

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ TEDAVİSİ
ESNASINDA AMPLİTÜD ENTEGRE
ELEKTROENSEFALOGRAFİ İLE BEYİN
MATÜRASYONU İZLEMİ

Dr. Öğrt. Üyesi Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU

İleri Yenidoğan Araştırmaları
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ TEDAVİSİ
ESNASINDA AMPLİTÜD ENTEGRE
ELEKTROENSEFALOGRAFİ İLE BEYİN
MATÜRASYONU İZLEMİ

Dr. Öğrt. Üyesi Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU

İleri Yenidoğan Araştırmaları

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şule YİĞİT

ANKARA

2023

ONAY SAYFASI**YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ TEDAVİSİ ESNASINDA AMPLİTÜD
ENTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFİ İLE BEYİN MATÜRASYONU İZLEMİ****Öğrenci: Dr. Öğrt. Üyesi Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU****Danışman: Prof. Dr. Şule YİĞİT**

Bu tez çalışması 13.12.2023 tarihinde jürimiz tarafından “İleri Yenidoğan Araştırmaları Programı”nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Doç Dr. H. Tolga ÇELİK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şule YİĞİT

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD

Üye: Doç Dr. İlker ERTUĞRUL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Kardiyoloji BD

Üye: Doç Dr. H. Hakan AYKAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Kardiyoloji BD

Üye: Doç Dr. Özden TURAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji BD

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

1.9 Aralık 2023

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

19.12.2023
Ümit Ayşe TANDIRCIÖĞÜ

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü veya fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkânı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine enstitü veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir. *

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. Şule YİĞİT danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Öğrt. Üyesi Ümit Ayşe TANDIRICIOĞLU

TEŞEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitimim sırasında bize fırsat olarak sunulan “İleri Yenidoğan Araştırmaları Tezli Yüksek Lisansı” eğitimime yüksek katkı sağladığı gibi akademik kariyerime de oldukça pozitif bir dokunuş yapmamı sağladı.

Bu yüksek lisans programının oluşmasında büyük emekleri olan Sağlık Bilimleri Enstitüsü’nün ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü’nün öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Gerek bu program içinde gerekse benim yenidoğan yandal uzmanlık eğitimim süresince bir aile ortamı içerisinde bana sadece bilgilerini değil aynı zamanda değerli bakış açılarını aktaran, bizlerle beraber gece gündüz emek harcayan değerli hocalarıma; başta tez hocam Prof. Dr. Şule YİĞİT olmak üzere, Prof. Dr. Murat YURDAKÖK ve Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK’e çok teşekkür ederim. İyi ki sizlerle çalışma fırsatı edinmişim. İyi ki varsınız.

Tezli yüksek lisans programı kapsamında bizlerin derslerine girme teveccühünde bulunan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin değerli öğretim üyelerine de teşekkür ederim.

Bu yolda benimle yürüyen diğer yüksek lisans öğrencileri olan canım arkadaşlarım Dr. Öğrt. Üyesi Gözdem KAYKI, Uzm. Dr. Alper AYKANAT, Uzm. Dr. İrem İYİĞÜN ve Uzm. Dr. Ferid ALİYEV’e çok teşekkür ederim. Birbirimize desteğimiz çok kıymetliydi.

Bir teşekkürü de tezimin çalışma grubu oluşturma kısmını yaptığım Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Seviye 2’nin güzide hemşirelerine ve sorumlu doktor arkadaşım Doç. Dr. Nuriye Aslı MELEKOĞLU’na. Desteklerinizden dolayı çok teşekkür ederim.

Son teşekkürü ise her koşulda, her ortamda yanımda olan değerli aileme yapmak isterim. İyi ki varlar ve hep destekleri benimle. Teşekkür ederim.

ÖZET

Tandırcıoğlu, Ü.A., Yenidoğanlarda Fototerapi Tedavisi Esnasında Amplitüd Entegre Elektroensefalografi ile Beyin Matürasyonu İzlemi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İleri Yenidoğan Araştırmaları Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023. Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık görülen sorunlardan biridir. Tedavide ilk tercih fototerapidir. Amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG) monitörizasyonu, yenidoğan ünitelerinde yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Fototerapi tedavisi altındaki yenidoğanların aEEG takibinin yapılarak ışığın aEEG kayıtlarını etkileyip etkilemediği araştırılması planlandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine fototerapi tedavisi için yatan term yenidoğanlara ilk 6 saat fototerapi tedavisi altında aEEG monitörizasyonu yapılıp, uyku-uyanıklık siklusları ve zemin aktivite ölçümleri kaydedildi. Sonraki 6 saat boyunca aynı bebeklerin fototerapi tedavilerine ara verilip, göz bantları çıkarılarak aEEG monitörizasyonu yapılıp, uyku-uyanıklık döngüleri ve zemin aktivite ölçümleri kaydedildi. Kaydedilen sonuçlar, hastaların demografik verileri, yatış günleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışmaya 64 term yenidoğan dahil edildi. 43'ü (%67) erkek olup, doğum ağırlığı ortalaması 3174 ± 417 , doğum haftası ortancası 38 (37-41)'dir. Fototerapi esnasında 6 saat bakılan uyku uyanıklık siklusu ortancası 8 (4-12), alt zemin aktivitesi ortancası 6 (4-10), üst zemin aktivitesi ortancası 18 (10-24) iken fototerapiye ara verildiğinde bakılan uyku uyanıklık siklusu ortancası 6 (3- 10), alt zemin aktivitesi ortancası 6 (5-10), üst zemin aktivitesi ortancası 18 (12-25) tespit edilmiştir. İki grup arası uyku uyanıklık siklusları arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Çalışmamız sonucunda term yenidoğanların fototerapi esnasında uyku uyanıklık döngülerinin arttığı tespit edildi. Fototerapi tedavisi esnasında maruz kalınan ışığın etkisi ile uyku uyanıklık döngüsünün arttığını düşünmekteyiz. Bu da bu çalışmanın, şu an için bildiğimiz kadarıyla fototerapi tedavisinin uyku uyanıklık döngüsüne etkisi olduğunu kanıtlayan ilk çalışma olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, fototerapi, aEEG, uyku uyanıklık döngüsü

ABSTRACT

Tandircioglu U.A., Monitoring Of Brain Maturation In Newborns During Phototherapy Treatment With Amplitude Integrated Electroencephalography, Hacettepe University Graduate School Health Sciences, Advanced Neonatal Research Master Thesis, Ankara, 2023. Hyperbilirubinemia is a common problem

in the neonatal period. The first choice of treatment is phototherapy. Amplitude integrated electroencephalography (aEEG) monitoring has been widely used in neonatal units. We aimed to evaluate the effect of light on aEEG recordings in neonates under phototherapy treatment. Term newborns admitted to the neonatal intensive care unit for phototherapy treatment were subjected to aEEG monitoring for the first 6 hours under phototherapy treatment and sleep-wake cycles and background activity measurements were recorded. For the next 6 hours, phototherapy treatment was interrupted, eye pads were removed and aEEG monitoring was performed and sleep-wake cycles and background activity measurements were recorded. The recorded results, demographic data of the patients and hospitalization days were statistically compared. The study included 64 term newborns. 43 (67%) were male, mean birth weight was 3174 ± 417 and median birth week was 38 (37-41). During phototherapy, the median sleep-wake cycle was 8 (4-12), the median lower background activity was 6 (4-10), and the median upper background activity was 18 (10-24) for 6 hours, while the median sleep-wake cycle was 6 (3-10), the median lower background activity was 6 (5-10), and the median upper background activity was 18 (12-25) when phototherapy was discontinued. A statistically significant difference was found between the sleep-wake cycles ($p < 0.001$). As a result of our study, sleep-wake cycles of term newborns were determined to increase during phototherapy. We also think that the sleep-wake cycle increases with the effect of light exposure during phototherapy treatment. This indicates that, to the best of our knowledge, this study may be the first study to demonstrate that phototherapy has an effect on the sleep-wake cycle.

Keywords: Newborn, phototherapy, aEEG, sleep wake cycle

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	xiii
İÇİNDEKİLER	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvii
TABLolar LİSTESİ	xviii
RESİMLER LİSTESİ	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yenidoğan Sarılığı:	3
2.1.1. Tarihçesi:	3
2.1.2. Tanımlar:	4
2.1.3. Bilirubin metabolizması:	4
2.1.4. Sınıflandırılması:	7
2.1.5. Klinik Anlamlı Hiperbilirubinemi Sınıflaması:	9
2.1.6. Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus:	10
2.1.7. Hiperbilirubinemi Tedavisi:	12
2.2. Amplitüd Entegre Elektroensefalografi (aEEG):	18
2.2.1. Tarihçesi:	18
2.2.2. Tanımı ve Kullanım Alanı:	19

2.2.3. aEEG sınıflaması:	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER	44
Ek-1. Etik Kurul Formu	44
Ek- 2. Bilgilendirilmiş Onam Formu	47
Ek- 3. Olgu Rapor Formu	52
Ek-4. Tez Çalışması Orijinallik Raporu	54
Ek- 5. Dijital Makbuz	56
9. ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABE	Akut Bilirubin ensefalopatisi
aEEG	Amplitüd entegre elektroensefalografi
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
BAEP	Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri
BIND	Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon
BVR	Biliverdin-IX redüktaz
CO	Karbon monoksit
ER	Endoplazmik retikulum
Fe	Demir
G6PD	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
İVİG	İntravenöz immunglobulin
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz
O₂	Oksijen
RTC	Retikülosit sayısı
SFM	Serebral fonksiyon monitörü
TcB	Transkutan bilirubin
TSB	Total serum bilirubin
UDPGT	Uridin difosfat glukuronil transferaz
VA	Vücut ağırlığı
YYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
2.2. Hiperbilirubinemi Ayırıcı Tanısı	9
2.3. Nörotoksisite risk faktörü olmayan hiperbilirubinemide fototerapi sınırı (>35 hafta)	13
2.4. Bir ya da daha fazla nörotoksisite risk faktörü olan hiperbilirubinemide fototerapi sınırı (>35 hafta)	14
2.5. Nörotoksisite risk faktörü olmayan hiperbilirubinemide kan değişimi sınırı (>35 hafta)	17
2.6. Bir ya da daha fazla nörotoksisite risk faktörü olan hiperbilirubinemide kan değişimi sınırı (>35 hafta)	17
2.7. Zemin Aktiviteleri ve Uyku Uyanıklık Döngüsü	22
2.8. *Testere dişi nöbet aktivitesi	24
3.1. aEEG görüntüleri	28
4.1. Uyku Uyanıklık Döngüsü Grafiği	32

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo	Sayfa
2.1. Eritrosit yıkımına bağlı bilirubin yapımında artış:	8
2.2. Bilirubin atılımında azalmaya yol açan nedenler:	8
2.3. BİND Skorlaması	11
2.4. Anlamlı Hiperbilirubinemi için Risk Faktörleri	12
2.5. Nörotoksisite Risk Faktörleri:	13
2.6. 35 haftanın altında doğan yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi sınırı	14
2.7. Kan Değişimi Komplikasyonları:	18
2.8. aEEG ve konvansiyonel EEG farkları:	25
4.1. Demografik Veriler (n=64)	29
4.2. Kaydedilen Laboratuvar Verileri:	30
4.3. aEEG’de alt ve üst zemin aktivite değerleri:	31
4.4. Gruplar arası Uyku Uyanıklık Siklusu Değerlendirilmesi:	31

RESİMLER LİSTESİ

Resim	Sayfa
2.1. Fototerapi cihazı	16
2.2. aEEG elektrod bağlanma görseli	20

Şekil ve resimler izin alınarak kullanılmıştır.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperbilirubinemi, yenidoğan döneminde hem prematüre hem de term yenidoğanlarda görülen önemli ve sık karşılaşılan klinik bulgulardan biridir. Ülkemizde ve dünyada yenidoğanların hastaneye yatışlarının önemli bir kısmı sarılık nedeni ile olmaktadır. Yenidoğan sarılığı çoğunlukla iyi seyirlidir ancak gerektiğinde tedavi edilmez ise bilirubin toksisitesinin neden olduğu beyin hasarı nedeniyle bebeğin ileri dönem yaşamını etkileyebilir.

Yenidoğanda total serum bilirubin (TSB) düzeyi ancak 5 mg/dL'yi aştığında gözle görülebilen sarılık görülür (1,2). Yenidoğanların çoğunda hayatın ilk haftasında total bilirubin düzeyinin yükselmesi ve bunların üçte ikisinde de klinik olarak sarılık görülmesi nedeniyle ortaya çıkan hiperbilirubinemiye “fizyolojik sarılık” denmektedir. Birçok yenidoğanda fizyolojik olarak görülmekle beraber, gebelik haftasının 38 haftadan düşük olması, albümin değerinin 3'ün altında olması, izoimmün hemolitik hastalıklar (direk coombs pozitifliği), G6PD enzim eksikliği veya diğer hemolitik hastalıklar, sepsis gibi nörotoksikite risk faktörleri eşlik ettiğinde ve bu bebekler tedavi edilmediğinde ağır nörolojik sekeller ortaya çıkabilir (3). Yenidoğanların doğumdan sonraki ilk haftasında hastaneye en sık yatış nedenlerinden biri indirekt hiperbilirubinemi olmuştur (4). Fototerapi tedavisi kanıtlanmış en etkin ve basit tedavi yöntemi olmasına rağmen, yenidoğan sarılıkları nedeniyle ölüm 100.000'de 8 olarak görülmekte ve ölüm nedenleri arasında 16. sırada yer almaktadır (5).

Amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG), yenidoğan yoğun bakım ünitesinde giderek daha fazla kullanılan, beyin aktivitesinin sürekli izlenmesini sağlayan kullanışlı, basit, anlaşılır bir yöntemdir. En basit haliyle aEEG, filtrelenmiş ve zaman sıkıştırırmalı işlenmiş tek kanallı bir elektroensefalogramdır. Mevcut kanıtlar, aEEG'nin serebral bazal arka plan aktivitesini izlemek, nöbetleri belirlemek, uyku- uyanıklık döngüsünü değerlendirmek, preterm ve term bebekler için nörogelişimsel sonuçları tahmin etmek için yararlı olduğunu göstermektedir. Yenidoğan beyin fonksiyonlarının sürekli izlenmesi, nörolojik morbidite için risk faktörleri artmış hastaları ve risk faktörlerini tanımlanmada yardımcı olabilir. Bir

diğer adı serebral fonksiyon monitörü (SFM) olan aEEG ile izlem tüm kaynaklarda basit, anlaşılır, tüm sağlık çalışanları tarafından kolayca uygulanabilmektedir (6). Özellikle terapötik hipotermi tedavisi sırasında kullanımıyla da daha popüler hale gelmiştir (7,8). Perinatal asfiksi- terapötik hipotermi tedavisinde, intrakraniyal kanamalarda, yenidoğan nöbetlerinde, prematüre izleminde, bazı genetik hastalıklarda kullanımı ile ilgili çalışmalar ve vaka takdimleri bildirilmiştir (9-11). Bunların dışında ağır bilirubin toksisitesine bağlı bilirubin ensefalopatili yenidoğanlarda da aEEG izlemine yapılmaktadır (12).

Bu çalışmada ise, bilirubin ensefalopatisi olmayan, fototerapi tedavisi alan indirekt hiperbilirubinemili hastaların fototerapi esnasında ve sonrasında zemin aktivitelerinin ve uyku- uyanıklık döngülerinin değerlendirilmesi hakkında fikir edinilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığı:

2.1.1. Tarihçesi:

Yenidoğan sarılığı (icterus neonatorum) yüzyıllardır yenidoğan hekimlerinin en önemli sorunlarından biri olmuştur. Juncker, 1724 gibi erken bir tarihte *Conspectus Medicinae Theoretico practicae* adlı eserinde sarılıkla ilgili değerlendirmeler yapılmaya başlanmıştır. 1875'te Orth, otopsiler sırasında şiddetli sarılık geçiren bebeklerin bazal gangliyonlarında bilirubin varlığını fark etmiş ve bu durum 1903'te Schmorl tarafından kernikterus olarak adlandırılmıştır (13). Yıllar sonra, 1958 yılında, İngiltere'nin Essex eyaletinde bulunan Rothford'daki Genel Hastanesinde çalışan bir hemşire, "sarılıklı bebeklerin kısa bir süre güneş ışığında kaldıklarında ciltlerindeki sarı pigmentasyonun belirgin bir şekilde kaybolduğunu" rapor etmiştir (14).

Hiperbilirubinemi, Rh hemolitik hastalığı sıklığının artmış olması ve yüksek kernikterus oranları nedeniyle 1950'lerden 1970'lere kadar agresif bir şekilde tedavi edilmiştir. Amerika'da 1980'li yıllarda kernikterus tanısı çok nadir iken 1992 yılında hemolitik hastalığı olmayan yenidoğanlarda kan değişim sınırının 29 mg/dl'ye kadar yükseltilmesinin önerilmesi sonraki yıllarda kernikterus vakalarında artışa neden olmuştur (15). Bunun yanı sıra yüksek düzeyde hiperbilirubinemi ve kernikterus prevalansındaki artış aynı zamanda artık orta düzeydeki hiperbilirubineminin (14 ila 25 mg/dL) bile sağlıklı term veya geç prematüre doğan bebeklerin nörolojik işlevleri üzerindeki etkileri konusunda endişelere de yol açmıştır (16). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) Hiperbilirubinemi Alt Komitesi yenidoğan sarılığına yaklaşım için kılavuzlar oluşturmuştur (17). Bu kılavuzlar sayesinde riski belirleme ve tedavi zamanını belirleme konusunda netlik oluşmuştur. APA'nın yayınladığı ilk kılavuzda da, Türk Neonatoloji Derneği Kılavuzunda ve ayrıca Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamalarında da sağlıklı term bebek için kan değişimi sınırı 25 mg/dl olarak belirtilmiştir (3, 18, 19).

2.1.2. Tanımlar:

Sarılık, bilirubin deri ve mukozalarda birikimi ile derinin ve skleraların sarı renkte görülmesi olarak tanımlanır; bu duruma vücutta bilirubin yükselmesi, yani hiperbilirubinemi neden olur. Total serum bilirubin (TSB) düzeyi 5 mg/dL'yi aştığında yenidoğanda gözle fark edilebilen sarılık görülür. Yaşamlarının ilk haftasında term yenidoğanların %60'ında, preterm yenidoğanların %80'inde sarılık görülebilir. Yenidoğan sarılığı genellikle iyi seyirli bebeğe zararı olmayan geçici bir durum olsa da bilirubin seviyeleri bazen ciddi beyin hasarına neden olabilecek kadar yükselebilir (3).

2.1.3. Bilirubin metabolizması:

2.1.3.1. Bilirubin Yapısı:

Bilirubin, hem katabolizmasının bir ürünüdür. Bilirubin, yetersiz eritropoezise yanıt olarak öncelikle dolaşımdaki eritrositlerin (%80- 85) ve miyoglobin, sitokrom oksidaz, katalaz, siklooksijenaz, guanilil siklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin parçalanmasından oluşur. Karaciğerin hem üretiminin vücudun toplam üretimine %13-23 oranında katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Sağlıklı insanlarda bilirubin üretimi günde 3,5-4,0 mg/kg olarak tahmin edilmiştir, ancak yenidoğan bebeklerde iki kat daha yüksektir (18). Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar hidrofobik ve lipofilik bir özelliğe sahiptir. Lipofilik özellik sayesinde kan beyin bariyerinden geçişi kolaylaşır.

2.1.3.2. Bilirubin İzomerleri:

Bilirubin (4Z,15Z) dolaşımdaki ana izomerdir, ancak diğer yapısal (konstitüsyonel) izomerler ve stereoizomerler (konformasyonel veya konfigürasyonel) mevcut olabilir ve sulu çözünürlükte farklılık gösterebilir (19, 20). Bilirubin ilk olarak 14. Gebelik haftasında IX beta izomeri, 20.haftada %6 oranında IX alfa, %87 IX beta, %0,5 IX gama ve %6 oranında IX sigma izomerleri olarak fetüs safrasında bulunurlar (21). 28. gebelik haftasında total bilirubin %50'sini IX

alfa izomeri oluşturuyorken 30. Haftada alfa izomeri yerini betaya bırakır. Beta, sigma ve gama izomerleri direk safraya salınır. Alfa izomeri gibi molekül içi hidrojen bağları oluşturamazlar ve bu nedenle polar moleküller olarak davranırlar (20,22). Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu lipofilik özellik intramoleküler hidrojen bağları sayesinde ortaya çıkar. Lipofilik özellik sayesinde membranlardan özellikle de kan beyin bariyerinden kolayca geçer ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Neticede bilirubin farklı konformasyonlarda olsa bile 4Z, 15Z doğal olarak oluşan izomeri temsil eder (20).

2.1.3.3. Biliverdin ve Biliverdin Redüktaz:

Hem katabolizması sonucu bilirubin oluşması esnasında ortaya çıkan ilk ürün biliverdindir ve biliverdin-IX redüktaz (BVR) etkisiyle hızla bilirubine metabolize olur. BVR aktivitesi hem karaciğer hem de dalak dokularında, özellikle de retikülomakrofajlarda yüksektir. BVR hücre membranında, sitoplazmada, endoplazmik retikulumda, mitokondride ve çekirdekte bulunmuştur (20).

2.1.3.4. Bilirubin Sentezi:

Burada bilirubinin meydana gelmesinde ilk adım hem'in hem oksijenaz enzim tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Bu olay sırasında ortamda oksijen (O₂) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) ağığa çıkar.

Biliverdin hidrofilik ve kolay atılabilen bir moleküldür. Biliverdin bilirubin redüktaz ile bilirubine çevrilir. Ortaya çıkan bilirubin unkonjuge yani indirekt bilirubindir. Lipofilik olan indirekt bilirubin lipid hücre membranlarından kolayca geçer ve normal pH'dayken suda erimez. Yenidoğan döneminde kemik iliği, dalak ve karaciğer dokusundaki eritrosit öncülleri erişkin döneme göre daha fazla yıkım altında oldukları için bu dönemde bilirubin daha fazla ortaya çıkmaktadır.

2.1.3.5. Bilirubin Plazmada Taşınması:

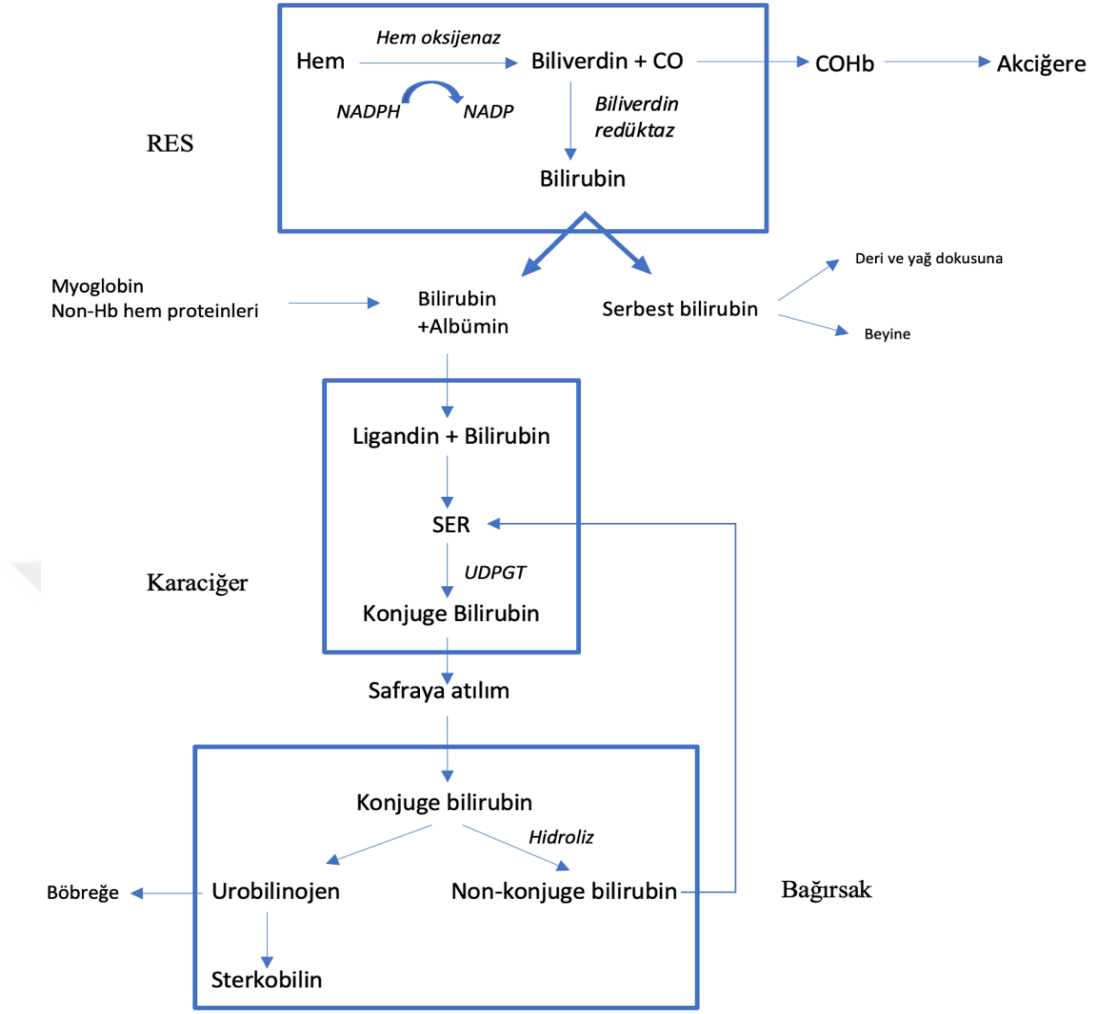
Oluşan unkonjuge bilirubin zayıf asit olduğu ve suda çözünemediği için hızlıca albumine bağlanır. Ortamda bağlanmayı etkileyen ve albumin ile yarışan maddeler varlığında bilirubin unkonjuge hali devam eder. Albumin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, bazı antibiyotikler, analjezikler, diüretikler (furosemid) ve heparin gibi maddeler, uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri unkonjuge bilirubini artıracakları için kernikterus riskini artırır.

2.1.3.6. Bilirubin Konjugasyonu:

Karaciğere albumine bağlı şekilde gelen bilirubin, karaciğer membranında albüminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Y protein (glutatyon S-transferaz B) ve ligandin adlı bu hücre içi reseptörlerle düz endoplazmik retikuluma (ER) taşınır. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin, uridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi ile suda eriyen iki glukuronil grubunun bilirubin propiyonik ucuna eklenmesi sonucu mono ve diglukuronid şekle dönüşür (23).

2.1.3.7. Enterohepatik Dolaşım:

Konjuge bilirubin bağırsaktan emilmez, ancak bilirubin mono- ve diglukuronidleri nispeten kararsız yapıdadırlar ve kolayca hidrolize olarak unkonjuge bilirubine dönüşürler. Unkonjuge bilirubin bağırsak mukozasından kolayca emilebilir, enterohepatik dolaşım yoluyla dolaşımdaki konjuge olmayan bilirubin havuzuna katkıda bulunabilir ve konjugasyon için tekrar karaciğere sunulabilir. Enterohepatik dolaşım mekanizmasında önemli olan hem term hem de prematüre yenidoğanlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan enterik mukozal enzim β -glukuronidazdır. Duodenum ve jejunumda bulunan hafif alkali koşullar dekonjugasyon sürecine katkıda bulunur (23). Yenidoğanın bağırsağı henüz kolon bakterileri ile kolonize olmadığı için konjuge bilirubin urobilinoidlere çevrilmesi gecikir ve enterohepatik dolaşımda artış gözlenir (23). Ayrıca mekonyum pasajı geciken yenidoğanlarda da artmış enterohepatik dolaşım görülür. Bilirubin metabolizması Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Bilirubin metabolizması (23)

2.1.4. Sınıflandırılması:

Yenidoğan sarılığı indirekt hiperbilirubinemi olarak karşımıza çıkar. Yenidoğanların hemen hepsinde hayatın ilk haftasında bilirubin yüksekliği ve bunların üçte ikisinde klinik olarak da sarılık görülmesi nedeniyle bu durum “fizyolojik sarılık” olarak adlandırılmaktadır. Fizyolojik–patolojik sarılık tanımlaması için bebeğin gebelik haftası, postnatal yaşı, riskleri bilinmeli ve TSB saat olarak bilirubin nomogramında değerlendirilmelidir. İlk 24 saat içerisinde sarılık görülmesi, TSB düzeyinin bilirubin nomogramında saat olarak yaşa göre >95

persentil olması, bilirubin artış hızının >5 mg/dl/gün veya $>0,2$ mg/dl/sa olması fizyolojik sarılığı dışlayan özelliklerdir (3).

Patolojik sarılıkta akla gelmesi gereken en sık nedenler eritrosit yıkımına bağlı bilirubin yapımında artış olan nedenler (Tablo 2.1) ve bilirubin atılımında azalmaya yol açan nedenlerdir (Tablo 2.2) (19).

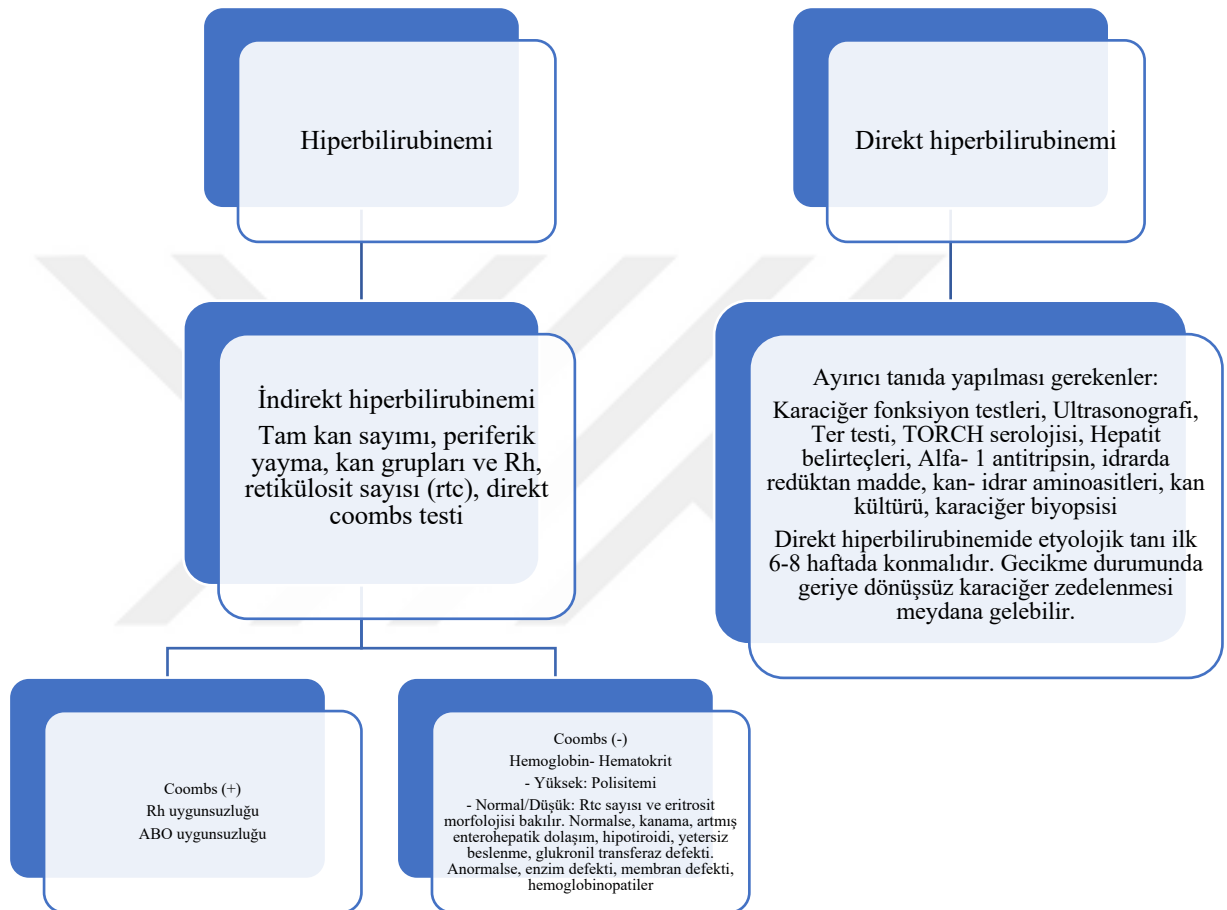
Tablo 2.1. Eritrosit yıkımına bağlı bilirubin yapımında artış:

İzoimmunizasyon • ABO uyumsuzluğu • Rh uyumsuzluğu • Diğer kan grubu uyumsuzlukları
Eritrosit içi biyokimyasal defektler • Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği • Piruvat kinaz eksikliği • Heksokinaz eksikliği • Konjenital eritropoetik porfiri • Diğer biyokimyasal defektler
Eritrosit yapı bozuklukları • Herediter sferositoz • Herediter eliptositoz • İnfantil piknositoz • Diğer
Enfeksiyonlar • Bakteriyel • Viral • Protozoal
Sekestrasyon • Subdural hematoma veya sefal hematoma • Ekimozlar • Hemanjiomlar • Akciğer, beyin, karın içi kanamalar
Diğer nedenler • Dissemine intravasküler koagülasyon • Alfa talasemi

Tablo 2.2. Bilirubin atılımında azalmaya yol açan nedenler:

Crigler-Najjar Sendromu Tip 1
Crigler-Najjar Sendromu Tip 2
Gilbert Sendromu
Lucey-Driscoll Sendromu
Hipotiroidi

Yenidoğan sarılığı denince akla daha çok indirekt hiperbilirubinemi geliyor olsa da direkt hiperbilirubinemi de karşımıza çıkabilir. Şekil-2.2’de hiperbilirubinemi ayırıcı tanısını ve tanıya yönelik yapılması gereken tetkikler gösterilmiştir (19).



Şekil 2.2. Hiperbilirubinemi Ayırıcı Tanısı (19)

2.1.5. Klinik Anlamlı Hiperbilirubinemi Sınıflaması:

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2022 yılında yayınladığı rehberde hiperbilirubinemiye klinik anlamına göre sınıflamışlardır (3):

- a) Anlamalı hiperbilirubinemi: Postnatal yaş ve sarılık nedenine göre değişen, fototerapi gerektiren bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB $\geq$ 12 mg/dL)
- b) Ciddi hiperbilirubinemi: Postnatal yaş ve sarılık nedenine göre değişen, kan değişimi sınırına yakın veya sınırında bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB $\geq$ 20 mg/dL) veya hafif derecede akut bilirubin ensefalopatisinin erken bulgularıyla seyreden herhangi bir yüksek TSB düzeyi
- c) Aşırı hiperbilirubinemi: Kan değişimi sınırında bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB $\geq$ 25 mg/dL), veya hafif-orta derecede akut bilirubin ensefalopatisinin bulgularıyla seyreden herhangi bir yüksek TSB düzeyi
- d) Zararlı veya kritik hiperbilirubinemi: Kan değişimi sınırında bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB $\geq$ 30 mg/dL), veya orta-ağır derecede akut bilirubin ensefalopatisinin bulgularıyla seyreden herhangi bir yüksek TSB düzeyi
- e)

2.1.6. Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus:

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) bilirubinün beyin üzerindeki toksik etkilerini doğumdan sonraki ilk haftalarda görülen belirtilere “Akut bilirubin ensefalopatisi” (ABE), kronik ve kalıcı sekellere ise “Kernikterus” teriminin kullanılmasını önermiştir (25). Ayrıca artık günümüzde bilirubin ensefalopatisi ile ilişkin değişiklikleri tanımlamada bilirubinün indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) terimi kullanılmaktadır. BİND skorlaması çok geniş bir spektrum göstermektedir (Tablo- 2.3) (26).

Tablo 2.3. BİND Skorlaması

Klinik Bulgular	Skor	Tarih/ Saat
Mental Durum		
Normal	0	
Uykulu ancak uyandırılabilir, beslenme azalmış	1	
Letarjik, emme zayıf, irritabl	2	
Semikoma/koma, beslenemiyor, nöbet	3	
Kas Tonusu		
Normal	0	
Hafif/ orta hipotoni	1	
Hafif/ orta hipertoni, hipotoni ile dönüşümlü	2	
Retrokollis ve opistotonus	3	
Ağlama paterni		
Normal	0	
Uyandırıldığında tiz sesle ağlama	1	
Tiz sesle ağlama ve sakinleştirilmesi zor	2	
Sakinleştirilemeyen ağlama veya ağlamama	3	
Total BİND skoru		

Bilirubin toksisitesinden en çok etkilenen bölgeler özellikle globus pallidus ve subtalamik çekirdek, hipokampus, substansia nigra, okülomotor, vestibüler, koklear, fasiyal sinir çekirdekleri, ponsun retiküler yapısı, beyin sapı çekirdekleri, serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleridir. ABE’de ilk evrede, ilk birkaç gün bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıftır. İlk haftanın ortalarında ikinci evrede ateş (diensefalik tutulumla bağlı) stupor, hipertoni, tiz sesle ağlama ve konvülsiyonlar görülebilir. Retrokollis, opistotonus, apne, koma, nadiren ölüm olabilir. Rijidite, solunum düzensizliği ve pulmoner kanamalar artık terminal dönem belirtileridir. Hayatta kalanlarda ilk haftanın sonunda hipertoni geriler ama

kronik bilirubin ensefalopatisinin karakteristik bulguları yaklaşık altıncı haftada gözlenir. Kronik bilirubin ensefalopatili hastalar ilk bir yıl iyi beslenemez, hipotoniktir ve motor gelişimleri geridir. Klasik kalıcı sekel tetradı olan yukarı bakış paralizi, ekstrapiramidal bozukluklar, diş minesini hipoplazisi, sensörinöral işitme kaybı ise ilerleyen yaşlarda ortaya çıkar (27).

2.1.7. Hiperbilirubinemi Tedavisi:

Anlamli hiperbilirubinemide takip gerektiren risk faktörleri Tablo-2.4'te verilmiştir (25).

Tablo 2.4. Anlamli Hiperbilirubinemi için Risk Faktörleri

Gebelik haftasının düşük olması (40 haftanın altındaki her hafta risk daha da artar)
Postnatal ilk 24 saat içinde sarılık
Taburculuk öncesi transkütan bilirubin (TcB) veya TSB konsantrasyonunun fototerapi eşiğine yakın olması
TSB veya TcB'de ilk 24 saatte saatte > 0,3 mg/dL veya daha sonra saatte > 0,2 mg/dL'lik hızlı bir artış oranına dayalı olarak bilinen veya şüphelenilen herhangi bir nedenden kaynaklanan hemoliz
Taburcu olmadan önce fototerapi
Fototerapi veya kan değişimi gerektiren ebeveyn veya kardeş
G6PD eksikliği de dahil olmak üzere kalıtsal eritrosit bozukluklarını düşündüren aile öyküsü veya genetik soy
Yetersiz beslenme ve emzirme
Kafa derisinde belirgin hematoma
Down Sendromu
Diyabetik anne bebeği

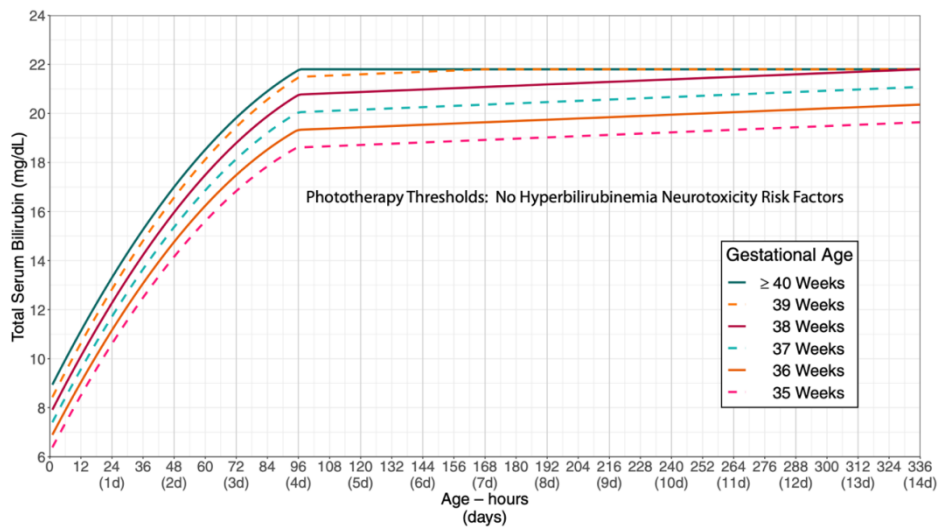
Bu risk faktörlerinin dışında APA'nın yeni kılavuzuna göre, fototerapi ve kan değişimi sınırlarını belirleyen nörotoksisite risk faktörleri Tablo- 2.5'da gösterilmiştir (25).

Tablo 2.5. Nörotoksisite Risk Faktörleri:

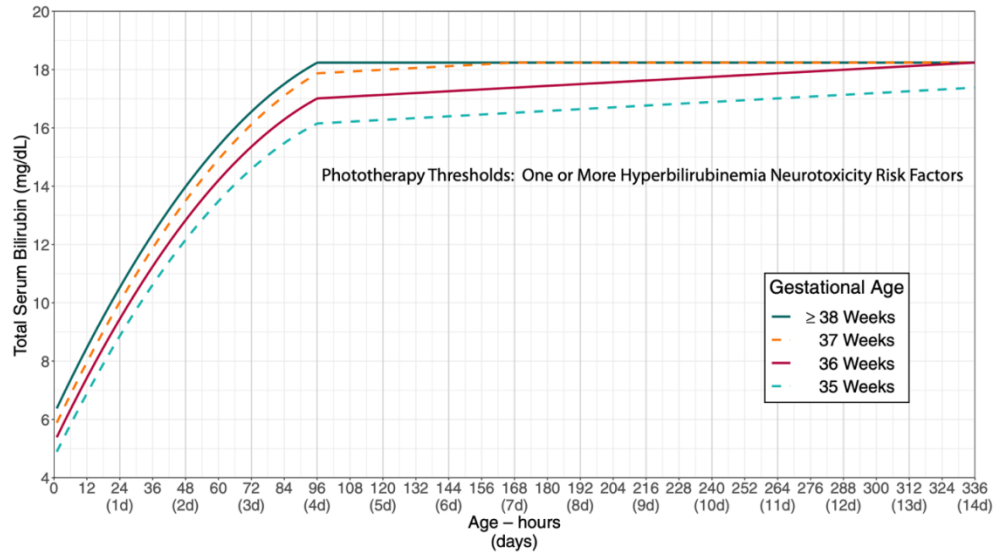
Gebelik haftası <38 hafta, prematürite arttıkça risk artar
Albumin <3.0 g/dl
İzoimmün hemolitik hastalık (Direkt coombs pozitifliği), G6PD eksikliği veya diğer hemolitik durumlar
Sepsis
Son 24 saatte herhangi bir nedenden dolayı bozulan klinik değişiklik

2.1.7.1 Fototerapi Tedavisi (Resim 2.1):

Fototerapi, neonatal konjuge olmayan hiperbilirubineminin tedavisi ve profilaksisi için en yaygın kullanılan tedavi şeklidir. Neredeyse tüm yenidoğanlarda, fototerapi total bilirubin seviyelerini düşürür veya yükselmesini engeller. Ancak aşırı hemoliz bazen fototerapinin başarısız olmasına neden olabilir. Serum bilirubin düzeyi bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında fototerapi tedavisi başlanır. Gebelik yaşı 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde Şekil 2.3 ve Şekil 2.4 (25)'de fototerapi için risk çizelgeleri gösterilmiştir. 35 haftanın altındaki bebeklerde hem fototerapi tedavisi hem kan değişimi için Tablo 2.6 (28) kullanılır.



Şekil 2.3. Nörotoksisite risk faktörü olmayan hiperbilirubinemide fototerapi sınırı (>35 hafta) (25)



Şekil 2.4. Bir ya da daha fazla nörotoksisite risk faktörü olan hiperbilirubinemide fototerapi sınırı (>35 hafta) (25)

Tablo 2.6. 35 haftanın altında doğan yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişimi sınırı (28)

Gebelik haftası	24 saat	48 saat	72 saat
23 hafta	4 (8)*	6 (10)	8 (13)
24 hafta	4 (8)	6 (11)	8 (14)
25 hafta	4 (8)	6 (11)	9 (15)
26 hafta	5 (8)	7 (12)	9 (15)
27 hafta	5 (8)	7 (12)	10 (16)
28 hafta	5 (9)	7 (12)	10 (16)
29 hafta	5 (9)	8 (13)	11 (17)
30 hafta	6 (9)	9 (13)	11 (17)
31 hafta	6 (9)	9 (13)	12 (18)
32 hafta	6 (9)	9 (14)	13 (19)
33 hafta	6 (9)	9 (15)	13 (19)
34 hafta	6 (10)	10 (15)	14 (20)
Parantez içinde verilen değerler kan değişimi sınırlarıdır.			

Fototerapi cilt kapillerlerindeki bilirubin moleküllerine etki ederek konfigürasyonel izomerizasyon (konfigürasyonel fotoizomerizasyon; %25 oranında etkili), fotooksidasyon (en az katkısı olan ve en yavaş yol) ve yapısal izomerizasyon (lumirubin oluşumu ile en fazla katkıda bulunan ve en hızlı yol) yolları ile bilirubin eliminasyonunu sağlar (23). En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi ışıktır, daha sonra 510 nm dalga boyundaki yeşil ışık gelir (29). Fototerapinin etkin olabilmesi için verdiği enerjinin en az 8- 10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olması gerekir (3). Bu enerjiyi elde edebilmek için dalga boyu olarak 440- 460 nm ve renk olarak mavi ışık kullanılmalıdır (29). Işığın mesafesi 30-40 cm uzaklıkta ayarlanmalıdır (3). İdeal dalga boyu ve mesafede yoğun fototerapide 30-40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ şiddetinde enerji verilir.

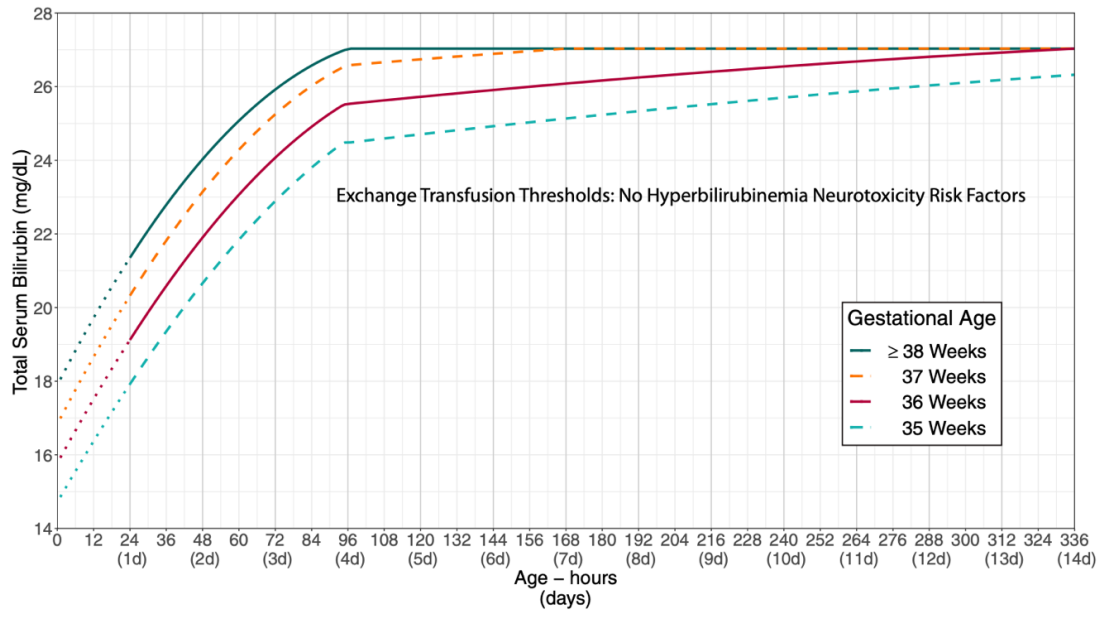
Fototerapinin kısa dönem yan etkilerine bakıldığında en sık insensible sıvı kaybı, gaitada yumuşama, ciltte döküntüler, nadiren de olsa hipertermi, özellikle prematüre bebeklerde idrarda kalsiyum atılımına bağlı hipokalsemi gözlenebilir (3, 30). Retinal hasar oluşabileceği düşünülmektedir (30). Cilt ve idrar renginde koyu gri- kahverengi renk değişikliği ile seyreden bronz bebek sendromu görülebilir. Ayrıca fototerapi ile Cry1 gen ekspresyonu artar, melatonin düşer ve sirkadiyan ritm bozulabilir. Bu da sık ağlama ve jitteriness neden olabilir (31). Fototerapinin uzun dönem yan etkileri ile ilgili kesin kanıt saptanmamıştır.



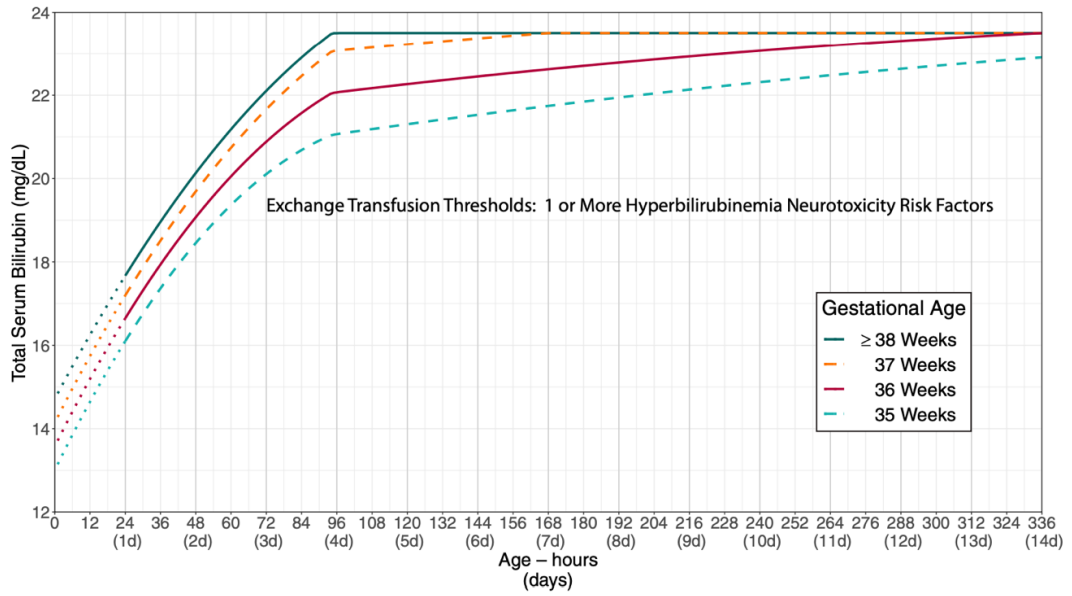
Resim 2.1. Fototerapi cihazı

2.1.7.2. Kan Değişimi:

Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında kan değişimi uygulanır. Kan değişimi öncesinde, esnasında ve sonrasında yoğun fototerapiye devam edilmelidir. APA'nın risk faktörlerine göre kan değişimi sınırları Şekil 2.5 ve Şekil 2.6'te verilmiştir. Kan değişiminin komplikasyonları Tablo- 2.7'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Nörotoksisite risk faktörü olmayan hiperbilirubinemide kan değişimi sınırı (>35 hafta) (25)



Şekil 2.6. Bir ya da daha fazla nörotoksisite risk faktörü olan hiperbilirubinemide kan değişimi sınırı (>35 hafta) (25)

Tablo 2.7. Kan Değişimi Komplikasyonları:

Kana bağlı komplikasyonlar 1. Aşırı heparinizasyon 2. Graft versus host hastalığı 3. Hemoliz 4. Hiperpotasemi ve aritmi 5. Hipoglisemi 6. Hipokalsemi ve tetani 7. Metabolik asidoz 8. Trombositopeni 9. Enfeksiyon
Katetere bağlı komplikasyonlar 1. Aritmi 2. Emboli 3. Enfeksiyon 4. Nekrotizan enterokolit 5. Periferik iskemi ve nekroz 6. Renovasküler hipertansiyon 7. Tromboz 8. Damar perforasyonu
İşleme bağlı komplikasyonlar 1. Kanama 2. Hava embolisi 3. Mekanik, termal veya osmotik eritrosit hasarına bağlı hemoliz 4. Hipotermi 5. İntrakranial kanama 6. Hipo/hipervolemi 7. Trombositopeni

2.2. Amplitüd Entegre Elektroensefalografi (aEEG):

2.2.1. Tarihçesi:

1960 yılında Maynard ve arkadaşları tarafından Londra EEG Merkezi'nde status epileptikus sırasında ve kardiyak arrest sonrasında yetişkin beyin aktivitesinin uzun süreli izlemi için yoğun bakım ünitesinde pratik olarak kullanılmak üzere bir serebral fonksiyon monitörü (SFM) icat edildi (32). Yenidoğan bebekler için ilk veriler 1980'lerin başında yayınlandı ve farklı gebelik yaşlarındaki normal bebekler üzerinde yapılan çalışmaları ve perinatal hipoksik iskemi sonrası serebral iyileşmenin tanımlanmasını içeriyordu. İlk SFM kayıtları ayrıca yüksek riskli bebeklerde sessiz

nöbetlerin ve subklinik status epileptikusun mevcut olabileceğini ortaya koymuştur (33, 34). Daha sonra SFM'yi sadece bir monitör olarak adlandırmamak adına amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG) denmeye başlandı (33). 2000'li yılların başında daha da geliştirilmiş ve daha önce ısıya duyarlı kağıt üzerine SFM trendinin yazıldığı analog monitörün yerini hem aEEG trendini hem de ham EEG'yi gösteren ve EEG sinyalini daha sonra analiz etmek üzere saklayan dijital sistemler almıştır (34).

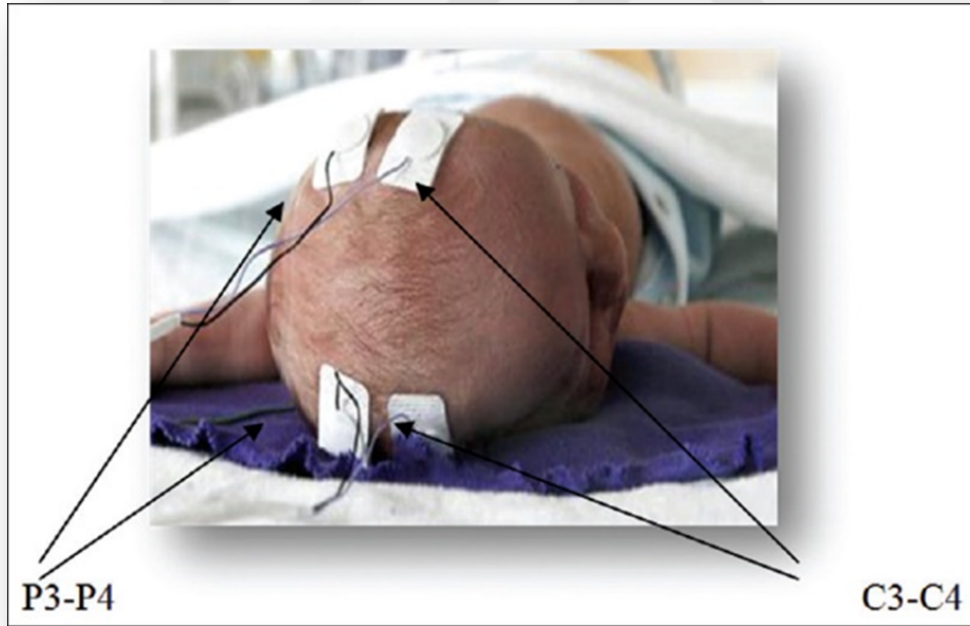
2.2.2. Tanımı ve Kullanım Alanı:

aEEG dünya çapında birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde klinik standart monitör olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin ensefalopati ve nöbet geçiren yenidoğan bebeklerin izlenmesinde ve hipotermi tedavisi sırasında faydalı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (35). Ayrıca hipoglisemi, menenjit gibi beyin hasarı tespit edilen yenidoğanlarda, kardiyak malformasyonlar ve metabolik hastalıkları olan bebeklerde de yararlıdır (36, 37). aEEG izlemi ile gebelik haftasına göre beyin matürasyonu takibi yapılan ve matürasyon açısından eşik gebelik haftası tayin edilen çalışmalar mevcuttur (6). Prematüre intraventriküler kanaması olan hastalarda yapılan aEEG çalışmalarında, uyku uyanıklık döngüsünde değişiklikler ve zemin aktivitesinde düşüklük tespit edilmiştir (38). Bazı genetik/ sendromik nöbetlerde ya da metabolik ensefalopatilerde de kullanımını bildiren olgu raporları vardır (34).

Ayrıca, akut bilirubin ensefalopatisinin aEEG izleminde ise ensefalopati gelişen yenidoğanlarda aEEG'de düşük zemin aktivitesi, uyku uyanıklık döngüsünde bozukluk tespit edilmiştir (39). Ama, fototerapi esnasında beyinde oluşabilecek değişiklikler ve monitörizasyonu ile ilgili çalışma yoktur.

Yenidoğan aEEG izleminde en yaygın kullanılan elektrot türleri, uluslararası sisteme göre merkezi (C3-C4), merkezi-parietal (C3-P3 ve C4-P4) veya parietal (P3-P4) içerir. Hem merkezi hem parietal aEEG kullanımı ile interhemisferik asimetri riski ortadan kalkar (Resim 2.2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde genellikle subdermal iğne veya hidrojel elektrodlar kullanılır. Hidrojel elektrodlarda empedans düşüklüğünü gerçekleştirebilmek için dikkatli deri hazırlığı

(sık saçın kesilmesi, mekonyum boyalı derinin temizlenmesi) gerekir. Subdermal iğne elektrodlar ise daha kolay kullanılabilen, empedansı düşük olan ve tekrar kullanımı mümkün olan elektrotlardır. Bu elektrotlar aracılığı ile alınan EEG sinyalleri önce büyütülür, sonra çevre etkisiyle yayılan artefaktları temizlenir ve saatte 6 cm hızında kaydedilir. Böylece EEG 'nin bir dakikası aEEG ekranının sadece tek bir milimetresi ile temsil edilmektedir. Bu, serebral aktivitedeki uzun vadeli eğilimleri takip etmeyi kolaylaştırır, ancak zaman sıkıştırması aynı zamanda aktivitedeki kısa, geçici değişiklikleri görmeyi imkânsız hale getirir. Elektrokortikal arka plan aktivitesinin temel özellikleri, örneğin sürekli veya süresiz olup olmadığı, genellikle bir bakışta tanımlanabilir ve uyku-uyanıklık döngüsüne bağlı döngüsel değişiklikler de kolayca tanımlanabilir. Çeşitli çalışmalar, farklı gebelik yaşlarındaki bebekler için normal ve anormal arka plan zemin aktivitesinin sınıflandırılmasını ve özelliklerini yayınlamıştır (40- 42).



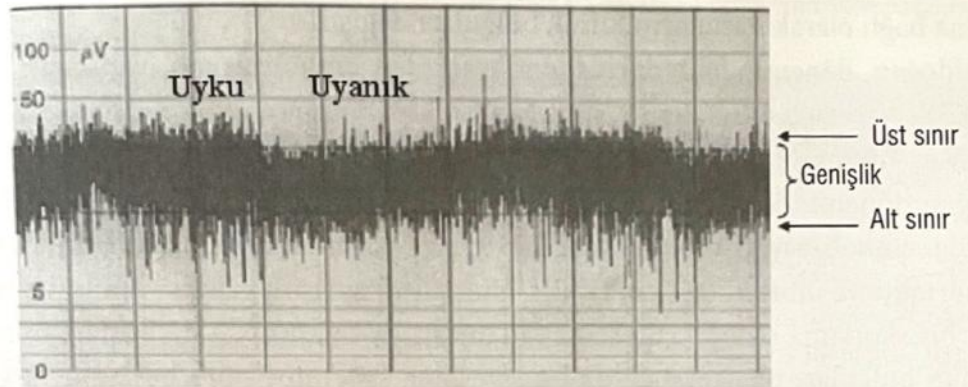
Resim 2.2. aEEG elektrod bağlanma görseli

2.2.3. aEEG sınıflaması:

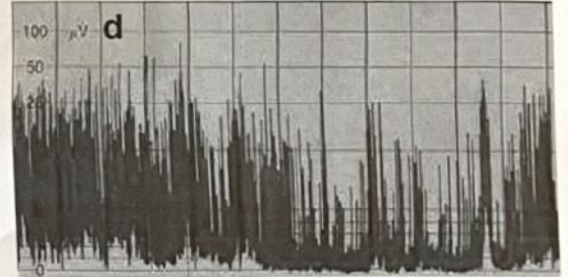
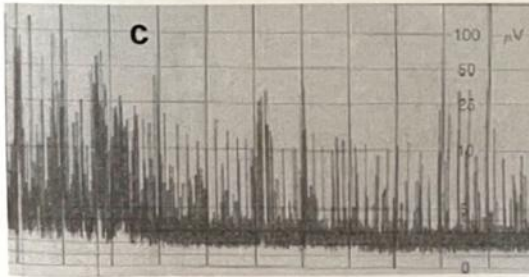
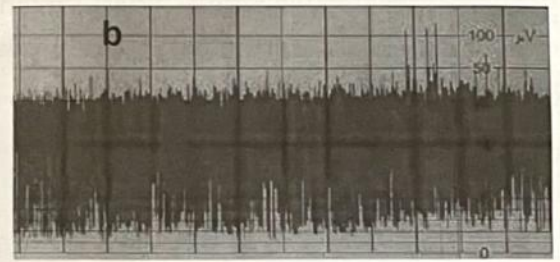
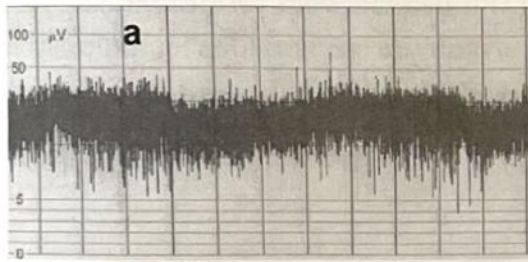
aEEG sinyallerinde üst ve alt kenarları arasındaki fark bant genişliği olarak adlandırılır ve amplitüd EEG'deki genlikleri arasındaki değişimi yansıtır. aEEG'nin normal term bebekler için voltaj değeri alt sınırı 5 mV ve üst sınırı için > 10 mV dir (43). Hem alt amplitüdün <5 mV hem de üst amplitüdün <10 mV' den düşük değerlerde olması amplitud genliğindeki baskılanmayı göstermektedir. Sınıflaması zemin ritmi, uyku- uyanıklık siklusu, nöbet aktivitesi olarak üç kısımda incelenmektedir.

2.2.3.1. Zemin Ritmi (Şekil 2.7):

1. Sürekli zemin: Alt amplitüd 5-10mikrovolt, üst amplitüd 10-50 mikrovolt arası
2. Kesintili: Alt amplitüd <5 mikrovolt, üst amplitüd >10 mikrovolt
3. Burst supresyon: Alt amplitüd 0-2 mikrovolt, burst amplitüdlere > 25 mikrovolt
4. Düşük voltajlı: Sürekli çok düşük voltaj. Amplitüd <5 mikrovolt
5. İnaktif: Düz trase olarak görülür



Serebral fonksiyon monitörizasyonunda trasesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler.



Üst-sol: Normal voltaj deseni: trasesinin üst sınırı $>10 \mu V$, alt sınırı $>5 \mu V$.

Üst-sağ: Orta derece anormal voltaj deseni: trasesinin üst sınırı $>10 \mu V$, alt sınırı $\leq 5 \mu V$.

Alt-sol: Şiddetli anormal voltaj deseni: trasesinin üst sınırının $<10 \mu V$.

Alt-sağ: "Burst" süpresyon deseni: aralıklı normal voltaj paterni; çok düşük voltaj ($5 \mu V$ 'un altında) dönemleri ile birlikte arada çok yüksek amplitütlü "burst"ler ("patlamalar") olması.

Şekil 2.7. Zemin Aktiviteleri ve Uyku Uyanıklık Döngüsü (19)

2.2.3.2. Uyku Uyanıklık Döngüsü (40):

aEEG'de daha çok alt amplitüd'de belirgin olarak görülen yumuşak sinüzoidal değişimlerdir. Geniş olan band aralığı sakin uykudaki kesintili zemin aktivitesini gösterir. Daha dar olan band aralığı aktif uyku ve uyanıklık halindeki

daha sürekli aktiviteyi gösterir. Sağlıklı term bebeklerde en az 20 dakikada bir döngü olmalıdır (3döngü/saat) (45).

1. Uyku- uyanıklık döngüsü yok: Amplitüd EEG zemin aktivitesinde sıklık değişkenlikler yok.

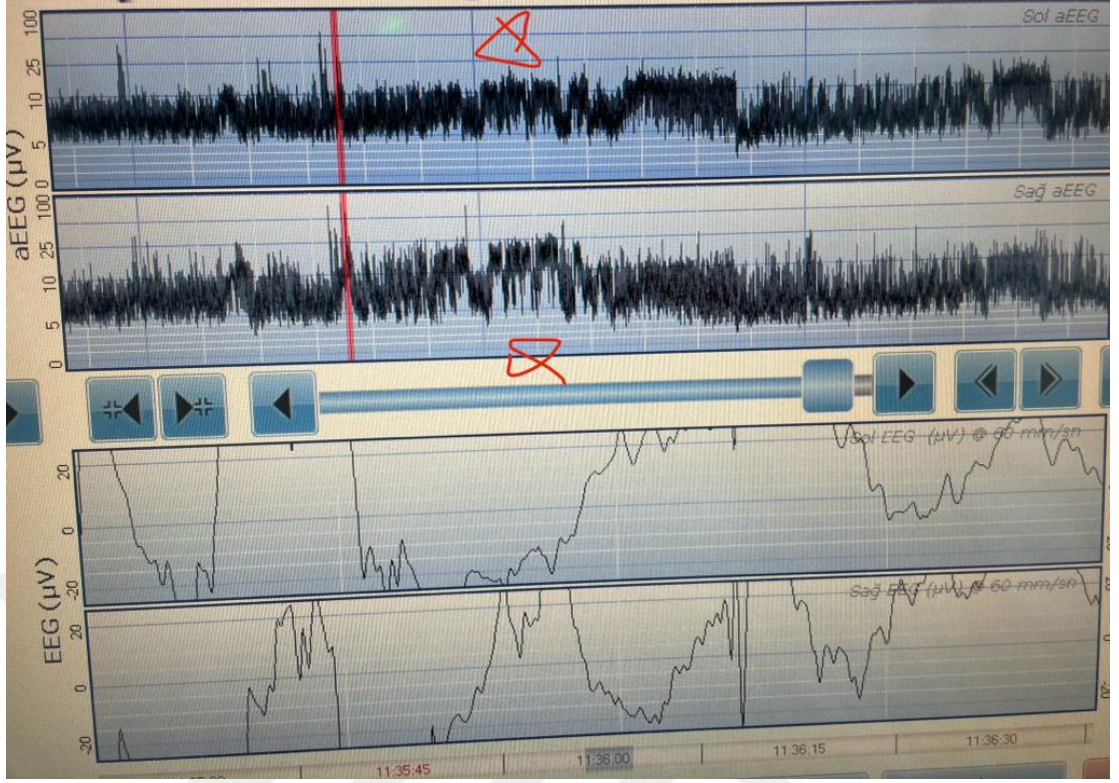
2. Uyku- uyanıklık döngüsü belirsiz/ immatür: Alt amplitüdde bir miktar sıklık değişkenlik saptanır ancak gestasyon yaşına uygun olacak şekilde tam gelişmemiştir.

3. Uyku- uyanıklık döngüsü gelişmiş: Kesintili ve sürekli zemin aktivitesi arasında sıklık ve belirgin sinüzoidal değişimlerdir (Şekil 2.7).

2.2.3.3. Nöbet Aktivitesi:

aEEG'deki elektrografik nöbetler, başlangıçta frekans ve amplitüdde artış gösteren, maksimuma ulaşan ve ardından en az 10 saniyelik bir süre boyunca azalan ritmik aktivite ile karakterize edilir (34).

Sıkıştırılmış aEEG izleminde, tipik bir yenidoğan tekli nöbetinde, zemin aktivitesinde kesintili olan ve elektrografik nöbetin tipik ağdalı ve azalan karakterini temsil eden bir "kambur" gibi görünür. Tekrarlayan nöbetlerde ise genellikle her biri bir nöbeti temsil eden tekrarlayan "tümseklerden" oluşan "testere dişi" görünümü hakimdir (Şekil- 2.8). Süresi <30 saniye olan kısa nöbetleri aEEG izleminde tespit etmek zor ve bazen imkânsız olabilir (34, 46). Farklı etyolojilerdeki yenidoğan nöbetlerinde aEEG izlemindeki nöbet aktivitelerinde fark gözlenmese bile KCNQ2 mutasyonunda tipik olarak alt amplitüdün aşağı doğru azalması gözlenmekte ve bu da post-iktal supresyonu temsil etmektedir (47).



Şekil 2.8. *Testere dişi nöbet aktivitesi

2.2.3.4. Konvansiyonel EEG ve aEEG arasındaki farklar (34, 48):

Tablo- 2.9’da konvansiyonel EEG ve aEEG arasındaki farklar belirtilmiştir.

Tablo 2.8. aEEG ve konvansiyonel EEG farkları:

	aEEG	Konvansiyonel EEG
Elektrod sayısı, deneyim	2-4 elektrod. Deneyim gereklidir.	>9 elektrod. Deneyim gereklidir.
Trasesi	Sıkıştırılmış zaman skalası, 6 cm/saat	Gerçek zaman skalası, 15- 30 mm/saniye
Veri kaybı	Önemli miktarda olur	Minimaldir
Artefakt	Kolayca tespit edilebilir	Deneyimli okuyucu tarafından tespit edilebilir. Video EEG ile duyarlılık artar.
Yorumlamak için eğitim gereksinimi	Değerlendirilmesi basittir. Kısa süreli eğitim gereklidir.	Özellikle yenidoğan EEG'si ile ilgili eğitim gereklidir.
Uyku- uyanıklık siklusu	24- 27. gebelik haftaları arasında ayırt edilmeye başlar.	26- 27. gebelik haftaları arasında ayırt edilmeye başlar.
Nöbet tespiti	Fokal düşük amplitüdlü, kısa süreli (<30 saniye) nöbetler ayırt edilemez.	Altın standarttır
Prognostik değerlendirme	Bazı hasta gruplarında (özellikle hipoksik iskemik ensefalopatide) daha sık kullanılır.	Altın standart. Nöbet, ensefalopati, HIE gibi birçok hastalık grubunda klinik sonucun tahmininde kullanılır. EEG'de normal ya da supresyon, burst/ düşük zemin ritminin sensitivitesi %74- 94, spesifitesi %98-100

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, prospektif olarak gözlemsel klinik araştırma olarak tasarlanmıştır. Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.03.2022- 01.06.2022 tarihleri arasında gebelik haftası 37^{0/7} ve üzeri olan, indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Malatya Turgut Özal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu'ndan 2022/18 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma Grubu: Fototerapi tedavisi altındaki yenidoğanlara aEEG cihazı bağlandı. Cihazın bebeğin kafa derisine yapışabilen 4 adet sinyal alıcısı/ elektrotu mevcuttu. Uygun biçimde ikisi sol ikisi sağ tarafa ön ve arka parietal bölge olacak şekilde yapıştırıldı. İğne ya da herhangi bir bebeğin canını acıtan işlem yapılmadığı için bebeğin konforu bozulmadı. Fototerapi tedavisi süresi bilirubin düzeyine göre olmakla beraber en az 6 saat süreceği için, hastaların aEEG izlemi de ilk fototerapi başlangıcından sonraki altı saat olarak alındı. Altı saat boyunca aEEG monitörü kaydedildi ve sonrasında değerlendirme yapıldı (Şekil 3.1).

Kontrol Grubu: Fototerapi tedavisi sonlanan bebekler kendi kontrolü olarak alındı. İkinci altı saat boyunca fototerapi tedavisine ara verilen bebeklerin göz bandı olmadan ve fototerapi almadan 6 saat boyunca aEEG izlemi kaydedildi ve değerlendirmesi yapıldı. Sonrasında tüm hastalarda fototerapi tedavisi 24 saate tamamlandı.

Yöntem: Fototerapi tedavisi altındaki yenidoğanlara veya kontrol grubundaki yenidoğanlara bağlanan Natus Nicolet v32 marka aEEG cihazı ile yenidoğanın nöromonitörizasyonu sağlandı. Zemin aktivitesi (sürekli, kesintili, burst supresyonu, düşük voltajlı, düz trase), uyku uyanıklık siklusu (gelişmiş var, immatür, yok) bakıldı, olgu rapor formuna kaydedildi. Demografik veriler olan, gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli, postnatal yatış günleri, total bilirubin değerleri de olgu rapor formlarına kaydedildi.

Çalışma grubuna dâhil edilme kriterleri:

- Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine fototerapi tedavisi için yatan zamanında doğmuş,
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu/ aile onamı olan yenidoğanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubuna dâhil edilmeme kriterleri:

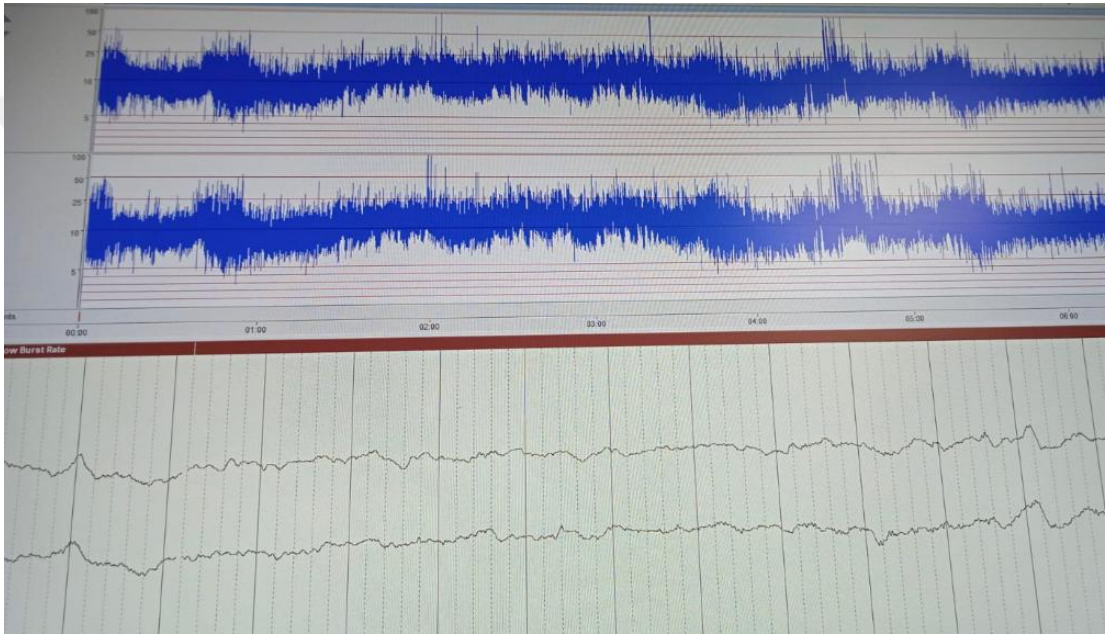
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu/ aile onamı olmayan,
- Major konjenital anomalisi, kromozomal bozukluğu tespit edilen,
- Herhangi bir nedenden ötürü nöbet aktivitesi gözlenen,
- Gebelik haftası 37^{0/7}'nin altında olan yenidoğanlar,
- Kan değişimi sınırında total bilirubin değeri olan yenidoğanlar,
- Perinatal asfiksi tanısı olan yenidoğanlar çalışmaya alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz:

Örneklem büyüklüğü G*Power programında hesaplanmıştır. Referans alınan çalışmada (38) fototerapi alan ve almayanlar arasında bant genişliği açısından farka ilişkin etki büyüklüğü 0,41 (Cohen's d) olarak elde edilmiştir. Buna göre %90 güç, %5 yanılma payı ile gerekli örneklem büyüklüğü 64 olarak belirlenmiştir. 64 çalışma grubu ve kendi kontrolü 64 olacak şekilde toplam 128 aEEG kaydı çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma sonunda bütün veriler bir SPSS dosyasına girildi, çalışma istatistikleri yapıldı. SPSS 28.0 software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu.

Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi, gruplar arasında normal dağılım karşılaştırması için sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk normallik testi ile belirlendi. Normal dağılmayan grupların tanımlayıcı istatistikleri ortanca (minumum ve maksimum) olarak belirlendi. Fototerapi tedavisi esnasında alınan aEEG kaydı (çalışma grubu) ile fototerapi tedavisine ara verildiğinde alınan aEEG kaydı (kontrol grubu) sonuçlarının normal dağılmadığı tespit edildiği için Wilcoxon testi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlılık sınırı olarak belirlendi.



Şekil 3.1. aEEG görüntüleri

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan bebeklerin doğum haftaları, doğum ağırlıkları, cinsiyet, doğum şekli, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, fototerapi tedavisi için yatış günleri, anne yaşı gibi demografik verileri Tablo 4.1’de gösterildi. Çalışmaya alınan 64 bebeğin gebelik haftalarının ortanca değeri 38 hafta olup, en küçük değeri 37, en büyük değeri ise 41 haftadır. Doğum ağırlıkları normal dağıldığı için ortalama ve standart deviasyon (SD) olarak 3174 ± 417 gram tespit edildi. Bu bebeklerin 21’i (%33) kız, 43’ü (%67) erkek idi. Bebeklerin 28’i (%44) normal spontan vajinal yolla doğarken, 36’sı (%56) sezaryen ile doğmuştu. Apgar skorlarına bakıldığında 1. dakika skor ortancası 9 (en az 7, en çok 9), 5. dakika skor ortancası 10 (en az 9, en çok 10) saptandı. Bu bebeklerin fototerapi tedavisi almak için hastaneye yatış günü ortancası 4 (en az 1 en çok 11) olup, anne yaşlarına bakıldığında anne yaşı ortancası 27 (en az 16, en çok 38) olarak saptandı.

Tablo 4.1. Demografik Veriler (n=64)

Doğum haftası*	38 (37- 41)
Doğum ağırlığı (gr) †	3174 ± 417
Doğum şekli (Sezaryen) n (%)	36 (56)
APGAR (1. dakika/ 5. dakika) *	9 (7- 9) / 10 (9- 10)
Cinsiyet (Kız) n (%)	21 (33)
Postnatal yatış günü*	4 (1- 11)
*median (minumum- maximum)	
†ortalama (Standart deviasyon)	

Çalışmada bebek ve anne kan grupları, direkt coombs testi sonuçları, fototerapi tedavisi öncesi ve sonrası total bilirubin değerleri de kaydedilmiştir. Bu laboratuvar verileri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Kaydedilen Laboratuvar Verileri:

Bebek kan grubu	A Rh (+) n: 22 (%35)
	B Rh (+) n: 6 (%9)
	0 Rh (+) n: 7 (%11)
	Eksik data: n: 29 (% 45)
Anne kan grubu	A Rh (+) n: 12 (%19)
	B Rh (+) n: 1 (%1.6)
	0 Rh (+) n: 18 (%28.1)
	AB Rh (+) n: 3 (%4.7)
	0 Rh (-) n: 2 (%3.1)
	Eksik data: n: 28 (%43.5)
Direk coombs pozitif/negatif n (%)	10 (16) / 27 (42) Eksik data: 27 (42)
Fototerapi öncesi bilirubin değeri*	18 (10- 22)
Fototerapi sonrası bilirubin değeri*	11 (6- 17)
*median (minimum- maksimum)	

Çalışmada yatışla beraber aEEG cihazı bağlanan, fototerapi tedavisi başlanan bebeklerin ilk 6 saat fototerapi altındaki aEEG kayıtları çalışma grubu olarak kayıt altına alındı, 6 saatin sonunda fototerapi tedavisine son verilen ve göz bandı çıkarılan hastaların 6 saatlik aEEG izlemi kontrol grubu olarak kaydedildi. Çalışma grubunun aEEG izleminde alt amplitüd ortancası 6 (4-10), üst amplitüd ortancası 18 (10- 24) iken kontrol grubunun alt amplitüd ortancası 6 (5- 10), üst amplitüd ortancası ise 18 (12- 25) olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında alt ve üst amplitüd değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu veriler tablo 4.3’de gösterildi.

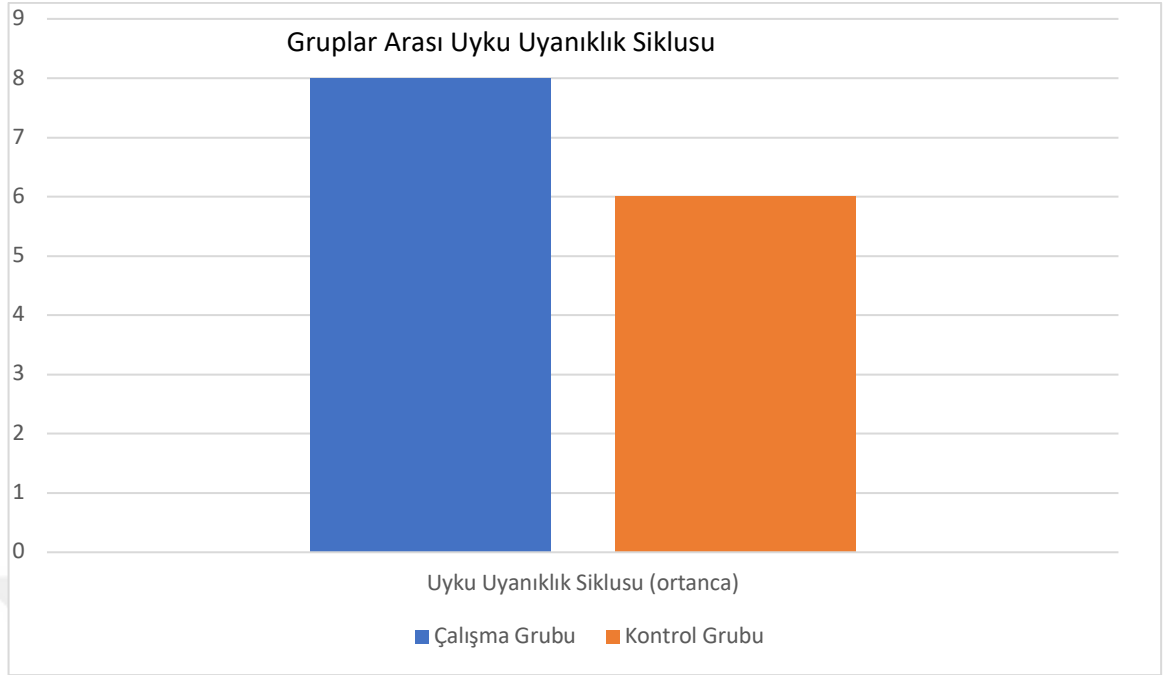
Tablo 4.3. aEEG’de alt ve üst zemin aktivite değerleri:

Zemin aktivitesi	Çalışma Grubu (n:64):	Kontrol Grubu (n:64)	p^{**}
Alt Zemin Aktivitesi*	6 (4- 10)	6 (5- 10)	0.159
Üst Zemin Aktivitesi*	18 (10- 24)	18 (12- 25)	0.305
*ortanca (minumum- maksimum)			
**Wilcoxon işaretli sıralar testi			

Çalışma grubu ve kontrol grubunun altışar saatlik uyku- uyanıklık sikluları değerlendirildiğinde çalışma grubunun ortanca siklus sayısı 8 (4- 12), kontrol grubunun ortanca siklus sayısı 6 (3- 10) olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplar arası Uyku Uyanıklık Siklusu Değerlendirilmesi:

Çalışma Grubu* (n:64):	Kontrol Grubu* (n:64):	p^{**}
8 (4- 12)	6 (3- 10)	<0.001
*ortanca (minumum- maksimum)		
**Wilcoxon işaretli sıralar testi		



Şekil 4.1. Uyku Uyanıklık Döngüsü Grafiği

Total bilirubin düzeyi ile fototerapi esnasında bakılan uyku uyanıklık döngüsü sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p: 0.493$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut dönemde nörofizyolojik değerlendirmede etkin bir araç olan aEEG izlemi ile anlamlı hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda fototerapinin santral sinir sistemi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Fototerapi alan term bebeklerde fototerapinin beyin zemin aktivitesine ve uyku uyanıklık döngüsüne etkisini araştırdık. Fototerapinin uyku uyanıklık döngüsünü anlamlı olarak arttırdığını tespit ettik.

aEEG günümüzde uzun süreli beyin fonksiyonlarının izleminde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle nöbet aktivitesi tespitinde, hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanların beyin zemin aktivitesinin tespitinde kullanılıyor olsa da uyku uyanıklık döngüsü tayininde de önemli bir araçtır. aEEG’de görülen geniş bant aralığı derin uykuyu, dar bant aralığı ise aktif uyku/uyanıklık dönemini tanımlar ve bu iki bant aralığı birlikte uyku uyanıklık döngüsü olarak ifade edilir.

Uyku uyanıklık döngüsü prematüre bebeklerde beyin matürasyonu hakkında da fikir vermektedir. 75 hastanın dahil edildiği üç gruba (preterm, term ve posterm) ayrılarak yapılan bir çalışmada bu gruplar arasında uyku uyanıklık döngüsünün sayısının ve süresinin anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Üç grubu kendi içerisinde preterm- term, term- posterm ve preterm- posterm olarak karşılaştıran değerlendirmede uyku uyanıklık döngüsünün sayısı prematüre bebeklerde diğer gruplara göre az olarak tespit edilmiştir. Term ve posterm karşılaştırılmasında ise döngü sayısı posterm bebeklerde daha fazla olarak gözlenmiştir (50). Bu konuda daha çok prematüre bebeklerde yapılan çalışmalarda gebelik haftası azaldıkça uyku uyanıklık döngüsünün azaldığı hatta 32 haftanın altında bu döngünün belli belirsiz olduğu bildirilmiştir (51, 52). Özellikle Burdjalov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik haftalarına göre skorlama sistemi geliştirilmiş ve prematüre bebeklerin gebelik haftası arttıkça uyku uyanıklık döngülerinin de belirginleştiği gösterilmiştir (51). Bunun yanı sıra Han ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, prematürelerde term bebeklere göre zemin alt aktivitesinin daha düşük olduğu

gösterilmiştir (52). Çalışmamız, term bebeklerde yapıldığı ve kendi kontrolleri ile karşılaştırıldığı için beyin matürasyonu hakkında fikir vermemektedir.

Çalışmamıza benzer şekilde term bebeklerde uyku uyanıklık döngüsünü değerlendiren çalışmalar nadirdir. Abramsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (53) term bebeklerin uyku uyanıklık döngüleri değerlendirilmiş ve gruplar arasında uyku uyanıklık döngüsü farkı yaratanın 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum şekli ve kord kangazı pH değeri olan perinatal strese bağlı faktörler olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda aynı hastalar kendi kontrolleri olarak alındıkları için aEEG ölçümlerinde farklılık oluşmamış ve perinatal stres etkilenimi gösterilmemiştir.

Akut bilirubin ensefalopatili (ABE) hastalar ve kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada 23'ü ABE, 91'i ABE olmayan 114 hastanın zemin aktivitelerine bakıldığında alt zemin aktivitesi iki grup arasında anlamlı derecede fark tespit edilmiş ABE olmayan grupta daha düşük saptanmıştır. Yine de her iki grupta zemin aktivitesi normal sınırlardadır. Öte yandan ABE olan grupta beyin matürasyonu ile ters orantılı olduğu düşünülen artmış geniş bant aralığı belirtilmiştir. Yazarlar bunun bilirubin toksisitesine bağlı olduğunu belirtmişler (39). Bizim çalışmamızda ise total bilirubini yüksek olup fototerapi tedavisi alan yenidoğanların aEEG izleminde alt zemin aktivitesi ile fototerapi tedavisi sonrası tespit edilen alt zemin aktivitesi arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmaya aldığımız hastalarımızın akut bilirubin ensefalopatisi olmayıp sadece anlamlı total bilirubin düzeyi yüksek olmasının bu duruma etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca aEEG izleminde zemin alt aktivitesi birçok çalışmada beyin matürasyonunu gösteren bir parametredir (41, 52). Bu durumda term olan ve kendi kontrolü olan bebeklerde fark saptanmamış olması beklenmedik bir durum değildir. Chang ve arkadaşlarının (39) çalışmasının sonucunda ABE'li hastalar ile ABE'li olmayan hastaların üç saatlik uyku uyanıklık döngüsü izleminde ABE olmayan bebeklerde uyku uyanıklık döngüsünün fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Ancak hastalara 3 saatlik aEEG çekiminin ne zaman yapıldığı açık değildir. Makaleden aEEG çekiminin fototerapi tedavisi sonrası yapıldığı anlaşılmaktadır. Çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle tüm vakalarda aynı zamanda çekim yapılmadığı düşünülmüştür. Bizim

çalışmamızda ise aEEG çekimi fototerapi sırasında yapılmıştır. Bilirubin düzeylerinin santral sinir sistemini etkileyecek düzeyde olmaması nedeniyle aEEG değişikliklerinin fototerapi tedavisine bağlı olduğu düşünülmüş ve fototerapi alan bebeklerde uyku uyanıklık döngü sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

26- 32 hafta arası 34 prematüre bebekte yapılan Horst ve arkadaşlarının çalışmasında (55), 5., 8., 15. günlerde aEEG izlemi yapılmış ve uyku uyanıklık döngüsü değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi serum bilirubin düzeyi ile uyku uyanıklık döngüsü arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak 15. gün aEEG izleminde önceki günlere göre uyku uyanıklık döngüsünde artış tespit edilmiş ve bu prematürenin postnatal beyin matürasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde, zemin aktivitelerinde fototerapi alan ve almayan hastalar arasında fark gözlenmemiştir.

Ciddi olmayan hiperbilirubinemide Magnetik Rezonans Görüntüleme, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP) ya da Bilirubin/ Albumin oranı tespitinin akut nörolojik hasarı tespitte yeterli olmadığı gösterilmiştir (49). Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında total bilirubin değerinin en yüksek seviyede olduğu zamanda aEEG izlemi gerçekleştirilerek uyku uyanıklık döngüsü arasındaki korelasyona bakılmış. 203 aEEG kaydı ile yapılan bu çalışmada total bilirubin düzeyi yüksekliği ile uyku uyanıklık döngüsü sayısı anlamlı düzeyde negatif korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise fototerapi öncesi bakılan total bilirubin düzeyi ile uyku uyanıklık siklusu arasında korelasyon saptanmamıştır. Öte yandan aynı çalışmanın en önemli sonucu olarak total bilirubin seviyesi çok yüksek olan bebeklerde uyku uyanıklık döngüsü ortadan kaybolmuşken, hafif hiperbilirubinemili bebeklerde uyku uyanıklık döngüsünde azalma tespit edilmiştir (49). Bizim çalışmamızda ise, total bilirubin düzeyi yüksekken fototerapi altındaki hastaların uyku uyanıklık döngüsü bilirubin değeri düştükten sonra bakılan uyku uyanıklık döngüsüne göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu durumda uyku uyanıklık döngüsünü etkileyen faktörün fototerapi olduğu düşünülmüştür.

Bu farklı sonucu etkileyen faktör çevresel faktör olabileceği düşünülmektedir. Bu da fototerapi esnasında göz bandı takılmasının karanlık ortam yaratması ve

karanlığın uyku uyanıklık döngüsünü ve zemin aktivitesini değiştirdiğini düşündürmektedir. Literatürde bu konuya ilişkin çalışmalara bakılacak olursa, 24 saat boyunca aydınlık ortamda, 24 saat boyunca karanlık ortamda, aralıklı aydınlatma (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık) olarak üç gruba ayrılarak yapılan bir diğer çalışmada, izlenen 30- 35 hafta arası doğan prematüre bebeklerin postnatal 3. gün ve 10. gün aEEG değişiklikleri kaydedilmiş. Buna göre zemin alt aktivitesinin ilk ölçümde 24 saat boyunca karanlık ortamda olan grubun ölçümü diğer gruplara göre anlamlı yüksek tespit edilmişken postnatal 10. gün bu fark ortadan kalkmıştır (6). Benzer şekilde bu çalışmada da göz bandı takılıp karanlık ortam yaratılarak fototerapi tedavisinin verildiği altı saatlik periyod ile sonrasında gözü açık olarak izlenen altı saatlik periyod arasında zemin alt aktivitesinde fark saptanmamıştı.

Hellstrom-Westas ve arkadaşlarının 11 hasta ile yaptığı bir çalışmada küvöz örtüsü kullanımı ile sağlanan aydınlık ve karanlık karşılaştırması ile ışığın uyku uyanıklık döngüsüne etkisi karşılaştırılmış. 26- 34 haftalar arası doğan bebeklerde yapılan bu çalışmada aydınlık ya da karanlık ortamın bir etkisi olmadığı sadece postnatal yaş ilerledikçe yani prematüre bebekler terme yakın hale geldikçe uyku uyanıklık döngüsü arttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada hasta sayısının çok az olması çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir (54).

Sirkadiyan ritim yenidoğan döneminden itibaren gelişir. Işık göze girer, retinada algılanır ve bilgi daha sonra retinohipotalamik yolla suprakiazmatik çekirdeğe iletilir. Suprakiazmatik çekirdek, beynin ve vücudun diğer bölümlerinin sirkadiyan ritme göre hareketini sağlayan merkez çekirdektir. Sirkadiyan ritim oluşması için yenidoğanların retinasına ışık gelmesi gerekmektedir (56). Uyku uyanıklık döngüsü sirkadiyan ritmin bir parçasıdır. Bu çalışmada fototerapi alan hastalarda uyku uyanıklık döngüsünün anlamlı yüksek olması aslında göz bandı takılmasına rağmen retinadan geçen ışığın, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde normal şartlarda var olan ışıktan fazla olduğunu göstermektedir. Bu da yukarıdaki çalışmaların tersi olarak fototerapinin uyku uyanıklık döngüsüne etkisini gösteren bir bulgu olabilir.

Uyku uyanıklık döngüsüne ek olarak kortizol ve melatonin hormonlarının ritimlerine bakılması, sirkadiyan ritmi değerlendirmede anlamlı olacaktır. Ama yapılan çalışmalarda kortizol ritminin postnatal 8. haftada, melatonin ritminin ise 9. haftada geliştiği, yenidoğan döneminde anlamlı olmayacağı düşünülmüştür (56, 57).

Daha önce yapılan çalışmalarda aEEG izlemi yanı sıra hiperbilirubinemili hastaların değerlendirilmesinde beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP) gibi ek görüntüleme tekniklerine yer verilmiştir. Bu çalışmada sadece aEEG izlemi ile değerlendirme yapılması en önemli kısıtlılığımızdır. İkinci olarak, genelde aEEG izlemine göre uyku uyanıklık siklusu ve beyin matürasyonu çalışmaları prematüre bebeklerde değerlendirilmiş olsa da bu çalışmada term bebekler çalışma grubu olarak alınmış ve matürasyon değerlendirilmesi yapılamamıştır.

6. SONUÇLAR

37 haftanın üzerinde doğan term bebeklerde yapmış olduğumuz bu çalışmada anlamlı hiperbilirubinemili hastaların fototerapi sırasındaki beyin aktivite izlemlerine baktık. aEEG monitorizasyonu ile hiperbilirubineminin ve fototerapinin zemin alt aktivitesini değiştirmedini gördük. Bunun yanı sıra bu hastaların uyku uyanıklık siklusunun fototerapi sırasında fototerapi sonrasına göre artmış olduğunu tespit ettik. Bu da anlamlı hiperbilirubineminin uyku uyanıklık döngüsünü olumsuz etkilemediğini göstermektedir. Ayrıca fototerapi tedavisi esnasında maruz kalınan ışığın etkisi ile uyku uyanıklık döngüsünün arttığını düşünmekteyiz. Bu da bu çalışmanın, şu an için bildiğimiz kadarıyla fototerapi tedavisinin uyku uyanıklık döngüsüne etkisi kanıtlanmış ilk çalışma olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Watchko JF, Tiribelli CJNEJoM. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. 2013;369(21):2021-30.
2. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. 2001;108(1):31-9.
3. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2022.
4. Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice. Strategies to reduce bilirubin-induced complications. Postgrad Med. 1999 Nov;106(6):167-8, 171-4, 177-8. doi: 10.3810/pgm.1999.11.775.
5. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinemia: a global perspective. Lancet Child Adolesc Health. 2018; 2: 610-620.
6. Tandircioglu UA, Guzoglu N, Gucuyener K, Aliefendioglu D. Influence of Intensive Care Unit Enlightenment on Premature Infants on Functional Brain Maturation Assessed by Amplitude-Integrated Electroencephalograph. Am J Perinatol. 2021;38(4):357-362. doi:10.1055/s-0039-1697681.
7. Mona C. Toet, Petra M.A. Lemmers. Brain monitoring in neonates. Early Human Development (2009) 77–84.
8. Rennie JM, Chorley G, Boylan GB, Pressler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(1):F37-F40. doi:10.1136/fn.89.1.f37
9. Tian Q, Pan Y, Zhang Z, Li M, Xu LX, Gong M, et al. Predictive value of early amplitude integrated electroencephalogram (aEEG) in sleep related problems in children with perinatal hypoxic-ischemia (HIE). BMC Pediatr. 2021 Sep 18;21(1):410. doi: 10.1186/s12887-021-02796-9.
10. Vilan A, Mendes Ribeiro J, Striano P, Weckhuysen S, Weeke LC, Brilstra E, et al. A Distinctive Ictal Amplitude-Integrated Electroencephalography Pattern in Newborns with Neonatal Epilepsy Associated with KCNQ2 Mutations. Neonatology. 2017;112(4):387-393. doi: 10.1159/000478651.
11. Kadivar M, Mosayebi Z, Badoo RS, Sangesari R, Attari SJ, Saeedi M, et al. Evaluation of the efficacy of amplitude-integrated electroencephalography in the screening of newborns with metabolic disorder admitted to the NICU. BMC Med Imaging. 2018 Sep 20;18(1):33. doi: 10.1186/s12880-018-0274-4.
12. Yuan X, Song J, Gao L, Cheng Y, Dong H, Zhang R, Liu S, Ding X, Wang Y, Xu F, Zhu C. Early Amplitude-Integrated Electroencephalography Predicts

- Long-Term Outcomes in Term and Near-Term Newborns With Severe Hyperbilirubinemia. *Pediatr Neurol.* 2019 Sep;98:68-73. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.04.015.
13. Gartner, LM. Historical Review and Recent Advances in Neonatal and Perinatal Medicine. Evansville, IN: Mead Johnson Nutritional Division; 1980
 14. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet.* 1958; 1:1094 – 1097
 15. Newman, T. B., & Maisels, M. J. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* (1992), 89(5 Pt 1), 809–818.
 16. Ross G. Hyperbilirubinemia in the 2000s: what should we do next?. *American journal of perinatology* (2003), 20(8), 415–424. <https://doi.org/10.1055/s-2003-45385>
 17. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med.* 2001; 344:581–590.
 18. Kaplan M, Wong RJ, Burgis JC, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Diseases. In: In Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine Vol 2. Disease of the fetus and infant* 11th ed. St. Louis, USA; Mosby, pg.1788-1852.
 19. Yurdakök M., Yiğit Ş., Çelik HT. Yenidoğan Bakımında Hacettepe Uygulamaları 3. baskı. Ankara. Güneş Tıp Tic. Ltd. Şti.; 2019.
 20. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Handling by the Blood, Liver, Intestine, and Brain in the Newborn. *Physiol Rev.* 2020 Jul 1;100(3):1291-1346. doi: 10.1152/physrev.00004.2019.
 21. Yamaguchi T, Nakajima H. Changes in the composition of bilirubin-IX isomers during human prenatal development. *Eur J Biochem* 233: 467–472, 1995. doi:10.1111/j.1432- 1033.1995.467_2.x.
 22. Lightner DA, Wooldridge TA, McDonagh AF. Configurational isomerization of bilirubin and the mechanism of jaundice phototherapy. *Biochem Biophys Res Commun* 86:235–243, 1979. doi:10.1016/0006-291X(79)90857-X.
 23. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Nathan DG, Smith CA. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J Clin Invest.* 1971 Jan;50(1):1-8. doi: 10.1172/JCI106463.
 24. Zunszain PA, Ghuman J, McDonagh AF, Curry S. Crystallographic analysis of human serum albumin complexed with 4Z,15E-bilirubin-IXalpha. *J Mol Biol* 381: 394 – 406, 2008. doi: 10.1016/j.jmb.2008.06.016.

25. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2022 Sep 1;150(3):e2022058859. doi: 10.1542/peds.2022-058859. PMID: 35927462.
26. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics Suppl* 1999; 104: 746-747.
27. Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil J, Perlman JM eds. *Volpe's Neurology of the Newborn*. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier. 2018: 730-762.
28. National Institute of Child Health and Clinical Excellence: Jaundice in newborn babies under 28 days. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>.
29. Lamola AA. A Pharmacologic View of Phototherapy. *Clin Perinatol*. 2016 Jun;43(2):259-76. doi: 10.1016/j.clp.2016.01.004.
30. Ovalı F., Dağoğlu T. Neonatoloji. İndirekt Hiperbilirubinemi. 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2018. p. 959-84.
31. Chen A, Du L, Xu Y, Chen L, Wu Y. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bmal1* and *cryptochrome 1* in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res*. 2005;58(6):1180-4.
32. Maynard D, Prior PF, Scott DF. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. *Br Med J* 1969; 4:545-6.
33. Hellström-Westas L, Rosén I, Swenningsen NW. Silent seizures in sick infants in early life. Diagnosis by continuous cerebral function monitoring. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:741-8.
34. Hellström-Westas L. Amplitude-integrated electroencephalography for seizure detection in newborn infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Jun;23(3):175-182. doi: 10.1016/j.siny.2018.02.003.
35. Thoresen M, Hellström-Westas L, Liu X, de Vries LS. Effect of hypothermia on amplitude-integrated electroencephalogram in infants with asphyxia. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e131-9. doi: 10.1542/peds.2009-2938.
36. Gunn JK, Beca J, Hunt RW, Olischar M, Shekerdemian LS. Perioperative amplitude-integrated EEG and neurodevelopment in infants with congenital heart disease. *Intensive Care Med*. 2012 Sep;38(9):1539-47. doi: 10.1007/s00134-012-2608-y.
37. Olischar M, Shany E, Aygün C, Azzopardi D, Hunt RW, Toet MC, et al. Amplitude-integrated electroencephalography in newborns with inborn errors of metabolism. *Neonatology*. 2012;102(3):203-11. doi: 10.1159/000339567.

38. Sohn JA, Kim HS, Lee EH, Lee J, Lee JA, Choi CW, et al. Developmental change of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Early Hum Dev.* 2013 Dec;89(12):961-6.
39. Chang H, Zheng J, Ju J, Huang S, Yang X, Tian R, et al. Amplitude-integrated electroencephalography improves the predictive ability of acute bilirubin encephalopathy. *Transl Pediatr.* 2021 Mar;10(3):647-656.
40. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics* 2003; 112:855–61.
41. Hellström-Westas L, Rosén I, de Vries LS, Greisen G. Amplitude-integrated EEG: classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews* 2006;7:e76- 87.
42. Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, et al. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics.* 2011 May;127(5):e1280-7. doi: 10.1542/peds.2010-2833. Epub 2011 Apr 11. Erratum in: *Pediatrics.* 2011 Aug;128(2):390. PMID: 21482614.
43. El-Dib M, Chang T, Tsuchida TN, Clancy RR. Amplitude-integrated electroencephalography in neonates. *Pediatr Neurol.* 2009 Nov;41(5):315-26. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.002.
44. Chalak L, Hellstrom-Westas L, Bonifacio S, Tsuchida T, Chock V, El-Dib M, et al; Newborn Brain Society Guidelines and Publications. Bedside and laboratory neuromonitoring in neonatal encephalopathy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2021 Oct;26(5):101273. doi: 10.1016/j.siny.2021.101273.
45. Thornberg E, Thiringer K. Normal pattern of the cerebral function monitor trace in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand.* 1990 Jan;79(1):20-5. doi: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11324.x. PMID: 2316356.
46. Abend NS, Wusthoff CJ. Neonatal seizures and status epilepticus. *J Clin Neurophysiol.* 2012 Oct;29(5):441-8. doi: 10.1097/WNP.0b013e31826bd90d.
47. Vilan A, Mendes Ribeiro J, Striano P, Weckhuysen S, Weeke LC, Brilstra E, et al. A Distinctive Ictal Amplitude-Integrated Electroencephalography Pattern in Newborns with Neonatal Epilepsy Associated with KCNQ2 Mutations. *Neonatology.* 2017;112(4):387-393. doi: 10.1159/000478651.
48. Frenkel N, Friger M, Meledin I, Berger I, Marks K, Bassan H, et al. Neonatal seizure recognition--comparative study of continuous-amplitude integrated EEG versus short conventional EEG recordings. *Clin Neurophysiol.* 2011 Jun;122(6):1091-7. doi: 10.1016/j.clinph.2010.09.028.

49. Zhang L, Zhou Y, Li X, Cheng T. Hyperbilirubinemia Influences Sleep-Wake Cycles of Term Newborns in a Non-Linear Manner. *PLoS One*. 2017 Jan 10;12(1):e0169783. doi: 10.1371/journal.pone.0169783.
50. Li XF, Zhou YX, Zhang L. Newborns' sleep-wake cycle development on amplitude integrated electroencephalography. *World J Pediatr*. 2016 Aug;12(3):327-334. doi: 10.1007/s12519-016-0026-x.
51. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):855-61. doi: 10.1542/peds.112.4.855. PMID: 14523177.
52. Han YM, Lee NR, Bae MH, Park KH, Lee YJ, Nam SO, et al. Establishing reference values for amplitude-integrated electroencephalography in preterms below 35 weeks of gestational age: A prospective observational cohort study. *Turk J Pediatr*. 2016;58(6):592-601. doi: 10.24953/turkjpeds.2016.06.004. PMID: 29090872.
53. Abramsky R, Stavsky M, Novack V, Shany E. Appearance of sleep cycling after birth in term neonates: an electro-physiologic study. *Pediatr Res*. 2020 Mar;87(4):711-715. doi: 10.1038/s41390-019-0560-z.
54. Hellström-Westas L, Inghammar M, Isaksson K, Rosén I, Stjernqvist K. Short-term effects of incubator covers on quiet sleep in stable premature infants. *Acta Paediatr*. 2001 Sep;90(9):1004-8. doi: 10.1080/080352501316978075.
55. Ter Horst HJ, Bos AF, Duijvendijk J, Hulzebos CV. Moderate unconjugated hyperbilirubinemia causes a transient but delayed suppression of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants. *Neonatology*. 2012;102(2):120-5. doi: 10.1159/000338580.
56. Yates J. (2018). PERSPECTIVE: The Long-Term Effects of Light Exposure on Establishment of Newborn Circadian Rhythm. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 14(10), 1829–1830. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7426>
57. Joseph, D., Chong, N. W., Shanks, M. E., Rosato, E., Taub, N. A., Petersen, S. A., et al. Getting rhythm: how do babies do it?. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* (2014), 100(1), F50–F54. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306104>

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yenidoğanlarda Fototerapi Tedavisi Esnasında Amlitüd Entegre Elektroensefalografi İle Beyin Matürasyonu İzlemi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Malatya Turgut Özal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Alacakapı Mahallesi Kırkgöz Caddesi No:70 P.K. 44210 Battalgazi / MALATYA			
	TELEFON	0422 846 12 55 – 0422 846 12 65			
	FAKS	0422 502 80 03			
	E-POSTA	etik@ozal.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Gerekli bütçe araştırmacı tarafından karşılanacaktır.			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Uzm. Dr. Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz :					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Gökhan SÖĞÜTLÜ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğanlarda Fototerapi Tedavisi Esnasında Amlitüd Entegre Elektroensefalografi İle Beyin Matürasyonu İzlemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	03.03.2022		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	03.03.2022		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	03.03.2022		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	03.03.2022		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022 / 18	Tarih: 28.04.2022		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Gökhan SÖĞÜTLÜ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Gökhan Söğütü	Genel Cerrahi AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H ☐	
Dr. Öğretim Üyesi Bünyamin Arı	Ortopedi ve Travmatoloji AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğretim Üyesi Neşe Karakaş	Halk Sağlığı AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Onur Öztürk	Biyofizik AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Feyza İnceoğlu	Biyoistatistik AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Akçiçek	Tıbbi Radyoloji AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğretim Üyesi Önder Otlı	Tıbbi Biyokimya AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğretim Üyesi İbrahim Aktas	Kardiyoloji AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğretim Üyesi Nuriye Aşlı Melekoglu	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Resul Çiçek	Üroloji	Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Gökhan SÖĞÜTLÜ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğanlarda Fototerapi Tedavisi Esnasında Amlitüd Entegre Elektroensefalografi İle Beyin Matürasyonu İzlemi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Doç. Dr. Ercan KARABULUT	Tıbbi Farmakolog	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Av. İbrahim Halil Asilbay	Hukuk	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Handan Altunkılıç	Sağlık Mensubu Olmayan Üye		E ☐	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr./Gökhan SÖĞÜTLÜ
İmza:

Not: *Y* Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hasta Ailesi)

(Hekimin Açıklaması)

Değerli ebeveyn/vasi,

Bebeğiniz, Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde sarılık nedeni ile yatmaktadır.

Sarılık vücutta bilirubinin yükselmesi (hiperbilirubinemi) sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesidir. Yenidoğanların hemen hepsinde hayatın ilk haftasında total bilirubin düzeyinin yükselmesi ve bunların üçte ikisinde de klinik olarak sarılık görülür. Sizin bebeğinizde de bu tanı mevcut olup nedeni birçok nedene bağlı olabilir. Bunlar sizinle bebeğiniz arasında kan uyuşmazlığı olması, yeterli beslenememe, anne sütü sarılığı, idrar yolu enfeksiyonu, bebeğinizin tiroid bezinde işlev bozukluğu, nadiren de olsa bebeğinizin karaciğerinde bir enzim eksikliği gibi nedenler olabilir. Sarılığın tüm dünyaca kabul edilmiş tedavisi fototerapidir. Fototerapi tedavisi bebeğin yattığı küvözün üzerine konan ve mavi ışık saçan bir cihaz ile verilmektedir. Bu mavi ışık sayesinde bebeğin ciltteki sarılığı idrar ve dışkı yoluyla atılır. Fototerapi bebeğe herhangi bir şekilde zarar vermez. Ayrıca bebeklerin gözü ışıktan etkilenmesin diye göz bandı takılır.

Amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG) cihazının elektrotları bebeğinizin kafa derisine yapışkanlarla yapıştırılarak beyin dalgalarını izlemeye yarayan zararsız, acısız ve bebeğinizi rahatsız etmeyecek bir cihazdır. Bu cihaz sayesinde bebeğinizin beyin gelişimi ve uyku uyanıklık düzenleri gözlenebilir. Bu izlem bebeğinizin uyku uyanıklık döngüsü, beyin gelişimi hakkında bilgi verecektir. aEEG sonuçlarını sizlere taburculuk öncesi bildireceğiz.

“Yenidoğanlarda fototerapi tedavisi esnasında amplitüd entegre elektroensefalografi ile beyin matürasyonu izlemi” adıyla yapacak olduğumuz araştırmanın amacı; fototerapi tedavisi altındaki bebeğinizin beyin gelişimi ve beyinden bilgisayar ekranına yansıyan dalgalarını izlemek ve fototerapinin uyku uyanıklık döngüsü üzerine etkisini gözlemlemektir. Bunu yaparken rutin olması

gereken fototerapi tedavisi verilecek sadece aEEG cihazının elektrotları bağlanarak gözlemsel izlem yapılacaktır. Bu izlem bebeğinizin fototerapiye alındığı ilk altı saat yapılacaktır. Bebeğinizin fototerapi tedavisine ara verildiği ya da tedavi sonrasındaki 6 saatlik izleminde kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilecektir.

Çalışmanın süresi bir yıl olup, tahmini 64 hasta çalışma hastası olarak alınması planlanmaktadır. Çalışma tümüyle gözlemseldir.

Çalışmaya katılma ya da katılmama kararınız bebeğinizin tedavisinden sorumlu olan doktorların bebeğinizin tedavisi ile ilgili olarak vereceği kararları hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı ve tıp bilimine katkı için önemlidir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde bebeğinize uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Aklınıza şimdi gelen ve daha sonra gelecek olan soruları istediğiniz zaman bana veya araştırmada yer alan diğer araştırmacılara sorabilirsiniz. Telefon numaram ve adresim bu kâğıtta yazmaktadır. Yirmi dört saat bu telefonlardan ulaşabilirsiniz. Bu araştırmaya çocuğunuzun katılmasını kabul ediyorsanız aşağıya lütfen çocuğunuzun ve sizin ad ve soyadlarınızı yazın ve imzanızı atın. İmzaladıktan sonra size bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı soyadı:

Tarih:

Velisinin adı soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştireceği, tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın "katılımcı" olarak çalışmaya katılmasına izin vermem için görüşüldü ve onayım istendi.

Eğer bu araştırmaya çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın " **katılımcı**" olarak izin verirsem ben ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın hekim ile aramızda kalması gereken bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim, onayımı geri alabilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastanın araştırma dışı tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana ve çocuğumun / vasisi olduğum çocuk hastaya bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, katılımcı olduğum bu çalışmada Dr. Ümit Ayşe TANDIRCIOĞLU isimli sorumlu araştırmacıyı **0505335048 (cep)** no'lu telefonlardan ve Malatya Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu

araştırmaya izin vermek ve çocuğumun/vasisi olduğum çocuk hastanın katılması zorunlu değildir ve onay vermeyebilirim. Araştırmaya çocuğumun/vasisi olduğum çocuk hastanın katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer izin vermezsem ve çocuğumun/vasisi olduğum çocuk hastanın katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun/vasisi olduğum çocuk hastanın tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkisine herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun/vasisi olduğum çocuk hastanın “katılımcı” olarak yer almasına izin verdim ve bu kararı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bilgilendirilmiş Ebeveyn/vasi (aydınlatılmış) onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak izin verdiğimi ve çocuğumun/ vasisi olduğum çocuk hastanın katılmasına onay verdiğimi, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırma için onayımı çekebileceğimi, ayrılabilceğimi biliyorum.

“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla çocuğumun/ vasisi olduğum çocuk hastanın katılmasını kabul ediyorum ve izin veriyorum”

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Ebeveyn/vasi

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Sorumlu Araştırmacı Doktor

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel

İmza

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı:

Adres:

Telefon:

Ek-3. Olgu Rapor Formu

<i>Yenidoğanlarda fototerapi tedavisi esnasında amplitüd entegre elektroensefalografi ile beyin matürasyonu izlemi</i>			
Hasta No		RDS	Surfaktan kaç doz
		İlk doz saati	
Doğum / Yatış tarihi		MV süresi	CPAP süresi
Cinsiyet		O ₂ destek süresi	
Bebek Dosya No		HFOV	
Anne Dosya No		Pnömotoraks	Tüp
Anne yaşı		PHT	İlaç
G/Y/P/A		Hipotansiyon	Sıvı yükleme
Spontan / IVF Gebelik			İnotropik
Gebelik hf		Sepsis (yaş-gün)	
DM		Kan kültürü	
Kr. HT		Pnömoni	
Preeklampsi/Eklampsi		Prematürite hastalıkları	
Anne hastalıkları		HİE	
		FOTOTERAPİ almadan önce bilirubin değeri	
		FOTOTERAPİ aldıktan sonra bilirubin değeri	
		aEEG bağlanma zamanı	
İlaç		aEEG bağlanma süresi	
		Uyku uyanıklık siklusu adeti (6saat içinde)	
Betametazon		Matürasyon skoru	
Sigara / Alkol		Zemin aktivitesi saatlik (1.saat)	
Prenatal testler		Zemin aktivitesi saatlik (2.saat)	
		Zemin aktivitesi saatlik (3.saat)	
USG/Doppler		Zemin aktivitesi saatlik (4.saat)	
		Zemin aktivitesi saatlik (5.saat)	

[illegible]

Ek-4. Tez Çalışması Orijinallik Raporu

YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ TEDAVİSİ ESNASINDA AMPLİTÜD ENTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFİ İLE BEYİN MATÜRASYONU İZLEMİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 8	% 8	% 0	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 6
2	www.aa.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	www.medikolegalduzlem.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	dergipark.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	9lib.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	Salih Çağrı ÇAKIR, Solmaz ÇELEBİ, Hilal ÖZKAN, Nilgün KÖKSAL et al. "Yenidoğanlarda Mikafungin Kullanımı Sonuçları", Mikrobiyoloji Bulteni, 2019 Yayın	<% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1

8	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
9	search.trdizin.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
10	www.acarindex.com İnternet Kaynağı	<% 1
11	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<% 1



Ek- 5. Dijital Makbuz



Digital Receipt

This receipt acknowledges that **Turnitin** received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Umit Ayse Tandircioglu
 Assignment title: YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ TEDAVİSİ ESNASINDA AMPL...
 Submission title: YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ TEDAVİSİ ESNASINDA AMPL...
 File name: ELEKTROENSEFALOGRAFI_I_LE_BEYI_N_MATU_RASYONU_I_ZL...
 File size: 2.31M
 Page count: 59
 Word count: 9,747
 Character count: 66,260
 Submission date: 18-Dec-2023 10:53AM (UTC+0300)
 Submission ID: 2261752965

T.C.
 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ TEDAVİSİ ESNASINDA
 AMPLİTÜD ENTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFI İLE BEYİN
 MATÜRASYONU İZLEMİ

Dr. Öğrt. Üyesi Umit Ayşe TANDIRCIÖĞLU

İleri Yenidoğan Araştırmaları
 YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA
 2023

9. ÖZGEÇMİŞ VE ESERLER LİSTESİ

