü", Dokuz Eylul Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
33	Uysal, Nebahat. "Preterm Erken Membran Rupturu tanisi Olan Gebelerde Tokolizin Etkileri (Retrospektif Analiz)", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 Yayın	<% 1
34	pediatrikgunceller.blogspot.com İnternet Kaynağı	<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat