

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞANLARDA NÖROLOJİK
HASAR, OKSİDATİF HASAR VE DNA HASARININ
GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Burcugül KARASULU BECİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Sema TANRIVERDİ

Manisa, 2021

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞANLARDA NÖROLOJİK
HASAR, OKSİDATİF HASAR VE DNA HASARININ
GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Burcugül KARASULU BECİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Sema TANRIVERDİ

Manisa, 2021

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren mesleğimi daha çok sevmeme sebep olan, çalışkanlığını, vicdanını ve disiplinini kendime örnek aldığım, ileride tekrar birlikte çalışma olanağımın olmasını istediğim, tezim boyunca sevgi, anlayış, sabır ile bilgisini ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Sema TANRIVERDİ'ye

Mesleki yönden gelişimimde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, bilimsel bakış açımı geliştiren, bana yol gösteren başta Çocuk Sağlığı ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Özge YILMAZ olmak üzere tüm hocalarıma,

Çalışmamızın biyokimyasal analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye ve istatistiksel analizlerine katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Mehmet ORMAN'a

Asistanlığım boyunca desteklerini klinik içinde ve dışında hep hissettiğim, sevgili arkadaşlarım, kıdemlilerim Dr. Neslihan BAYSAL ve Dr. Senem BEHSAT ULUKAYA'ya

Uzmanlık eğitimine beraber başladığım eşkıdemlerim başta olmak üzere yoğun asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim, güzel anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, hayattaki en büyük şansım olan annem Yeşim TEZEL KARASULU ve babam Ercüment KARASULU'ya,

Bana her zaman güvenen, destek olan, beni cesaretlendiren, aynı yolu beraber yürüdüğümüz, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, meslektaşım, sevgili eşim Dr. Faruk BECİ'ye

Bir akademisyen ve bir anne olarak kendime rol model aldığım annem Yeşim TEZEL KARASULU'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
TABLO DİZİNİ	v
KISALTMALAR VE SİMGELER	vi
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	4
II.1 YENİDOĞAN SARILIĞI	4
II.1.1 Bilirubin Sentezi.....	4
II.1.2 Bilirubin Metabolizması	6
II.1.3 Fetal Bilirubin Metabolizması.....	10
II.1.4 Yenidoğan Döneminde Bilirubin Metabolizması	10
II.1.5 Serum Bilirubin Düzeyi Ölçümü.....	11
II.2 YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ	12
II.2.1 Yenidoğan Sarılığında Genetik, Etnik Faktörler.....	13
II.2.2 Yenidoğan Sarılığında Maternal Faktörler	14
II.2.3 Yenidoğan Sarılığında Bebeğe Ait Faktörler	14
II.2.4 Yenidoğan Sarılığında Çevresel Faktörler.....	15
II.3 YENİDOĞAN SARILIĞININ ETİYOLOJİSİ	15
II.3.1 Fizyolojik Sarılık	18
II.3.2 Patolojik Sarılık.....	19
II.4 HİPERBİLİRUBİNEMİ ve NÖROLOJİK BULGULAR	24
II.5 YENİDOĞAN SARILIĞININ ÖNLENMESİ, TANISAL YAKLAŞIMI .	26
II.6 YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ	29
II.6.1 Fototerapi	29
II.6.2 Kan Değişimi	34
II.6.3 Farmakolojik Tedavi	36
II.7 BİLİRUBİN, FOTOTERAPİ ve OKSİDATİF STRES	36
II.8 BİLİRUBİN, FOTOTERAPİ ve DNA HASARI	38
II.9 BİLİRUBİN, FOTOTERAPİ ve NÖROLOJİK HASAR	39
III. GEREÇ ve YÖNTEM	41

III.1	Çalışma Grubu	41
III.2	Fototerapi, Kan Değişimi ve İViG	43
III.3	Laboratuvar Analizi	45
III.4	İstatistiksel Analiz.....	47
IV.	BULGULAR.....	48
V.	TARTIŞMA.....	68
VI.	LİMİTASYONLAR	82
VII.	SONUÇLAR	83
VIII.	ÖZET	85
IX.	İNGİLİZCE ÖZET	87
X.	EKLER.....	89
XI.	KAYNAKLAR.....	93

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Hem molekülü	5
Şekil 2: Bilirubin Sentezi.....	6
Şekil 3: Bilirubin Yapısı	7
Şekil 4: Bilirubin Metabolizması	9
Şekil 5: Bhutani Nomogramı	18
Şekil 6: Amerikan Pediatri Akademisi Tarafından Önerilen Bilirubin Takip Şeması.....	29
Şekil 7: Fototerapinin Bilirubin Üzerine Etkisi.....	30
Şekil 8: Bilirubin Molekülünün İzomerleri.....	31
Şekil 9: Amerikan Pediatri Akademisi Tarafından Önerilen $GH \geq 35$ Olan Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Fototerapi Nomogramı	34
Şekil 10: Amerikan Pediatri Akademisi Tarafından Önerilen $GH \geq 35$ Olan Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Kan Değişimi Nomogramı	35
Şekil 11:TOS Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı	58
Şekil 12: TAS Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı.....	59
Şekil 13: 8-OHdG Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı.....	59
Şekil 14: NSE Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı.....	60
Şekil 15: UCH-1 Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı.....	60
Şekil 16: UCH-L1 için oluşturulan ROC eğrisi.....	65
Şekil 17: Hasta Grubundaki Hiperbilirubinemi Sebepleri.....	66
Şekil 18: Hasta Grubunun Hastaneye Yatış Sebepleri.....	67

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Yenidoğan Döneminde Hiperbilirubinemi Nedenleri.....	15
Tablo 2: GH ≥ 35 Olan Yenidoğanlar için Hiperbilirubinemi Geliştirme Risk Faktörleri.....	23
Tablo 3: BIND Skorlaması.....	26
Tablo 4: İlk 72 Saatte Taburcu Olan Yenidoğanlarda İzlem Planı	27
Tablo 5: Hiperbilirubinemisi Olan Yenidoğanlarda Tetkik Önerileri (4).....	28
Tablo 6: Çalışma Grubunu Oluşturan 110 Bebeğin Demografik Özellikleri..	49
Tablo 7: Kontrol ve Hasta grubunun Demografik Özellikleri.....	51
Tablo 8: Kontrol ve FÖ Hasta grubunun Laboratuvar Değerleri	53
Tablo 9: Hasta Grubunun FÖ ve FS Laboratuvar Değerleri	55
Tablo 10: Kontrol Grubunun ve FÖ Hasta Grubunun Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri.....	56
Tablo 11: FÖ ve FS Hasta Grubunun Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri	57
Tablo 12: Kontrol Grubunun ve FS Hasta Grubunun Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri.....	58
Tablo 13: Anormal ve Normal BIND Skoru Olan Hastaların FÖ Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri	61
Tablo 14: Yoğun ve Tekli Fototerapi Alan Hasta Grubunun FÖ, FS Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri.....	64
Tablo 15: UCH-L1 Eşik Değeri 97,95 pg/mL Olarak Kabul Edildiğinde Hasta Sayıları.....	65

KISALTMALAR VE SİMGELER

8-OHdG: 8 Hydroxy-2-Deoxy-Guanosine

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi

ABE: Akut Bilirubin Ensefalopatisi

ATO: Albumin Total Bilirubin Oranı

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri

BIND: Bilirubinin İndüklediği Nörolojik Disfonksiyon

BPD: Bronkopulmoner Displazi

CAT: Katalaz

CMV: Sitomegalovirüs

CN-1: Crigler-Najjar Sendromu Tip 1

CN-2: Crigler-Najjar Sendromu Tip 2

CO: Karbonmonoksit

C/S: Sezeryan

COHb: Karboksihemoglobin

DB: Direkt Bilirubin

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

ETCO: Soluk Havaında Karbonmonoksit

FÖ: Fototerapi Öncesi

FS: Fototerapi Sonrası

G6PD: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

Gd: G6PD Geni

GH: Gestasyonel Hafta

GST: Glutasyon S Transferaz

HBV: Hepatit B Virüs

HCT: Hematoktit

HHV-6: Human Herpes Virüs-6

HO: Hem Oksijenaz

HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HSV: Herpes Simplex Virüs

IG: İmmünglobulin

MDA: Malondialdehit

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NSE: Neuron Specific Enolase

NO: Nitrik Oksid

NSVD: Normal Spontan Vajinal Doğum

İB: İndirekt Bilirubin

İUBK: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı

İvİG: İntravenöz İmmünglobulin

OATP1B1: Organik Anyon Taşıyıcı Protein 1B1

OATP1B3: Organik Anyon Taşıyıcı Protein 1B3

RES: Retiküloendotelial Sistem

SCE: Kardeş Kromatid Değişimi

SOD: Süperoksit Dismutaz

TAS: Total Antioxidant Status

TB: Serum Total Bilirubin

TcB: Transkutan Bilirubin

TOS: Total Oxidant Status

UCH-L1: Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1

UGT: Üridin Difosfoglukuronat Gukronosiltransferaz

VZV: Varisella Zoster Virüs

I. GİRİŞ

Yenidoğan döneminde en sık hastaneye yatış gerektiren ve morbiditeye neden olan sebeplerin başında hiperbilirubinemi gelmektedir. Serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL'nin üzerine çıktığında, sarılık gözle farkedilebilir hale gelir (1). Yenidoğanların en az üçte ikisinin doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde klinik olarak sarardığı bilinmektedir (2). Sarılık yenidoğan döneminde genellikle kendiliğinden geriler ve tehlike oluşturacak düzeye ulaşmaz. Serum total bilirubin düzeyi saat olarak bilirubin nomogramında bebeğin gebelik haftası, postnatal yaşı, risk faktörleri (Rh uyuşmazlığı, G6PD eksikliği vb.) göz önüne alınarak değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir (3). Yenidoğanların bir bölümünde ise serum total bilirubin düzeyleri ciddi, geri dönüşümsüz nörolojik hasar oluşturabilecek düzeylere erişebilir.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından “akut bilirubin ensefalopatisi” terimi doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin artışına bağlı olarak oluşan bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, “kernikterus” terimi ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılmıştır (4).

Son yıllarda bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamada bilirubinün indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) terimi kullanılmaktadır. BIND izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği gibi hafif nörolojik bozukluklardan, akut bilirubin ensefalopatisi ve post-ikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) de içine alan geniş bir klinik spektrum gösterebilir (5,6). Bilirubin yüksekliğinde beyinde en sık etkilenen bölgeler; globus pallidus, subtalamik çekirdek başta olmak üzere bazal ganglionlar; hipokampus, substantia nigra, çeşitli kraniyal sinirler (özellikle okülomotor, vestibüler, koklear, fasiyal sinir çekirdekleri), beyin sapı

çekirdekleri, pons, serebeller çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleridir (7).

Ülkemizde yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili kesin veriler yoktur. Türkiye’de yenidoğan dönemindeki sarılığın gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmesinin sebeplerinden biri de akraba evliliği oranının yüksek olması ve bunun sonucu genetik geçişli hastalıkların (G6PD eksikliği , galaktozemi vb.) gelişmiş ülkelere göre yüksek oranda görülmesidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada; hastanede doğan bebeklerde tedavi gerektiren hiperbilirubinemi oranı term bebeklerde %10,5, geç preterm bebeklerde %25,3 bulunmuştur (8). Ülkemizde 2015 yılında yapılmış olan 50 merkezin katıldığı çalışmada; hastaneye sarılık nedeniyle yatırılan bebeklerin %6,4’ünde ciddi hiperbilirubinemi saptandığı, bu bebeklerin %0,23’ünde akut bilirubin ensefalopatisi geliştiği gösterilmiştir (9).

Sağlık hizmetleri gelişmiş olan ülkeler tarafından da bebeklerde BIND geliştiği bildirilmektedir. Dünya’da kernikterus sıklığı kesin değildir ve ülkeler arasında farklılıklar gözlenir. Kuzey Amerika ve Avrupa’da term ve geç pretermelerde tahmini sıklık 0,4-2,7/100.000 olarak bildirilmiştir (9). Kanada’da yapılan bir çalışmaya göre akut bilirubin ensefalopatisi sıklığının 1/10.000 olduğu, bunun fenilketonüri sıklığına benzer olduğu; kernikterus sıklığının ise 2/100.000 olduğu saptanmıştır (11).

Lipofilik özelliği nedeniyle konjuge olmamış bilirubin (albümine bağlı olmayan veya gevşek olarak bağlı olan bilirubin) kan-beyin bariyerini geçebilir, beyinde ensefalopatiye sebep olabilir. Ensefalopati patofizyolojisi ve bilirubinin özellikle beynin bazal ganglionlarına depolanmasının nedeni, bilirubinin hücre içine girdikten sonra oluşan nörotoksisite mekanizması ve nörotoksisiteye neden olan muhtemel bilirubin düzeyi tam olarak bilinmemektedir (7).

Fizyolojik konsantrasyonlarda konjuge olmamış bilirubin; güçlü bir antioksidan, sitoprotektan gibi davranır ancak daha yüksek konsantrasyonlarda oksidatif stres verir ve nörotoksik hale gelir. Bilirubin patolojik düzeye çıktıkça total antioxidant status (TAS), total oxidant status

(TOS) düzeyleri değişkenlik göstermektedir (12). Bilirubin artışıyla meydana gelen oksidatif stres, tek ve çift sarmallı DNA kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını indükleyerek DNA yapısını değiştirir. En düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan guanin bazı, reaktif oksijen türlerinin ana hedefidir. 8 hydroxy-2-deoxy-guanosine (8-OHdG) ölçümü, oksidatif DNA hasarı için doğrudan bir gösterge olarak kabul edilir (13). Literatür tarandığında, fototerapiden sonra olası genotoksisite ve DNA hasarı bildirmiştir, ancak konjuge olmamış bilirubinin kendisi tarafından DNA hasarının meydana gelmesine ilişkin literatür yetersizdir (14).

Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1'in (UCH-L1), toplam nöronal proteinin %1-5'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir ve UCH-L1 diğer sağlıklı dokularda çok sınırlı ekspresyona sahiptir. UCH-L1, aksonal bütünlüğün korunmasında, nöronal gelişimde, nöronal işlevi ve patolojiyi düzenlemede önemli bir rol oynar (15). Neuron -specifik enolase (NSE) glikolitik bir enzim olan enolazın izoenzimidir. MSS'nde yalnızca nöronlarda bulunmaktadır. Hipoksik hasar ve iskemi sonrasında NSE düzeyinin kanda, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda arttığı gösterilmiştir (16). Yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarını göstermede UCH-L1 ve NSE'in biyomarker olarak kullanılabilirdiği gösterilmiştir (17). Ancak literatür tarandığında hiperbilirubineminin neden olduğu nörotoksisiteyi UCH-L1 ve NSE'i marker olarak kullanarak gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın amacı; hiperbilirubinemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatmış olup fototerapi alan yenidoğan bebeklerde; hiperbilirubinemiye ve/veya fototerapiye bağlı oluşabilecek nörolojik, oksidatif ve DNA hasarını göstermektir. Hiperbilirubinemiye ve/veya fototerapiye bağlı gelişebilecek nörolojik hasarlanmada NSE, UCH-L1 kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Elde edilen sonuçlarla hastaların izleminde gelişebilecek komplikasyonlara yönelik aileler bilgilendirilecek, bebeklerin takip ve tedavi süreçleri belirlenecektir.

II. GENEL BİLGİLER

Sarılık; hem molekülünün parçalanmasından oluşan bilirubinin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesini ifade eder ve serum total bilirubin düzeyi (TB) 5 mg/dL'nin üzerine çıktığında görülür (1).

II.1 YENİDOĞAN SARILIĞI

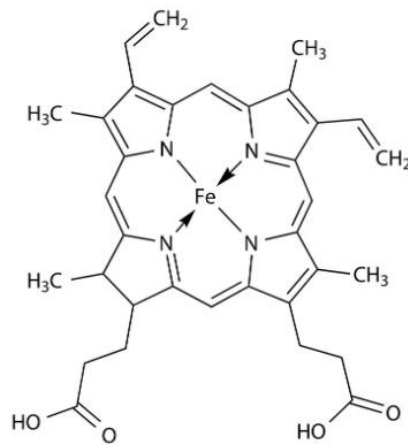
Term bebeklerin %60'ının, preterm bebeklerin ise %80'inin yaşamlarının ilk haftasında klinik olarak sarardığı bilinmektedir. Yenidoğan sarılığı genellikle geçici ve zararsız bir durum olmakla birlikte, doğumdan sonraki ilk haftada hastaneye başvurunun en sık sebebidir (18).

II.1.1 Bilirubin Sentezi

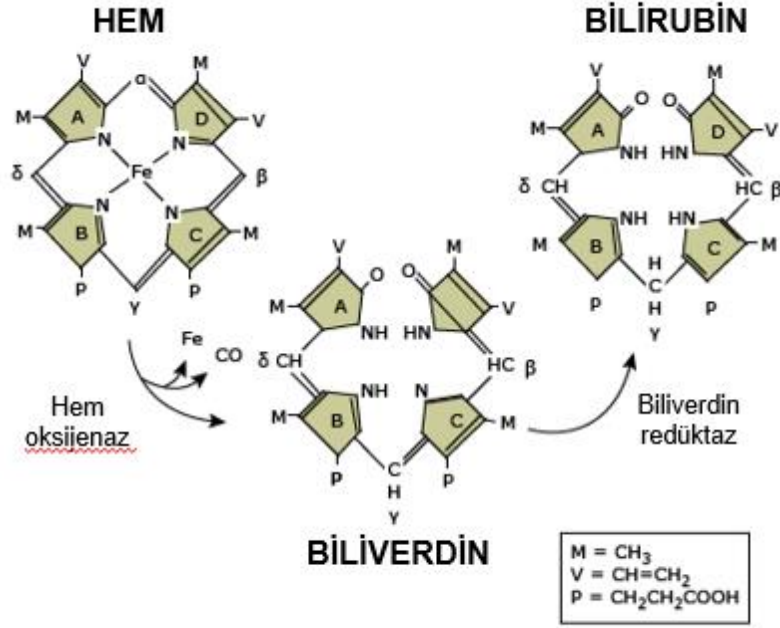
Bilirubin hem katabolizmasının son ürünüdür. Yenidoğan döneminde bilirubinin yaklaşık %75'i eritrositlerde bulunan hemoglobinin karaciğer, dalak ve kemik iliğinde bulunan retiküloendotelial sistem (RES) hücreleri tarafından yıkılmasıyla oluşur. Bilirubinin kalan %25'i ise myoglobin, sitokrom, katalaz, peroksidaz, triptofan pirolaz gibi hemoproteinlerin karaciğerde yıkımı ve inefektif eritropoez ürünlerinin ise kemik iliğinde yıkımıyla oluşur (19).

Hem molekülü karbon köprüleri ile birleştirilmiş ve merkezinde bir demir atomu içeren dört pirol halkasından oluşur (Şekil 1). Hem molekülü sırasıyla hem oksijenaz (HO) ve biliverdin redüktaz enzimleri ile bilirubine dönüşür (Şekil 2).

Hem oksijenaz (HO) en çok dalak retikuloendotelyal hücrelerinde, eritrosit yıkımının ana bölgesinde, karaciğerdeki kupffer hücrelerinde bulunur ve bilirubin üretiminin hız kısıtlayıcı basamağını oluşturan enzimdir (20,21). HO hem porfirin halkasında bulunan α -karbon köprüsünün oksidasyonunu katalize ederek porfirin halkasının açılmasını başlatır; karbonmonoksit (CO), serbest demir ve biliverdin molekülü oluşur. Bu reaksiyon vücutta tek CO oluşan reaksiyondur. Soluk havasında karbonmonoksit (ETCO) veya karboksihemoglobin (COHb) düzeyi bakılarak hem yıkım ve bilirubin oluşma hızı ölçülebilir (22). Safra pigmenti olan ve safraya yeşil rengini veren biliverdin ise biliverdin redüktaz ile turuncu-sarı renkli olan bilirubin IX- α 'ya indirgenir (23).



Şekil 1: Hem molekülü



Şekil 2: Bilirubin Sentezi

II.1.2 Bilirubin Metabolizması

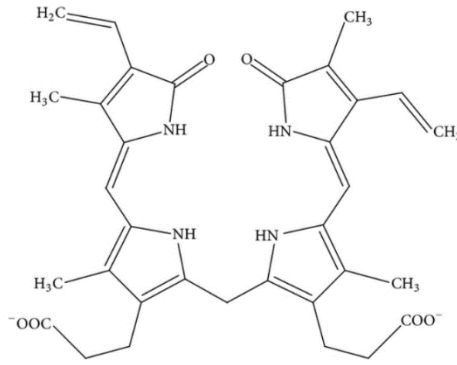
Hem molekülünden bu iki grup enzim ile oluşan bilirubin; karbon köprüleri ile birbirine bağlanan açık zincir yapısındaki dört pirol halkasından oluşur (Şekil 3). Yapısındaki iki çift karbon bağı (C4 ve C15 karbon atomlarında) nedeniyle bilirubin molekülü farklı konfigürasyonlarda bulunabilir ve çift karbon bağlarının konumlarına göre bilirubinün Z (çift karbon bağı aynı tarafta) ve E (çift karbon bağı ters tarafta) izomeri bulunmaktadır. Yapısındaki hidrojen bağları nedeniyle bütün polar yapıda bulunan gruplar molekülün iç tarafından bulunur; bu sebeple bilirubin molekülünün fizyolojik pH'ta suda çözünürlüğü çok zayıftır (24).

Bilirubin dolaşımında dört şekilde bulunabilir; albumine bağlı konjuge olmamış bilirubin, albumine bağlanmamış serbest bilirubin, konjuge bilirubin (dolaşımdan uzaklaştırılabilir), albumine kovalan bağlı konjuge bilirubin (Delta

bilirubin, albümine irreversibl olarak bağlanmıştır ve albüminin uzun yarı ömrü sebebiyle plazmada çok uzun süre kalabilir) (25).

Albumin molekülü yüksek afinite ile bilirubin molekülünü bağlayabilir, suda çözünür ve plazmada taşınır hale getirir. Bilirubin konsantrasyonunun çok yüksek olduğu durumda bile serbest dolaşan unkonjuge bilirubin düzeyi çok düşüktür. Hidrofobik, lipofilik yapıdaki serbest dolaşan unkonjuge bilirubin; bilirubinin bilinen toksik etkilerinden sorumludur (25).

Albumin; bilirubinin intravasküler alanda kalmasını sağlayarak ekstrahepatik dokularda ve beyinde birikmesini engeller. Ayrıca karaciğer sinüzoidlerine bilirubini taşıyarak bilirubinin konjugasyonunu ve atılımını başlatır.



Şekil 3: Bilirubin Yapısı

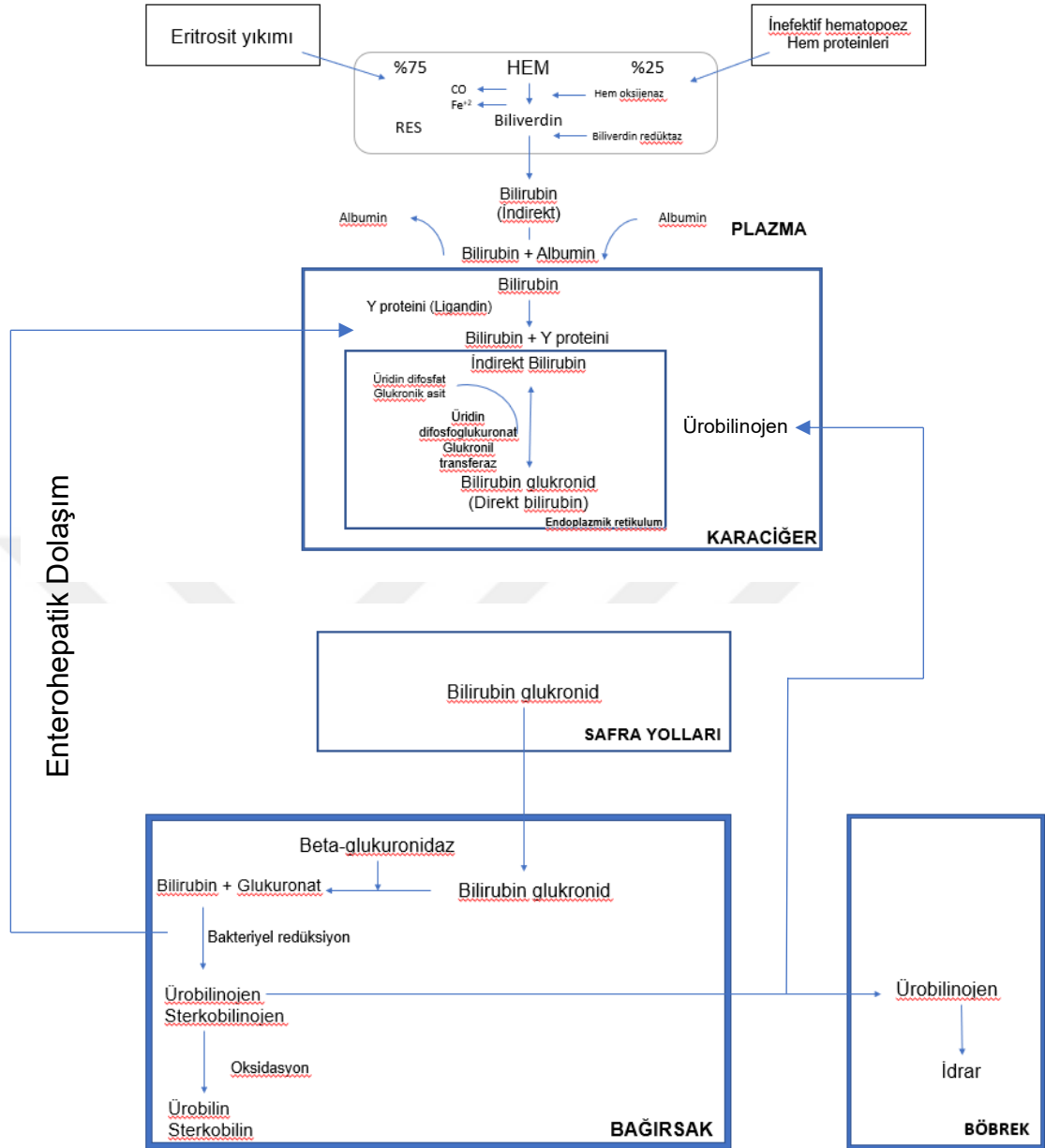
Karaciğer sinüzoidlerindeki hepatositlerde albümin bilirubin kompleksi ayrılarak, albümin dolaşıma döner ve bilirubin kolaylaştırılmış difüzyon ile hücre içine alınır. Bilirubinin hücre içerisine alınmasını sağlayan taşıyıcı proteinler tam olarak tanımlanamamış olmakla birlikte bu aşamada inorganik anyonlar gerekmektedir. Çift yönlü, enerji gerektirmeyen, konsantrasyondan bağımsız olarak gerçekleşen bu tepkime bilirubin atılımı için hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur (26,27). Hepatositlerde bulunan konjuge ve unkonjuge bilirubin sinüzoidal kan akımına karışır ve bir kısmı tekrar hepatositler tarafından hücre içine alınır. Hücre içine alımına iki protein aracılık eder;

organik anyon taşıyıcı protein 1B1 ve 1B3 (OATP1B1 ve OATP1B3). Bu iki protein sırasıyla SLCO1B1 ve SLCO1B3 genleri tarafından kodlanır. Bu genler tarafından karaciğerin atılım kapasitesi artırılmış olur (28).

Hepatosit içerisinde bilirubin, ligandin veya Y protein (glutasyon -S transferaz, GST) adı verilen sitozolik proteine bağlanır ve bilirubinin hücre dışına çıkışı azalır (29). Hepatosit içerisindeki bilirubin, üridin-difosfoglukuronat glukuronosiltransferaz (UGT) aracılığıyla safra ve idrarla atılmak üzere suda çözünür hale gelir. Bilirubinin glukuronidasyon ile suda çözünebilen bu formu, konjuge bilirubin olarak adlandırılır.

Glukuronidasyon vücudun en önemli detoksifikasyon mekanizmalarından biridir. Bu mekanizma steroidler, tiroid hormonları, katekolaminler gibi intrensek faktörlerin yanı sıra ilaçlar, toksinler, karsinojenler gibi ekstresek faktörler tarafından da etkilenebilir (30). UGT enzim ailesinin birçok izoformlarından biri olan UGT1A1 düz endoplazmik retikulumda bulunan bir proteindir; bilirubinin mono ve diglukuronid şekline dönüşmesine aracılık eder (31).

Konjuge bilirubin hepatosit membranındaki kanallardan taşıyıcı proteinler yardımıyla aktif transport ile safraya salınır. Safra kanalındaki bilirubinin yoğunluğu hepatositlerin 1000 katına kadar ulaşabilir (32). Safra pigmentlerinin %98'inden fazlası konjusedir ve ince bağırsak epitelinden emilmez, ancak unkojuge bilirubin hidrofobik yapısı nedeniyle ince bağırsak epitelinden emilerek enterohepatik dolaşıma katılabilir (33) (Şekil 4).



Şekil 4: Bilirubin Metabolizması

Konjuge bilirubin bağırsaktaki bakteriyel enzimler tarafından indirgenir ve ürobilinoide türevi moleküllere indirgenebilirler. Bağırsakta bulunan iki büyük ürobilinoide türevi ise ürobilinojen ve sterkobilinojendir. Ürobilinojen kısmen bağırsaktan emilir ve hepatobiliyer dolaşıma katılır. Karaciğer tarafından

temizlenmeyen kısım genel dolaşıma girer ve kısmen idrarla atılır. Sterkobilinojen ise gaitayla atılır (19).

Plazma konjuge bilirubin düzeyinin yüksek olduğu durumlarda böbrek konjuge bilirubin atılımının %50'si ile %90'ından sorumludur. Bununla birlikte konjuge olmayan bilirubin atılımı için safra temel atılım yoludur (34).

II.1.3 Fetal Bilirubin Metabolizması

Bilirubin düzeyi amniyotik sıvıda 12. gestasyonel hafta (GH)'da tespit edilebilir ve 36-37. GH'da tespit edilemeyecek düzeylere iner. Fetal dönemde karaciğerin bilirubin konjugasyon ve atılım fonksiyonu zayıftır. Bilirubinin konjugasyon ve atılımında önemli bir enzim olan UGT'nin; 17. ve 30. GH arasındaki aktivitesi erişkin düzeyinin %0,1'i kadardır. Ancak GH ilerledikçe UGT düzeyi yetişkin düzeyinin %1'ine ulaşır. Doğumdan sonra 6 ile 14 hafta içinde ise bu düzey yetişkin seviyesine ulaşır (19).

Genellikle fetal plazma bilirubini unkonjusedir ve plasmadan kolayca atılabilir. Bu sebeple fetal dönemde bilirubin atılımı temel olarak plasenta aracılığı ile gerçekleşir. Plasenta aracılığı ile maternal dolaşıma katılan bilirubin annenin karaciğeri tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu sebeple ağır hemolitik hastalık olan durumlar hariç doğumdan hemen sonra sarılığa sık rastlanmaz. Ancak konjuge bilirubin plasentadan geçemez ve fetal dönemde dokularda birikebilir (19).

II.1.4 Yenidoğan Döneminde Bilirubin Metabolizması

Hemen hemen tüm yenidoğanlarda total plazma bilirubin düzeyi (TB) erişkinler için üst sınır kabul edilen 1 mg/dL seviyesinin üzerindedir. Yenidoğan döneminde sarılığın yaşamın diğer dönemlerine göre daha üst seviyelere yükselebilmesinin bazı sebepleri vardır (19). Bunlar:

1. Yenidoğan döneminde hematokrit (hct) düzeyinin ve eritrosit hacminin erişkine göre daha yüksek olması (bu dönemde hct yaklaşık %50 ile %60 arasında), eritrosit ömrünün daha kısa olması (bu dönemde eritrosit ömrü yaklaşık 85 gün) nedeniyle eritrosit parçalanma hızı ve buna bağlı bilirubin oluşma hızı daha yüksektir.
2. Bilirubinin plazmadan karaciğere alınmasında azalma mevcuttur. (ligandin aktivitesi düşüklüğü vb)
3. Bilirubinin konjugasyon ve atılımında görev alan UGT enzim aktivitesi yenidoğan döneminde erişkin döneme göre düşüktür. Buna bağlı olarak karaciğer atılım kapasitesi de erişkine kıyasla sınırlıdır.
4. Yenidoğan döneminde bağırsak florası sterildir ve çok az miktarda bağırsak bakterisi içerir. Bu sebeple bakteriler tarafından konjuge bilirubinin ürobilinoid türevi maddelere indirgenmesi düşük düzeydedir. Ancak yenidoğan döneminde bağırsak mukozasındaki beta-glukuronidaz aktivitesi yüksektir ve konjuge bilirubin unkonjuge bilirubine dönüşerek ince bağırsak epiteli tarafından emilir ve enterohepatik dolaşıma hızla katılır (35).
5. Anne sütü yüksek konsantrasyonlarda beta-glukuronidaz içerir ve beta-D-glukuronik asit kaybıyla konjuge olmayan forma dönüşen bilirubinin intestinal emilimi ve enterohepatik dolaşıma katılımı artar (36).

II.1.5 Serum Bilirubin Düzeyi Ölçümü

Bilirubin düzeyi van den Bergh reaksiyonu ile ölçülür. Dört pirol halkasından oluşan bilirubinin diazo reaktifleri ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan azobilirubin (yapısında iki azopirol halkası bulunur) kırmızı renkli olup spektrofotometrik olarak ölçülebilir (37).

Konjuge bilirubin yapısında glukuronik asid bulundurması nedeniyle hidrofiliktir ve yapısı gereği diazo reaktifleri ile hızlı ve doğrudan reaksiyon verir. Hidrofobik yapıdaki unkonjuge bilirubin yapısında merkezi karbon köprüsü ve molekül içerisinde kalan hidrojen bağları bulunmaktadır. Unkonjuge bilirubin bu sebeple diazo reaktifleri ile yavaş reaksiyona girer. Matanol veya kafein gibi hızlandırıcıların reaksiyona eklenmesiyle moleküllerin yapısındaki hidrojen bağları bozulur ve reaksiyon hızla tamamlanır.

Reaksiyona hızlandırıcı eklenerek ölçülen bilirubin düzeyi “serum total bilirubin (TB)” düzeyini yansıtırken, diazo reaktifi ile doğrudan reaksiyon veren konjuge bilirubin “serum direkt bilirubin (DB)” düzeyini yansıtır. Unkonjuge bilirubin ise total serum bilirubininin konjuge bilirubinin çıkarılması ile hesaplandığı için “serum indirekt bilirubini (İB)” olarak adlandırılır. Bu yöntem ile ölçülen direkt bilirubin düzeyi plazma konjuge bilirubin düzeyini tam doğru olarak yansıtmayabilir. Bu duruma sebep olarak; %10-15 arasında unkonjuge bilirubin ile delta bilirubininin de doğrudan van den Bergh reaksiyonu vermesi ve plazma lipidleri, propranolol gibi diazo reaksiyonunu etkileyebilecek maddelerin olması gösterilebilir. Bilirubin ölçüm sonuçlarının daha güvenilir olabilmesi için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve reflektans florimetri gibi kromatografik analizler yapılmalıdır (38,39,40).

Serum total bilirubin konsantrasyonunu unkonjuge bilirubin, konjuge bilirubin, serbest bilirubin ve delta bilirubin oluşturmaktadır. Bilirubinin toksik etkisinden asıl sorumlu olan serbest bilirubin düzeyinin ölçümü için ise peroksidaz oksidasyon testi ile numune seyreltilerek ölçüm yapılabilmektedir (19).

II.2 YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Yenidoğan döneminde sarılık genellikle kendiliğinden geriler ve tehlike oluşturacak düzeye ulaşmaz ancak az bir kısım hastada bilirubin düzeyinin yüksek ve tedavi gerektiren düzeylere çıkışına bağlı olarak ilerleyen dönemde işitme kaybı, serebral palsy, kernikterus gibi nörolojik komplikasyon gelişme

olasılığı vardır (41). Genetik, etnik, beslenme, GH gibi faktörlere göre karaciğer bilirubin metabolizması değişkenlik gösterebilir ve bu sebeple yenidoğan dönemindeki bazı bebeklerde bilirubin ciddi düzeylere yükselebilir (42,43,44). Hiperbilirubinemiye tedavi edebilmek ve olası komplikasyonlarını önleyebilmek için bu faktörleri bilmek gerekmektedir.

II.2.1 Yenidoğan Sarılığında Genetik, Etnik Faktörler

Kafkas ve Afrika-Amerikan kökenli yenidoğanlarda bilirubin ortalama en yüksek 7-9 mg/dL olan düzeye 48 ile 96 saat arasında ulaşır. Asya kökenli yenidoğanlarda, bilirubin 10-14 mg/dL olan en yüksek düzeye 72 ile 120 saat arasında ulaşır (45). Sarılık klinik olarak Kafkas ve Afrika-Amerikan kökenli yenidoğanlarda 1 haftada kaybolurken Asya kökenli bebeklerde bu süre 10 güne uzamıştır (46).

Bilirubin konjugasyon yeteneğini etkileyen bazı genetik faktörler bilirubinün yükselme hızını, yükseldiği seviyeyi ve düşme hızını etkiler (47). Bilirubinün glukuronik asit ile konjugasyonuna aracılık eden UGT1A1 geninin tiamin–adenin tekrar bölgesinde Asya, Afrika, Kafkas ırkları arasında farklılıklar mevcuttur. Bu genin tekrar bölgesindeki polimorfizm UGT enzim aktivitesini düşürerek total bilirubin düzeyini yükseltir ve yüksek kalma süresini uzatır (48). Gilbert sendromu hafif düzeyde hiperbilirubinemiye sebep olan sık genetik sebeplerden biridir ve UGT1A1 geninin promotor bölgesinde görülen mutasyon sonucu meydana gelmektedir (49). Crigler-Najjar sendromu ise UGT1A1 geninde otozomal resesif kalıtılan bir mutasyon sonucu UGT enzim aktivitesinin azalması veya yokluğuna bağlı olarak ciddi hiperbilirubineminin görülebildiği hastalıktır (50).

II.2.2 Yenidoğan Sarılığında Maternal Faktörler

Yenidoğan döneminde bilirubin düzeyi anne ile ilişkili faktörlerden belirgin düzeyde etkilenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda sigara içen annelerin bebeklerinde bilirubin düzeyinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Diyabetli annelerin bebeklerinde eritropoetin seviyesi yüksekliği inefektif eritropez ve polisitemi ile ilişkili olup bu bebeklerde bilirubin üretimi yüksektir. Yine diyabetli anne bebeklerinde bağırsaktaki beta-glukuronidaz aktivitesi daha yüksek olup bilirubinin bağırsaktan emilimi ve enterohepatik dolaşıma katılması daha fazladır (19).

Mekanizması çok belirgin olmamakla birlikte doğum sırasında kullanılan oksitosin yenidoğanda hiperbilirubinemi sıklığını artırır. Narkotik analjezikler, barbitüratlar, kloralhidrat, fenitoin ve aspirin yenidoğanlarda TB düzeyini düşürür (51).

Normal spontan vajinal doğum (NSVD) ile doğan bebeklerde sezeryan (C/S) ile doğan bebeklere oranla sarılık daha sık görülmektedir (52). Yapılan bazı çalışmalarda kordu geç klemplenen yenidoğanlarda kordu erken klemplenen gruba göre sarılığın daha çok yükseldiği gösterilmiştir (53). Yine kord bilirubinindeki yükseklik doğum sonrası dönemdeki bilirubin yüksekliği ile ilişkili olarak bulunmuştur (54).

II.2.3 Yenidoğan Sarılığında Bebeğe Ait Faktörler

Doğum haftası ve kilosu ile hiperbilirubinemi arasında belirgin bir ilişki vardır. GH, doğum kilosu düşük olan ve erkek cinsiyetli bebeklerde hiperbilirubinemi daha sık görülmektedir (19).

Beslenmede azalma, kilo kaybı gibi sebepler enterohepatik döngüyü arttırdığı için bu bebeklerde sarılık daha sık gözlenmektedir (55). Formula içeriği whey ya da standart kazeinli olan bebeklerde kazein hidrolizatlı formula ile beslenen bebeklere göre bilirubin düzeyi daha yüksek bulunmuştur (56).

Anne sütü ile beslenen bebeklerde anne sütündeki yüksek konsantrasyonda bulunan beta-glukuronidaz aktivitesine bağlı olarak bilirubinin intestinal emilimi artar (36). Doğumdan sonra anne sütü ile beslenen bebekler formula ile beslenen bebeklere göre daha az kalori almaktadırlar ve buna bağlı olarak da bilirubinin enterohepatik döngüsü artar (55).

Stimulanlar ile uyarılan (rektal termometre veya supozituarla) erken mekonyum pasajının TB düzeyini düşürdüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır (19).

II.2.4 Yenidoğan Sarılığında evresel Faktörler

Deniz seviyesinden yükseklik hematokrit seviyesini ve buna bağlı olarak hiperbilirubinemiye arttırır (3). Dezenfeksiyon işlemlerinin fenolik deterjanlarla yapılması yine yenidoğan döneminde hiperbilirubinemiye arttıran sebeplerden biridir (19).

Pankronyum ve albümin ile bilirubine bağlanmak için yarışan maddeler (seftriakson, sefaperazon, iyodlu kontrast madde) yenidoğan döneminde bilirubin düzeyini arttırır (19).

II.3 YENİDOĞAN SARILIĞININ ETİYOLOJİSİ

Yenidoğanların yaklaşık üçte ikisinin yaşamlarının ilk haftalarında klinik olarak sarardığı bilinmektedir (18). Bilirubin; diazo reaktifleri ile verdiği reaksiyona göre direkt bilirubin (konjuge bilirubin) ve indirekt bilirubin (unkonjuge bilirubin) olarak adlandırılır (37). Plazmada daha yüksek miktarda bulunan bilirubin tipine göre hiperbilirubinemi iki ana grupta incelenmektedir. Yenidoğan dönemindeki indirekt hiperbilirubinemi daha sık görülmektedir, indirekt ve direkt hiperbilirubinemi sebepleri Tablo 1’de gösterilmiştir (19).

Tablo 1: Yenidoğan Döneminde Hiperbilirubinemi Nedenleri

A- YENİDOĞAN DÖNEMİNDE İNDİREKT HİPERBİLİRİBİNEMİ SEBEPLERİ	
I. Bilirubin Üretiminde Artma ve Karaciğerdeki Bilirubin Yükünde Artma	
❖ Hemolitik Hastalıklar	
1. İmmün Aracılı Hemolitik Hastalıklar	
✓ Rh uyumsuzluğu	
✓ ABO uyumsuzluğu	
✓ Subgrup uyumsuzluğu	
2. Kalıtsal Hemolitik Hastalıklar	
✓ Eritrosit membran defektleri	
• Herediter sferositoz	
• Herediter eliptositoz	
• Herediter piropoikilositoz	
• Herediter stomatositoz vb.	
✓ Eritrosit enzim yetersizlikleri	
• Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz yetersizliği (G6PD)	
• Pirüvat kinaz yetersizliği vb.	
✓ Hemoglobinopatiler	
• Alfa talasemi	
• Beta talasemi	
✓ Stabil olmayan hemoglobin hastalıkları	
• Konjenital heinz cisimcikli hemolitik anemi	
❖ Bilirubin Üretimini Arttıran Diğer Hemolitik Olmayan Hastalıklar	
1. Sepsis	
2. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)	
3. Kanın damar dışı diğer dokularda bulunması (hematomlar, pulmoner hemoraji vb)	
4. Polisitemi	
5. Diyabetli anneden doğan makrozomik bebekler	
II. Enterohepatik Dolaşımın Artması	
❖ Anne sütü sarılığı	
❖ Pilon stenozu	
❖ İleus veya mekonyum tıkaçı sendromu	
❖ Azalmış bağırsak peristaltizmi	
III. Bilirubin Atılımının Azalması	
❖ Prematürite	
❖ G6PD	
IV. Doğumsal Metabolik Hastalıklar (Azalmış Bilirubin Konjugasyonu)	
❖ Crigler-Najjar sendromu tip1 ve 2	
❖ Gilbert sendromu	
❖ Galaktozemi	
❖ Tirozinemi	
❖ Hipermetiyoninemi	
V. Endokrin Nedenler	
❖ Hipotiroidizm	
❖ Hipopituitarizm	

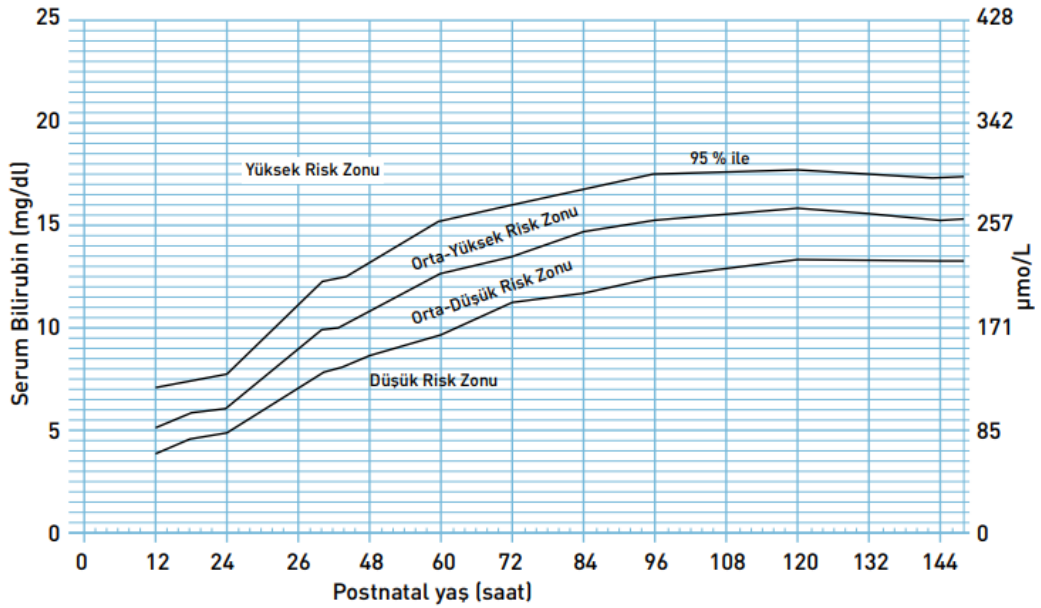
B- YENİDOĞAN DÖNEMİNDE DİREKT HİPERBİLİRİBİNEMİ SEBEPLERİ	
I. Safra Kesesi Kaynaklı Nedenler	❖ Biliyer atrezi ❖ Koledok kisti ❖ Caroli hastalığı ❖ Neonatal sklerozan kolanjit ❖ Safra taşları ❖ Azalmış salgı
II. Enfeksiyöz Nedenler	❖ Sistemik enfeksiyonlar 1. Sepsis 2. İdrar yolu enfeksiyonu ❖ Hepatite neden olan enfeksiyonlar 1. TORCH (toxoplazma, rubella, sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virüs (HSV)), 2. Echovirus, adenovirus, coxsackievirus, 3. Human herpes virus-6 (HHV-6), varicella-zoster (VZV) 4. HIV, hepatit B (HBV)
III. Kalıtsal ve Metabolik Hastalıklar	❖ Alfa – 1 antitripsin eksikliği ❖ Alagille sendromu ❖ Galaktozemi ❖ Kistik fibrosis ❖ Niemann-Pick tip C ❖ Gaucher hastalığı ❖ Tirozinemi ❖ Zellweger sendromu ❖ Wolman hastalığı ❖ Ailesel progresif intrahepatik kolestaz ❖ Dubin-Johnson sendromu ❖ Rotor sendromu
IV. Endokrin Nedenler	❖ Hipopituitarizm ❖ Hipotiroidi ❖ Adrenal yetmezlik
V. Kromozomal Anormallikler	❖ Tirozinemi 21,18,13 ❖ Turner sendromu
VI. Toksik Sebepler	❖ Parenteral nutrisyon ❖ Kloralhidrat ❖ Fetal alkol sendromu
VII. Vasküler Sebepler	❖ Budd-Chiari sendromu ❖ Perinatal asfiksi ❖ Multiple hemanjiyomlar ❖ Konjestif kalp yetmezliği
VIII. Diğer Sebepler	❖ Familiyal hemofagositik lenfositosis ❖ ARC sendromu (artrogripozis, renal tübüler disfonksiyon ve kolestaz)

Yenidoğan sarılığı patolojik ve fizyolojik sarılık olarak iki grupta incelenebilir.

II.3.1 Fizyolojik Sarılık

Genellikle geçici olduğu bilinen yenidoğan sarılığı fizyolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır. Fizyolojik sarılık tanımı TB düzeyi normal sınırlar içinde olan bebekler için kullanılmaktadır ancak genetik, çevresel, etnik farklılıklar sebebiyle yenidoğan döneminde bilirubin düzeyinin normal sınırı değişkenlik göstermektedir (42,43,44). Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda hastaneden taburcu olan bebeklerin %95'inde bilirubin düzeyinin 12,9 mg/dL'yi geçmediği gösterilmiş ve bu düzey fizyolojik sarılık için 95. persantile denk gelen üst limit olarak kabul edilmiştir (57,58).

Daha sonraki yıllarda Bhutani ve arkadaşları tarafından miad ve miada yakın doğan bebeklerde taburculuk öncesi risk faktörlerine göre hiperbilirubinemi gelişme ihtimalini gösteren bir nomogram belirlenmiş ve bu nomogram AAP tarafından hiperbilirubinemi seyrini belirlemede kullanılmıştır (3) (Şekil 5)



Şekil 5: Bhutani Nomogramı

Sonuç olarak günümüzde miad ve miada yakın doğan yenidoğanlarda TB düzeyi; bebeğin GH'na, saat olarak yaşa göre bilirubin persantil dağılımını gösteren nomogramda belirlenen risk bölgesine göre yüksek risk zonunun altındaysa “fizyolojik sarılık” olarak tanımlanmalıdır.

Polisitemi (kordonun geç klemlenmesi, maternal-fetal transfüzyon, ikizden ikize transfüzyon), damar dışına kanama, mekonyum pasajında gecikme, düşük kalorili beslenme, yutulmuş kan, dehidratasyon, anne sütü ile beslenme, prematüre doğum yenidoğanda fizyolojik sarılığın şiddetini arttırmaktadır.

Anne sütü alan bebeklerin %20-30'unda sarılık iki haftadan uzun sürer ve uzamış sarılık olarak değerlendirilirler. Anne sütü alan bu bebeklerin bazılarında yaşamın 3-4. günlerinde beslenememe, kalori alım azlığına bağlı olarak bağırsak motilitesinde azalma, bilirubin enterohepatik dolaşıma katılmasında artış ve buna bağlı olarak hiperbilirubinemi görülür. Bu durum “erken anne sütü sarılığı” olarak adlandırılır (59).

Yine bu bebeklerde; bilirubin düzeyinin yaşamın 4. gününden başlayarak giderek artması ve 10-15. günlerinde en yüksek düzeye ulaşp yaklaşık 3-12. haftalarda normal düzeylere düşmesine “geç anne sütü sarılığı” adı verilir. Geç anne sütü sarılığının nedenleri arasında; geciken mekonyum pasajı, değişen bağırsak kolonizasyonu ve bağırsaktaki artmış beta-glukuronidaz aktivitesine bağlı enterohepatik dolaşımın artması gösterilebilir (59).

II.3.2 Patolojik Sarılık

Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılığın büyük bölümünden bilirubin metabolizmasının basamaklarında gelişen patolojik süreçler (bilirubin üretiminde artış ve buna bağlı olarak karaciğer bilirubin yükünde artış olması, enterohepatik dolaşımda artış, yetersiz bilirubin konjugasyonu) sorumludur (60). Rh uyuşmazlığı, ABO uyumsuzluğu, subgrup uyuşmazlığı, eritrosit membran defektleri, hemoglobinopatiler, Gilbert sendrom, Crigler-Najjar

sendromu gibi patolojik sarılığa sebep olabilecek çok fazla sayıda neden mevcuttur (Tablo 1).

Rh Uyuşmazlığı: Rh sisteminde bulunan antijenler eritrosit membranında bulunmaktadır. Bu sistemde D, C, c, E, e gibi antijenler yer alır. Rh negatif (D antijeni yokluğu) annelerde, bebek Rh pozitif (D antijeni varlığı) ise fetal eritrositlerin annenin dolaşımına geçtiği durumlarda duyarlılanma olur (61). Bu duyarlılanma doğum sırasında, anne düşük yaptığında veya fetomaternal geçiş ile olur. Maternal dolaşımda yabancı antijene karşı oluşan ilk immün yanıt immünglobulin (Ig) M aracılıdır ve IgM yapısındaki antikorlar plesentayı geçemez. Bu yanıtı takibine ilerleyen dönemde oluşan antikorlar IgG yapısındadır ve plesentayı geçebilir. D antijenine tekrar maruz kalındığında, maruz kalınan antijen miktarıyla orantılı olacak şekilde anti-D IgG yapısında antikor üretilir (62,63).

Anneden bebeğe geçen IgG yapısındaki antikorlar eritrosit yüzeyini kaplar ve temel olarak fetusun dalağında hemolize uğrar. Ancak antikor miktarı arttıkça intravasküler hemoliz ve dalak sekestrasyonu görülebilir. Uterin dönemde artmış eritrosit yıkımına bağlı gelişen anemiye cevap olarak fetüsün karaciğer, dalak, akciğer gibi organlarında ekstramedüller hematopoez görülür. Rh uyuşmazlığının uterin dönemdeki en ağır şekli plevral efüzyon, assit gibi masif ödemin görüldüğü hidrops fetalis olarak adlandırılan durumdur. Doğumdan sonra ise bebekler hemolize bağlı olarak oluşan bilirubinin toksik etkileri yönünden risk altındadırlar (19).

Rh uyuşmazlığından etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'si doğumda hafif anemiktirler ve tedavi gerektirecek ciddi hiperbilirubinemi geliştirmezler. Bebeklerin %25-30'unda ise bilirubin fototerapi veya kan değişimi gerektirecek düzeylere yükselebilir. Kalan %20-25 bebekte ise intrauterin hidrops fetalis gelişir (64).

Babanın Rh pozitif olduğu tüm Rh negatif annelere ilk gebeliğinde, Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalığı önlemek üzere genellikle 28. GH'nda anti-D immünglobulin uygulanır (65).

ABO Uygunluğuna: ABO uygunluğuna bağlı hemolitik hastalık genellikle bebekle ilgili farklı kan grubuna sahip annelerde olan maternal anti-A veya anti-B antikorlarının fetal eritrositler üzerindeki etkisi sonucu görülür. Yaklaşık %20 gebelikte bebek ile anne arasında ABO uygunluğuna görülmesine rağmen çok az kısmında ciddi hemolitik hastalık görülmektedir (19).

Zayıf antijenik özellik gösterdiği bilinen A ve B antijenlerine karşı oluşan maternal antikorlar IgM yapısındadır ve buna bağlı olarak plasentadan geçemez. O kan grubu annelerde ise A ve B kan grubuna karşı gelişen antikorların bir kısmı IgG yapısındadır ve plasentadan geçebilir. Ancak plasental A ve B antijenleri maternal antikorların bir kısmının fetal dolaşıma geçmesini engelleyebilir. A ve B antijenleri eritrosit yüzeyinde, bazı doku hücrelerinin yüzeyinde ve dolaşımda serbest olarak bulunabilir. Bebeğe geçen antikorlar çeşitli alanlardaki A ve B antijenleri tarafından tutulabilir. Bahsedilen bu sebepler ABO uygunluğunun daha hafif klinik tablo ile seyretmesine sebep olmaktadır (19).

Subgrup Uyumsuzluğu: Yenidoğan dönemindeki hemolitik hastalık nedenlerinden olan Rh uyumsuzluğu ve ABO uygunluğuna göre daha az sıklıkta görülen sebeplerden biridir. Hemolize sebep olan bu antikordardan bazıları anti-E, anti-c, anti-K (Kell) antikorlarıdır (66).

Eritrosit Enzim Defektleri: G6PD, pirüvat kinaz eksiliği, fosfofruktokinaz eksiliği gibi Embden-Mayerhof yolağını etkileyerek hemolize ve buna bağlı olarak hiperbilirubinemiye sebep olabilir (67). G6PD en sık görülen eritrosit enzim defektidir. Oksidatif strese sebep olabilecek çeşitli tetikleyici faktörlerin varlığında akut hemoliz ve buna bağlı olarak hiperbilirubinemi görülebilir. G6PD geni (Gd) X kromozomunda yer almaktadır (68). Mutasyon varlığında erkeklerde enzim aktivitesi tamamen eksiktir. Kadınlarda ise heterozigot mutasyon varlığında enzim aktivitesi çeşitlilik göstermektedir (69).

Eritrosit Membran Defektleri: Herediter sferositoz, eliptositoz, piropoikilositoz, piknositoz, stomatositoz hemolize ve buna bağlı olarak

hiperbilirubinemiye sebep olan eritrosit membran defektleridir (67,70). Herediter sferositoz %75 oranında otozomal dominant kalıtılmaktadır. Bu hastaların aile öyküsülerinde anemi, sarılık, safra kesesi taşları ve splenektomi görülebilir (71).

Gilbert Sendromu: Otozomal dominant veya resesif olarak kalıtılabilen toplumun %6-9'unu etkileyen iyi seyirli, ılımlı bilirubin yüksekliği ile seyreden kronik ve tekrarlayıcı sık görülen indirekt hiperbilirubinemi sebeplerinden biridir. Genellikle erişkin döneminde tanı alır (19). Gilbert sendromunun nedeni olarak UGT1A1 genini kodlayan promoter bölgedeki tiamin adenin baz tekrar sayısı artması ve artan tekrar sayısı ile UGT aktivitesinin azalması gösterilebilir (72,73). UGT aktivitesinin azalmasıyla karaciğere bilirubin alımı bozulur.

Crigler-Najjar Sendromu: UGT1A1 geninde yer alan 5 ekzon bölgesindeki bir veya daha fazla mutasyon sonucu görülmektedir. İki tipi bulunmaktadır. Crigler-Najjar Sendromu Tip 1 (CN-1) otozomal resesif geçiş gösteren UGT enzim aktivitesinin yokluğu sonucu olur. CN-1 olan yenidoğanlar genellikle yaşamlarının 2-3. günlerinde kan değişimi gerektiren ciddi hiperbilirubinemi ile hastaneye başvurur. Fototerapi yaşının ilk günlerinde bilirubin düzeyini düşürmede etkiliyken ilerleyen dönemde fototerapi etkinliği azalır. Hiperbilirubinemiye bağlı olarak nörolojik hasar sık görülür (74,75,76). Crigler-Najjar Sendromu Tip 2 (CN-2) olan bebeklerde ise CN-1'e göre bilirubin düzeyi daha düşük seyreder. UGT aktivitesinin kısmi yokluğu ile seyreden otozomal dominant geçiş gösteren sendromdur. CN-2'de fenobarbital tedavisine yanıt alınırken CN-1'de fenobarbital tedavisine yanıt alınamamaktadır. Fenobarbital tedavisi CN-1 ve CN-2 arasındaki ayrımı yapmak için kullanılabilir (77)

GH $\geq$ 35 hafta olan bebeklerde TB seviyesinin Bhutani nomogramına göre 95 persantil üzerinde olması patolojik sarılık olarak adlandırılır.

Bebeğin doğumundan sonraki ilk 24 saatte ortaya çıkması, TB değerinin günde 5 mg/dL'den daha fazla artması, TB konsantrasyonunun bilirubin nomogramındaki kendisine ait risk bölgesinde tedavi düzeyinin üzerinde

olması, yenidoğanda hiperbilirubinemiye neden olabilecek bir hastalık olması, direkt serum bilirubin değerinin 1,5-2 mg/dL'nin üzerinde olması, TB $\geq$ 5 mg/dL olanlarda direkt bilirubinin TB'in % 20' sinden fazla olması, miadında doğan yenidoğanlarda sarılığın 14 günden uzun, miadından önce doğanlarda ise 21 günden uzun sürmesi, dışkının renksiz ve idrarın koyu renkte olması patolojik sarılığın özellikleridir (59).

Taburculuk sonrası bebeklerin takibi, bebeklerde ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskini belirlemek amacıyla 2004 yılında AAP rehberinde risk faktörleri belirlenmiştir (Tablo 2) (4).

Tablo 2: GH $\geq$ 35 Olan Yenidoğanlar için Hiperbilirubinemi Geliştirme Risk Faktörleri

<u>MAJOR RISK FAKTÖRLERİ:</u>
1. Taburculuk öncesi TB veya transkutan bilirubinin (TcB) nomograma göre yüksek riskli alanda olması 2. Yaşamın ilk 24 saatinde görülen sarılık 3. Kan grubu uyumsuzluğu veya bilinen diğer hemolitik hastalıklardan birinin (G6PD) varlığı 4. GH 35-36 hafta olması 5. Kardeşte fototerapi öyküsü 6. Doğum travmasına bağlı sefal hematoma veya vücutta belirgin ekimoz bulunması 7. Anne sütünün yetersizse kilo kaybı olması durumunda sadece anne sütü ile beslenme veya doğru emzirmenin aileye anlatılmaması 8. Annenin Doğu Asya kökenli olması
<u>MİNÖR RISK FAKTÖRLERİ:</u>
1. Taburculuk öncesi TB veya transkutan bilirubinin (TcB) nomograma göre yüksek – orta riskli alanda olması 2. GH 37-38 hafta olması 3. Taburculuk öncesi sarılığın gözle görülür olması 4. Makrozomik bebek veya diyabetli anne bebeği 5. Anne yaşının $\geq$ 25 yaş olması 6. Erkek cinsiyet 7. Polisitemi
<u>DÜŞÜK RISK FAKTÖRLERİ:</u>
1. Taburculuk öncesi TB veya transkutan bilirubinin (TcB) nomograma göre düşük riskli alanda olması 2. GH $\geq$ 41 hafta olması 3. Tamamen formüle ile beslenme 4. Afrika-Amerikan köken 5. Taburculuğun yaşamın 72. saatinden sonra yapılması

II.4 HİPERBİLİRUBİNEMİ VE NÖROLOJİK BULGULAR

Bilirubin neden olduğu nörolojik hasarı belirleyen en önemli faktörler, albumine bağlı olmayan serbest bilirubin konsantrasyonu ve kan pH'sıdır. Kanda bilirubin bağlanma kapasitesi aşıldığında veya albumin için bilirubin ile aynı bağlanma bölgesine sahip sülfonamid gibi ilaçların varlığında serbest bilirubin düzeyi artar ve kan beyin bariyerinden geçişi artar. Ölçülen bilirubin kandaki total bilirubin ve indirekt bilirubini yansıtmaması nedeniyle bilirubin kan beyin bariyerine geçişinin arttığı ve nörolojik hasar oluşturduğu düzey tam olarak bilinmemektedir (6).

Yapılan çalışmalarda beynin bilirubin toksisitesinden korunmasında önemli rol oynadığı gösterilen ve kan beyin bariyerinde bulunan ATP aracılı taşıyıcı moleküllerin BOS ile plazma arasındaki bilirubin dengesinin sağlanmasında rol aldığı gösterilmiştir (78).

Bilirubin yüksekliğinin oluşturacağı klinik hasar; serbest bilirubin yükseldiği seviyeye, bilirubine maruz kalma zamanına, sinir sisteminin bilirubin duyarlılığındaki değişkenliğe, gelişen apoptosis ve nekroz sayısına, hasarlanmayan nöronların işlevselliğine, stres faktörlerine duyarlılığına bağlıdır (6).

BIND; görme, işitme, yürüyüş, konuşma, dil, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk şeklinde ortaya çıkabilen nörolojik bulgular ve sekellerden oluşan bir klinik tablodur (79,80,81,82,83). BIND hiperbilirubinemili bebeklerin nörolojik muayenesini objektif olarak tanımlayabilmek için geliştirilmiş yenidoğanların bilinç durumuna, kas tonusuna ve ağlama paternine göre puanlandırıldığı bir skorlamadır (Tablo 3)(5,84).

Akut bilirubin ensefalopatisi (ABE) terimi; AAP tarafından doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin artışına bağlı olarak oluşan bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini tanımlar (4). Hiperbilirubineminin uzun süre yüksek değerlerde devam ettiği durumlarda ABE tipik olarak üç faz şeklinde ilerler (85). ABE'nin erken fazında klinik belirtiler siliktir ve bebek uykuya

mevhillidir ancak uyandırılabilir ve uyarıldığında hafif ile orta derecede hipotonisite ve tiz bir ağlama vardır. Bu aşamada ABE tanısını kesin olarak koymak zordur (86). Orta faz hiperbilirubineminin ilerlemesi veya bilirubinin yüksekliğinin devam etmesi ile gelişir. Bebeğin beslenmesinde azalma, belirgin uykuya meyil, tiz sesli ağlama mevcuttur. Bebekte hafif-orta derecede hipertonisite, uyarıcı ile retrokollis ve opistotonus pozisyonu mevcuttur. Bu aşamada hiperbilirubinemide düşüş kalıcı BIND'ı önleyebilir. İleri fazda ise apne, beslenememe, ateş, nöbet, koma, belirgin hipertonisite, ellerde ve ayaklarda bisiklete binme hareketi veya seğirme ile kalıcı retrokollis ve opistotonus görülebilir. Durdurulamayan ağlama veya zayıf ağlama olabilir. Bu fazda ölüm, solunum yetmezliği veya inatçı nöbetlerden kaynaklanmaktadır (5,84).

Kronik bilirubin ensefalopatisi; genellikle doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde gelişen bilirubin toksisitesinin kronik, kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir (85). AAP tarafından kernikterus teriminin bilirubin toksisitesinin kalıcı klinik bulgularını tanımlamak için kullanılması önerilmektedir (4). Ancak kernikterus terimi aslında beyindeki nukleuslarda bilirubinin toksik etkisini gösteren nöropatolojik bir tanıdır. Kernikterus, beyinde özellikle globus pallidus ve subtalamik çekirdek başta olmak üzere bazal gangliyonları; beyin sapındaki okülomotor, vestibüler, işitsel çekirdekleri; hipokampus ve serebellar çekirdekleri etkilemektedir (6). Klinik bulgular beyinde etkilenen bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Kronik bilirubin ensefalopatisi bir klinik tetraddır. Bu tetradı ekstrapiramidal bozukluklar, bakış kısıtlılığı, işitme anormallikleri ve diş hipoplazisi oluşturmaktadır (87). Örneğin; bazal gangliyonların etkilendiği durumlarda distoni ve atetoz gibi hareket bozuklukları, vestibüler çekirdekler etkilendiğinde sağırılık ve işitsel nöropati, okülomotor çekirdek etkilendiğinde şaşılık ve bakış kısıtlılığı görülmektedir.

Tablo 3: BIND Skorlaması

KLİNİK	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN
Bilinç Durumu	Uyuklama, emmede zayıflık	Letarji, irritabilite	Semikoma konvulziyon
Kas Tonusu	Hafif azalmış	Hiper/hipotoni, hafif kemer pozisyonu	Belirgin azalma/artma, opistotonus, bisiklet hareketi
Ağlama	Yüksek sesli	Tiz sesli/ seyrek ağlama	Durdurulamayan/ sadece uyararla ağlama
Toplam BIND Skoru	1-3 Puan: Minimal ensefalopati belirtileri 4-6 Puan: Progresif fakat reversibl ensefalopati belirtileri 7-9 Puan: İleri, çoğunlukla irreversibl ensefalopati		

II.5 YENİDOĞAN SARILIĞININ ÖNLENMESİ, TANISAL YAKLAŞIMI

AAP'nın 2004 yılında yayınladığı kılavuzda sarılığın önlenmesinde ilk basamağın yaşamın ilk günlerinde miad ve miada yakın doğan bebeklerde 8-12 kez beslenmenin sağlanması olduğunu belirtilmiştir. (4).

Tüm yenidoğanların hastaneden taburculuk öncesi sarılık düzeyinin ve ilerlemesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bilirubin yükselmesi açısından risk altında olan ve tedavi alması gereken bebeklerin taburculuk öncesi belirlenmesi şiddetli hiperbilirubineminin sebep olacağı mortalite ve morbiditeyi önlemektir. Yenidoğanlar doğru şekilde izleme alındığında ve tedavi edildiğinde, hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörlerine sahip olsalar bile bilirubin neden olduğu toksik etkilerden korunacaktır (Tablo 2).

Bilirubin düzeyinin gözle değerlendirilmesi hiperbilirubinemi gelişme riski açısından güvenilir olmadığı için taburculuk öncesi bilirubin düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir (88,89). Bilirubin düzeyi saate göre belirlenmiş bilirubin nomogramında değerlendirilir. Nomogramda bilirubin persantili <40 persantil olanlar düşük risk bölgesi, 40-75 persantil arasında olanlar alt orta risk bölgesi, 76-95 olanlar üst orta risk bölgesi ve >95 persantil yüksek risk

bölgesi olarak adlandırılır (Şekil 5). Yüksek risk bölgesinde olan bebeklerin ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından dikkatli takip edilmesi gerekmektedir (90).

Bilirubin düzeyini belirlemede altın standart TB düzeyinin ölçülmesidir. Bilirubin düzeyi ölçümü serumda veya transkutanöz olarak yapılabilir. Transkutan bilirubin (TcB) cihazları cilt yüzeyinden çoklu dalga boyu spektral yansıtma kullanarak bilirubin düzeyini ölçer. TcB ölçümünün gelişmesiyle birlikte bilirubin düzeyini belirlemek için yapılacak olan invaziv girişim oranı azalmıştır. Fototerapi almış veya almakta olan bebeklerde, cilt pigmentasyonu farklılığında, bilirubin düzeyinin 15 mg/dL üzerine çıktığı durumlarda TcB ölçümünün doğruluğu azalır (91,92,93,94). Ancak ölçülmüş TcB düzeyi bilirubin nomogramında 75 persantilin üzerinde olduğunda, fototerapi sınırının %70'ine yaklaştığında ve bilirubin düzeyi ≥ 13 mg/dL olan bebeklerde TcB ölçümünün serum TB ile doğrulanması gerekmektedir (95,96).

Bhutani ve arkadaşları yaşamlarının ilk 72 saati içinde olan yenidoğanlar için TB düzeyi risk bölgesine göre tedavi ve izlem planı oluşturmuşlardır. Bu izlem planına göre tedavi başlanma zamanı ve alınacak ek tetkikleri belirlemişlerdir (Tablo 4). Bhutani ve arkadaşlarına göre hiperbilirubinemili bebek izleminde ek tetkiklerin istenmesi genellikle nomogramda yüksek risk veya orta yüksek risk bölgesinde bilirubin düzeyine sahip bebeklerde önerilmelidir (90).

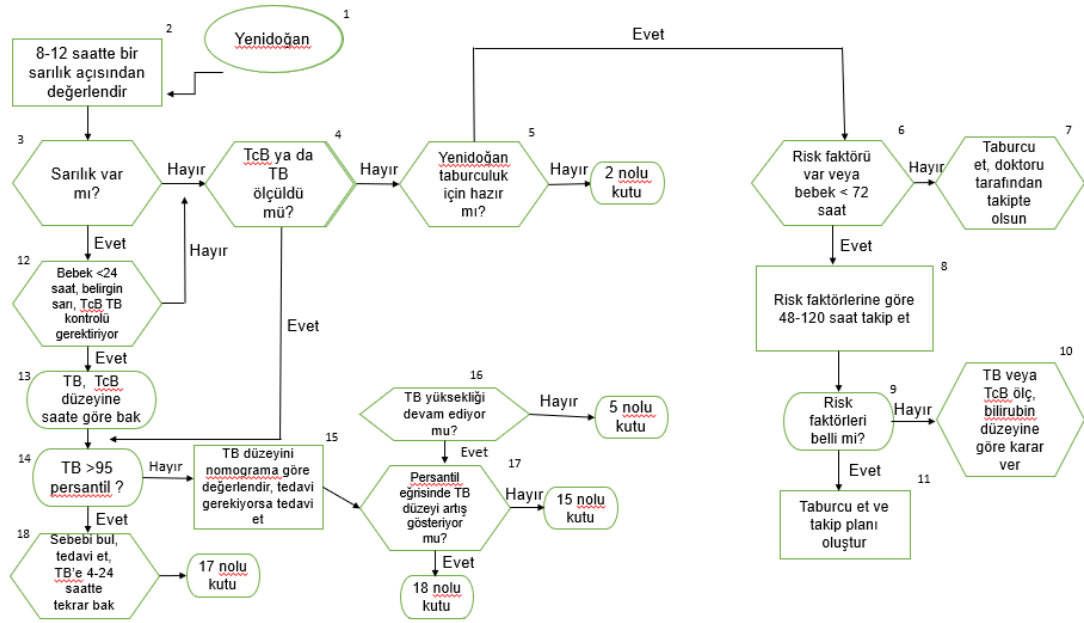
Tablo 4: İlk 72 Saatte Taburcu Olan Yenidoğanlarda İzlem Planı

TB: Nomogramda > 95 persantil	Hemolizi araştır, tedavi planla
TB: Nomogramda 94-75 persantil	Hemolizi araştır ve 8-24 saat içinde TB izlemine çağır
TB: Nomogramda 74-40 persantil	48 saat içinde TB izlemine çağır
TB: Nomogramda <40 persantil	48 saat içinde kontrole çağır, gerekliyse TB düzeyi gör

AAP 2004 yılında yayınladığı kılavuzda laboratuvar incelemesi yapılması gereken, hiperbilirubinemisi olan miad ve miada yakın doğan yenidoğanlara yönelik tetkik ve bu bebeklerin takip edilmesine yönelik önerilerini belirtmiştir (Tablo 5, Şekil 6) (4)

Tablo 5: Hiperbilirubinemisi Olan Yenidoğanlarda Tetkik Önerileri (4)

ENDİKASYON	TETKİKLER
Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması	TcB ve/veya TB ölçümü
Yaşa göre yüksek bilirubin değerleri	TcB ve/veya TB ölçümü
Öykü ve fizik muayene ile açıklanamayan TB yükselişi veya fototerapi alma	Kan grubu, direk coombs testi, tam kan sayımı, periferik yayma, DB ölçümü, retikülosit sayımı, G6PD testi ve yapılabiliyorsa ETCO yapılmalı. TB ölçümlerini bebeğin yaşına göre 4-24 saat aralıklarla tekrarlanmalı
TB değerlerinin kan değişim düzeylerine yükselmesi veya fototerapiye yanıt olmaması durumu	Retikülosit sayımı, G6PD, albumin, ve Yapılabiliyorsa ETCO ölçümü yapılmalı
Direk bilirubin yüksekliği	Tam idrar tetkiki, idrar kültürü, eğer öykü ve fizik muayene destekliyse sepsis yönünden değerlendirilmeli
Term bebekte 2 haftadan, preterm bebeklerde 3 haftadan uzun süren sarılık varlığında veya yenidoğanda bilinen hastalık varlığında	TB, DB ölçümü, DB yüksekliğinde kolestaz nedenler yönünden araştırılmalı. Tiroid fonksiyon bozukluğu ve galaktozemi bulguları açısından bebek değerlendirilmeli.



Şekil 6: Amerikan Pediatri Akademisi Tarafından Önerilen Bilirubin Takip Şeması

II.6 YENİDOĞAN SARILIĞINDA TEDAVİ

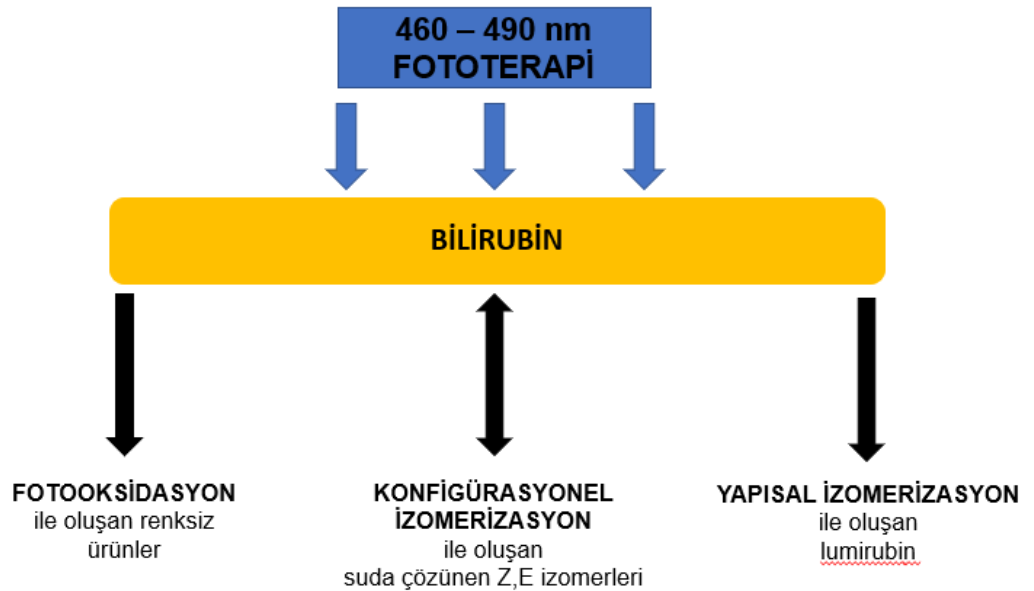
Hiperbilirubineminin zamanında ve doğru şekilde tedavi edilmesi, oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Hiperbilirubinemi fototerapi, kan değişimi ve farmakolojik ajanlar yoluyla üç şekilde tedavi edilebilmektedir. Ancak günümüzde hangi tedavi şeklinin seçileceği konusu tartışmalıdır (97).

II.6.1 Fototerapi

Işığın sarılıklı bebekler üzerine etkisi ilk olarak 1956 yılında İngiltere’de Miss J. Ward tarafından farkedilmiştir. Miss J. Ward vücudun güneş ışığı alan kısımlarında sarılığın azaldığını gözlemlemiştir (98). Işığın bilirubin üzerindeki etkisinden bahseden ilk yayın ise 1958 yılında Cremer ve arkadaşları

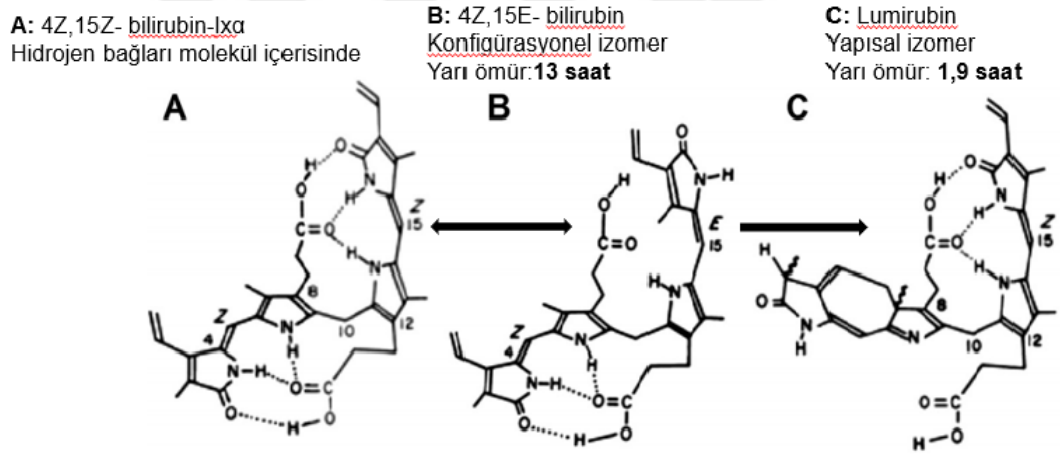
tarafından yapılmıştır (99). Fototerapi; 60 yıldan fazla bir süredir TB düzeyinde düşüş sağlamak için kullanılmaktadır (100).

Bilirubin yapısı gereği ışığı absorbe eden bir moleküldür ve ışığa maruz kaldığında foton absorbe eder. Işığa maruz kalan bilirubin molekülünde fotooksidasyon ve izomerizasyon olmak üzere iki reaksiyon meydana gelir (Şekil 7). Foton emilimi sonrasında elektriksel yapısı değişen bilirubinin yapısındaki çift bağlar zayıflar. Böylelikle molekülün yapısında dönüş meydana gelir ve izomerizasyon oluşur. Gerçekleşen fotooksidasyon sonucu oluşan oksidasyon ürünleri idrarla atılabilir ancak fotooksidasyonun hızı izomerizasyon hızından 100 ile 1000 kat arası daha yavaştır (101). Yavaş gerçekleşen fotooksidasyon reaksiyonu fototerapinin hızlı bilirubin düşürme etkisini açıklamada yetersiz kalmaktadır (102,103,104,105). Yapılan çalışmalarda izomerizasyonun bilirubin düzeyini düşürmeye olan etkisinin fotooksidasyondan daha fazla olduğu gösterilmiştir (103).



Şekil 7: Fototerapinin Bilirubin Üzerine Etkisi

Bilirubinün konfigürasyonel (4Z, 15E- ve 4E, 15Z bilirubinler) ve yapısal (Z- ve E-lumirubinler) olmak üzere iki fotoizomeri bulunmaktadır (106). Vücutta baskın olarak bulunan ve hem katabolizmasının sonucunda oluşan bilirubin IX α (4Z, 15Z)'ya göre daha polar olan bu izomerler konjugasyon kapasitesinin yetersiz olduğu yenidoğan döneminde konjugasyona ihtiyaç duymadan suda çözünebilir, idrar ve safrayla atılabilir (104,105). Tersinir bir reaksiyon olan konfigürasyonel izomer oluşumu yapısal izomer oluşumuna göre çok daha hızlıdır. Konfigürasyonel izomer oluşumunun yarı ömrü 13 saat iken, yapısal izomer olan lumirubinün yarı ömrü 1,9 saattir (101). Lumirubin gibi yapısal izomerlerin atılımı ise daha hızlı olduğu için fototerapi etkinliği lumirubin yapımıyla ilişkilendirilebilir (103). Bilirubinün molekülünün izomerleri Şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8: Bilirubin Molekülünün İzomerleri

460 – 490 nm arasındaki dalga boylarında mavi- yeşil ışığın unkonjuge bilirubin tarafından en iyi absorbe olduğu olduğu bilinmektedir (107). Irradiyans ise, 1 cm²' lik alana düşen foton sayısıdır ve $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ birimiyle ifade edilir. Spektral irradiyans ise $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ birimiyle ifade edilen birim alana düşen ışığın dalga boyudur. Fototerapi verebilmek için spektral irradiyansın en az 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olması gerekmektedir (4). Verilebilir spektral irradiyans; ışık kaynağına, bu kaynağın tasarımına, hasta ile arasında olan mesafeye bağlıdır ve verilen tedavinin etkinliğini belirler (108). Spektral irradiyans, hasta ve

kaynak arasındaki mesafeyle ters orantılıdır. Yapılan bazı çalışmalarda 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'ye kadar olan spektral irradiyans artışının bilirubine olan etkisinin doğru orantılı olarak arttığı ancak bu değerden sonra olan artışların bilirubine etkisinin sabit olduğu bulunmuştur ancak bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (109).

Fototerapinin etkinliği ile vücut yüzey alanı arasındaki ilişki çok kuvvetlidir. Fototerapinin uygulandığı vücut yüzey alanı ne kadar fazlaysa bilirubin düşüşü o kadar fazla olmaktadır (110). Crigler-Najjar hastaları gibi cilt kalınlığının arttığı hastalarda ve cilt pigmentasyonunun fazla olduğu hastalarda fototerapi etkinliğinin düştüğü bilinmektedir (110,112). Ayrıca, başlangıçtaki TB düzeyi ne kadar yüksekse fototerapi etkinliğinin o kadar fazla olduğu bilinmektedir (106,110). Fototerapinin sürekli veya aralıklı verilmesi konusunda henüz net bir karara varılamamış olmasına rağmen uzaklaştırılan bilirubin yerine yeni bilirubin oluşumu için gereken süre göz önüne alındığında bir saatten fazla fototerapiye ara vermenin fototerapinin verimliliğini azaltacağı düşünülmektedir (4). Fototerapi başladıktan en az iki saat sonra bilirubin düzeyine değerlendirilmelidir. Etkin fototerapi alan hastalarda 4-6 saat içinde en az 2-3 mg/dL düşüş, fototerapi başladıktan sonraki 24 saat içinde ise başlangıç TB düzeyine göre %25-40 arasında düşüş beklenmektedir (113,114,115).

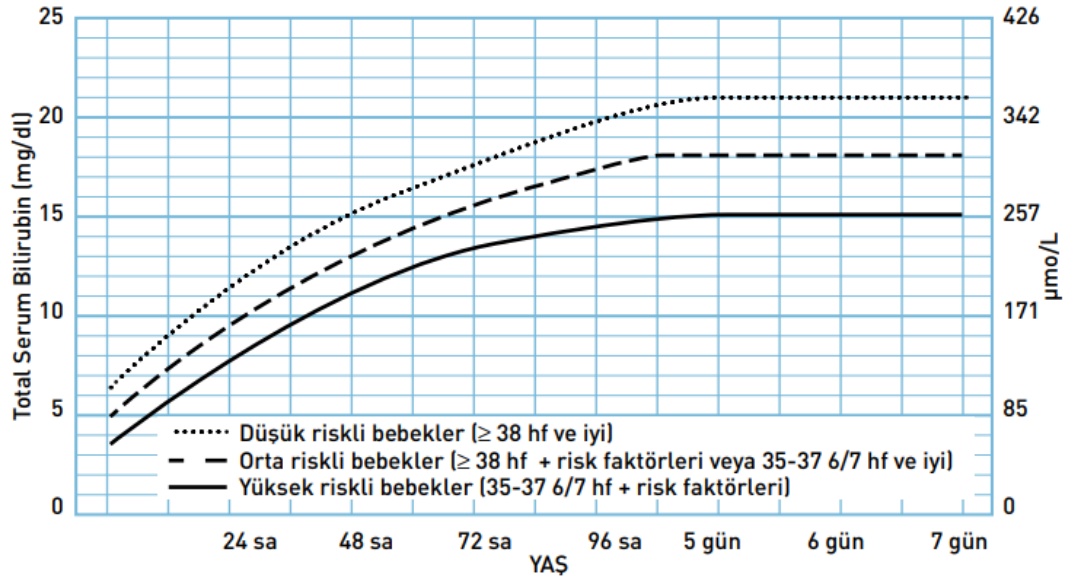
Özetle fototerapinin etkinliği ile ilişkili faktörler; ışığın dalga boyu, ışığın irradiyans miktarı, ışık kaynağıyla hasta arasındaki mesafe, ışınlanan vücut yüzey alanı, kullanılan ışık kaynağının türü, fototerapi süresi, tedavi başlangıcındaki total bilirubin düzeyi, bebekteki cilt kalınlığı ve pigmentasyondur.

AAP'nin yayınladığı rehberde göre yoğun fototerapi; mavi ışığın kullanıldığı (430-490 nm bandında), 30 W / cm^2/nm veya daha yüksek spektral irradiyansa sahip olan ve mümkün olan en geniş vücut yüzey alanına fototerapi uygulanması olarak tanımlanmaktadır (108).

Günümüzde fototerapi vermek için birçok farklı kaynak kullanılmaktadır. Bu kaynaklar; konvansiyonel fototerapi lambaları (florasan lambalar, halojen lambalardan oluşur), fiberoptik sistemler ve LED fototerapidir.

Uzun süredir kullanılan bir tedavi şekli olmakla birlikte fototerapinin bazı yan etkileri mevcuttur. Bunlar; göz bandı kullanılmadığı durumlarda mavi ışığın retinada yarattığı hasar, artan insensibl su kaybına bağlı dehidratasyon, fototerapinin etkisiyle artan enterohepatik dolaşıma bağlı ishal, fotosensitizasyon nedeniyle deri mast hücrelerinden salınan mast hücrelerine bağlı geçici deri döküntüsü, eritrosit membran hasarına bağlı hemoliz, vücut ısısında artıştır (4,106,116). Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda fototerapinin DNA kromozom kırıklarına, oksidatif hasara neden olabileceği gösterilmiştir (116). Fototerapinin konjenital eritropoetik porfirili bebeklerde kullanılması cilt lezyonlarına, hemoliz ve ölüme neden olabildiğinden kontrendikedir (4).

Bugüne kadar yapılmış patolojik bilirubin düzeyini ve tedavi edilmesi gereken bilirubin düzeyinin araştırıldığı çalışmalar doğrultusunda, AAP $35 \leq$ GH'da doğmuş hiperbilirubinemi yeni doğanlar için fototerapi tedavisine yönelik bir nanogram oluşturmuştur (Şekil 9). Bu tabloda; $38 \leq$ GH'na sahip risk faktörü olmayan bebeklerin düşük risk çizgisinde, $38 \leq$ GH'na sahip risk faktörü olan veya $35-37+6$ GH'na sahip risk faktörü olmayan bebeklerin orta risk çizgisinde, $35-37+6$ GH'na sahip risk faktörü olan bebeklerin ise yüksek risk çizgisinde değerlendirilmesi önerilmiştir. Risk faktörleri; izoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albümin <3 mg/dL oluşu olarak belirlenmiştir. Ait olduğu risk çizgisinin üzerinde TB düzeyi içeren bebeklere fototerapi başlanması önerilmiştir. Fototerapinin ne zaman sonlandırılacağı konusunda ise ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bebeğin yaşına ve sarılığın nedenine göre değişkenlik göstermektedir (4). Fototerapi kesilmesinden sonra mutlaka rebound bilirubin yükselmesi olup olmadığı kontrol edilmelidir.



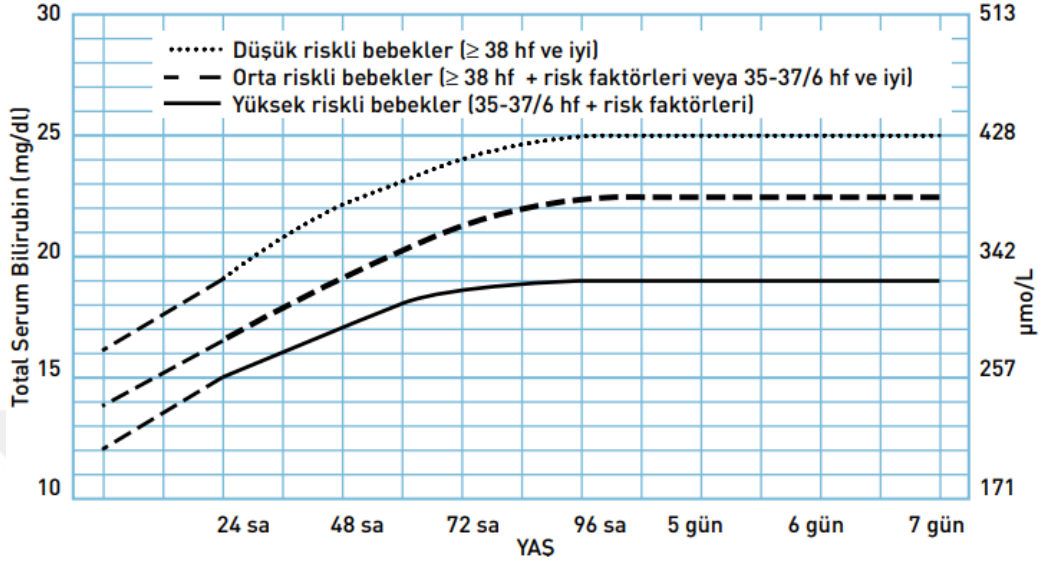
Şekil 9: Amerikan Pediatri Akademisi Tarafından Önerilen GH ≥ 35 Olan Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Fototerapi Nomogramı

II.6.2 Kan Değişimi

Rh uygunsuzluğu nedeniyle meydana gelen hiperbilirubinemiye kontrol etmek ve kernikterustan korunmak için uygulanmış tedavi yöntemi olan kan değişimi ilk kez 1951 yılında Diamond ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (117). Kan değişiminde amaç kernikterusun engellenmesidir ancak maternal antikorlar dolaşımdan uzaklaştırılır, hemolizin yol açtığı anemi düzeltilir, üzerine antikor bağlı eritrositler ve diğer toksik maddeler de dolaşımdan temizlenir (118).

AAP tarafından GH ≥ 35 hafta olan yenidoğanlar için bebeğin saat cinsinden yaşına ve bilirubin düzeyine dayanan kan değişimi nomogramı oluşturulmuştur (Şekil 10). Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda İVİG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşına ve belirlenmiş olan risk faktörlerine göre kendi risk grubuna ait eğriye ulaştığında kan değişimi uygulanır. Bebeklerin GH'na ve risk faktörlerine göre ait olduğu eğri

AAP tarafından oluşturulan $GH \geq 35$ olan hiperbilirubinemili yenidoğanlarda tedavi nomogramıyla aynıdır (4).



Şekil 10: Amerikan Pediatri Akademisi Tarafından Önerilen $GH \geq 35$ Olan Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Kan Değişimi Nomogramı

Kan değişimi umbilikal arter ve ven kateterleri aracılığı ile bebeğin kan hacminin yaklaşık iki katı kadar kan hacmi kullanılarak bir iki saat içinde tamamlanır. Kan değişimi sırasında bilirubin aynı zamanda damar dışı alanlardan da arındırılmaktadır (117).

Bebekte omfalit, omfalosel gibi kord malformasyonları, patent urakus, peritonit, nekrotizan enterokolit (NEK) varlığında ve bebeğin yaşının 1-2 haftayı geçmesi durumunda kateter takmak zor olacağı için kan değişimi yapılması önerilmemektedir. Kan değişiminin komplikasyonları arasında; apne, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, hipokalsemi, hipoglisemi, hiperglisemi, hiperkalemi, trombositopeni, nötropeni, koagulopati, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), metabolik asidoz, vasküler spazm, tromboz, emboli, beslenme intoleransı, iskemik hasar, NEK, omfalit, sepsis ve ölüm yer almaktadır. Kan değişimi yapılan sağlıklı yenidoğanların %1'inde ölüm görülürken bu oran ek hastalığı olan yenidoğanlarda %12'dir (119).

II.6.3 Farmakolojik Tedavi

Hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik tedavinin yeri çok kısıtlıdır. Farmakolojik tedavilerin etki mekanizmaları; bilirubin atılımının hızlandırılması (fenobarbital), bilirubin oluşumunun hemoksijenaz (kalay protoporfirin, mezoporfirin ve çinko protoporfirin, mezoporfirin) ve hemoliz inhibisyonu yoluyla engellenmesidir. Hemoliz inhibisyonu; intravenöz İVİG ve enterohepatik dolaşımın agar, aktif kömür, kolestramin ile engellenmesiyle olmaktadır (19).

Fenobarbital; mikrozomal enzim sistemini indükleyerek bilirubin konjugasyonunu ve atılımını artırır. Yaşamın ilk haftalarında anneye ve bebeğe uygun dozda verildiğinde TB düzeyini düşürür (120).

Metalloporfirinler (kalay protoporfirin, mezoporfirin ve çinko protoporfirin, mezoporfirin); hem molekülünün biliverdine dönüşmesindeki ilk aşamada görev alan hemoksijenaz enziminin ve hem metabolizmasının kompetitif inhibitörleridir (120).

İVİG; direkt coombs testisinin pozitif olduğu hemolitik hastalığı olan bebeklerde kullanılabilir. AAP yoğun fototerapi uygulanmasına rağmen TB düzeyinde yükselme gözlenen, TB düzeyi kan değişim sınırında veya sınırı 3 mg/dL'den daha yakın olan yenidoğanlara İVİG kullanılmasını önerilmiştir (4). İVİG tedavisi RES hücrelerinde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engeller, kullanımının kan değişimi gereksinimini anlamlı derecede azalttığını gösterilmiştir (121).

II.7 BİLİRUBİN, FOTOTERAPİ VE OKSİDATİF STRES

İnsan vücudunda oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında denge bulunmaktadır. Erişkinlerde oksidatif strese karşı verilen cevap yeterliken yenidoğan döneminde bu cevap yetersiz kalmaktadır (122). Oksidatif stres ile oluşan serbest oksijen radikalleri yenidoğan döneminde gelişen NEK,

bronkopulmoner displazi (BPD), prematür retinopatisi, hipoksik iskemik ensefalopati, persistan pulmoner hipertansiyon ve patolojik hiperbilirubinemi patogenezinde yer almaktadır (123). Antioksidan mekanizmalar ise oksidatif strese bağlı oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bu radikallere bağlı olarak oluşabilecek zararlı etkileri engellemektedir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), G6PD hücre içi enzimler önemli antioksidan mekanizmalardandır. Ancak yenidoğan döneminde bu antioksidan mekanizmalar tam olarak gelişmemiştir (124). Yenidoğan döneminde oksidan antioksidan mekanizmalar arasındaki ilişki yenidoğanları oksidatif strese daha duyarlı hale getirmektedir.

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde saptanan en sık hastalıklardan biridir (125,126). Unkonjuge bilirubin; superoksit anyonları, peroksit radikalleri gibi serbest oksijen radikallerini peroksidazlar (hidrojen peroksit, inorganik hidroperoksitazlar gibi) aracılığı ile indirgeyerek, ortamdaki uzaklaştırır, böylelikle fizyolojik konsantrasyonda unkonjuge bilirubin doğal antioksidan ve sitoprotektan gibi davranır (13,124,126,127).

Bilirubin düzeyinin artışıyla birlikte oluşan oksidatif hasardan sorumlu olan mekanizmalar; glutamat reseptörlerinin uyarılması, astrosit ve mikrogliyalardan proinflamatuvar sitokinlerin salınması, immatür nöronlarda glutatyon indirgenmesini bozulmasıdır (128,129,130,131). Yüksek seviyede unkonjuge bilirubine maruziyet; nöronal nitrik oksit (NO) sentaz ekspresyonuna bağlı NO üretimini, siklik guanozin 3', 5'-monofosfat ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırır (128,132). Üretilen bu reaktif oksijen radikalleri sitotoksositeye ve buna bağlı olarak gelişen hücre nekrozu ve apoptoza neden olur (128,133). Ancak unkonjuge bilirubinin oksidatif strese sebep olduğu kesin düzey belli değildir, geniş bir aralık göstermektedir. Yapılan çalışmalar TB düzeyi 12,5 mg/dL üzerine çıkmaya başladığı andan itibaren bilirubinin oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir (13).

Hiperbilirubinemi tedavisinde en sık kullanılan yöntem olan fototerapi genellikle güvenilir ve bebek tarafından iyi tolere edilebilir bir yöntemdir (134). Literatür tarandığında fototerapinin oksidan ve antioksidan mekanizmalar

üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda fototerapinin oksidan ve antioksidan mekanizmalar üzerinde iki yönlü etkisinin de bulunabileceği gösterilmiştir (135,136).

II.8 BİLİRUBİN, FOTOTERAPİ VE DNA HASARI

Reaktif oksijen radikalleri, vücutta metabolizma sırasında moleküler oksijenden meydana gelir ve yüksek konsantrasyonlara ulaşmadığı sürece metabolizmada fizyolojik sürecin bir parçasıdır (137). Endojen ve ekzojen birçok nedenle reaktif oksijen radikallerinde artış olması ve antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması sonucu oksidatif stres adı verilen bir dizi patolojik olay gerçekleşmektedir (138). Bilirubinin reaktif oksijen radikallerinin üretimi ile bu maddelerin ortadan kaldırılmasında görev alan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengede rol oynadığı söylenmiştir. Bilirubin artışına bağlı olarak bozulan denge ve buna bağlı olarak artmış reaktif oksijen radikalleri üretimi hücresel proteinlerde, karbonhidratlarda, lipitlerde ve DNA'da hasar yaratarak hücre hasarını ve ölümünü tetikler (139).

Reaktif oksijen radikallerinin DNA yapısında yaratmış olduğu hasar; baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, DNA-protein çapraz bağları aracılığıyla oluşur (140). Guanin bazı DNA yapısındaki en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olması nedeniyle reaktif oksijen radikallerinin öncelikli hedefidir (141). Bu sebeple 8-OHdG ölçümünün, oksidatif DNA hasarını göstermede kullanılabileceği düşünülmüştür (142). Bilirubin yüksekliğine bağlı olarak oluşan DNA hasarını 8-OHdG ölçümü ile gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13,140).

Fototerapi hiperbilirubineminin tedavisinde yaklaşık 50 yıldır kullanılmakta olup ciltte kızarıklık, sıvı kıvamlı yeşil dışkı, sıvı kaybı, oksidatif hasar, dehidratasyon gibi yan etkiler bildirilmesine rağmen tedavide güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (143). Bahsedilen bu yan etkilere ek olarak yapılan hayvan ve insan çalışmalarında fototerapinin ve fototerapide

kullanılan ışık kaynağının kromozomlar üzerine dolayısıyla DNA üzerine yan etkisinin olabileceği gösterilmiştir (14, 144,145,146).

Fototerapi ve ışığa duyarlılığı arttıran etken olan bilirubinin DNA üzerine olan zararlı etkisi uzun zamandır bilinmektedir (147). Fototerapinin periferall lenfositlerde DNA hasarını arttırdığını ve fototerapi yoğunluğuna göre DNA hasarı değişkenliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14, 147).

II.9 BİLİRUBİN, FOTOTERAPİ VE NÖROLOJİK HASAR

Sarılık yenidoğan döneminde genellikle kendiliğinden gerileyen bir durum olmakla birlikte bazı durumlarda ciddi yüksek düzeylere ulaşabilir (41). Unkonjuge bilirubin kan beyin bariyerini lipofilik yapısı nedeniyle geçebilmektedir ancak bilirubinin nörolojik hasarlanma yarattığı kesin bilirubin düzeyi belirsizdir (7).

Yapılan çalışmalarda unkojuge bilirubinin beyinde iki türlü etkiyi de gösterebileceği gösterilmiştir. Düşük konsantrasyonda unkojuge bilirubinin; sentezlenmiş olan NO'ı ortamdand uzaklaştırarak sitotoksisiteyi engellediği ve NO sentezini düzenleyerek NO ilişkili koruyucu sinyal yolağını düzenlediği gösterilmiştir. Aynı zamanda yine unkonjuge bilirubinin reaktif oksijen ve reaktif nitrojen radikalleri gibi sitotoksik radikalleri de ortamdand uzaklaştırarak nöroprotektif olduğu gösterilmiştir (148,149,150). Unkojuge bilirubin düzeyi yüksek konsantrasyona eriştiğinde nörotoksik etki görülür. Unkonjuge bilirubinin nörotoksiten sorumlu potansiyel mekanizmaları; hücrenin, mitokondrinin zar bütünlüğü bozulmasına bağlı gerçekleşen fagositik tanınma ve hücre ölümü, indüklenen myelin bazik protein kaybına bağlı myelin kılıf bütünlüğünün bozulması, unkonjuge bilirubin bakır sistemine bağlı ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin DNA hasarına neden olması, proinflatuar sitokin salınımının indüklenmesi, beyinde bulunan büyüme faktörlerinin inhibe olması ve caspas 3 aktivasyonuna bağlı apoptozis gerçeklemedir (151). Unkojuge bilirubinin nörotoksite etkisinden sorumlu kesin mekanizma henüz anlaşılamamıştır (152).

Santral sinir sistemi hasarlanması (travmatik beyin hasarı, hipoksik iskemik ensefalopati, serebral infarkt vb.) durumunda serumda ve BOS'ta bakılan bazı biyomarkerların artış gösterdiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15,16,17,152). Bu biyomarkerlardan bazıları NSE ve UCH-L1'dir. NSE; beyinde bulunan nöronların ve nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında bulunan bir gliotik enzim olan enolazın izoenzimidir. Daha önce yapılmış çalışmalarda nörolojik hasarın fazla olduğu durumlarda NSE'nin hasarın şiddeti ile orantılı olarak yükseldiği gösterilmiştir (152). UCH-L1 sağlıklı dokuda ekspresyonu sınırlı olan ve toplam nöronal proteinin %1-5ini oluşturan bir moleküldür. UCH-L1 nöronal gelişim için gerekli olmasa da aksonal bütünlüğün korunmasında çok önemlidir. UCH-L1 disfonksiyonunun nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (15). UCH-L1 molekülünün akut iskemik serebral hastalıklar ve travmatik beyin hasarının erken döneminde santral sinir sisteminin hasarlanmasını gösteren bir biyomarker olarak kullanılabileceği öngörülmektedir (17,152). Hipoksik iskemik ensefalopatili bebeklerin umbilikal kord kanındaki yüksek UCH-L1 düzeyinin serebral korteks hasarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (152).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Kasım 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında yürütüldü (Etik kurul karar no: 20.478.486/6/5). Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklendi. (Proje no:2020-093). Bu tarihler arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı'na başvuran 120 yenidoğan bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen her hastanın ailesinden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu aracılığıyla yazılı onay alındı.

Çalışmanın örneklem boyutu GPower 3.1 programında orta etki büyüklüğü kabul edilerek hata payı %5, güven aralığı %95, güç %80 kabul edilerek her iki gruptan 40'ar hasta toplamda 80 hasta olacak şekilde oluşturuldu. Olası kayıp ve hatalar olabileceği göz önünde bulundurularak her iki gruptaki hasta sayısı 60 olacak şekilde arttırıldı ve çalışmaya katılacak toplam hasta sayısı 120 hasta olarak belirlendi.

III.1 ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya kontrol grubu olarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'ne kontrol amacıyla başvuran patolojik hiperbilirubinemi kriterlerini göstermeyen tiroid fonksiyon testi, kilo kaybı ve bilirubin kontrolü için kan alınmış olan sağlıklı 60 term yenidoğan (son adet tarihine göre GH≥38 hafta) bebek dahil edildi. Yaşamının ilk 24 saati içinde ve 7. gününden büyük, TB≥ 12,5 mg/dL (oksidatif stresin bu düzeyden sonra başladığını gösteren çalışmalar mevcut), prematür doğum öyküsü, travmatik doğum öyküsü, entübasyon öyküsü, inotrop desteği gerektiren sepsis varlığı, intrakranial enfeksiyon şüphesi, genetik ve metabolik hastalık varlığı,

intrakranial kanama bulgusu, başvuru öncesinde konvülziyon varlığı, hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü, konjenital ve kromozomal anomalisi, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), intrauterin enfeksiyonu, direk bilirubinemisi (TB düzeyinin %20'sinden fazla DB düzeyine sahip hastalar) olan, ve aile onamı alınmayan bebekler kontrol grubundan dışlandı.

Çalışmaya hasta grubu olarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hafsa Sultan Hastanesi'ne hiperbilirubinemi nedeniyle başvuran ve patolojik hiperbilirubinemi kriterlerini karşılayan fototerapi alması gereken 60 term yenidoğan (son adet tarihine göre GH≥38 hafta) bebek dahil edildi. Yaşamının 10. gününden büyük, prematür doğum öyküsü, travmatik doğum öyküsü, entübasyon öyküsü, inotrop desteği gerektiren sepsis varlığı, intrakranial enfeksiyon şüphesi, genetik ve metabolik hastalık varlığı, intrakranial kanama bulgusu, başvuru öncesinde konvülziyon varlığı, hipoksik iskemik ensefalopati öyküsü, konjenital ve kromozomal anomalisi, İUBK, intrauterin enfeksiyonu, direk bilirubinemisi (TB düzeyinin %20'sinden fazla DB düzeyine sahip hastalar) olan ve aile onamı alınmayan bebekler hasta grubundan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki yenidoğan bebeklerin olgu rapor formuna; cinsiyet, son adet tarihine göre GH, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, beslenmesi, İUBK varlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skoru, fetal distres ve resüstasyon ihtiyacı, anne yaşı, annede hastalık varlığı ve hastalık varsa hastalığın adı, annenin düzenli gebelik takibinin olup olmadığı, annenin gebelik sayısı, kardeşte sarılık öyküsü, kardeşte fototerapi öyküsü, kardeşte kan değişimi öyküsü, bebeğin kan alındığındaki yaşı saat cinsinden, başvurusundaki nörolojik muayenesi, tam kan sayımı, AST, ALT, üre, kreatinin, TB, DB, İB, albümin, albümin bilirubin oranı, ürik asit, LDH, kalsiyum, potasyum, fosfor, TOS, TAS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 değerleri ile yapılmış olan işitme testi sonucu kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki yenidoğan bebeklerin olgu rapor formuna ise; cinsiyet, son adet tarihine göre GH, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, beslenmesi, İUBK varlığı, 1. ve 5.

dakika Apgar skoru, fetal distres ve resüstasyon ihtiyacı, anne yaşı, annede hastalık varlığı ve hastalık varsa hastalığın adı, annenin düzenli gebelik takibinin olup olmadığı, annenin gebelik sayısı, kardeşte sarılık öyküsü, kardeşte fototerapi öyküsü, kardeşte kan değişimi öyküsü, bebeğin kan alındığındaki yaşı saat cinsinden, başvurusundaki nörolojik muayenesi, başvurusundaki BIND skoru kaydedildi. Fototerapiye başlanmadan önceki tam kan sayımı, kan gazı, AST, ALT, üre, kreatinin, TB, DB, İB, albümin, albümin bilirubin oranı, ürik asit, LDH, kalsiyum, potasyum, fosfor, TOS, TAS, 8-OH DG, NSE, UCH-L1 değerleri ile yapıldıysa işitme testi sonucu kaydedildi. Hastaların almış olduğu fototerapi yoğunluğu (tekli veya yoğun), fototerapi süresi, varsa İVİG tedavisi ve hastaya kan değişimi yapılıp yapılmadığı not edildi. Fototerapi tamamlandıktan sonraki 24. saatte kontrol amacıyla alınan kanlarından tam kan sayımı, kan gazı, AST, ALT, üre, kreatinin, TB, DB, İB, albümin, albümin bilirubin oranı, ürik asit, LDH, kalsiyum, potasyum, fosfor, TOS, TAS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 düzeyleri ve hastaların fototerapi sonrası nörolojik muayeneleri ile BIND skorları kaydedildi. Patolojik hiperbilirubinemi etiyolojisini aydınlatmaya yönelik olarak hastalardan fototerapi öncesi ve sonrasında retikülosit, periferik yayma, kan grubu, direkt coombs, subgrup, G6PD düzeyi, tiroid fonksiyon testi çalışıldı. Hastalara tedavileri tamamlandıktan sonra transfontanel ultrasonografi, tüm abdomen ultrasonografi ve işitme testi yapıldı. Kan değişim sınırında hiperbilirubinemi, anormal nörolojik muayene ve anormal BIND skoru varlığında bebeklerden kranial MR istendi. Hastaların hastanede yatış süreleri, hiperbilirubinemi ve hastanede yatış nedenleri olgu rapor formuna kaydedildi.

Kontrol ve hasta grubuna ek girişim yapılmamış olup TOS, TAS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 düzeyleri olguların yapılmış olan tetkikleri için alınan kan örneklerinden çalışıldı.

III.2 FOTOTERAPI, KAN DEĞİŞİMİ VE İVİG

Fototerapi alması gereken patolojik hiperbilirubinemi değerini belirlemek için AAP'nin önerdiği $GH \geq 35$ olan hiperbilirubinemili yenidoğan bebekler için

fototerapi sınırlarını gösteren nomogram kullanıldı (Şekil 9). Bu nomograma göre; $38 \leq GH$ 'na sahip risk faktörü olmayan bebekler düşük risk çizgisinde, $38 \leq GH$ 'na sahip risk faktörü olan bebekler ise orta risk çizgisinde değerlendirildi. Risk faktörleri AAP tarafından önerildiği şekilde izoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albümin <3 mg/dL oluşu olarak kabul edildi. Ait olduğu risk çizgisinin üzerinde TB düzeyi içeren bebeklere fototerapi başlandı (4).

Kan değişimi uygulanması gereken bebekleri belirlemek için AAP tarafından oluşturulan $GH \geq 35$ olan yenidoğanlar için bebeğin saat cinsinden yaşına ve bilirubin düzeyine dayanan kan değişimi nomogramı kullanıldı (Şekil 10). Bu nomograma göre; $38 \leq GH$ 'na sahip risk faktörü olmayan bebekler düşük risk çizgisinde, $38 \leq GH$ 'na sahip risk faktörü olan bebekler ise orta risk çizgisinde değerlendirildi. Risk faktörleri AAP tarafından önerildiği şekilde izoimmün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısı instabilitesi, sepsis, asidoz, albümin <3 mg/dL oluşu olarak kabul edildi. Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda İVİG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşına ve belirlenmiş olan risk faktörlerine göre kendi risk grubuna ait eğriye ulaştığında kan değişimi uygulandı (4).

İVİG tedavisi direkt coombs testi pozitif izoimmün hemolitik hastalığı olan, TB düzeyi kan değişim sınırında veya sınıra 3 mg/dL'den daha yakın olan yenidoğanlara 1 g/kg olacak şekilde 2 saatte verildi (154).

Hastaların alacağı fototerapinin yoğunluğuna Türk Neonatoloji Derneği'nin önerileri doğrultusunda karar verildi. Derneğin önerileri doğrultusunda TB düzeyi fototerapi sınırının üzerinde ancak kan değişim sınırına 3 mg/dL'den uzak olan hastalara tekli fototerapi başlandı (154). TB düzeyinin kan değişim sınırında olduğu veya sınıra 3 mg/dL'den daha yakın olan hastalara yoğun fototerapi başlandı. Kaynaklar 90 derece açı ile küvöz dışından yerleştirilerek bebek ile kaynak arasında yaklaşık 40 cm mesafe sağlandı. Fototerapi için Blue Angel (Ertunç Özcan, Ankara) cihazı kullanıldı, tekli fototerapi için cihazın birinci seviyesi küvözün üstünden olacak şekilde yerleştirildi. Yoğun fototerapi için; dört aynı fototerapi cihazlarının birinci

seviyesi bebeğin tüm vücut yüzey alanına ulaşabilecek şekilde küvözün üstü, önü ve yanları olacak şekilde 4 yönden verildi.

Fototerapi verilen bebeklerin gözleri fototerapi göz bandı ile fototerapi verildiği sırada korundu. Hastalara bezleri hariç çıplak olarak fototerapi verildi. Hastaların bezi mümkün olduğunca küçük bağlandı. Beslenme, temizlenme, kan alma durumları haricinde fototerapiye ara verilmedi. Bebeklerin fototerapi aldığı toplam süre hesaplandı. Fototerapi sonlandırma kararı TB düzeyi fototerapi başlama sınırının 2-3 mg/dL altına düştüğünde verildi.

III.3 LABORATUVAR ANALİZİ

Olguların başvurusu sırasındaki ve fototerapi sonrasındaki bilirubin değerinin saptanması için alınan kan örnekleri antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alınıp Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldıktan sonra çalışılmış olan tüp alınıp 15 dakika 3000 devirde santrifüj edilerek serum örneği 8-OHdG, UCH-L1, NSE, TOS, TAS düzeyleri analiz edilene kadar MCBÜ Hafta Sultan Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında -80 derecede saklandı. Ayrılan serum örnekleri; Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafından çalışıldı.

Serum bilirubin ve serum elektrolit ölçümü orijinal reaktifler ile enzimatik yöntemlerle analizörde (Beckman Coulter Au5800 Miami, Florida, ABD) gerçekleştirildi. Tam kan sayımları için EDTA içeren tam kan örnekleri kullanıldı. Tam kan sayımı BC-6800 (Mindray, Çin) marka hematoloji analizörü ile gerçekleştirildi. Kan gazı ölçümleri ise Lityum Heparin içeren enjektörlere alınan kan örneklerinden kan gazı analizöründe (RapidLab 1265, Siemens, Almanya) analiz edildi.

Çalışmada oksidan ve antioksidan düzeyleri ölçmek için; güvenilir, hassas, ucuz, TOS ve TAS seçildi. DNA hasarını göstermek için; reaktif oksijen radikalleri varlığında en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan guanin bazının etkilenmesi sonucu oluşan 8-OHdG düzeyine bakıldı (139). Nörolojik

hasar göstergesi olarak ise daha önce travmatik beyin hasarını ve hipoksik iskemik ensefalopatideki beyin hasarını göstermek için kullanılan UCH-L1 ve NSE kullanıldı (17,152).

Serum TAS ve TOS (Rel Assay Diagnostics Gaziantep, Türkiye) ticari kit kullanılarak, Beckman Coulter Au5800 (Miami, Florida, ABD) biyokimya analizöründe çalışıldı.

Serum NSE, 8-OHdG ve UCH-L1 konsantrasyonları enzim linked immunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edildi. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılarak, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch, BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirildi.

Serum NSE düzeyleri; Human Enolase 2/Neuron-specific Enolase Immunoassay (R&D Systems, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 0,020 ng/mL'dir. Kit ölçüm aralığı 0,313-20 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision korelasyon katsayısı (CV) değerleri %1.4 -%2.8 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %3.9 - %6.6 aralığında hesaplandı. Kullandığımız Human Enolase 2/Neuron-specific Enolase Immunoassay Elisa kitinde, R&D Systems Quantakine Elisa Kit Controls marka Control Set 726 numaralı kontroller kullanıldı. 1. seviye kontrol aralığı 1,56-2,55ng/mL, 2.seviye kontrol aralığı 6,25-10,2ng/mL, 3. seviye kontrol aralığı 9,26-15,1ng/mL'dir.

Serum UCH-L1 düzeyleri Human UCH-L1 (Ubiquitin Carboxyl Terminal Hydrolase) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 46,88 pg/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 78,13-5000 pg/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %3,5 - %6,91 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %3,72 - %6,05 aralığında hesaplandı. Kullandığımız Human UCH-L1 ELİSA Kitinde, yine Elabscience marka Human UCH-L1 ELİSA Kit quality kontrol marka kontroller kullanıldı.

Pozitif kontrol aralığı 1691,65-2930,61 pg/mL, negatif kontrol aralığı $\leq 71,88$ pg/mLdir.

Serum 8-OHdG düzeyleri Human 8-OHdG (8-Hydroxydeoxyguanosine) ELİSA Kit (Elabscience, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edildi. Kit hassasiyeti 0,94 ng/mL'dir. Kitin ölçüm aralığı 1,56-100 ng/mL'dir. Kitin intra-assay precision CV değerleri %3,6 -%5,69 aralığında, inter-assay precision CV değerleri %3,9 - %5,95 aralığında hesaplandı. Kullandığımız Human 8-OHdG ELİSA Kitinde, yine Elabscience marka 8-OHdG ELİSA Kit quality kontrol marka kontroller kullanıldı. Pozitif kontrol aralığı 42,6-76,8 ng/mL, negatif kontrol aralığı $\leq 1,42$ ng/mLdir.

III.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 for Windows" programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna shapiro -wilk ya da kolmogorov -smirnov testi ile bakıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler ise medyan (min, max) olarak belirtildi.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik değişkenlerde gruplar arası analizler çapraz tablolar oluşturarak ki-kare testi ile yapıldı. Nümerik değişkenlerde iki grup karşılaştırması normal dağılım gösteren değişkenlerde t-testi, normal dağılıma uygun olmayan değişkenlerde ise mann whitney u testi ile yapıldı. Tekrarlayan gruplarda ise analiz normal dağılım gösterenlerde paired t test, normal dağılıma uygun olmayanlarda ise wilcoxon ile yapıldı.

UCH-L1'in prediktif değerini belirlemeye yönelik ROC analizi yapıldı. P <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya kontrol grubu olarak sağlıklı 60 term ve hasta grubu olarak indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi almış 60 term toplam 120 yenidoğan bebek dahil edildi. Ancak hasta grubundan 7 hastanın fototerapi öncesi (FÖ) ve 3 hastanın fototerapi sonrası (FS) alınan kan örneklerinin hemolizli olması nedeniyle hasta grubundan toplam 10 bebek çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya kontrol grubundan 60 yenidoğan, hasta grubundan ise 50 yenidoğan bebek olmak üzere toplam 110 bebek alındı ve demografik özellikleri Tablo 6'da gösterildi. Bebeklerin demografik özelliklerine bakıldığında 61'i (%55,5) kız, 49'u (%44,5) erkekti. 29 bebeğin (%26,4) NSVD, 81 bebeğin (%73,6) ise C/S ile doğduğu görüldü. Bebeklerin ortalama GH'sı $38,56 \pm 1,01$ (38-41) hafta, ortalama doğum ağırlığı $3328,95 \pm 393,45$ (2500-4410) g, ortalama doğum boyu $49 \pm 2,21$ (46-55,5) cm, ortalama baş çevresi $34,78 \pm 1,44$ (32-38) cm, ortalama yaşları saat cinsinden $69,29 \pm 56,36$ (6-240) saat olarak bulundu. Yenidoğanların 66'sı (%60) anne sütü, 8'i (%7,3) formula, 36'sı (%32,7) anne sütü ve formula ile besleniyordu.

Ortalama anne yaşı $30,46 \pm 5,68$ (18-43) idi. Annelerin hepsinin düzenli gebelik tabiki mevcuttu. Annelerin 24'ü (%21,8) primipar, 86'sı (%78,2) multipardı. Toplam 39 (%35,4) hastanın annesinde hastalık mevcuttu. Hastalığı olan annelerde en sık görülen hastalık hipotirodi olarak görüldü. 39 hastalığı olan annenin 11'inde (%28,2) hipotiroidi mevcuttu.

Bebeklerin 12'sinin (%10,9) kardeşinde sarılık öyküsü, 5'inin (%4,5) kardeşinde fototerapi öyküsü ve 1 bebeğin (%0,9) kardeşinde kan değişimi öyküsü mevcuttu. İşitme testinden kalan hasta yoktu.

Tablo 6: Çalışma Grubunu Oluşturan 110 Bebeğin Demografik Özellikleri

Cinsiyet (%)	
Kız	61 (%55,5)
Erkek	49 (%44,5)
Doğum Şekli (%)	
NSVD	29 (%26,4)
C/S	81 (%73,6)
Doğum Ağırlığı (g)	3328,95±393,45 (2500-4410)
Doğum Boy (cm)	49±2,21 (46-55,5)
Doğum Baş Çevresi (cm)	34,78±1,44 (32-38)
Gestasyonel Hafta (hafta)	38,56±1,01 (38-41)
Başvuru Yaşı (saat)	69,29±56,36 (6-240)
Anne Yaş (yıl)	30,46±5,68 (18-43)
Anne Doğum Sayısı	
Primipar	24 (%21,8)
Multipar	86 (%78,2)
Anne Hastalık	
Var	39 (%35,4)
Yok	71 (%65,6)
Beslenme (%)	
Anne Sütü	66 (%60)
Formula	8 (%7,3)
Anne Sütü + formula	36 (32,7)
Kardeş Sarılık Öyküsü (%)	
Kardeşte Sarılık	12 (%10,9)
Kardeşte Fototerapi	5 (%4,5)
Kardeşte Kan Değişimi	1 (%0,9)

Kontrol grubundaki 60 bebeğin demografik özellikleri incelendiğinde (Tablo 7); bebeklerin 36'si (%60) kız, 24'ü (%40) erkekti ve 20 bebek (%33,3) NSVD, 40 bebek (%66,7) C/S ile doğmuştu. Bebeklerin ortalama GH'sı 38,76±1,14 (38-41) hafta, ortalama doğum ağırlığı 3349,50±401,12 (2620-4410) g, ortalama doğum boyu 49,08±2,17 (46-55,5) cm, ortalama baş çevresi 34,90±1,50 (32-38) cm, hastaneye başvurduğundaki ortalama yaşları 58,90±43,15 (24-165) saat cinsinden saat olarak bulundu. Yenidoğanların 33'ü

(%55) anne sütü, 7'si (%11,6) formula ve 20'si (%33,4) anne sütü ve formula ile besleniyordu.

Kontrol grubunun ortalama anne yaşı $28,70 \pm 5,81$ (18-42) olarak bulundu. Annelerin 14 (%23,3)'ü primipar ve 46 (%76,7) 'sı anne multipardı. Kontrol grubundaki annelerin 18'inde (%30) hastalık mevcuttu. Kontrol grubundaki annelerde de en sık görülen hastalık 7 (%11,6) annede görülen hipotiroidiydi.

Kontrol grubunda yer alan 6 (%10) bebeğin kardeşinde sarılık öyküsü mevcuttu ve bu kardeşlerin 2'si (%33'ü) fototerapi almıştı. Kontrol grubunda kan değişimi olan kardeş öyküsü yoktu.

Hasta grubundaki 50 bebeğe bakıldığında kız ve erkek sayısı eşitti ve bu bebeklerin 9'u (%18) NSVD, 41'i (%82) C/S ile doğmuştu. Hasta grubunun ortalama GH'sı $38,32 \pm 0,79$ (38-41) hafta, ortalama doğum ağırlığı $3304,30 \pm 386,63$ (2500-4410) g, ortalama doğum boyu $48,91 \pm 2,27$ (46-53) cm, ortalama baş çevresi $34,63 \pm 1,36$ (32-38) cm, ortalama yaşları $81,76 \pm 67,33$ (6-240) saat cinsinden saat olarak bulundu (Tablo 7). Yenidoğanların 33'ü (%66) anne sütü, 1'i (%2) formula ve 16'sı (%32) anne sütü ve formula ile besleniyordu.

Hasta grubunun ortalama anne yaşı $32,58 \pm 4,77$ (23-43) olarak bulundu. 10 (%20) anne primipar ve 40 (%80) anne multipardı. Hasta grubundaki 21 (%42) annede hastalık mevcuttu. Hasta grubundaki annelerde en sık hastalık 6 (%12) annede görülen gestasyonel diyabetes mellitus olarak saptandı.

Hasta grubunda yer alan 6 (%12) bebeğin kardeşinde sarılık öyküsü mevcuttu ve bu kardeşlerin 3'ü (%50) fototerapi almıştı. Bir (%2) bebeğin kardeşinde ise kan değişimi öyküsü mevcuttu.

Kontrol ve hasta grubu karşılaştırıldığında cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, anne doğum sayısı, annede hastalık varlığı, bebeklerin beslenme şekilleri ve kardeşte sarılık öyküsü açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Başvurularındaki saat cinsinden yaş, anne yaşı kontrol grubunda daha düşük, GH ise hasta grubunda daha düşük

bulundu ve aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kontrol ve hasta grubundaki bebeklerin demografik özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7: Kontrol ve Hasta grubunun Demografik Özellikleri

	Kontrol Grubu (n=60)	Hasta Grubu (n=50)	P
Cinsiyet (%)			0,293
Kız	36 (%60)	25 (%50)	
Erkek	24 (%40)	25 (%50)	
Doğum Şekli (%)			0,069
NSVD	20 (%33,3)	9 (%18)	
C/S	40 (%66,7)	41 (%82)	
Doğum Ağırlığı (g)	3349,50±401,12 (2620-4410)	3304,30±386,63 (2500-4410)	0,551
Doğum Boy (cm)	49,08±2,17 (46-55,5)	48,91±2,27 (46-53)	0,684
Doğum Baş Çevresi (cm)	34,90±1,50 (32-38)	34,63±1,36 (32-38)	0,317
Gestasyonel Hafta (hafta)	38,76±1,14 (38-41)	38,32±0,79 (38-41)	0,018
Başvuru Yaşı (saat)	58,90±43,15 (24-165)	81,76±67,33 (6-240)	0,041
Anne Yaş (yıl)	28,70±5,81 (18-42)	32,58±4,77 (23-43)	<0,001
Anne Doğum Sayısı			0,673
Primipar	14 (%23,3)	10 (%20)	
Multipar	46 (%76,7)	40 (%80)	
Anne Hastalık			0,190
Var	18 (%30)	21 (%42)	
Yok	42 (%70)	29 (%58)	
Beslenme (%)			0,141
Anne Sütü	33 (%55)	33 (%66)	
Formula	7 (%11,7)	1(%2)	
Anne Sütü + formula	20 (%33,3)	16 (%32)	
Kardeş Sarılık Öyküsü (%)			
Kardeşte Sarılık	6 (%10)	6 (%12)	0,738
Kardeşte Fototerapi	2 (%3,3)	3 (%6)	1,00
Kardeşte Kan Değişimi	0	1 (%2)	1,00

Kontrol ve hasta grubunun FÖ alınmış olan laboratuvar değerleri Tablo 8'de belirtildi. İki grup karşılaştırıldığında kontrol grubunun TB değeri $6,70 \pm 2,52$ (1,36-12,21) mg/dL, İB değeri $6,12 \pm 2,47$ (1,11-11,57) mg/dL, DB değeri $0,58 \pm 0,09$ (0,25-0,77) mg/dL olarak görüldü. Hasta grubunun FÖ bakılan TB değeri $14,51 \pm 4,50$ (5,62-27,7) mg/dL, İB değeri $13,81 \pm 4,38$ (5,10-26) mg/dL, DB değeri $0,67 \pm 0,13$ (0,44-1,01) mg/dL olarak görüldü. İki grubun bilirubin değerleri karşılaştırıldığında FÖ hasta grubundaki bilirubin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Kontrol grubunda albümin $3,68 \pm 0,32$ (3-4,4) g/dL, FÖ grupta albümin $3,62 \pm 0,45$ (2,6-5,3) g/dL olarak görüldü. Albümin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Albümin total bilirubin oranı (ATO) kontrol grubunda $0,68 \pm 0,43$ (0,27-2,5), FÖ hasta grubunda $0,27 \pm 0,01$ (0,12-0,60) olarak geldi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Kontrol grubu ve FÖ gruptaki biyokimyasal parametreler karşılaştırıldı. Kontrol grubunda potasyum $4,74 \pm 0,57$ (3,5-5,5) mEq/L, FÖ grupta potasyum $4,65 \pm 0,55$ (3,39-5,8) mEq/L, kontrol grubunda fosfor $5,88 \pm 1,17$ (3,1-10) mg/dL, FÖ grupta fosfor $6,00 \pm 0,75$ (4,6-7,7) mg/dL, kontrol grubunda LDH $444,56 \pm 87,34$ (279-645,38) u/L, FÖ grupta LDH $443,51 \pm 51,30$ (327,45-568,94) u/L olarak saptandı. İki grup arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak kontrol grubundaki kalsiyum $9,18 \pm 0,74$ (7,6-11) mg/dL, FÖ grupta ise kalsiyum $9,53 \pm 0,82$ (7-10,8) mg/dL ölçüldü. Kalsiyum değerleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,022$). Kontrol ve FÖ hasta grubunun tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldı. Kontrol grubunda hemoglobin $16,70 \pm 1,94$ (11,9-22,1) g/dL, FÖ grupta hemoglobin $16,98 \pm 2,87$ (6,9-22,29) g/dL, kontrol grubunda hematokrit $\%49,60 \pm 5,80$ (35,5 $\pm$ 62,2), FÖ grupta hematokrit $\%47,79 \pm 9,54$ (23,2-70,20), kontrol grubunda MCV $105,49 \pm 4,80$ (93,9-115,4) fL, FÖ grupta MCV $106,50 \pm 6,97$ (89,5-135,7) fL, kontrol grubunda lökosit $15010,13 \pm 2661,00$ (9650-20100)/ μ L, FÖ grupta lökosit $15443,86 \pm 2331,15$ (10540-19654)/ μ L ve kontrol grubunda trombosit $304116,70 \pm 76009,39$ (172000-678000) / μ L, FÖ grupta trombosit $278740,00 \pm 97850,95$ (81000-605000)/ μ L olarak görüldü. İki grubun tam kan sayımı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8: Kontrol ve FÖ Hasta grubunun Laboratuvar Değerleri

	Kontrol Grubu (n=60)	FÖ Hasta Grubu (n=50)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	6,70 ±2,52 (1,36-12,21)	14,51±4,50 (5,62-27,7)	<0,001
İndirekt Bilirubin (mg/dL)	6,12 ±2,47 (1,11-11,57)	13,81±4,38 (5,10-26)	<0,001
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,58 ±0,09 (0,25-0,77)	0,67±0,13 (0,44-1,01)	<0,001
Albümin (g/dL)	3,68±0,32 (3-4,4)	3,62±0,45 (2,6-5,3)	0,436
Albümin / total bilirubin	0,68±0,43 (0,27-2,5)	0,27±0,01 (0,12-0,60)	<0,001
Kalsiyum (mg/dL)	9,18±0,74 (7,6-11)	9,53±0,82 (7-10,8)	0,022
Potasyum (mEq/L)	4,74±0,57 (3,5-5,5)	4,65±0,55 (3,39-5,8)	0,415
Fosfor (mg/dL)	5,88±1,17 (3,1-10)	6,00±0,75 (4,6-7,7)	0,523
LDH U/L	444,56±87,34 (279-645,38)	443,51±51,30 (327,45-568,94)	0,938
Lökosit (/µL)	15010,13±2661 (9650-20100)	15443,86±2331,15 (10540-19654)	0,370
Hemoglobin (g/dL)	16,70±1,94 (11,9-22,1)	16,98±2,87 (6,9-22,29)	0,572
Hematokrit (%)	49,60±5,80 (35,5 ± 62,2)	49,79±9,54 (23,2-70,20)	0,904
Trombosit (/µL)	304116,70±76009,39 (172000-678000)	278740,00±97850,95 (81000-605000)	0,129
MCV (fL)	105,49±4,8 (93,9-115,4)	106,50±6,97 (89,5-135,7)	0,370

Hasta grubunun FÖ ve FS laboratuvar değerleri Tablo 9’da gösterildi. FÖ grupta TB 14,51±4,50 (5,62-27,7) mg/dL, FS grupta TB 10,92±2,75 (3,56-17) mg/dL, FÖ grupta İB 13,81±4,38 (5,1-26) mg/dL, FS grupta İB 9,93±2,82 (3,08-16,29) mg/dL ve FÖ grupta DB 0,67±0,13 (0,44-1,01) mg/dL, FS grupta DB 0,79±0,20 (0,46-1,26) mg/dL olarak saptandı. Fototerapi sonrası TB, İB, DB değerlerinde anlamlı bir düşüş saptandı (p<0,001). FÖ grupta albümin düzeyi 3,62±0,45 (2,6-5,3) g/dL, FS grupta albümin düzeyi 3,46±0,33 (2,8-4,3) g/dL olarak görüldü. ATO ise FÖ 0,26±0,09 (0,12-0,6) iken FS 0,36±0,16 (0,21-1) bulundu. Fototerapi sonrası albumin düzeyindeki düşüş ve ATO artış

istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). FÖ hemoglobin değeri $16,98\pm2,88$ (6,9-22,29) g/dL, hematokrit değeri $\%49,79\pm9,54$ (23,2-70,2) olarak bulunurken FS hemoglobin değeri $15,80\pm2,62$ (9,8-21) g/dL, hematokrit değeri $\%46,33\pm8,00$ (28,7-62,4) olarak bulundu. Fototerapi sonrası hemoglobin ve hematokrit seviyelerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,001$). FÖ grupta MCV $106,50\pm6,97$ (89,5-135,7) fL, FS grupta MCV $104,91\pm5,38$ (95-117,9) fL, FÖ lökosit $15443,86\pm2331,15$ (10540-19654) / μ L, FS lökosit $15555,50\pm2600,61$ (9780-19867)/ μ L ve FÖ trombosit $278740,00\pm97850,95$ (81000-605000) / μ L, FS trombosit $275820,00\pm79882,74$ (90000-406000)/ μ L olarak görüldü. İki grup arasındaki MCV, lökosit, trombosit düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). FÖ ve FS grup arasındaki biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında FÖ kalsiyum $9,53\pm0,82$ (7-10,8) mg/dL, FS kalsiyum $9,76\pm0,77$ (8,1-11,10) mg/dL, FÖ potasyum $4,65\pm0,55$ (3,39-5,8) mEq/L, FS potasyum $4,59\pm0,43$ (3,5-5,6) mEq/L, FÖ fosfor $6,00\pm0,75$ (4,6-7,7) mg/dL, FS fosfor $6,05\pm0,92$ (4,4-8,4) mg/dL ve FÖ laktat $2,65\pm1,76$ (0,7-7,8) mmol/L, FS laktat $2,43\pm1,63$ (0,73-7,9) mmol/L ve FÖ LDH $443,51\pm51,30$ (327,45-568,94) U/L, FS LDH $454,71\pm90,77$ U/L (298,65-637,89) olarak görüldü. Fototerapi öncesi ve sonrası kalsiyum, potasyum, fosfor, laktat ve LDH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Kontrol ve FÖ gruptaki oksidatif, DNA, nörolojik hasarını gösteren biyomarker düzeyleri Tablo 10'da gösterildi. Kontrol ve FÖ grup oksidatif hasar yönünden karşılaştırıldığında kontrol grubunda bakılan TOS düzeyi $6,02\pm3,35$ (0,3-14,03) μ mol H₂O₂ Equiv./L) FÖ hasta grubunda bakılan TOS düzeyine ($21,30\pm10,28$ (7,17-65,88) μ mol H₂O₂ Equiv./L) göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$)(Şekil 11)

Kontrol ile FÖ grup antioksidan kapasite yönünden karşılaştırıldığında FÖ grubun TAS ($2,98\pm0,47$ (2,05-4,27) mmol Trolox Equiv./L) düzeyi kontrol grubunun TAS ($2,46\pm0,38$ (1,66-3,51) mmol Trolox Equiv./L) düzeyine göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 12).

Tablo 9: Hasta Grubunun FÖ ve FS Laboratuvar Değerleri

	FÖ Hasta Grubu (n=50)	F.S Hasta Grubu (n=50)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	14,51±4,50 (5,62-27,7)	10,92±2,75 (3,56-17)	<0,001
İndirekt Bilirubin (mg/dL)	13,81±4,38 (5,1-26)	9,93±2,82 (3,08-16,29)	<0,001
Direkt Bilirubin (mg/dL)	0,67±0,13 (0,44-1,01)	0,79±0,20 (0,46-1,26)	<0,001
Albümin (g/dL)	3,62±0,45 (2,6-5,3)	3,46±0,33 (2,8-4,3)	0,026
Albümin / total bilirubin	0,26±0,09 (0,12-0,6)	0,36±0,16 (0,21-1)	0,001
Kalsiyum (mg/dL)	9,53±0,82 (7-10,8)	9,76±0,77 (8-11,10)	0,078
Potasyum (mEq/L)	4,65±0,55 (3,39-5,8)	4,59±0,43 (3,5-5,6)	0,410
Fosfor (mg/dL)	6±0,75 (4,6-7,7)	6,05±0,92 (4,4-8,4)	0,730
LDH U/L	443,51±51,30 (327,45-568,94)	454,71±90,77 (298,65-637,89)	0,439
Lökosit (/µL)	15443,86±2331,15 (10540-19654)	15555,50±2600,61 (9780-19867)	0,815
Kan gazı laktat (mmol/L)	2,65±1,76 (0,7-7,8)	2,43±1,63 (0,73-7,9)	0,429
Hemoglobin (g/dL)	16,98±2,88 (6,9-22,29)	15,80±2,62 (9,8-21)	<0,001
Hematokrit (%)	49,79±9,54 (23,2-70,20)	46,33±8,00 (28,7-62,4)	0,001
Trombosit (/µL)	278740,00±97850,95 (81000-605000)	275820,00±79882,74 (90000-406000)	0,837
MCV (fL)	106,50±6,97 (89,5-135,7)	104,91±5,38 (95-117,9)	0,105

DNA hasarını gösteren 8-OHdG düzeyi kontrol grubunda 6,44±0,89 (3,2-7,8) ng/mL, FÖ grupta 6,55±2,40 (3-12,6) ng/mL olarak görüldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,762) (Şekil 13).

Nörolojik hasarı gösteren NSE, UCH-L1 düzeyleri kontrol ve FÖ grup arasında karşılaştırıldı. NSE; kontrol grubunda 9,59±2,36 (4,9-16) ng/mL, FÖ grupta 10,74±5,76 (2,7-28,10) ng/mL olarak saptandı. NSE düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,189). UCH-L1 düzeyi ise kontrol grubunda 83,16±45,73 (5,2-191,4) pg/mL, FÖ grupta

164,58±66,55 (50,70-288,6) pg/mL olarak geldi, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$) (Şekil 14 , Şekil 15).

Tablo 10: Kontrol Grubunun ve FÖ Hasta Grubunun Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri

	Kontrol Grubu (n=60)	FÖ Hasta Grubu (n=50)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	6,70 ±2,52 (1,36-12,21)	14,51±4,5 (5,62-27,7)	<0,001
TOS (µmol H₂O₂ Equiv./L)	6,02±3,35 (0,3-14,03)	21,30±10,28 (7,17-65,88)	<0,001
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	2,46±0,38 (1,66-3,51)	2,98±0,47 (2,05-4,27)	<0,001
8-OHdG (ng/mL)	6,44±0,89 (3,2-7,8)	6,55±2,40 (3-12,6)	0,762
NSE (ng/mL)	9,59±2,36 (4,9-16)	10,74±5,76 (2,7-28,10)	0,189
UCH-L1 (pg/mL)	83,16±45,73 (5,2-191,4)	164,58±66,50 (50,70-288,6)	<0,001

Hasta grubunun oksidatif, DNA ve nörolojik hasarını gösteren biyomarker düzeyleri FÖ ve FS karşılaştırılmış olup değerleri Tablo 11’de belirtildi. Fototerapi öncesi TOS düzeyinin 21,30±10,28 (7,17-65,88) µmol H₂O₂ Equiv./L’den fototerapi sonrasında 16,62±8,67 (6,8-49,44) µmol H₂O₂ Equiv./L’ye düşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$)(Şekil 11).

FÖ ve FS grup arasındaki antioksidan kapasite karşılaştırıldığında FÖ grubun TAS düzeyinin (2,98±2,47 (2,05-4,27) mmol Trolox Equiv./L) FS grubun TAS düzeyine (2,63±0,36 (1,9-3,92) mmol Trolox Equiv./L) göre daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

FÖ ve FS grup arasında DNA hasarını gösteren 8-OHdG düzeyi karşılaştırıldığında; FÖ grubun 8-OHdG düzeyi 6,55±2,40 (3-12,6) ng/mL ve FS grubun 8-OHdG düzeyi 6,53±1,84 (3,5-11) ng/mL olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,875$) (Şekil 13).

FÖ ve FS grup arasında nörolojik hasarı gösteren biyomarkerlar karşılaştırıldığında; NSE FÖ grupta 10,74±5,76 (2,7-28,10) ng/mL, FS grupta

8,79±4,24 (3,6-26,10) ng/mL olarak görülürken; UCH-L1 FÖ grupta 164,58±66,50 (50,70-288,6) pg/mL, FS grupta 182,59±93,84 (51,2-518,2) pg/mL olarak görüldü (Şekil 14,Şekil 15). FÖ ve FS grup arasında NSE düzeyindeki düşüş anlamlı bulundu (p=0,012), UCH-L1 düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,227).

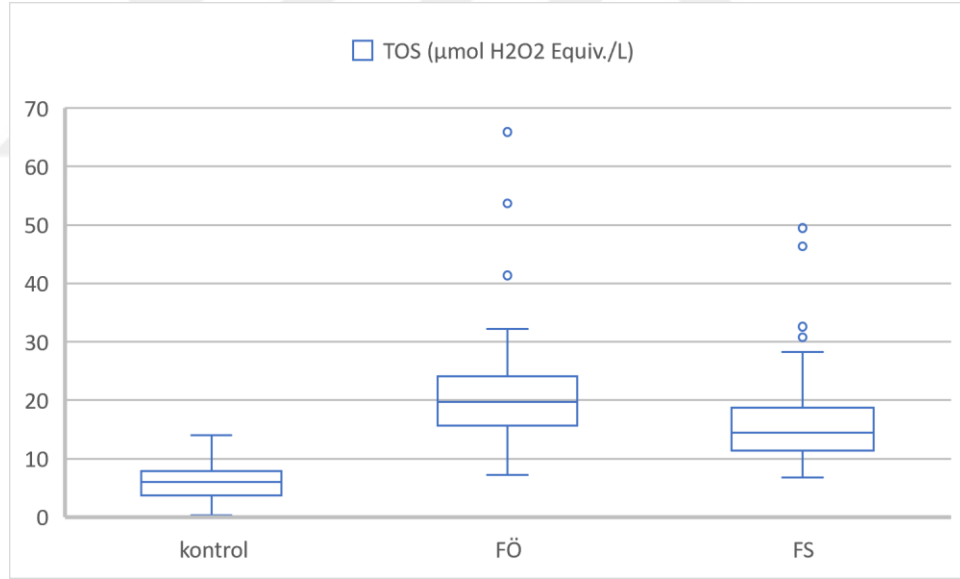
Tablo 11: FÖ ve FS Hasta Grubunun Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri

	FÖ Hasta Grubu (n=50)	FS Hasta Grubu (n=50)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	14,51±4,50 (5,62-27,7)	10,92±2,75 (3,56-17)	<0,001
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	21,30±10,28 (7,17-65,88)	16,62±8,67 (6,8-49,44)	0,004
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	2,98±0,47 (2,05-4,27)	2,63±0,36 (1,9-3,92)	<0,001
8-OHdG (ng/mL)	6,55±2,40 (3-12,6)	6,53±1,84 (3,5-11)	0,875
NSE (ng/mL)	10,74±5,76 (2,7-28,10)	8,79±4,24 (3,6-26,10)	0,012
UCH-L1 (pg/mL)	164,58±66,5 (50,70-288,6)	182,59±93,84 (51,2-518,2)	0,227

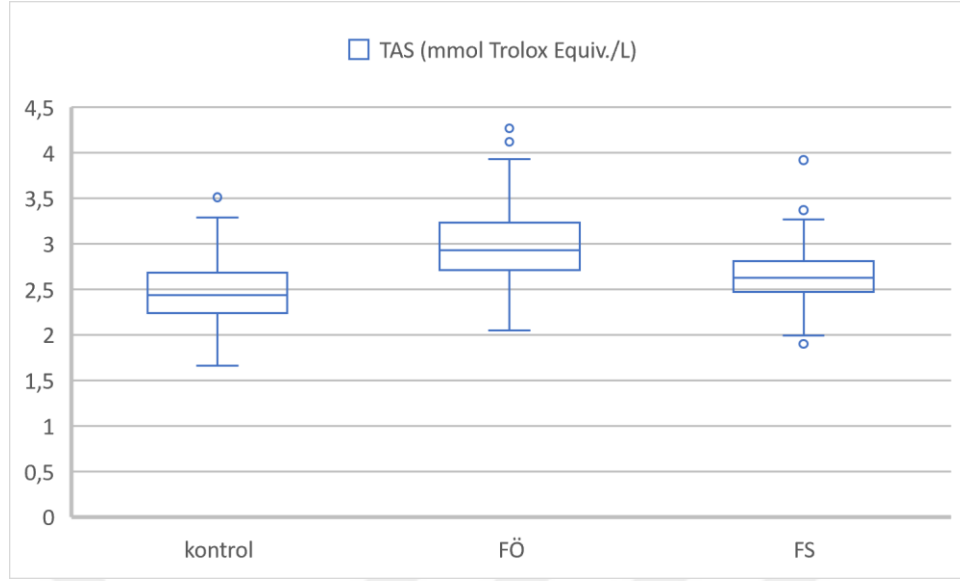
Kontrol grubunun bilirubin düzeyi 6,70 ±2,52 (1,36-12,21) mg/dL, FS hasta grubunun bilirubin düzeyi 10,92±2,75 (3,56-17) mg/dL olarak geldi ve bu fark istatistiksel anlamlı saptandı (p<0,001). Kontrol ile FS grubun oksidatif, DNA ve nörolojik hasarı karşılaştırıldı Tablo 12’de belirtildi. FS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında FS grubun TOS ve TAS düzeylerinde anlamlı artış olduğu görüldü (p<0,001 ve p=0,020). İki grup arasında 8-OHdG ve NSE düzeyleri yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). UCH-L1 düzeyinde FS grupta kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı artış görüldü (p<0,001).

Tablo 12: Kontrol Grubunun ve FS Hasta Grubunun Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri

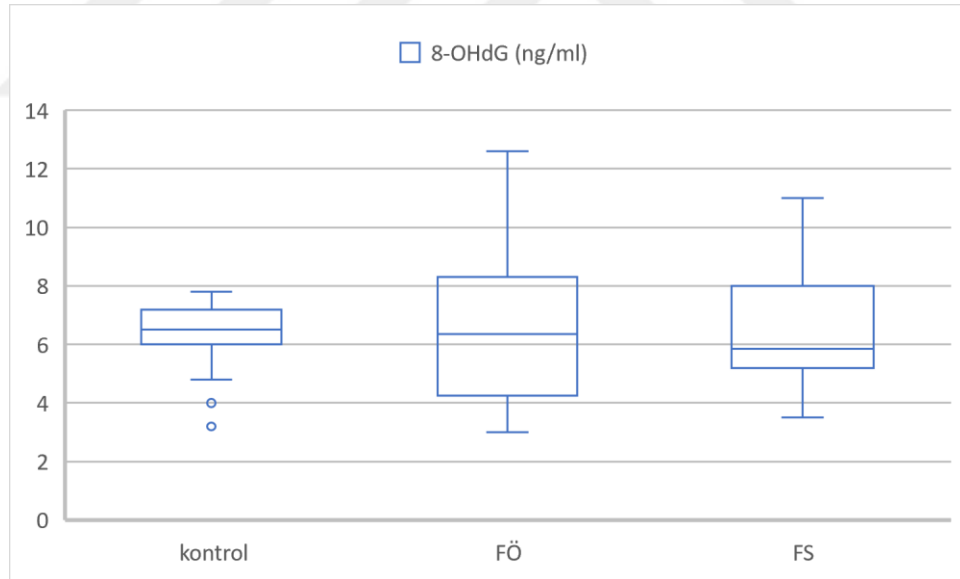
	Kontrol Grubu (n=60)	FS Hasta Grubu (n=50)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	6,70 ±2,52 (1,36-12,21)	10,92±2,75 (3,56-17)	<0,001
TOS (μmol H2O2 Equiv./L)	6,02±3,35 (0,3-14,03)	16,62±8,67 (6,8-49,44)	<0,001
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	2,46±0,38 (1,66-3,51)	2,63±0,36 (1,9-3,92)	0,020
8-OHDG (ng/mL)	6,44±0,89 (3,2-7,8)	6,53±1,84 (3,5-11)	0,761
NSE (ng/mL)	9,59±2,36 (4,9-16)	8,79±4,24 (3,6-26,10)	0,238
UCH-L1 (pg/mL)	83,16±45,73 (5,2-191,4)	182,59±93,84 (51,2-518,2)	<0,001



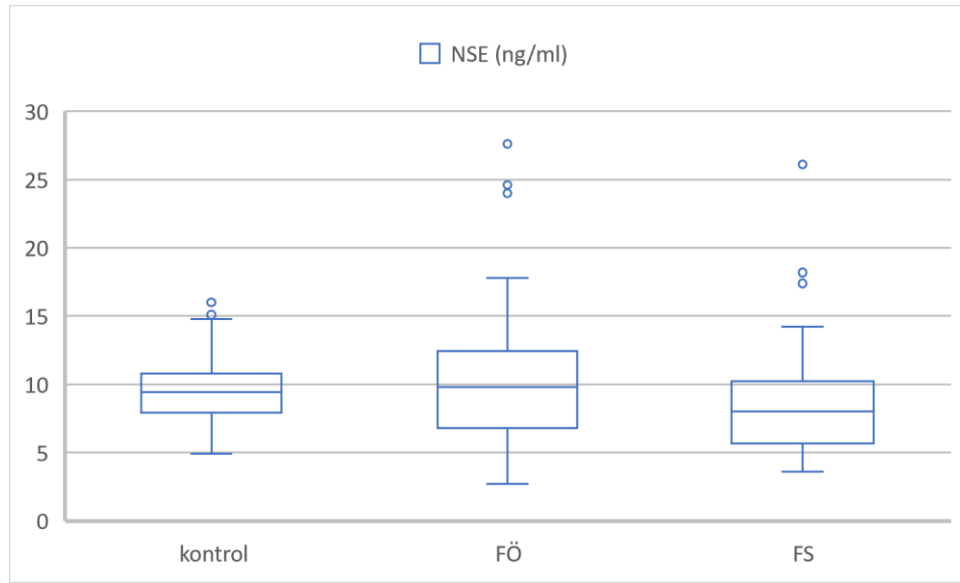
Şekil 11:TOS Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı



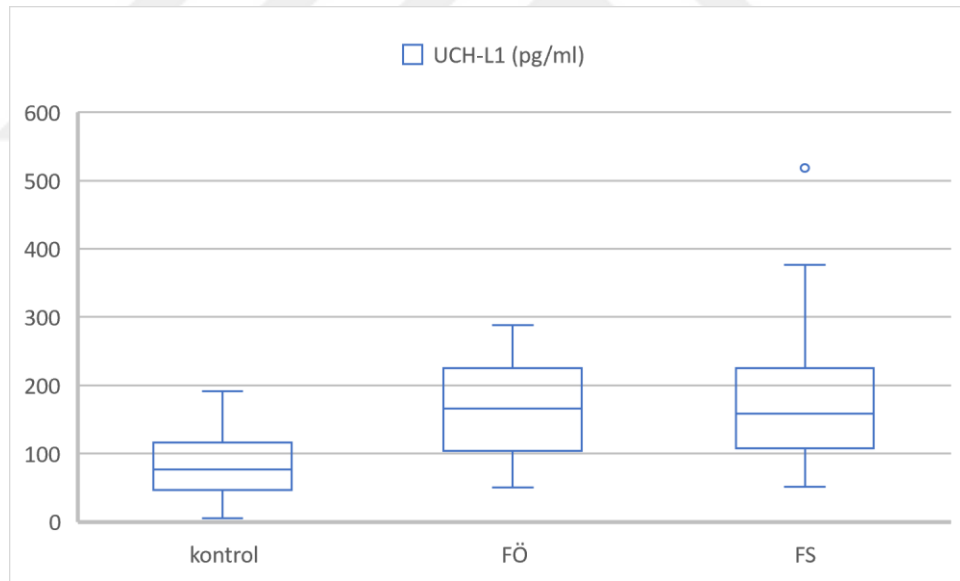
Şekil 12: TAS Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı



Şekil 13: 8-OHdG Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı



Şekil 14: NSE Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı



Şekil 15: UCH-1 Düzeyinin Kontrol Grubu, FÖ ve FS Hasta Grubundaki Dağılımı

Hasta grubunda anormal BIND skoruna sahip toplam 5 bebek mevcuttu. Anormal BIND skoru olan bebeklerdeki bilirubin 22,97 (8,21-27,70) mg/dL,

normal BIND skoru olan bebeklerde bilirubin 14,28 (5,62-18,89) mg/dL olarak görüldü ve bu fark anlamlı yüksek saptandı (p=0,023). Normal BIND skoru olan bebeklerde TAS 2,93±0,43 (2,05-4,27) mmol Trolox Equiv./L, BIND skoru anormal olan bebeklerdeki TAS 3,44±0,54 (2,92-4,12) mmol Trolox Equiv./L olarak geldi, bu yükseklik istatistiksel anlamlı saptandı (p=0,020). BIND skoru anormal olan bebeklerde TOS 21,88 (15,66-65,88) µmol H2O2 Equiv./L, BIND skoru normal olan bebeklerde TOS 19,45 (7,17-53,68) µmol H2O2 Equiv./L, BIND skoru anormal olan bebeklerde 8-OHdG 6,98± 2,16 (4,10-9,6) ng/mL, BIND skoru normal olan bebeklerde 8-OHdG 6,50±2,44 (3-12,6) (3-12,6) ng/mL, BIND skoru normal olan bebeklerde NSE 9,10 (4,7-24) ng/mL, BIND skoru anormal olan bebeklerde NSE 9,9 (2,7-28,10) ng/mL, BIND skoru anormal olan bebeklerde UCH-L1 174,74±85,63 (107,7-279,2 pg/mL) , BIND skoru normal olan bebeklerde UCH-L1 163,45±65,15 (50,70-288,6) pg/mL olarak saptandı ve iki grup arasında TOS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Normal ve Anormal BIND skoruna sahip bebeklerin biyomarker düzeyleri Tablo 13’de gösterildi.

Tablo 13: Anormal ve Normal BIND Skoru Olan Hastaların FÖ Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri

	BIND ANORMAL FÖ (n=5)	BIND NORMAL FÖ (n=45)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	22,97 (8,21-27,70)	14,28 (5,62-18,89)	0,023
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	21,88 (15,66-65,88)	19,45 (7,17-53,68)	0,428
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	3,44±0,54 (2,92-4,12)	2,93±0,43 (2,05-4,27)	0,020
8-OHDG (ng/mL)	6,98± 2,16 (4,10-9,6)	6,50±2,44 (3-12,6)	0,682
NSE (ng/mL)	9,9 (2,7-28,10)	9,10 (4,7-24)	0,734
UCH-L1 (pg/mL)	174,74±85,63 (107,7-279,2)	163,45±65,15 (50,70-288,6)	0,723

Toplam fototerapi süresi hasta grubunda $19,92 \pm 13,47$ (6-66) saat olarak bulundu. Fototerapi alan hasta grubunda 9 hasta (%18) yoğun fototerapi, 41 hasta (%82) ise tekli fototerapi aldı. Tekli fototerapi alan grupta ortalama toplam fototerapi süresi 16,29 (6-48) saat iken yoğun fototerapi alan grupta ortalama toplam fototerapi süresi 36,44 (16-66) olarak bulundu. Yoğun fototerapi alan grubun toplam fototerapi süresinin uzunluğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Tekli ve Yoğun fototerapi alan hastaların FÖ ve FS oksidatif, DNA ve nörolojik hasarını gösteren biyomarker değerleri Tablo 14'te gösterildi. Tekli fototerapi alan hastaların fototerapi öncesi; TOS düzeyi 19,45 (7,17-53,86) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, TAS düzeyi 2,85 (2,05-4,27) mmol Trolox Equiv./L, 8-OHdG düzeyi 6,20 (3-12,60) ng/mL, NSE düzeyi 9,10 (4,7-24) ng/mL, UCH-L1 düzeyi 178,00 (50,7-288,6) pg/mL olarak bulundu. Yoğun fototerapi alan hastaların fototerapi öncesi; TOS düzeyi 20,86 (8,52-65,88) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, TAS düzeyi 3,24 (2,65-4,12) mmol Trolox Equiv./L, , 8-OHdG düzeyi 7,50 (4,1-9,6) ng/mL, NSE düzeyi 9,90 (2,7-28,10) ng/mL, UCH-L1 düzeyi 134,20 (83,4-279,2) pg/mL olarak bulundu. Tekli ve yoğun fototerapi alan hastaların fototerapi öncesi TOS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmazken TAS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,042$).

Tekli fototerapi alan hastaların fototerapi sonrası; TOS düzeyi, 10,54 (6,8-17,52) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L TAS düzeyi 2,62 (1,9-3,92) mmol Trolox Equiv./L, 8-OHdG düzeyi 5,80 (3,5-11) ng/mL, NSE düzeyi 7,90 (3,6-26,1) ng/mL, UCH-L1 düzeyi 167,90 (51,2-518,2) pg/mL olarak bulundu. Yoğun fototerapi alan hastaların fototerapi sonrası; TOS düzeyi 16,01 (7,62-49,44) $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, TAS düzeyi 2,69 (2,15-2,88) mmol Trolox Equiv./L, 8-OHdG düzeyi 7,00 (5,2-9) ng/mL, NSE düzeyi 9,60 (6,3-14,2) ng/mL, UCH-L1 düzeyi 105,30 (97,2-223,3) pg/mL olarak bulundu. Tekli ve yoğun fototerapi alan hastaların fototerapi öncesi TAS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmazken TOS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p = 0,008$) (Tablo 14).

Fototerapi öncesi bilirubin düzeyi tekli fototerapi alan grupta $13,37 \pm 3,24$ (5,62-18,41) mg/dL, yoğun fototerapi alan grupta $19,71 \pm 5,86$ (8,21-27,70) mg/dL olarak geldi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Tekli fototerapi alan hastaların fototerapi sonrası TB $10,93 \pm 2,53$ (3,66-17) mg/dL, yoğun fototerapi alan hastaların fototerapi sonrası TB $10,90 \pm 3,79$ (3,56-15,86) mg/dL'ydı. Tekli ve yoğun fototerapi alan hastaların fototerapi sonrası bilirubin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,990$).

UCH-L1 biyomarkerının tanısal değerini belirlemek için ROC eğrisi oluşturuldu. Eğri altında kalan alan 0,841, standart hata değeri 0,037 ve $p < 0,001$ bulundu (Şekil 16). UCH-L1 için tanısal değer taşıyan düzey 97,95 pg/mL olarak belirlendi. 97,95 pg/mL değerinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %70, negatif prediktif değeri %80,7 ve pozitif prediktif değeri %68,9 olarak saptandı (Tablo 15).

Fototerapi alan hastaların fototerapiye ek olarak; 3 (%6)'üne İVİG verildi, 2 (%4)'sine kan değişimi uygulandı.

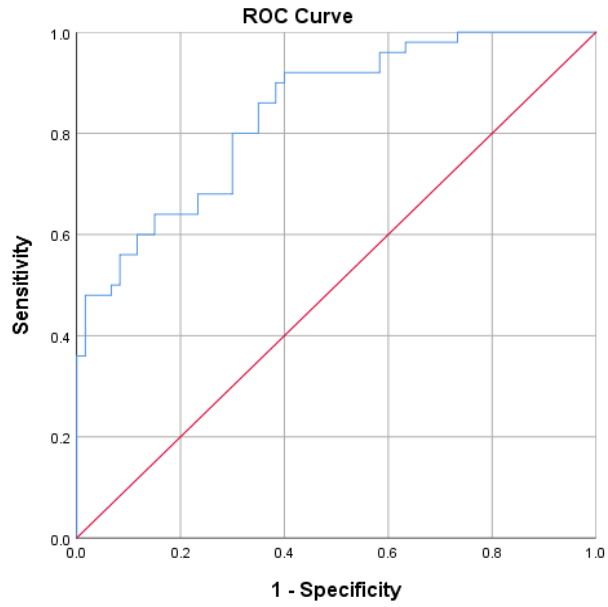
Hasta grubundaki 4 (%8) hastanın periferik yayması hemoliz ile uyumlu bulundu. Fototerapi sonrası 4 hastada trombositopeni saptandı. Hiperbilirubinemi ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatmış ve fototerapi almış olan hastaların hepsine transfontanel ve tüm abdomen ultrasonografi çekildi. Çekilen ultrasonografi sonuçlarında patolojiye rastlanmadı. Fototerapi sonrası işitme testinden kalan bebek olmadı. Anormal BIND skoruna sahip 5 bebekten kranial MR istendi.

Tablo 14:Yoğun ve Tekli Fototerapi Alan Hasta Grubunun FÖ, FS Oksidatif, DNA, Nörolojik Hasarını Gösteren Biyomarker Değerleri ve Bilirubin Düzeyleri

	Tekli FT alan FÖ Grup (n=41)	Yoğun FT alan FÖ Grup (n=9)	P	Tekli FT alan FS Grup (n=41)	Yoğun FT alan FS Grup (n=9)	P
Total Bilirubin (mg/dL)	13,37±3,24 (5,62-18,41)	19,71±5,86 (8,21-27,70)	0,001	10,93±2,53 (3,66-17)	10,90±3,79 (3,56-15,86)	0,979
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	19,45 (7,17-53,68)	20,86 (8,52-65,88)	0,930	10,54 (6,8-17,52)	16,01 (7,62-49,44)	0,008
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	2,85 (2,05-4,27)	3,24 (2,65-4,12)	0,042	2,62 (1,9-3,92)	2,69 (2,15-2,88)	0,820
8-OHdG (ng/mL)	6,20 (3-12,60)	7,50 (4,1-9,6)	0,261	5,80 (3,5-11)	7,00 (5,2-9)	0,189
NSE (ng/mL)	9,10 (4,7-24)	9,90 (2,7-28,10)	0,960	7,90 (3,6-26,1)	9,60 (6,3-14,2)	0,230
UCH-L1 (pg/mL)	178,00 (50,7-288,6)	134,02 (83,4-279,2)	0,733	167,90 (51,2-518,2)	105,30 (97,2-223,3)	0,050

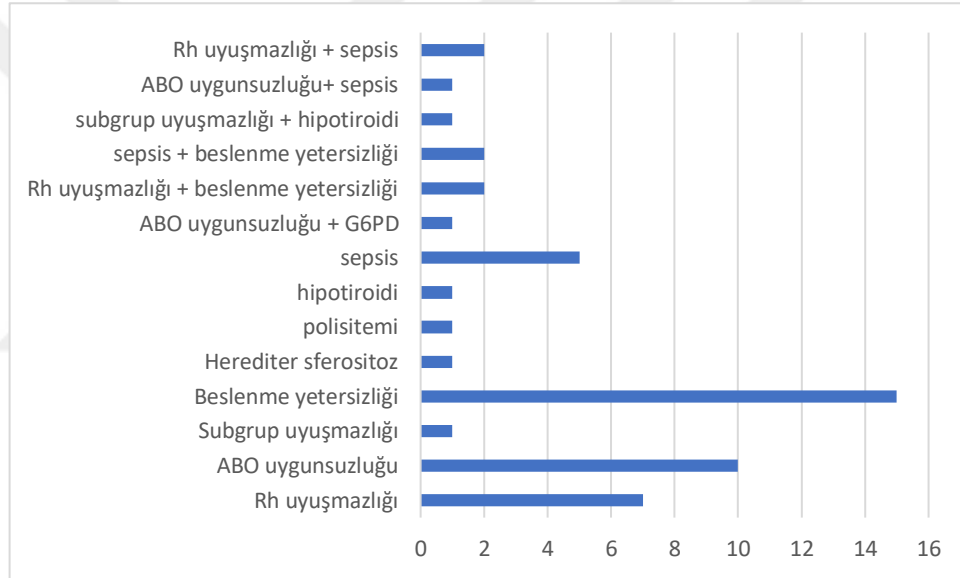
Tablo 15: UCH-L1 Eşik Değeri 97,95 pg/mL Olarak Kabul Edildiğinde Hasta Sayıları

UCH-L1 = 97,95 pg/mL			
	Düşük	Yüksek	Toplam
Kontrol Grubu Sayı	42	18	60
Hasta Grubu Sayı	10	40	50
Toplam Çalışmadaki Sayı	52	58	110



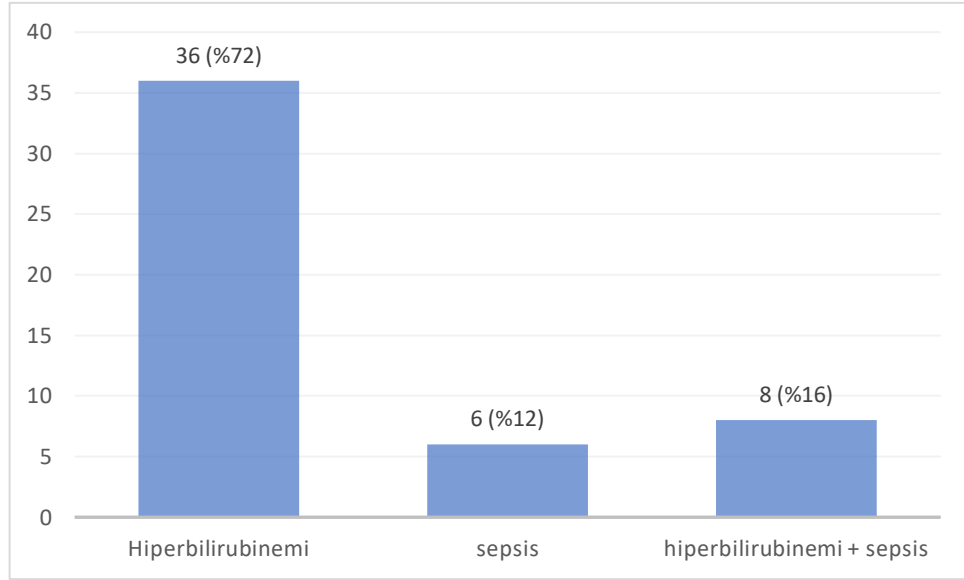
Şekil 16: UCH-L1 için oluşturulan ROC eğrisi

Hiperbilirubinemi sebeplerine bakıldığında; 15 (%30) hastada beslenme yetersizliği, 10 (%20) hastada ABO uyumsuzluğu, 7 (%14) hastada Rh uyumsuzluğu, 5 (%10) hastada sepsis, 2 (%4) hastada sepsis ve Rh uyumsuzluğu, 2 (%4) hastada Rh uyumsuzluğu ve beslenme yetersizliği, 2 (%4) hastada sepsis ve beslenme yetersizliği, 1 (%2) hastada ABO uyumsuzluğu ve G6PD, 1 (%2) hastada subgrup uyumsuzluğu, 1 (%2) hastada hereditör sferositoz, 1 (%2) hastada polisitemi, 1 (%2) hastada hipotiroidi, 1 (%2) hastada hipotiroidi ve subgrup uyumsuzluğu, 1 (%2) hastada ABO uyumsuzluğu ve sepsis görüldü (Şekil 17).



Şekil 17: Hasta Grubundaki Hiperbilirubinemi Sebepleri

Hasta grubundaki 36 bebek (%72) hiperbilirubinemi, 8 (%16) bebek sepsis ve hiperbilirubinemi, 6 (%12) bebek sepsis nedeniyle yenidoğana yoğun bakım ünitesine yatırıldı (Şekil 18). Hastanede yatış süresi ortalama $4,34 \pm 3,02$ (2-15) gündü.



Şekil 18: Hasta Grubunun Hastaneye Yatış Sebepleri

V. TARTIŞMA

Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %66'sının yaşamlarının ilk haftasında klinik olarak sarardığı bilinmektedir (2). TB düzeyi 5 mg/dL'nin üzerine çıktığında sarılık gözle fark edilir hale gelmektedir. Yenidoğan döneminde en sık hastaneye yatış gerektiren ve morbiditeye neden olan sebeplerin başında hiperbilirubinemi gelmektedir (1). Yenidoğan döneminde TB yüksekliği genellikle kendiliğinden geriler, tehlike yaratacak düzeye ulaşmaz ancak yenidoğanların bir kısmında ise TB ciddi, geri dönüşümsüz hasar yaratacak düzeylere erişebilir (22). Fizyolojik konsantrasyonlarda bilirubin; antioksidan ve sitoprotektan gibi davranır ancak kesin düzey belli olmamakla birlikte bilirubin düzeyi arttıkça oksidatif stres oluşmaya başlar (12,13). Artan oksidatif stres DNA yapısını değiştirir ve DNA hasarı oluşturur (13). İB lipofilik yapısı nedeniyle kan beyin bariyerini geçebilir, nörotoksisite yaratabilir. Nörotoksisiteye sebep olan muhtemel bilirubin düzeyi ve mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir (7).

Çalışmamıza kontrol grubu term sağlıklı, patolojik hiperbilirubinemi kriterlerini göstermeyen 60 yenidoğan bebek; hasta grubu term, patolojik hiperbilirubinemi kriterlerini gösteren ve fototerapi almış 50 yenidoğan bebek alındı. Çalışmamızdaki fototerapi alan hastaların hiperbilirubinemi sebeplerine bakıldığında; hastaların %50'sinde izoimmün hemolitik hastalık saptandı. İzoimmün hemolitik hastalığı olanlarda en sık ABO uyumsuzluğu görülmekteydi (%24). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada yenidoğan dönemindeki en sık sarılık sebebinin izoimmün hemolitik hastalık olduğu; ABO uyumsuzluğunun da izoimmün hastalık grubunda en sık görülen grup olduğu gösterilmiştir (9).

Çalışmaya alınan bebeklerin GH'ları karşılaştırıldığında kontrol grubundaki bebeklerin GH'sı $38,76 \pm 1,14$ hafta, hasta grubundaki bebeklerin

GH'sı $38,32 \pm 0,79$ hafta olarak bulundu. Hasta grubundaki GH düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,018$). Hasta grubundaki yenidoğan bebeklerin GH'sının büyük çoğunluğunun 38 hafta ile uyumlu olmasının bu anlamlı farka neden olduğu düşünüldü. Kontrol ve hasta grubunun doğum şekillerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak Yamauchi Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamızdan farklı olarak NSVD ile doğan bebeklerde C/S ile doğan bebeklere göre sarılığın daha fazla görüldüğü bulunmuştur (52). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kız ve erkek cinsiyeti arasında fark yoktu. Ancak yenidoğan hiperbilirubinemisi için erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu bilinmektedir (4).

Yenidoğan hiperbilirubinemisi için anne yaşının ≥ 25 olması minör risk faktörü olarak kabul edilmektedir (4). Hasta grubumuzun anne yaş ortalaması $32,58 \pm 4,77$ yaş olup bu bilgiyi doğrulamaktadır. Yenidoğan hiperbilirubinemisi gelişimi için diğer bir risk faktörü annede diyabetes mellitus varlığı kabul edilmektedir (4). Çalışmamızda hasta grubundaki annelerin 6 (%12)'sında gestasyonel diyabetes mellitus saptanmış olup bu bilgiyi doğrulamaktadır. Hiperbilirubinemi gelişimi açısından formül ile beslenme düşük risk faktörü kabul edilmektedir (4). Yapılan çalışmalarda da anne sütü ile beslenen bebeklerde formül ile beslenen bebeklere göre sarılık daha sık görülmektedir (155). Çalışmamızda ise anne sütü veya formül ile beslenen bebeklerde hiperbilirubinemi gelişimi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hiperbilirubinemi gelişimi açısından diğer risk faktörlerinden kardeşte sarılık, fototerapi ve kan değişimi öyküleri karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Ancak kontrol grubundaki bebeklerin 2 (%3,3)'sinin, hasta grubundaki bebeklerin 3 (%6)'ünün kardeşinde fototerapi öyküsü mevcuttu.

Çalışmamıza alınan bebeklerin başvuru yaşlarına bakıldığında, kontrol grubunun yaşı $58,90 \pm 43,15$ saat, hasta grubunun yaşı ise $81,76 \pm 67,33$ saat olarak bulundu. Kontrol ve hasta grubunun başvuru yaşları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Bu fark kontrol grubundaki

hastaların 1-7 gün arasında olmasına, hasta grubundaki hastaların ise ilk 10 gün içinde olmasına bağlandı.

Çalışmamıza alınan hastaların tam kan sayımı ve biyokimya sonuçları değerlendirildiğinde; hasta grubundaki bilirubin değerleri kontrol grubundan olması gerektiği gibi daha yüksekti. Albümin düzeyi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ATO'nın hasta grubunda (kontrol grubunda ATO $0,68 \pm 0,43$, hasta grubunda ATO $0,27 \pm 0,01$) belirgin düşük olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo 8). Bu farklılık hasta grubundaki bilirubin düzeyinin belirgin yüksek olmasıyla ilişkilendirildi.

Hasta grubunun fototerapi öncesi ve sonrası biyokimya sonuçları değerlendirildiğinde; FÖ grupta $14,51 \pm 4,50$ mg/dL olan TB düzeyinin fototerapi sonrası $10,92 \pm 2,75$ mg/dL'ye düşüşü istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0,001$). FÖ albümin düzeyi $3,62 \pm 0,45$ g/dL, FS albümin düzeyi $3,46 \pm 0,33$ g/dL olarak saptanmış olup albümin düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,026$), ancak bu iki grupta da albümin değerleri normal aralıktaydı. Hiperbilirubinemi gelişimi açısından albümin < 3 mg/dL olması AAP tarafından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (4). Yapılan çalışmalarda fototerapi öncesi ve sonrası albümin düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (156). ATO; FÖ grupta $0,26 \pm 0,09$, FS grupta $0,36 \pm 0,16$ olarak saptandı. Fototerapi sonrasında ATO oranındaki istatistiksel anlamlı artış, bilirubin düzeyindeki belirgin düşüşe bağlandı ($p < 0,001$). Çalışmamızda FÖ $9,53 \pm 0,82$ mg/dL olan kalsiyum düzeyi ile FS $9,76 \pm 0,77$ mg/dL olan kalsiyum düzeyi arasında istatistiksel anlamlı bir fark gösterilmemiştir ($p > 0,05$). Fototerapi sonrası hipokalseminin fototerapinin çok nadir komplikasyonlarından biri olduğu bildirilmekle birlikte yapılan çalışmalarda; fototerapinin kortizolün kemik kalsiyumu üzerindeki etkisini bloke eden melatoninin epifiz bezinden salgılanmasını engellediği, dolaylı yoldan artan kortizolün kemiğe kalsiyum girişini arttırdığı ve bu durumun da hipokalsemiye sebep olduğu gösterilmiştir (157,158). Başka bir çalışmada ise fototerapinin üriner kalsiyum atılımını arttırarak hipokalsemiye sebep olabileceği bildirilmiştir (159,160).

Hasta grubunda fototerapi öncesi (FÖ) ve fototerapi sonrası (FS) tam kan sayımı sonuçları karşılaştırıldığında; FÖ grupta lökosit sayısı $15443,86 \pm 2331,00$, / μ L ve FS grupta lökosit sayısı $15555,50 \pm 2600,61$ / μ L saptandı. İki grupta lökosit sayısı arasında anlamlı fark gösterilemedi ($p > 0,05$). Çalışmamızdan farklı olarak Zarkesh ve arkadaşlarının çalışmasında fototerapinin lökosit sayısını arttırabileceği gösterilmiştir (161). Literatür tarandığında fototerapinin hemoglobin ve hematokrit düzeylerini düşürdüğüne dair çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise fototerapi sonrası hemoglobin düzeyinin $16,98 \pm 2,88$ g/dL'den $15,80 \pm 2,62$ g/dL'ye, hematokrit düzeyinin ise $49,79 \pm 9,54$ 'dan $46,33 \pm 8,00$ 'e düştüğü gösterildi ($p < 0,001$ ve $p = 0,001$). Hemoglobin ve hematokritteki bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve bu anlamlılık hasta grubunun %50'sinde hiperbilirubinemi sebebi olarak izoimmün hemolitik hastalık olmasına bağlandı. Trombositopeni fototerapinin sık bilinen yan etkilerinden olmasa da Bhargava ve arkadaşları ile Khera ve arkadaşları fototerapinin trombositopeniye sebep olabileceğini göstermişlerdir (162,163). Çalışmamızda fototerapi sonrasında iki grup arasında anlamlı trombosit düşüşü görülmesi de 4 hastada fototerapi öncesinde mevcut olmayan fototerapi sonrası gelişen trombositopeni görüldü.

Fizyolojik konsantrasyonda konjuge olmamış bilirubin, serbest oksijen radikallerini ortamdaki uzaklaştırarak doğal bir antioksidan gibi davranır ancak bilirubinin konsantrasyonu yükseldikçe oksidatif hasara neden olabileceği bilinmektedir, ancak hangi bilirubin konsantrasyonunda bu hasara neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (13,139).

Çalışmamızda hiperbilirubineminin neden olabileceği oksidatif hasarın göstergesi olarak TOS ve antioksidan kapasitenin göstergesi olarak TAS düzeyleri çalışıldı. Kontrol grubunda TOS düzeyi $6,02 \pm 3,35$ μ mol H₂O₂ Equiv./L, hasta grubunda fototerapi öncesi TOS düzeyi ise $21,30 \pm 10,28$ μ mol H₂O₂ Equiv./L bulundu (Tablo 10). Hasta grubundaki fototerapi öncesi TOS düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmasının sebebinin; bilirubin yüksekliğinin oksidatif strese artış yaratmasına bağlı olduğu düşünüldü. Literatürde bilirubin yüksekliği ile oksidatif stres arasındaki ilişkide

farklı sonuçlar bildirilmektedir (12). Lipid peroksidasyon ürünü ve oksidatif hasar göstergesi olan malondialdehit (MDA) düzeylerinin hiperbilirubinemili yenidoğanlarla bilirubin düzeyleri normal olan yenidoğanlar arasında karşılaştırıldığı çalışmalarda; bilirubin düzeyi yüksek olan hastalarda MDA düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (13,124,164). Başka bir çalışmada ise bunun tersi olarak bilirubin yüksekliği olmayan sağlıklı yenidoğanlarda da oksidatif stresin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (165).

Çalışmamızda antioksidan kapasitesiteye baktığımızda ise; kontrol grubunda $2,46 \pm 0,38$ mmol Trolox Equiv./L olan TAS düzeyi, hasta grubunda fototerapi öncesi $2,98 \pm 0,47$ mmol Trolox Equiv./L olarak görüldü. Hiperbilirubinemisi olan grupta fototerapi öncesi antioksidan kapasite kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). 2007 yılında bilirubin düzeyi 25 mg/dL'ye kadar olan hiperbilirubinemili yenidoğanlar ile sağlıklı yenidoğanların karşılaştırıldığı, 90 yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada bilirubin düzeyi arttıkça antioksidan kapasitenin (TAS) arttığı gösterilmiş ve bu durum bilirubin düzeyinin artışıyla indüklenen antioksidan enzim aktivitesine bağlanmıştır (165). Basu ve arkadaşları bilirubin düzeyi 12-40 mg/dL arasında olan yenidoğanları bilirubin yüksekliklerine göre 4 grupta incelemiş ve bilirubin düzeyi arttıkça TAS düzeyinin azaldığını bulmuştur (13). Bizim çalışmamızda ise, bu çalışmadan farklı olarak bilirubin yüksekliğine bağlı antioksidan enzim aktivitesinin daha yüksek olduğunu ve bu durumun da bilirubin yüksekliğine karşı koruyucu mekanizma olduğunu düşünmekteyiz.

Bunun sonucunda; çalışmamızda TOS ve TAS düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde bilirubin yüksekliği ile hem oksidatif hasarın arttığını hem de antioksidan kapasitenin arttığını gördük (Tablo 10). Hiperbilirubinemili bebeklerde TOS ve TAS düzeyinin birlikte değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda ise; 2019 yılında Bulut ve arkadaşlarının bilirubin düzeyi < 5 mg/dL olan 27 sağlıklı, term yenidoğan ile 68 hiperbilirubinemisi olan, term yenidoğanın karşılaştırdığı çalışmada; bilirubin yüksekliği ile TOS ve TAS düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (139). Yine başka çalışmada da bizim

çalışmamızla uyumlu olarak hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda TOS ve TAS düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (166).

Hiperbilirubinemi dışında fototerapinin oksidan ve/veya antioksidan mekanizmalar üzerine etkisini karşılaştırdığımızda ise; fototerapi öncesi TOS düzeyi $21,30 \pm 10,28$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L, fototerapi sonrası TOS düzeyi $16,62 \pm 8,67$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L bulundu. Fototerapi öncesi TAS düzeyi $2,98 \pm 0,47$ mmol Trolox Equiv./L, fototerapi sonrası TAS düzeyi $2,63 \pm 0,36$ mmol Trolox Equiv./L bulundu. Hiperbilirubinemisi olan bebeklerde fototerapi sonrası hem oksidatif hasarın hem de antioksidan kapasitenin anlamlı olarak düştüğü görüldü ($p=0,004$ ve $p<0,001$). Bu durum; fototerapi sonrası bilirubin düşüşüyle birlikte oksidatif hasarın azalması, dolayısı olarak da antioksidan kapasitenin düşmesine bağlandı. LED fototerapi sonrası; $14,51 \pm 4,50$ mg/dL olan bilirubin düzeyinin $10,92 \pm 2,75$ mg/dL'ye gerilediği görüldü. Fototerapi sonrası bilirubin düzeyindeki düşüşe bağlı olarak bilirubinin yarattığı oksidatif stresin azaldığı ve antioksidan kapasitenin buna bağlı olarak düştüğü düşünüldü. Fototerapinin oksidan ve antioksidan mekanizmalar üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada fototerapiye bağlı TOS düzeyinde değişiklik olmadığı ancak TAS düzeyinde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir (116). 2010 yılında yayımlanan bir başka araştırmada ise çalışmamızdaki gibi LED fototerapi alan grupta fototerapi sonrası TOS düzeyinde belirgin düşüş izlenmiş ancak çalışmamızdan farklı olarak TAS düzeylerinin değişmediği bulunmuş (136). Ülkemizde yapılan Atıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi sonrası TAS düzeyi çalışmamızda olduğu gibi anlamlı düşük bulunmuş (167).

Hiperbilirubinemi ve fototerapinin yaratabileceği oksidatif ve/veya antioksidatif kapasitedeki değişiklikleri sağlıklı term bebeklerle karşılaştırdığımızda; hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi almış bebeklerde TOS ve TAS düzeyi anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,020$). Fototerapi sonrası TOS ve TAS düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksekliğinin devam etmesinin sebebi bilirubin düzeyinin fototerapi sonrası kontrol grubuna göre daha yüksek seyretmesi olarak düşünüldü (Tablo 12).

2015 yılında 80 yenidoğan hasta ile yapılan bir çalışmada (30 kontrol, 50 hasta grubu) çalışmamızla uyumlu olarak FS grubun oksidatif hasar düzeyinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin daha yüksek olduğu bulunmuş, ancak FÖ grubun oksidatif hasar düzeyi çalışmamızdan farklı olarak FS gruba göre daha düşük bulunmuş. Yine aynı çalışmada antioksidan enzimlerden biri olan glutatyon peroksidaz düzeyi FS grupta kontrol grubuna göre çalışmamızla uyumlu olarak daha yüksek bulunmuş ancak çalışmamızdan farklı olarak FS grupta glutatyon peroksidaz düzeyi FÖ gruba göre daha yüksek bulunmuş (168).

Hasta grubundaki bebeklerin oksidatif ve antioksidatif mekanizmalarını BIND skoru ile karşılaştırdığımızda ise (Tablo 13); BIND skoru anormal olan bebeklerde TOS düzeyi 21,88 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L iken BIND skoru normal olan bebeklerde TOS düzeyi 19,45 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L olarak bulundu. Anormal BIND skoru olan bebeklerde TOS düzeyi yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,428$). İki grup arasında TOS düzeyleri arasında nümerik olarak fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık olmamasının sebebi ciddi hiperbilirubinemisi olan ve anormal BIND skoruna sahip bebeklerin çalışmamızda az sayıda olması olarak düşünüldü. Hasta grubunda anormal BIND skoruna sahip bebeklerin antioksidan kapasite yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,020$) (Tablo 13). Basu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ciddi hiperbilirubinemi ve buna bağlı akut bilirubin ensefalopatisi olan bebeklerde oksidatif hasarın arttığı ancak antioksidan kapasite düzeyinin düştüğü görülmüştür (13). Bu araştırmada çalışmamızdaki gibi bilirubin arttıkça bozulan nörolojik muayenenin oksidatif hasarı arttırdığı ancak çalışmamızdan farklı olarak TAS düzeyini düşürdüğü saptanmıştır, TAS düzeyinde düşüş olan bebeklerin hepsinin TB düzeyi >30 mg/dL olarak görülmüştür. Oysa bizim çalışmamızda anormal BIND skoru olan bebeklerin TB düzeyi 22,97 mg/dL'yd.

Hiperbilirubinemili nedeniyle tekli veya yoğun fototerapi alan bebekler fototerapi öncesi karşılaştırıldığında; yoğun fototerapi alan grupta TAS düzeyi belirgin daha yüksek, TOS düzeyinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da

daha yüksek bulundu. Bu duruma da yoğun fototerapi alan grubun bilirubin düzeyinin daha yüksek olmasının neden olduğu düşünöldü ($p=0,042$, $p=0,930$) (Tablo 14)

Hiperbilirubinemisi olan bebeklerde fototerapi yoğunluğunun oksidatif ve antioksidatif mekanizma üzerine etkisine baktığımızda; yoğun fototerapinin anlamlı olarak oksidatif hasarı arttırdığı, anlamlı olmasa da antioksidan kapasiteyi de arttırdığı görölmüşür ($p=0,008$ ve $p = 0,820$) (Tablo 14)

Çalışmamızın sonucuna göre tekli LED fototerapi kullanımı oksidatif hasar açısından güvenli bulunurken yoğun fototerapi kullanılan hastalarda oksidatif hasara dikkat etmek gerektiği sonucuna varılabilmektedir. Ancak yoğun fototerapi alan hasta sayımızın az olması nedeniyle bir sonuca varılabilmek için daha fazla hasta ile yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir. Literatürde LED fototerapinin yoğunluğunun oksidan ve antioksidan kapasite değişimlerini karşılaştıran bir çalışma olmadığı göröldü. Kale ve arkadaşlarının yaptığı, konvansiyonel (yoğunluğu: $10-15 \mu W/cm^2/ nm$) ve LED (yoğunluğu: $30-120 \mu W/cm^2/ nm$) fototerapiyi karşılaştırdığı çalışmasında yoğun LED fototerapi alan grupta konvansiyonel fototerapi alan gruba göre fototerapi sonrası hem TAS hem de TOS düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (135).

Çalışmamızda bilirubin yüksekliğinin DNA hasarını yansıtan 8-OHdG düzeylerine bakıldığında; kontrol grubunda düzey $6,44 \pm 0,89$ ng/mL iken hasta grubunda fototerapi öncesi düzey $6,55 \pm 2,40$ ng/mL olarak geldi. İki grup arasında 8-OHdG düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,762$). Literatüre baktığımızda Bulut ve arkadaşları, fototerapi alan bebeklerde 8-OHdG düzeyini daha yüksek olarak bulmuşlar (139). El-Abidin ve arkadaşlarının yaşamlarının ilk 14 günü içerisinde bilirubin ortalaması $14,6 \pm 4,3$ mg/dL olan 35 term yenidoğan ile 20 sağlıklı bilirubin ortalaması $1,3 \pm 0,4$ mg/dL olan yenidoğanı DNA hasarı yönünden karşılaştırdığı çalışmada bilirubin ortalaması yüksek olan grupta DNA hasarının kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu bulunmuştur (169). Tatlı ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu çalışmada sarılığı olan grupta DNA

hasarını gösteren kardeş kromatid değişim (SCE) sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (14). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızdaki gibi hiperbilirubineminin DNA hasarına neden olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. 172 term yenidoğanın dahil edildiği çalışmada hiperbilirubinemisi olan ve olmayan grup arasında DNA hasarı göstergesi olan SCE sıklığının açısından anlamlı fark bulunmamıştır (170). Yahia ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer çalışmada da hiperbilirubinemisi olan ve olmayan gruplar arasında DNA hasarı açısından anlamlı fark olmadığını gösterilmiştir. (171).

Fototerapinin DNA hasarı üzerine etkisine baktığımızda ise 8-OHdG düzeyi fototerapi öncesi $6,55 \pm 2,40$ ng/mL iken fototerapi sonrası $6,53 \pm 1,84$ ng/mL olarak geldi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,875$). Schwartz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada prematüre bebeklerde fototerapinin DNA hasarına sebep olmadığı bulunmuştur (172,116). Benzer şekilde term bebeklerde de fototerapinin DNA hasarına sebep olmadığı bulunmuştur (173). Bizim çalışmamızın aksine fototerapinin DNA hasarını arttırdığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Tatli ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada fototerapinin DNA hasar skorunu belirgin arttığı gösterilmiştir (14). Wu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada fototerapinin DNA hasarını gösteren SCE sıklığının arttığı gösterilmiştir (174).

Hiperbilirubinemi ve fototerapinin DNA hasarı üzerine etkisine bakıldığında; kontrol grubuyla ($6,44 \pm 0,89$ ng/mL) FS hasta grubu ($6,53 \pm 1,84$ ng/mL) arasında 8-OHdG düzeyi açısından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü. 2009 yılında Karakukcu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fototerapi alan 20 bebeğin fototerapi sonrası DNA hasar düzeyi ile fototerapi almayan 20 sağlam bebeğin DNA hasar düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (175). Bunun tam tersi başka çalışmada da fototerapi sonrası DNA hasarını gösteren SCE sayısının sağlıklı bebeklere göre belirgin arttığı gösterilmiştir (147). Tüm bunların sonucuna baktığımızda hem bilirubin yüksekliğinin, hem de fototerapinin DNA hasarını arttırmadığı görüldü. Bilirubin

düzeyi yüksek olup anormal BIND skoruna sahip olan bebeklerde 8-OHdG düzeyleri arasında bir fark bulunmadı. Ancak çalışmamızdan farklı olarak Karadağ ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada bilirubin düzeyi ile SCE sayısı arasında güçlü bir korelasyon bulunmuş ve bilirubin düzeyi arttıkça SCE sayısının arttığı gösterilmiştir (147).

Çalışmamızda yoğun fototerapi ihtiyacı olan bilirubin düzeyine sahip bebeklerle yoğun fototerapi ihtiyacı olmayan bebekler karşılaştırıldığında 8-OHdG düzeyinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yoğun fototerapi sonrasında da DNA hasar düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Mohamed ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yoğun LED fototerapi alan ve konvansiyonel fototerapi alan gruplar karşılaştırıldığında fototerapi sonrası yoğun fototerapi alan grupta DNA hasarı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (170). LED fototerapi ile konvansiyonel fototerapinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada fototerapi sonrası iki grup arasında DNA açısından anlamlı fark bulunmamıştır (147). Yine benzer bir çalışmada da konvansiyonel ve yoğun fototerapi sonrası DNA hasar skorları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (146). 2019 yılında Bulut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; fototerapi yoğunluğu $90-120 \mu W/cm^2/nm'$ 'ye kadar arttırıldığında da DNA hasarı gösterilmemiştir (116).

Bilirubinin yaratmış olduğu reaktif oksijen radikallerine bağlı olarak oluşan oksidatif hasar DNA hasarına sebep olabilmektedir (13). Çalışmamızda bilirubini yüksek olan fototerapi öncesi hasta grubundan oksidatif hasarı gösteren TOS düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak oksidatif hasara bağlı olarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fototerapi öncesi hasta grubunda belirgin DNA hasarının oluşmaması oksidatif hasarı kompanse etmek üzere artan ve fototerapi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksek olan antioksidan düzeyine (TAS) bağlandı (Tablo 10). Bu bulgular literatür ile uyumludur (122,128,132,138,139). Çalışmamızda fototerapinin ve uygulanan fototerapi türünün DNA hasarı üzerine belirgin bir etkisi olmadığı gösterildi. Bu duruma bakılarak fototerapinin sarılık tedavisinde hala güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak

bilirubin düzeyi ve fototerapi yoğunluğunun DNA hasarına neden olduğunu gösteren çalışmalar olduğundan kesin bir sonuca varabilmek adına daha çok sayıda, daha geniş aralıkta bilirubin değerleri olan hastalarda verilen fototerapi yoğunluğunun ölçülebildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Unkonjuge bilirubin kan beyin bariyerini lipofilik yapıda olması nedeniyle rahatça geçebilmektedir (7). Bilirubinin beyindeki oksidan antioksidan mekanizmalar üzerine yapmış olduğu etkilerin kan beyin bariyerini geçtikten sonra geçerli olduğu düşünülmektedir (13). Düşük konsantrasyonda bilirubin düzeyi nöroprotektif etki gösterir, serbest oksijen radikallerini ortamdaki uzaklaştırır ve sitoprotektif etki gösterir (148,149,150). Bilirubin düzeyi arttıkça oluşan DNA hasarı, proinflamatuvar sitokinlerin salınması, hücre ölümü gibi mekanizmalar nörotoksisiteden sorumlu tutulmuş ancak bilirubinin yaratmış olduğu nörolojik hasarın patofizyolojisi kesin belirlenememiştir (151,152). Bilirubinin nörolojik hasar yarattığı kesin düzeyde henüz belirlenememiştir (7).

Bilirubinin hangi seviyeden sonra ensefalopatiye sebep olacağı bilinmemektedir. Bilirubin ensefalopatisi tanısı koyabilmek için uluslararası kabul görmüş tek bir yöntem bulunmamaktadır. Bilirubinin indüklediği nörotoksisiteyi belirleyebilmek için fizik muayene (anormal kas tonusu, tiz sesli ağlama, bilinç durumu vb.), MR bulguları (globus pallidusta bilateral lezyonlar vb.), işitme testlerinden faydalanılmaktadır (6,176,177). Ancak bilirubinin sebep olduğu nörotoksisiteyi belirlemek için serumda bakılan bir biyomarker bilinmemektedir (180). Çalışmamızda bilirubinin yarattığı nörolojik hasarı serumda belirlemeye yönelik olarak; gliotik enzim enolazın dimerik izoenzimi olan ve nöronların sitoplazmasında bulunan NSE ile beyin dokusunda yüksek düzeyde eksprese edilen ve beyin dokusuna spesifik olan UCH-L1 düzeyine bakıldı (152).

Sağlıklı term bebekler ile hiperbilirubinemisi olan term bebekler arasında NSE düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Anormal BIND skoruna sahip hiperbilirubinemisi olan bebeklerin NSE düzeyi ile normal BIND skoruna sahip hiperbilirubinemili bebeklerin NSE düzeyi arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yoğun fototerapi ihtiyacı olan

hiperbilirubinemili bebeklerde de fototerapi öncesi NSE düzeyi tekli fototerapi ihtiyacı olan bebeklere göre farklılık göstermedi ($p>0,05$). Literatüre baktığımızda hiperbilirubineminin yaratmış olduğu nörolojik hasarı göstermeye yönelik NSE düzeyinin kullanıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Yenidoğan döneminde hipoksik iskemik ensefalopatisi olan bebeklerde nörolojik hasar göstergesi olarak NSE çalışılmış ve bu düzeyin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (178). Ancak bunun tam tersi başka bir çalışma hipoksik iskemik ensefalopatiye sahip yenidoğanlarda NSE düzeyi açısından anlamlı fark olmadığını göstermiştir (179). 2008 yılında bilirubin düzeyiyle bilirubin yarattığı nörolojik hasarın göstergesi olarak serumda tau ve s100B kullanılarak yapılmış bir çalışmada; bilirubin düzeyi arttıkça tau, s100B düzeylerinde artış görülmüştür. Yine bu çalışmada hiperbilirubinemiye bağlı minör nörolojik disfonksiyon olan bebeklerde tau, s100B düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (180).

Çalışmamızda hiperbilirubinemili bebeklerde fototerapi öncesi NSE düzeyi $10,74\pm5,76$ ng/mL, fototerapi sonrası NSE düzeyi $8,79\pm4,24$ ng/mL bulundu. Fototerapi sonrası NSE düzeyindeki düşüş istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,012$). Ancak fototerapi yoğunluğu ile NSE düzeyi arasında anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 14)($p=0,230$). Çalışmamızda NSE düzeyinde fototerapi sonrası belirgin bir azalma olması ve tekli-yoğun fototerapi karşılaştırıldığında iki grubun NSE düzeyi arasında anlamlı fark saptanmaması fototerapinin ek nörolojik hasar yaratmadığını göstermektedir. Hiperbilirubinemi ve fototerapinin birlikte NSE düzeyleri üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü ($p=0,238$) (Tablo 12). NSE düzeyinin nöron hasarının belirlenmesinde indirekt olarak kullanılabildiği bilinmektedir (153). Çalışmamızda, hiperbilirubinemili bebeklerde NSE düzeyinde anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, hiperbilirubinemi nedeniyle anormal nörolojik muayene bulgusu olan hasta sayısının azlığına bağlandı.

Çalışmamızda bilirubin yüksekliğinin yarattığı nörolojik hasarı gösterebileceğini düşündüğümüz diğer biyomarker UCH-L1 düzeyine bakıldığında; kontrol grubunda $83,16\pm45,73$ pg/mL olan düzeyin

hiperbilirubinemisi olan hastalarda fototerapi öncesi $164,58 \pm 66,5$ pg/mL düzeyine arttığı gösterilmiştir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Anormal BIND skoruna sahip olan yenidoğanlar ile normal BIND skoruna sahip olan yenidoğanlar karşılaştırıldığında UCH-L1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,723$). Yoğun fototerapi gereksinimi olan hiperbilirubinemili bebeklerde fototerapi öncesi UCH-L1 düzeyi ile tekli fototerapi alan bebeklerin fototerapi öncesi UCH-L1 düzeyi karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,747$). Literatüre bakıldığında hiperbilirubinemi ve hiperbilirubinemiye bağlı nörotoksisite ile UCH-L1 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlanmadı. Yapılan bir çalışmada erişkinlerde travmatik beyin hasarında nörolojik hasarlanmayı göstermede UCH-L1'in kullanılabileceği belirtilmiştir (17). Yenidoğan bebeklerde ise hipoksik iskemik ensefelopatinin yarattığı beyin hasarı ile UCH-L1 arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (181). Hiperbilirubinemi ve hiperbilirubinemiye bağlı nörotoksisite ile UCH-L1 arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma bizim çalışmamız olmaktadır. Çalışmamızda hiperbilirubinemili bebeklerde UCH-L1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ancak hiperbilirubinemiye bağlı nörolojik bulguları değerlendirmek için yaptığımız BIND skoru anormal olan bebeklerde ve yoğun fototerapi ihtiyacı olan hiperbilirubinemili bebeklerde UCH-L1 düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı. UCH-L1 düzeyinin hiperbilirubinemiye bağlı hasarı göstermede anlamlı bulunurken, hiperbilirubinemiye bağlı nörolojik hasarı göstermede anlamsız bulunması anormal nörolojik bulguları olan hasta sayısının artırılmasına ihtiyaç olduğu göstermektedir.

Fototerapinin UCH-L1 düzeyine etkisine baktığımızda ise; fototerapi öncesi ve sonrası UCH-L1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,227$). Hiperbilirubinemili hasta grubunda fototerapi sonrası UCH-L1 düzeyi $182,59 \pm 93,84$ pg/mL, kontrol sağlıklı bebek grubunda UCH-L1 düzeyi $83,16 \pm 45,73$ pg/mL bulundu. Bu anlamlı farklılık bilirubin yüksekliği ile ilişkilendirildi ($p < 0,001$) (Tablo 12). Tekli ve yoğun fototerapi sonrası UCH-L1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14)

Hem fototerapi öncesi ve sonrası, hem de tekli ve yoğun fototerapi sonrası UCH-L1 düzeyinde anlamlı fark olmaması fototerapinin UCH-L1 düzeyi artışına sebep olan nörotoksisite yaratmadığını gösterdi. Literatür tarandığında fototerapi ile UCH-L1 ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Sarıcı ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde; hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda nörotoksisite açısından s100B düzeyinin sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak fototerapi öncesi ve sonrası s100B düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (182).

Hiperbilirubinemide nörolojik hasarını belirlemeye yönelik ilk kez kullanılan UCH-L1 düzeyinin eşik değerini belirlemeye yönelik ROC analizi yapıldı. ROC eğrisinde saptanan 97,95 pg/mL değerinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %70, negatif prediktif değeri %80,7 ve pozitif pediktif değeri %68,9 olarak bulundu. Eşik değeri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, hiperbilirubineminin nörolojik hasar yaratmadan önce UCH-L1 düzeyinde anlamlı artışa neden olması nedeniyle UCH-L1'in hiperbilirubineminin erken nörolojik komplikasyonlarını saptamada yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hiperbilirubineminin en sık görülen komplikasyonlarından olan işitme kaybına yönelik iki kez yapılan ABR işitme taramasından kalan hastamız olmadı. Hiperbilirubinemili hastaların yapılan transfontanel ultrasonografileri normal saptandı. Anormal BIND skoruna sahip olan hastalarda nörolojik etkilenmeyi değerlendirmek adına Kranial MR görüntüleme ve nörogelişim testi yapılması planlandı ve aileler bilgilendirildi.

VI. LİMİTASYONLAR

Çalışmamızı amacı hiperbilirubinemisi olan, fototerapi alması gereken yenidoğanlarda bilirubin ve fototerapinin nörolojik hasar, oksidatif hasar ve DNA hasarı üzerine etkisini göstermektir.

Çalışmamızda ciddi hiperbilirubinemisi, anormal nörolojik muayenesi olan hasta sayısı azdır ve bu hastalarda da işitme kaybı gibi kalıcı nörolojik sekel görülmedi. Hiperbilirubineminin neden olabileceği nörolojik hasarı göstermeye yönelik daha yüksek bilirubin düzeyi, anormal nörolojik bulguya sahip daha fazla sayıda hasta dahil edilerek çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Anormal nörolojik bulguların kranial görüntüleme, BIND skorlaması ve nörogelişim testleriyle doğrulanması gerekmektedir.

UCH-L1 ve NSE'in hiperbilirubinemiye bağlı nörolojik hasarı göstermede kullanılabilirliği hakkında güvenilir bir fikir elde edebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

VII. SONUÇLAR

- 1- Fototerapi öncesi hasta grubunda bilirubin yüksekliğine bağlı olarak TOS ve TAS kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.
- 2- Fototerapi sonrası hastaların TOS ve TAS düzeylerinde anlamlı azalma görüldü bu azalma fototerapi sonrasındaki bilirubin düşüşüyle ilişkilendirildi.
- 3- Fototerapi sonrası hasta grubunun TOS ve TAS düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.
- 4- Fototerapi öncesi hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında 8-OHdG düzeyinde anlamlı fark olmadığı görüldü. Bilirubin DNA hasarını arttırmadığı düşünüldü.
- 5- Fototerapi sonrasında DNA hasarında anlamlı artış izlenmedi.
- 6- Kontrol grubuyla fototerapi öncesi hasta grubu karşılaştırıldığında NSE düzeyleri arasında anlamlı fark yokken, UCH-L1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı.
- 7- Fototerapi sonrasında NSE düzeyinde istatistiksel anlamlı düşüş izlense de UCH-L1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı.
- 8- Fototerapi sonrası kontrol grubuna göre 8-OHdG ve NSE düzeyinde anlamlı değişiklik izlenmezken, UCH-L1 düzeyinin kontrol grubunda anlamlı düşük olduğu saptandı.
- 9- BIND skoru anormal olan grupta fototerapi öncesi bakılan TAS düzeyinde bilirubindeki yüksekliği bağlı olduğu düşünülen anlamlı yükseklik saptanırken, TOS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 10- Yoğun fototerapi alan grubun fototerapi öncesi bakılan TAS düzeyinde bilirubindeki yüksekliğine bağlı olduğu düşünülen anlamlı yükseklik saptanırken, TOS, 8OHdG, NSE, UCH-L1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

- 11-Yoğun fototerapi alan grubun fototerapi sonrası TOS düzeyi tekli fototerapi alan gruba göre anlamlı yüksek saptandı ancak iki grup arasında TAS, 8-OHdG, NSE, UCH-L1 açısından anlamlı fark saptanmadı.
- 12-Tekli fototerapinin oksidatif, nörolojik ve DNA hasarına neden olmadığı güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu düşünüldü.
- 13-Hiperbilirubineminin nörolojik hasar yaratmadan önce UCH-L1 düzeyinde anlamlı artışa neden olması nedeniyle UCH-L1 hiperbilirubineminin erken nörolojik komplikasyonlarını saptamada anlamlı bulundu.
- 14-UCH-L1'in 97,95 pg/mL düzeyinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %70, negatif prediktif değeri %80,7 ve pozitif prediktif değeri %68,9 olarak saptandı.

VIII. ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Hiperbilirubinemi term bebeklerin %60'ını, preterm bebeklerin ise %80'ini etkilemektedir. Bilirubin yüksekliği genellikle kendiliğinden gerileyen bir durum olmakla birlikte bir kısım yenidoğanda fototerapi, kan değişimi gerektiren düzeylere yükselmekte hatta bazı yenidoğanlarda geri dönüşümsüz hasar yaratabilmektedir. Bilirubin yüksekliği ve fototerapinin oksidatif, nörolojik, DNA hasarına sebep olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı; bilirubin yüksekliği ve fototerapinin oksidatif, nörolojik, DNA hasarı üzerine etkisini göstermek; olası hasarlanma durumunda oluşabilecek komplikasyonları öngörmek, nörolojik hasarı gösteren biyomarkerların nörogörüntüleme yöntemlerinin yerine kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

GEREÇ/YÖNTEM: Kasım 2020 ile Nisan 2021 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Bilim Dalı'na başvuran patolojik hiperbilirubinemisi olmayan yenidoğanlar ile patolojik hiperbilirubinemisi olan ve fototerapi alan yenidoğanlar çalışmaya alındı. Patolojik hiperbilirubinemisi olan ve olmayan yenidoğanlar oksidatif, nörolojik, DNA hasarı yönünden karşılaştırılırken; patolojik hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlar ise kendi içinde fototerapi öncesi ve sonrası oksidatif, nörolojik, DNA hasarı yönünden karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Kontrol grubu 60, hasta grubu 60 yenidoğan bebek çalışmaya dahil edildi. Hasta grubundan 10 yenidoğan örneği hemolizli olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubuyla fototerapi öncesi hasta grubu karşılaştırıldığında; total bilirubin, TOS, TAS, UCH-L1 düzeyleri fototerapi öncesi hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$). NSE ve 8-OHdG düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Fototerapi

öncesi ve sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında; total bilirubin, TOS, TAS, NSE düzeyleri fototerapi öncesi grupta anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Fototerapi öncesi ve sonrası 8-OHdG ile UCH-L1 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubu ile fototerapi sonrası hasta grubu karşılaştırıldığında total bilirubin, TOS, TAS, UCH-L1 düzeyleri fototerapi sonrası hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Ancak bu iki grup arasında 8-OHdG ve NSE düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Tekli ve yoğun fototerapi sonrası grup karşılaştırıldığında ise TOS düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$). Anormal BIND skoruna sahip hastalar ile normal BIND skoruna sahip hastalar karşılaştırıldığında total bilirubin ve TAS düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Kontrol grubu ile fototerapi öncesi ve sonrası hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunan UCH-L1'in tanısal değerine yönelik ROC analizi yapıldı. UCH-L1 için tanısal değer taşıyan düzey 97,95 pg/ml olarak belirlendi. 97,95 pg/ml değerinin duyarlılığı %80, özgüllüğü %70, negatif prediktif değeri %80,7 ve pozitif prediktif değeri %68,9 olarak saptandı

SONUÇ:

Çalışmamızda yenidoğan döneminde bilirubin yüksekliğinin; oksidatif hasarı arttırdığı, DNA hasarı üzerine anlamlı etkisinin olmadığı, nörolojik hasarlanmayı gösteren UCH-L1 düzeyinde anlamlı olarak arttırdığı gösterildi. Fototerapinin ise oksidatif hasarı azalttığı, DNA hasarı üzerine anlamlı etkisinin olmadığı, nörolojik hasarlanmayı gösteren NSE düzeyinde anlamlı etkisinin olmadığı gösterildi.

IX. İNGİLİZCE ÖZET

OBJECTIVE: Hyperbilirubinemia affects 60% of term babies and 80% of preterm babies. Although the height of bilirubin usually regresses spontaneously, it increases to levels that require phototherapy and exchange transfusion in some newborns and even causes irreversible damage in some newborns. Bilirubin elevation and phototherapy are thought to cause oxidative, neurological, and DNA damage. The aim of this study is to show the effect of high bilirubin and phototherapy on oxidative, neurological and DNA damage, to predict the complications that may occur in case of possible damage and to evaluate the use of biomarkers showing neurological damage instead of neuroimaging methods.

MATERIAL/METHODS: Newborns without pathological hyperbilirubinemia and newborns with pathological hyperbilirubinemia and receiving phototherapy who admitted University of Manisa Celal Bayar, Faculty of Medicine, Department of Neonatology were included in the study between November 2020 and April 2021. While newborns with and without pathological hyperbilirubinemia were compared in terms of oxidative, neurological and DNA damage, newborns with pathological hyperbilirubinemia were compared in terms of oxidative, neurological and DNA damage before and after phototherapy. All statistical analyzes were made using the SPSS 23.0 package program.

RESULTS: 60 newborns in the control group and 60 in the patient group were included in the study. Ten newborns from the patient group were excluded from the study due to hemolyzed sample. When the control group and the patient group before phototherapy were compared, total bilirubin, TOS, TAS, UCH-L1 levels were found to be significantly higher in the patient group before phototherapy ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference between NSE and 8-OHdG levels ($p > 0.05$). When the patient group

was compared before and after phototherapy, total bilirubin, TOS, TAS, NSE levels were found to be significantly higher in the group before phototherapy ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between 8-OHdG and UCH-L1 levels before and after phototherapy ($p > 0.05$). When the control group and the patient group after phototherapy were compared, total bilirubin, TOS, TAS, UCH-L1 levels were found to be significantly higher in the patient group after phototherapy ($p < 0.05$). However, no statistically significant difference was found between 8-OHdG and NSE levels between these two groups ($p > 0.05$). When the group was compared after single and intensive phototherapy, a statistically significant difference was found between TOS levels ($p = 0.008$). When patients with abnormal BIND scores were compared with patients with normal BIND scores, a significant difference was found between total bilirubin and TAS levels ($p < 0.05$). ROC analysis was performed for the diagnostic value of UCH-L1, which had a statistically significant difference between the control group and the patient group before and after phototherapy. The level of diagnostic value for UCH-L1 was 97.95 pg / ml. The sensitivity of 97.95 pg / ml was 80%, specificity 70%, negative predictive value 80.7% and positive predictive value 68.9%.

CONCLUSION: In this study, it was shown that the high level of bilirubin in the neonatal period increased oxidative damage, did not have a significant effect on DNA damage, and significantly increased the level of UCH-L1, which indicates neurological damage. Phototherapy was shown to reduce oxidative damage, had no significant effect on DNA damage, and had no significant effect on NSE level indicating neurological damage.

X. EKLER

EK 1

Hiperbilirubinemili Yenidoğanlarda Nörolojik Hasar, Oksidatif Hasar ve DNA Hasarının Gösterilmesi Olgu Rapor Formu

Olgu no	Tarih :		
Hasta Ad-Soyad:			
Protokol :			
Tel:			
Adres:			
Cinsiyet:	Erkek	Kız	
Doğum Haftası:			
Doğum Kilosu			
Doğum Boyu			
Doğum Başçevresi			
İUBK	Var	Yok	
1. dk Apgar:			
5. dk Apgar:			
Fetal distress:			
Resüstasyon:			
Doğum Şekli:	NspD	C/S	
Beslenme Şekli:	Anne Sütü	Mama	Anne Sütü+ Mama
Anne Yaşı:			
Düzenli gebelik takibi:	Var	Yok	
Annenin kaçınıcı gebeliği	G	P	A Y
Anne Hastalık:			

VAR	YOK
Anne Hastalık Ad:	
VAR	YOK
Başvurudaki yaş (saat):	
Kardeşle Sarılık:	
VAR	YOK
Kardeşle Fototerapi:	
VAR	YOK
Kardeşle Kan Değişimi:	
VAR	YOK
KONTROL GRUBU / FOTOTERAPİ ÖNCESİ GRUP	FOTOTERAPİ SONRASI GRUP
Total bilirubin:	Total bilirubin:
İndirekt bilirubin:	İndirekt bilirubin:
Direkt bilirubin	Direkt bilirubin
LDH:	LDH:
Albümin:	Albümin:
Albümin / total bilirubin:	Albümin / total bilirubin:
AST:	AST:
ALT:	ALT:
Üre:	Üre:
Kreatinin:	Kreatinin:
Ürik Asit:	Ürik Asit:
Kalsiyum:	Kalsiyum:
Potasyum:	Potasyum:
Fosfor:	Fosfor:
Hemoglobin:	Hemoglobin:
Hematokrit:	Hematokrit:
Trombosit:	Trombosit:
Lökosit:	Lökosit:
Kan gazı laktat:	Kan gazı laktat:
NSE:	NSE:
TOS:	TOS:

TAS:	TAS:
UCH-L1:	UCH-L1:
8-OHdG:	8-OHdG:
Başvuru BIND skoru:	Taburculuk öncesi BIND skoru:
Başvuru nörolojik muayene:	Taburculuk öncesi nörolojik muayene:
Transfontanel USG:	
NORMAL	ANORMAL
Tüm Abdomen USG:	
NORMAL	ANORMAL
Fototerapi yoğunluğu:	
TEKLİ	YOĞUN
Fototerapi saat:	
İVİG:	
VAR	YOK
Kan Değişim:	
VAR	YOK
HİPERBİLİRUBİNEMİ NEDENİ:	
HASTANEDE YATIŞ SEBEBİ:	
HASTANEDE YATIŞ SÜRE:	
İŞİTME TESTİ:	
GEÇTİ	KALDI

BIND SKOR

KLİNİK	1 PUAN	2 PUAN	3 PUAN
Bilinç Durumu	Uyuklama, emmede zayıflık	Letarji, irritabilite	Semikoma konvulziyon
Kas Tonusu	Hafif azalmış	Hiper/hipotoni, hafif kemer pozisyonu	Belirgin azalma/artma, opistotonus, bisiklet hareketi
Ağlama	Yüksek sesli	Tiz sesli/ seyrek ağlama	Durdurulamayan/ sadece uyararla ağlama
Toplam BIND Skoru	1-3 Puan: Minimal ensefalopati belirtileri 4-6 Puan: Progresif fakat reversibl ensefalopati belirtileri 7-9 Puan: İleri, çoğunlukla irreversibl ensefalopati		

XI. KAYNAKLAR

1. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95.
2. Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emer Care* 2011; 27: 884-889.
3. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hourspecific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthyterm and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6-14.
4. 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.
5. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics Suppl* 1999; 104: 746-747.
6. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-59.
7. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill, 2012: 229-242.
8. Sarıcı SU, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
9. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, Ulubas D, Buyukkale G, Narter F, Tunc G, Atasay B, Gultekin ND, Arsan S, Koc E; Turkish Neonatal Jaundice Registry Collabolators. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One* 2018 ;23;13(2): e0193108.

10. Watchko JF, Tribelli C. Bilirubin-induced neurologic damagemechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 2013; 369; 2021-2030.
11. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006; 175: 587-590.
12. Dani C, Poggi C, Pratesi S. Bilirubin and oxidative stress in term and preterm infants. *Free Radic Res* 2019;53(1):2-7.
13. Basu S, De D, Dev Khanna H, Kumar A. Lipid peroxidation, DNA damage and total antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2014; 34(7):519-523.
14. Tatli MM, Minnet C, Kocyigit A, Karadag A. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates. *Mutat Res* 2008; 654: 93-95.
15. Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction. *Biochem J* 2016 15;473(16):2453-2462.
16. Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pählman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-918
17. Thelin E, Al Nimer F, Frostell A, Zetterberg H, Blennow K, Nyström H, Svensson M, Bellander BM, Piehl F, Nelson DW. A Serum Protein Biomarker Panel Improves Outcome Prediction in Human Traumatic Brain Injury *J Neurotrauma* 2019 Oct 15;36(20):2850-2862.
18. Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice: strategies to reduce bilirubin – induced complications. *Postgraduate Med* 1999; 106:167-178.
19. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD (eds.): *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1532-1700.

20. Bissell DM, Hammaker L, Schmid R. Liver sinusoidal cells. Identification of a subpopulation for erythrocyte catabolism. *J Cell Biol* 1972; 54:107-119.
21. Sassa S, Kappas A, Bernstein SE, Alvares AP. Heme biosynthesis and drug metabolism in mice with hereditary hemolytic anemia. Heme oxygenase induction as an adaptive response for maintaining cytochrome P-450 in chronic hemolysis. *J Biol Chem* 1979; 254:729-735.
22. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*, 2002; 110-114.
23. Berk PD, Rodkey FL, Blaschke TF, et al. Comparison of plasma bilirubin turnover and carbon monoxide production in man. *J Lab Clin Med* 1974; 83:29-37.
24. Bonnet RJ, Davis E, Hursthouse MB. Structure of bilirubin. *Nature* 1976; 262:326.
25. Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelli C. Mechanisms of bilirubin neurotoxicity. *Hepatology* 2002;35:1277-1280.
26. Wolkoff AW. Hepatocellular sinusoidal membrane organic anion transport and transporters. *Semin Liver Dis* 1996; 16:121-127.
27. Kullak-Ublick GA, Hagenbuch B, Stieger B, et al. Molecular and functional characterization of an organic anion transporting polypeptide cloned from human liver. *Gastroenterology* 1995; 109:1274-1282.
28. Van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest* 2012; 122:519-528.
29. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin and jaundice: report of the third international bilirubin workshop, April 6-8, 1995. Trieste, Italy. *Hepatology* 1996;24:1296-1311.
30. Dutton GJ, Burchell B. Newer aspects of glucuronidation. *Prog Drug Metab* 1977; 2:1-70.

31. Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 1994; 269:17960-17964.
32. Arias IM, Che M, Gatmaitan Z, et al. The biology of the bile canaliculus, 1993. *Hepatology* 1993; 17:318-329.
33. Stoll, MS, Lim, et al. Chemical variants of the urobilins. In: *Bile Pigments, Chemistry and Physiology*, Berk, PD, Berlin, NI (Eds), US Government Printing Office, Washington, DC 1977;p483.
34. Cameron JL, Pulaski EJ, Abei T, Iber FL. Metabolism and excretion of bilirubin-C14 in experimental obstructive jaundice. *Ann Surg* 1966; 163:330-338.
35. Gourley GR. Pathophysiology of breast-milk jaundice. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1998:1499-1505.
36. Gourley GR, Arend RA. beta-Glucuronidase and hyperbilirubinaemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986; 1:644-646.
37. Van den Bergh AA, Muller P. Ueber eine direkte und eine indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin. *Biochem Z* 1916; 77:90-103.
38. Roy Chowdhury J, Arias IM. Disorders of bilirubin conjugation. In: *Bile Pigments and Jaundice*, Ostrow JD (Ed), Marcel Dekker, New York 1986; p.317.
39. Chowdhury JR, Chowdhury NR, Wu G, et al. Bilirubin mono- and diglucuronide formation by human liver in vitro: assay by high-pressure liquid chromatography. *Hepatology* 1981; 1:622-627.
40. Brown AK, Eisinger J, Blumberg WE, et al. A rapid fluorometric method for determining bilirubin levels and binding in the blood of neonates: comparisons with a diazo method and with 2-(4'-hydroxybenzene)azobenzoic acid dye binding. *Pediatrics* 1980; 65:767-776.
41. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:671-687.

42. Shibuya A, Itoh T, Tukey RH, Fujiwara R. Impact of fatty acids on human UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity and its expression in neonatal hyperbilirubinemia. *Sci Rep* 2013; 3:p2903.
43. Fujiwara R, Chen S, Karin M, Tukey RH. Reduced expression of UGT1A1 in intestines of humanized UGT1 mice via inactivation of NF- κ B leads to hyperbilirubinemia. *Gastroenterology* 2012; 142:109-118e2.
44. Fujiwara R, Maruo Y, Chen S, Tukey RH. Role of extrahepatic UDP-glucuronosyltransferase 1A1: Advances in understanding breast milk-induced neonatal hyperbilirubinemia. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 289:124-132.
45. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby, St. Louis 2011. Vol 2, p.1443.
46. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, et al. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics* 2014;134:e340.
47. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581-590.
48. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8170-8174.
49. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2000 Oct;16(4):297-306.
50. Rossi F, Francese M, Iodice R M, Falcone E, Vetrella S, Punzo F, De Vita S, Perrotta S. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *Minerva Pediatr* 2005;57(2):53-63.

51. Drew JH, Kitchen WH. The effect of maternally administered drugs on bilirubin concentrations in the newborn infant. *J Pediatr* 1976;89:657-661.
52. Yamauchi Y, Yamanouchi I. Difference in TcB readings between full term newborn infants born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand* 1989;79:824-828.
53. Saigal S, O'Neill A, Surainder Y, et al. Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics* 1972;49: 406-419.
54. Davidson LT, Merritt KK, Weech AA. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child* 1941;61:958-980.
55. Fevery J. Fasting hyperbilirubinemia: unraveling the mechanism involved. *Gastroenterology* 1997;113:1798-1800.
56. Gourley GR, Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first three weeks of life. *Gastroenterology* 1992;103:660-667.
57. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. *Pediatrics* 1986;78:837- 843.
58. Hardy JB, Drage JS, Jackson EC. The first year of life: the Collaborative Perinatal Project of the National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1979.
59. Can G., Çoban A., İnce Z. Yenidoğanda sarılık. Neyzi O., Ertuğrul T.(editörler) *Pediyatri*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri , 2010; 467-490.
60. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994 ;15:422-432.
61. Bowman JM. RhD hemolytic disease of the newborn. *N Engl J Med* 1998;339:1775-1777.
62. Bowman JM. Immune hemolytic disease. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1998:54-78.
63. Koenig JM. Evaluation and treatment of erythroblastosis fetalis in the neonate. In: Christensen RD, ed. *Hematologic problems of the neonate*. Philadelphia: WB Saunders, 2000:185-207.

64. Bowman JM. The management of alloimmune fetal hemolytic disease. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. Neonatal jaundice. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000:23-36.
65. Gruslin-Giroux A., Moore T.R. Erythroblastosis fetalis. In: Fanaroff A.A., Martin R.J. (eds). Neonatal perinatal medicine, Disease of the fetus and infant (sixth ed) St Louis: Mosby Year Book, 1997; 300-311.
66. Giblett ER. Blood group antibodies causing hemolytic disease of the newborn. Clin Obstet Gynecol 1964;7:1044-1055.
67. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte metabolism and shape. In: Christensen RD, ed. Hematologic problems of the neonate. Philadelphia: WB Saunders, 2000:209-237.
68. Valaes T. Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. Neonatal jaundice. London, UK: Harwood Academic Publishers, 2000:67-74.
69. Kaplan M., Beutler E, Vreman HJ, et al. Neonatal hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient heterozygotes. Pediatrics 1999;104:68-74.
70. Gallagher PG, Forget BG, Lux SE. Disorders of the erythrocyte membrane. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders, 1998:544-664.
71. Lolascon A, Faienza MF, Moretti A, et al. UGT1 promoter polymorphism accounts for increased neonatal appearance of hereditary spherocytosis. Blood 1998;91:1093.
72. Bosma PJ, Roy-Chowdhury J, Bakker C, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 1995;333:1171-1175.
73. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, et al. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. Lancet 1996;347:578-581.

74. Job H, Hart G, Lealman G. Improvements in long term phototherapy for patients with Crigler-Najjar syndrome type I. *Phys Med Biol* 1996;41(11):2549- 2556.
75. Blumenschein SD, Kallen RJ, Storey P, et al. Familial non-hemolytic jaundice with late onset of neurological damage. *Pediatrics* 1968;42:786-792.
76. Chalasani N, Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J, et al. Kernicterus in an adult who is heterozygous for Crigler-Najjar syndrome and homozygous for Gilbert-type genetic defect. *Gastroenterology* 1997;112:2099-103.
77. Rubaltelli FF, Novello A, Zancan L, et al. Serum and bile bilirubin pigments in the differential diagnosis of Crigler-Najjar disease. *Pediatrics* 1994;94:553- 556.
78. Ostrow JD, Pascolo L, Shapiro SM, Tiribelli C. New concepts of bilirubin encephalopathy. *Eur J Clin Invest* 2003;33(11):988–997.
79. Bhutani VK, Wong R. Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20:(1):1.
80. Good WV, Hou C. Visuocortical bilirubin-induced neurological dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20 (1):37-41.
81. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20:42-46.
82. Rose J, Vassar R. Movement disorders due to bilirubin toxicity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20:20-25.
83. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20:52-57.
84. Radmacher PG, Groves FD, Owa JA, Ofowwe GE, Amuabunos EA, Olusanya BO, et al.. A modified Bilirubin-induced neurologic

- dysfunction (BIND-M) algorithm is useful in evaluating severity of jaundice in a resource-limited setting. *BMC Pediatr.* 2015; 15:28.
85. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th ed, WB Saunders, Philadelphia 2001.
 86. Sgro M, Campbell D, Barozzino T, Shah V. Acute neurological findings in a national cohort of neonates with severe neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2011; 31:392-396.
 87. Perlstein MA. The late clinical syndrome of post-icteric encephalopathy. *Pediatr Clin North Am* 1960;7:665-687.
 88. Riskin A, Tamir A, Kugelman A, et al. Is visual assessment of jaundice reliable as a screening tool to detect significant neonatal hyperbilirubinemia? *J Pediatr* 2008; 152:782-787.
 89. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94:F317-322.
 90. Bhutani VK., Johnson LH., Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week, *Pediatr Clin N Am* , 2004; 51:843-861.
 91. Wainer S, Rabi Y, Parmar SM, et al. Impact of skin tone on the performance of a transcutaneous jaundice meter. *Acta Paediatr* 2009; 98:1909-1915.
 92. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, et al. Discrepancies between transcutaneous and serum bilirubin measurements. *Pediatrics* 2015; 135:224-231.
 93. Olusanya BO, Imosemi DO, Emokpae AA. Differences Between Transcutaneous and Serum Bilirubin Measurements in Black African Neonates. *Pediatrics* 2016; 138. (3), e20160907.
 94. Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117:1174-1183.

95. Maisels MJ, Engle WD, Wainer S, et al. Transcutaneous bilirubin levels in an outpatient and office population. *J Perinatol* 2011; 31:621-624.
96. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, et al. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics* 2009; 124:1193-1198.
97. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-774.
98. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara, 1995; 5:725-733.
99. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-1097.
100. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, Vreman HJ, Stevenson DK, Wong RJ, Bhutani VK. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice - from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol*. 2020;40(2):180-193.
101. Lamola AA. A Pharmacologic View of Phototherapy. *Clin Perinatol*. 2016, 43 (2) 259-76.
102. Lightner DA, Linnane WPd, Ahlfors CE. Bilirubin photooxidation products in the urine of jaundiced neonates receiving phototherapy. *Pediatr Res*. 1984;18:696–700.
103. Lightner DA, McDonagh AF. Molecular mechanisms of phototherapy for neonatal jaundice. *Acc Chem Res*. 1984;17:417–424.
104. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B, Hansen TW. Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res*. 2010;67:656–659.
105. Mreihil K, Madsen P, Nakstad B, Benth JS, Ebbesen F, Hansen TW. Early formation of bilirubin isomers during phototherapy for neonatal jaundice: effects of single vs. double fluorescent lamps vs. photodiodes. *Pediatr Res*. 2015;78:56–62.

106. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med*. 2008;358:920–928.
107. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician*. 2014 Jun 1;89(11):873-878.
108. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology* 2004; 28:326-333.
109. Tan KL: The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatr Res* 1982,16:670-4.
110. Tan KL: Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1991;18:423- 439.
111. Jansen PL: Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr*, 1999 (suppl 2) 158:89-94.
112. Ente G, Klein SW: Hazards of phototherapy. *N Engl J Med* 1970 283:544- 545.
113. Holtrop PC, Madison K, Maisels MJ. A clinical trial of fiberoptic phototherapy vs conventional phototherapy. *Am J Dis Child* 1992; 146:235-237.
114. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics* 1995; 95:914-916.
115. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1994; 125:607-612.
116. Bulut Ö, Dürüyen S. Impacts of phototherapy on DNA damage and total oxidant/ antioxidant status in jaundiced newborns. *Turk J Pediatr*. 2019;61(5):697-703.
117. Watchko J.F. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels M.J., Watchko J.F. Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics. Singapore: Harward Academic Publishers, 2000; 169-176.

118. Piazza AJ., Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B, Stanton B.F Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Comp. (18th edition) 2007;756-766.
119. MacDonald MG, Ramasethu J. Atlas of procedures in neonatology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2007
120. Valaes T, Harvey-Wilkes K. Pharmacologic approaches to the prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. Clin Perinatol 1990;17:245-274.
121. Voto LS., Sexer H., Ferreiro G, et al. Neonatal administration of high-dose intravenous immunoglobulin and rhesus hemolytic disease. J Perinat Med 1995; 23:443-451
122. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. Exp Physiol 1997; 82:291-295.
123. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. Free Radic Biol Med. 2019;142:61-72.
124. Mehmet Davutoglu, Ekrem Guler, Seref Olgar, Ergul B Kurutas, Hamza Karabiber, Mesut Garipardic, Hasan C Ekerbicer. Oxidative stress and antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. Saudi Med J 2008;29(12):1743-1748.
125. Porter, M.L., and Dennis, B.L. Hyperbilirubinemia in the term newborn. American Family Physician, 2002; 65 (4), 599–606.
126. Stocker, R., and Ames, B.N. Potential role of conjugated bilirubin and copper in the metabolism of lipid peroxides in bile. Proceedings of the National Academy of Sciences of Sciences, 1987; 84 (22), 8130–8134.
127. Stocker R, Glazer AN, Ames BN. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(16):5918-5922.
128. Brito MA, Vaz AR, Silva SL, Falcão AS, Fernandes A, Silva RF et al. N-methyl-aspartate receptor and neuronal nitric oxide synthase activation mediate bilirubin-induced neurotoxicity. Mol Med 2010; 16: 372–380.

129. Fernandes A, Falcao AS, Silva RF, Brito MA, Brites D. MAPKs are key players in mediating cytokine release and cell death induced by unconjugated bilirubin in cultured rat cortical astrocytes. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 1058–1068.
130. Fernandes A, Brites D. Contribution of inflammatory processes to nerve cell toxicity by bilirubin and efficacy of potential therapeutic agents. *Curr Pharm* 2009; 15: 2915–2926.
131. Vaz AR, Delgado-Esteban M, Brito MA, Bolaños JP, Brites D, Almeida A. Bilirubin selectively inhibits cytochrome c oxidase activity and induces apoptosis in immature cortical neurons: assessment of the protective effects of glyoursodeoxycholic acid. *J Neurochem* 2010; 112: 56–65.
132. Vaz AR, Silva SL, Barateiro A, Fernandes A, Falcão AS, Brito MA et al. Pro-inflammatory cytokines intensify the activation of NO/NOS, JNK1/2 and caspase cascades in immature neurons exposed to elevated levels of unconjugated bilirubin. *Exp Neurol* 2011; 229: 381–390.
133. Turgut M, Başaran O, Cekmen M, Karataş F, Kurt A, Aygün AD. Oxidant and antioxidant levels in preterm newborns with idiopathic hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 633–637.
134. Maisels MJ. Phototherapy-traditional and nontraditional. *J Perinatol* 2001; 21(Suppl 1): S93-S97.
135. Kale Y, Aydemir O, Celik Ü, Kavurt S, Isikoglu S, Bas A.Y, Demirel N. Effects of phototherapy using different light sources on oxidant and antioxidant status of neonates with jaundice. *Early Hum Dev* 2013;89(12):957-60.
136. Demirel G, Uras N, Celik IH, Aksoy HT, Oguz SS, Erdeve O, Erel O, Dilmen U. Comparison of total oxidant/antioxidant status in unconjugated hyperbilirubinemia of newborn before and after conventional and LED phototherapy: A prospective randomized controlled trial. *Clin Invest Med*. 2010 1;33(5):E335-341.

137. Marcus S Cooke , Mark D Evans, Miral Dizdaroglu, Joseph Lunec. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17(10): 1195-1214.
138. James E Klaunig , Zemin Wang, Xinzhu Pu, Shaoyu Zhou. Oxidative stress and oxidative damage in chemical carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011 15;254(2):86-99.
139. Bulut O, O Erek A, Duruyen S. Effects of hyperbilirubinemia on markers of genotoxicity and total oxidant and antioxidant status in newborns. *Drug Chem Toxicol.* 2020 6;1-5.
140. Dizdaroglu M. Chemical determination of oxidative DNA damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Methods Enzymol* 1994; 234: 3–16.
141. Hirano T, Yamaguchi R, Asami S, Iwamoto N, Kasai H. 8-hydroxyguanine levels in nuclear DNA and its repair activity in rat organs associated with age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: B303–B307.
142. Halliwell B. Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: the biomarker concept. *Nutr Rev* 1999; 57: 104–111.
143. Vreman H.J., Wong R.J., Stevenson D.K. Phototherapy: current methods and future directions, *Semin. Perinatol.* 28 (2004) 326–333.
144. Roll EB, Christensen T. Formation of photoproducts and cytotoxicity of bilirubin irradiated with turquoise and blue phototherapy light. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1448-1454.
145. Rosenstein BS, Ducore JM. Enhancement by bilirubin of DNA damage induced in human cells exposed to phototherapy light. *Pediatr Res* 1984; 18: 3-6.
146. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 141-146.
147. Karadag A., Yesilyurt A., Unal S., Keskin I., Demirin H., Uras N., Dilmen U., Tatli MM. A chromosomal-effect study of intensive

- phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice. *Mutat Res.* 2009 31;676(1-2):17-20.
148. Mancuso C, Capone C, Ranieri SC et al: Bilirubin as an endogenous modulator of neurotrophin redox signaling. *J Neurosci Res*, 2008; 86: 2235–2249.
 149. Barone E, Trombino S, Cassano R et al: Characterization of the S-denitrosylating activity of bilirubin. *J Cell Mol Med*, 2009; 13: 2365–2375
 150. Mancuso C, Barone E, Guido P et al: Inhibition of lipid peroxidation and protein oxidation by endogenous and exogenous antioxidants in rat brain microsomes in vitro. *Neurosci Lett*, 2012; 518: 101–105.
 151. Mancuso C: Bilirubin and brain: A pharmacological approach. *Neuropharmacology*, 2017; 118: 113–123.
 152. Hao W, Song J, Li G. Neuroprotective Effect of w-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Bilirubin Encephalopathy In Vitro and In Vivo. *Med Sci Monit*, 2018; 24: 2631-2638.
 153. Lv H, Wang Q, Wu S, Yang L, Ren P, Yang Y, Gao J, Li L. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2015 23;450:282-297.
 154. Çoban A., Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi, 2014.
 155. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. StatPearls Publishing; 2021.
 156. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4):319-322.
 157. Hakanson D, Penny R, Bergstrom WH. Calcemic responses to photic and pharmacologic manipulation of serum melatonin. *PediatRes.* 1987;22(4): 414–416.
 158. Hunter KM. Hypocalcemia. In: Cloherty JP, Eichenwald CE, Stark AR, editors. *Manual of Neonatal Care*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 579–588.

159. Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1363–1364.
160. Yadav RK, Sethi RS, Sethi AS. The evaluation of the effect of phototherapy on serum calcium level. *People's J Sci Res*. 2012;5(2):1–4.
161. Zarkesh M, Dalili S, Fallah MJ, Heidarzadeh A, Rad AH. The effect of neonatal phototherapy on serum, level of interleukin-6 and white blood cell's count. *J Clin Neonatol* 2016;5:189–192.
162. Bhargava O, Sutrar SK, Ghanghoria P, Verma A. . Incidence of thrombocytopenia in hyperbilirubinemic neonates following phototherapy. *Asian J Res Chem* 2015;8(04):221–230 .
163. Khera S, Gupta R. Incidence of thrombocytopenia following phototherapy in hyperbilirubinemic neonates. *Med J Armed Forces India* 2011;67(04):329–332.
164. Yigit S, Yurdakok M, Kilin K, et al. Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(3): F235–F237.
165. Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR, Khanna HD. Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2007; 53: 69–71.
166. Dogan M, Peker E, Kirimi E, et al. Evaluation of oxidant and antioxidant status in infants with hyperbilirubinemia and kernicterus. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30(11): 1751–1760.
167. Atici A, Bozkurt A, Mutlu N, Eskandari HG, Turhan AH. Oxidative stress under phototherapy. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2009; 18: 259-263.
168. Ayyappan S, Philip S, Bharathy N, Ramesh V, Kumar CN, Swathi S, Kumar AA. Antioxidant status in neonatal jaundice before and after phototherapy. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015 Apr;7(Suppl 1):S16-2.
169. El-Abdin, M.Y.Z., et al., 2012. Phototherapy and DNA changes in full term neonates with hyperbilirubinemia. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 13 (1), 29–35.

170. Mohamed, W.W., and Niazy, W.H., 2012. Genotoxic effect of phototherapy in term newborn infants with hyperbilirubinemia. *Journal of Neonatal Perinatal Medicine*, 5 (4), 381–387
171. Yahia, S., et al., 2015. Influence of hyperbilirubinemia and phototherapy on markers of genotoxicity and apoptosis in full-term infants. *European Journal of Pediatrics*, 174 (4), 459–464.
172. Schwartz AL, Cole FS, Fiedorek F, et al. Effect of phototherapy on sister chromatid exchange in premature infants. *Lancet* 1978; 2: 157-158.
173. Hatcher NH, Risemberg HM, Powers MM, Hook EB. Sister-chromatid exchange and phototherapy. *Mutat Res* 1979; 60: 401-403.
174. Wu F.Y., Iijima K., Takiguchi D., Nishida A., Higurashi M. Effect of phototherapy on sister-chromatid exchange in infants with Down syndrome, *Mutat. Res.* 283 (1992) 65–67.
175. Karakukcu, C., et al., 2009. Assessment of DNA damage and plasma catalase activity in healthy term hyperbilirubinemic infants receiving phototherapy. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 680 (1–2), 12–16.
176. Newman TB, Maisels MJ. Magnetic resonance imaging and kernicterus. *Pediatrics* 2002;109:555.
177. Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H. Auditory nerve and brainstem responses in newborn infants with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:703-708.
178. Celtik C., Acunaş B., Oner N., Pala O.. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.* 2004;26(6):398-402.
179. Nagdyman N, Kömen W, Ko H K, Müller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001;49(4):502-506.
180. Okumus N, Turkyilmaz C, Onal EE, Atalay Y, Serdaroglu A, Elbeg S, Koc E, Deda G, Cansu A, Gunduz B. Tau and S100B proteins as biochemical markers of bilirubin-induced neurotoxicity in term neonates. *Pediatr Neurol.* 2008;39:245-252.

181. Massaro An N, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, Chang T, Mayock DE, Mulkey SB, Van Meurs K, Juul^S. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr*. 2018;194:67-75.
182. Sarici D, Gunes T, Yazici C, Akin M.A, Korkmaz L, Memur S, Kurtoglu S, Ozturk M.A, Sarici S.U. Investigation on malondialdehyde, S100B, and advanced oxidation protein product levels in significant hyperbilirubinemia and the effect of intensive phototherapy on these parameters. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(2):95-100.

