



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

YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ
TEDAVİSİNDE ARALIKLI FOTOTERAPİ İLE
DEVAMLI FOTOTERAPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hande Nur DEMİREL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Mayıs 2023
İSTANBUL



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

**YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ
TEDAVİSİNDE ARALIKLI FOTOTERAPİ İLE
DEVAMLI FOTOTERAPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hande Nur DEMİREL

**TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. Sibel Sevük Özümüt**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mayıs 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Hande Nur Demirel'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ TEDAVİSİNDE ARALIKLI FOTOTERAPİ İLE DEVAMLI FOTOTERAPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ İMZA

Tez Danışmanı:

İmza:

Uzm. Dr. Sibel Sevük Özümüt
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: / 05/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ TEDAVİSİNDE ARALIKLI FOTOTERAPİ İLE DEVAMLI FOTOTERAPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Hande Nur DEMİREL

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

Mayıs, 2023

Dr. Hande Nur DEMİREL

BİLGİLENDİRME

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

Dr. Hande Nur DEMİREL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime her anlamda büyük katkıları bulunan, klinik bilgi birikimleri ve deneyimlerini paylaşılarak iyi bir çocuk hekimi olmamız için yol gösteren; çok değerli hocalarım Prof. Dr. Fahri Ovalı ve Prof. Dr. Sertaç Arslanoğlu'na,

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini hissettiğim, akademik anlamda bana öğretmen olan, çalışkanlığı, güler yüzü, hoşgörüsü ve pozitif enerjisi ile her zaman örnek aldığım, bir hekim olmanın ötesinde önce iyi bir insan olmayı öğreten, tez sürecim boyunca sabrı ve ilgisini bir an olsun kaybetmeyen; tez danışmanı hocam Uzm. Dr. Sibel Sevik Özümüt'e

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, bugüne gelmemde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, uzman hekimlerimiz ve yan dal uzman uzmanlarımıza,

Desteklerini her zaman hissettiğim, iyi hekimlikleri ve özverili çalışmaları ile bana örnek olan, beraber çalışmaktan her zaman mutluluk ve gurur duyduğum canım eş kudemlerime, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan doktor arkadaşlarıma ve ekip olmanın önemini öğrendiğim hemşire arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her zaman sevgilerini hissettiren, hayat boyu en büyük destekçilerim olan canım ailem; annem, babam ve abime,

Sonsuz desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim, mutluluğumu paylaşmak için her daim yanımda olan, bu zorlu asistanlık eğitim sürecimde karşılaştığım her zorluğu varlığı ile aşabildiğim değerli eşim Dr. Sinan Demirel'e,

Son olarak; aklın ve bilimin ışığında çağdaş bir toplum yaratmayı amaçlayan, ilke ve devrimlerinin aydınlattığı yolda yürümekten onur ve gurur duyduğum Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Hande Nur DEMİREL

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI	2
2.1.1. Konjugasyon.....	4
2.1.2. Enterohepatik Dolaşım	4
2.1.3. Genetik Özellikler.....	5
2.2. FİZYOLOJİK SARILIK.....	5
2.3. FİZYOLOJİK OLMAYAN SARILIK	8
2.3.1. Bilirubin Yapımında Artışa Neden Olan Durumlar	8
2.3.1.1. Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık	9
2.3.1.2. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık	10
2.3.1.3. Minör kan grubu uyumsuzlukları	10
2.3.1.4. Eritrosit enzim defektleri.....	10
2.3.1.5. Polisitemi.....	11
2.3.1.6. Eritrosit membran defektleri	11
2.3.1.7. Artmış enterohepatik dolaşım	11
2.3.1.8. Diyabetik anne bebekleri.....	11
2.3.1.9. Enfeksiyonlar	11
2.3.1.10. Eritrosit sekestrasyonları	12
2.3.2. Bilirubin Atılımında Azalmaya Yol Açan Nedenler	12
2.3.2.1. Crigler-Najjar Sendromu Tip 1	12
2.3.2.2. Crigler-Najjar Sendromu Tip 2 (Arias Hastalığı)	12

2.3.2.3. Gilbert Sendromu	12
2.3.2.4. Lucey-Driscoll Sendromu	13
2.3.2.5. Hipotiroidi	13
2.4. UZAMIŞ SARILIK	13
2.4.1. Anne Sütü Sarılığı	13
2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ	14
2.6. TANI.....	16
2.7. TEDAVİ	19
2.7.1. Fototerapi.....	20
2.7.1.1. Fototerapi Yan Etkileri.....	24
2.7.2. Kan Değişimi.....	25
2.7.2.1. Kan Değişimi Komplikasyonları.....	27
2.7.3. Farmakolojik Tedavi.....	28
2.7.3.1. İntravenöz İmmünglobulin.....	28
2.7.3.2. Fenobarbital.....	28
2.7.3.3. Metalloporfirinler	28
2.8. TABURCULUK ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRME VE TABURCULUK SONRASI TAKİP	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. HASTA SEÇİMİ	30
3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	31
3.3. ETİK KURUL ONAYI.....	32
3.4. LABORATUVAR BULGULARININ BELİRLENME VE ÖLÇÜM YÖNTEMİ	33
3.5. KLİNİK BULGULARIN BELİRLENME YÖNTEMİ.....	34
3.6. HER İKİ GRUP İÇİN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	34
3.7. HER İKİ GRUP İÇİN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ	34
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
5.1. TARTIŞMA.....	46
5.2. SONUÇ.....	52
KAYNAKLAR	53

EKLER	59
EK 1: ETİK KURUL ONAYI	59
EK 2: OLGU RAPOR FORMU	62
EK 3: BENZERLİK FORMU	63



KISALTMALAR

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

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Yenidoğanın bilirubin düzeyini etkileyen anneye ait faktörler.....	6
Tablo 2.2	Yenidoğanda bilirubin düzeyini artıran risk faktörleri.....	8
Tablo 2.3.	Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri.....	9
Tablo 2.4.	35 haftalıktan büyük yenidoğanlarda ağır hiperbilirubinemi gelişmesine neden olabilen risk faktörleri	17
Tablo 2.5.	Bilirubinin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skörlama sistemi.....	15
Tablo 2.6.	Kernikterus klinik bulguları	16
Tablo 2.7.	Risk belirleme nomogramının yorumlanması.....	18
Tablo 2.8.	Sarılıklı bir yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri.....	19
Tablo 2.9.	Gebelik yaşı <35 hafta olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları	22
Tablo 2.10.	Doğum ağırlığı ve sağıık durumuna göre hiperbilirubinemi tedavisine yaklaşım	23
Tablo 2.11.	Kan değişimi komplikasyonları	27
Tablo 4.1.	Fototerapi gruplarına göre hastaların demografik özellikleri.....	37
Tablo 4.2.	Maternal değişkenlerin dağılımı	38
Tablo 4.3.	Fototerapi gruplarına göre tanıların karşılaştırılması.....	39
Tablo 4.4.	Erken anne sütü sarılığı tanısı uygulananların doğum şekline göre karşılaştırılması	39
Tablo 4.5.	Fototerapi gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	40
Tablo 4.6.	Çalışma gruplarının fototerapi süreleri, yatış süresi, seans sayılarının karşılaştırılması	40
Tablo 4.7.	Fototerapi gruplarına göre laboratuvar sonuçları.....	42
Tablo 4.8.	Fototerapi gruplarına göre klinik yan etkiler	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Bilirubin metabolizması	3
Şekil 2.2.	Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi	15
Şekil 2.3.	Gestasyon yaşı ≥ 36 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2000 gr olan veya gestasyon yaşı ≥ 35 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2500 gr olan sağlıklı yenidoğanların saat olarak yaşa göre serum bilirubin değerlerine dayalı risk belirleme nomogramı.....	18
Şekil 2.4.	Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları.....	21
Şekil 2.5.	Gebelik yaşı <35 hafta olan bebekler için fototerapi ve kan değişimi sınırları.....	22
Şekil 2.6.	Hiperbilirubinemide tedavi yaklaşımı	24
Şekil 2.7.	Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları.....	26
Şekil 2.8.	Taburculuk öncesi TcB ve TSB düzeylerine, gebelik haftası ve risk faktörlerine göre önerilen izlem ve tedavi akış şeması	29
Şekil 3.1.	Çalışma akış şeması.....	31
Şekil 4.1.	Çalışma gruplarının yatış ve fototerapi süreleri	41
Şekil 4.2.	Fototerapi gruplarına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	43
Şekil 4.3.	Fototerapi gruplarına göre deri döküntüsü ve ishal görülme yüzdeleri.....	45
Şekil 4.4.	Fototerapi gruplarına göre vücut ısıları	45

ÖZET

YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ TEDAVİSİNDE ARALIKLI FOTOTERAPİ İLE DEVAMLI FOTOTERAPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğanlarda en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde noninvaziv ve en yaygın kullanılan yöntem fototerapidir. Çalışmamızda yenidoğan indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde rutin olarak uyguladığımız devamlı fototerapi modeli ile ışın süresini azaltan aralıklı fototerapi modelinin etkinlikleri karşılaştırıldı. Uygulanan fototerapi modellerinin yan etki görülme insidansı analiz edildi.

Tek merkezli prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamızda, Temmuz 2022 ve Nisan 2023 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi tedavisi uygulanan 34^{0/7} gestasyon haftasından büyük, ek hastalığı olmayan yenidoğanlar rastgele sayılar tablosuyla randomize edilerek aralıklı veya devamlı fototerapi verildi. Her iki modelde de fototerapi öncesinde ve 6 saatlik uygulama sonrası bilirubin düzeyine bakıldı. Hastaların fototerapi öncesinde ve sonlandırıldığında total serum bilirubin, iyonize kalsiyum, hematokrit değerleri kontrol edildi. Fototerapi sonlandırıldıktan 8 saat sonra rebound bilirubin değerlendirildi. Klinik yan etkiler açısından her iki grup karşılaştırıldı.

10 aylık süreçte ünitemizde 225 yenidoğana indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile fototerapi uygulandı. 121 yenidoğan dahil etme kriterlerimize uymadığı için çalışmaya alınamadı. Çalışmaya dahil edilen toplam 104 yenidoğandan 52'sine devamlı fototerapi, 52'sine ise aralıklı fototerapi uygulandı. Çalışma gruplarının cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, yatış ağırlığı, postnatal başvuru yaşı, beslenme şekli, taburcu ağırlığı ve kardeşle fototerapi öyküsü gibi demografik özellikleri iki arasında grup benzer bulundu ($p>0,05$). Hastaların %49'u erkekti. Annelerin gebelik sayısı ve kan grubu değişkenleri açısından her iki grup benzer özelliklerdeydi. İki çalışma grubunda da en sık etiyoloji ABO uygunsuzluğuuydu. Fototerapi öncesinde bakılan iyonize kalsiyum, hematokrit ve pik

bilirubin değerleri benzer özellikteydi. Yatış süresinin medyan değeri devamlı fototerapi uygulananlarda 3(2-4) gün, aralıklı fototerapi uygulananlarda 2(2-3) gün olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,032$). Fototerapi uygulanma süresinin ortanca değeri devamlı fototerapi uygulananlarda 12(6-15) saat, aralıklı fototerapi uygulananlarda 4(2-4) saatti ($p<0,001$). Bilirubin düşüş hızı aralıklı fototerapi uygulananlarda ortalama $1,12\pm0,73$ mg/dl/sa, devamlı fototerapi uygulananlarda ise $0,51\pm0,33$ mg/dl/sa idi ($p<0,001$). Devamlı fototerapi uygulananlarda rebound yükselme hızının ortalama değeri $0,08\pm0,28$ mg/dl/sa, aralıklı fototerapi uygulananlarda $-0,01\pm0,17$ mg/dl/sa idi ($p=0,039$). Bilirubin ve iCa değişim yüzdesinde, yatış ve taburculuk arası tartı değişim yüzdesinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Her iki çalışma grubunda deri döküntüsü, ishal, ilk ve 2. seans sonunda vücut ısı artışıları karşılaştırıldığında aralıklı fototerapi uygulananlarda bu yan etkiler istatistiksel olarak daha az bulundu ($p<0,001$).

Çalışmamızda aralıklı ve devamlı fototerapinin total serum bilirubinini düşürmede birbirlerine üstünlüğü olmadığı ve aralıklı fototerapi uygulanan hastaların daha kısa sürede taburcu oldukları gösterilmiştir. Aralıklı fototerapi grubunda vücut sıcaklığı, deri döküntüsü ve ishal yan etkilerinin daha az mevcut olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Aralıklı fototerapi, bilirubin dşş hızı, devamlı fototerapi, indirekt hiperbilirubinemi, yenidoğan

ABSTRACT

COMPARISON OF INTERMITTENT PHOTOTHERAPY AND CONTINUOUS PHOTOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF NEONATAL INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA

Indirect hyperbilirubinemia is one of the most common reasons for hospital admission in newborns. Phototherapy is the non-invasive and most widely used method in the treatment of indirect hyperbilirubinemia. In our study, the efficacy of the continuous phototherapy model, which we routinely use in the treatment of neonatal indirect hyperbilirubinemia, and the intermittent phototherapy model that reduces the irradiation duration were compared. The incidence of side effects of the applied phototherapy models was analyzed.

In our single-center prospective study, newborns without any additional disease, older than 34^{0/7} weeks of gestation who were treated with phototherapy due to indirect hyperbilirubinemia were randomized with a random number table and given intermittent and continuous phototherapy in our neonatal intensive care unit between July 2022 and April 2023. In both models, bilirubin levels were measured before phototherapy and after 6 hours of application. Total serum bilirubin, ionized calcium, and hematocrit values were checked before and after phototherapy. Rebound bilirubin was evaluated 8 hours after phototherapy was terminated. Both groups were compared in terms of clinical side effects.

During the 10-month period, phototherapy was applied to 225 newborns with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia in our unit. 121 newborns were excluded because they did not meet our inclusion criteria. Continuous phototherapy was applied to 52 of the 104 newborns included in the study, and intermittent phototherapy was applied to 52 of them. Demographic characteristics of the study groups such as gender, mode of delivery, birth weight, hospitalization weight, weight at discharge, postnatal admission age, diet and phototherapy history in siblings were found to be similar between the two groups ($p>0.05$). 49% of the patients were male. Both groups were similar in terms of the number of

pregnancies and blood group variables of the mothers. ABO incompatibility was the most common etiology in both study groups. Ionized calcium, hematocrit measured before phototherapy and peak bilirubin values were similar. The median length of hospital stay was statistically significant as 3(2-4) days in those who received continuous phototherapy and 2(2-3) days in those who received intermittent phototherapy ($p=0.032$). The median value of the duration of phototherapy was 12(6-15) hours in those who received continuous phototherapy and 4(2-4) hours in those who received intermittent phototherapy ($p<0.001$). The mean rate of bilirubin decline was 1.12 ± 0.73 mg/dl/h in those receiving intermittent phototherapy and 0.51 ± 0.33 mg/dl/h in those receiving continuous phototherapy ($p<0.001$). The mean value of the rebound rise rate was 0.08 ± 0.28 mg/dl/h in those who received continuous phototherapy, and -0.01 ± 0.17 mg/dl/h in those who received intermittent phototherapy ($p=0.039$). There was no significant difference between the two groups in the percentage of bilirubin and iCa change, and the percentage of weight change between hospitalization and discharge ($p>0.05$). When skin rash, diarrhea, and body temperature increases at the end of the first and second sessions were compared in both study groups, these side effects were found to be statistically less in those who received intermittent phototherapy ($p<0.001$).

In our study, it was shown that intermittent and continuous phototherapy was not superior to each other in reducing total serum bilirubin and that patients who received intermittent phototherapy were discharged in a shorter time. Phototherapy side effects such as body temperature, skin rash and diarrhea were shown to be less present in the intermittent phototherapy group.

Keywords: Intermittent phototherapy, rate of bilirubin decline, continuous phototherapy, indirect hyperbilirubinemia, newborn

1. GİRİŞ

Sarılık, yenidoğanların en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir (1). Çoğunlukla fizyolojik sınırlardadır ve tedavi uygulanmadan takip edilir. Ancak daha az sıklıkta ciddi düzeyde hiperbilirubinemi gelişerek nörotoksisiteye neden olabilir (2). Yenidoğanlarda eritrosit ömrünün kısa, kitlesinin fazla olması, bilirubinin karaciğerde direkt bilirubine dönüşüm mekanizmalarının yeterli olgunlukta olmaması ve artmış enterohepatik sirkülasyon bilirubin oluşumunu artırır (1).

Hiperbilirubinemi tedavisinde hedef, bilirubin seviyesini düşürmektir. Bu amaçla kullanılan en yaygın yöntem fototerapidir (3). Kullanılan ışığın dalga boyu, dozu, ışık kaynağının türü, bebeğe olan uzaklığı, ışık alan cilt yüzeyinin genişliği, bebeğin hidrasyon durumu fototerapinin etkinliğini değiştirmektedir. Bilirubini düşüren en etkin ışık mavi-yeşil dalga boyundaki ışıktır (2). Fototerapi, hızlı oksidatif tepkimelere neden olur, bilirubinin moleküller arası yeniden düzenlenmesini ve bilirubin izomerlerinin oluşumunu sağlar. Bu izomerler konjugasyona ihtiyaç duymadan idrar ve safra ile direkt atılabilirler (4). Fototerapiye bağlı en sık yan etkiler; retinal dejenerasyon, hipokalsemi, hemoliz, dehidratasyon ve kilo kaybı, deri yanıkları ve deri döküntüsü, laktoz intoleransı, hipokalsemidir (5).

Bilirubinin fotodegradasyonu 2 aşamalı gerçekleşir; ilk adım ciltteki bilirubinin yıkımıdır ve nanosaniyeler içinde gerçekleşir, ikinci adım bağlanmamış bilirubinin kandan cilde göç etmesidir ve yaklaşık 1-3 saat sürer (6). Bu dönemde fototerapideki kesintiler bilirubin seviyesinde küçük değişikliklere sebep olur ve ayrıca bilirubin göçünün etkili ilerlemesine izin verir (7). Bu nedenle belirli zamanlarda ve belirli bir süre boyunca fototerapinin düzenli kesilmesini içeren aralıklı fototerapi modeli alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir. Aralıklı fototerapide daha az fototerapi maruziyeti daha az yan etki ile sonuçlanabilir (7).

Çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle yenidoğanlarda rutinde kullandığımız devamlı fototerapi modeli ile ışın süresini azaltan aralıklı fototerapi modelinin yan etki görülme sıklıkları ve etkinlikleri karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Bilirubin üretim hızı eliminasyon hızını aştığında total serum bilirubini artar ve bu klinik duruma hiperbilirubinemi denir. Deride, sklerada ve mukozada bilirubinin birikmesi sarılık olarak adlandırılır (8). Total serum bilirubin düzeyi 5 mg/dl'yi aştığında sarılık gözle görülür hale gelir. Sağlıklı yenidoğanların %60'a yakınında hafif veya ciddi sarılık görülür ancak bunların büyük bir kısmı iyi seyirli olup sekelsiz iyileşir (5). Hiperbilirubinemili bebeklerin %10-15'inin fototerapiye ihtiyacı olur. Bu nedenle hiperbilirubineminin patolojik olanını ayırmak ve zamanında tedavi etmek büyük önem kazanır.

2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

Hemoglobinin oksijen taşıyan bölümü olan hem'in (demir protoporfirin IX) katabolizması sonucu bilirubin ortaya çıkar (9). Bilirubinin %75'i eritrositlerin yıkımı ile, %25'i ise yetersiz eritropoez sonucu sitokrom, myoglobin, katalaz, guanilsiklaz, siklooksijenaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımı ile ortaya çıkar (9). Bilirubin metabolizması şekil 2.1'de özetlenmiştir.

Hem'in hem oksijenaz enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesi bilirubinin oluşmasında ilk adımdır (9). Hem oksijenaz; dalak, karaciğer ve makrofajlarda bulunur ve hem'in biliverdine dönüşmesindeki ilk basamağı katalize eder (10). Bu olay sırasında ortamda oksijen ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz (NADPH) olmalıdır (10). Mikrozomal enzim sisteminin indüklediği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon tepkimeleri sonucu alfametan köprüsü açılarak demir (Fe) ve karbon monoksit (CO) açığa çıkar (9). Demir tekrar kullanıma girerken, hem biliverdin ve sonra bilirubine dönüşür (5). 1 mol hem 1 mol bilirubine dönüşürken 1 mol karbonmonoksit ortaya çıkar (5). Biliverdin suda eriyebilen bir moleküldür (2). Sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi ile indirekt bilirubine dönüştürülür (2). Yağda çözünebilen indirekt bilirubin hidrofobik ve lipofiliktir yani lipid hücre membranlarını kolayca geçebilme özelliğine sahiptir (5). Lipofilik özellik bilirubinin membranlardan geçişini kolaylaştırarak kan-beyin bariyerini geçerek zararlı etkilerin görülmesine sebep olur (2). Bilirubinin albümine bağlanması zararlı etkilerini azaltmanın yoludur çünkü albümine bağlı bilirubin

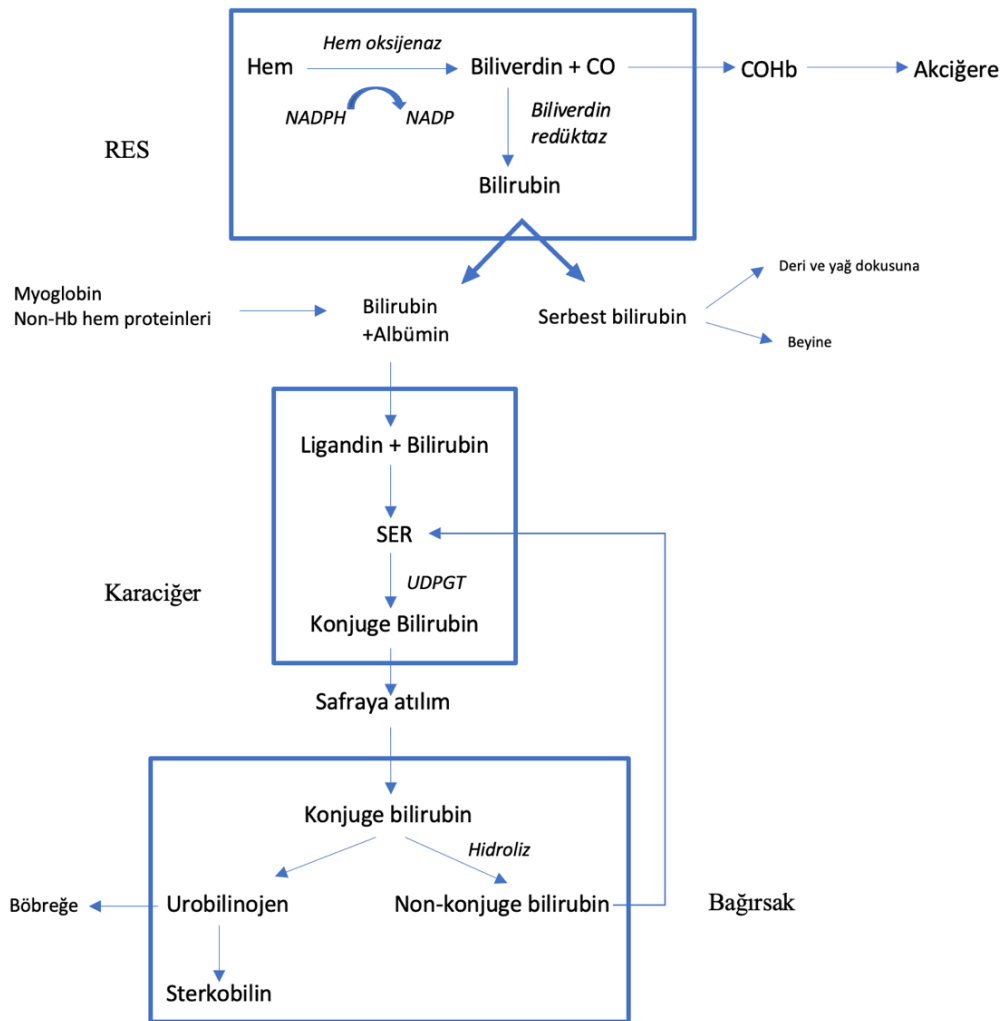
karaciğere taşınarak glukuronik asit ile konjuge edilir ve membranlardan atılması kolaylaşır (5).

İndirekt bilirubinin büyük bir kısmı serumda reversibl olarak albümine bağlanarak taşınır (11). Albümine bağlanmayan bilirubinler ise yağda çözünme özelliğinden dolayı dokulara yerleşmektedir (12).

Bilirubin serumda 4 farklı halde bulunabilir ve bunların toplamı total serum bilirubin (TSB) olarak bilinir (5):

1. Albümine bağlı konjuge olmamış bilirubin
2. Albümine bağlanmamış serbest bilirubin
3. Konjuge bilirubin (böbrek ve safra yoluyla atılabilir)
4. Albümine kovalan bağlı konjuge bilirubin (delta bilirubin)

Konjuge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albümine bağlı ve serbest olan unkonjuge bilirubin indirekt bir reaksiyon gösterdiğinden indirekt bilirubin olarak ölçülür (9).



Şekil 2.1. Bilirubin metabolizması (1)

2.1.1. Konjugasyon

Karaciğere ulaşan albümine bağlanmış bilirubin, karaciğer membranında albüminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır (9). Hepatosit içine giren bilirubin Y protein (glutatyon S-transferaz B) ve ligandin adı verilen hücre içi reseptöre bağlanıp düz endoplazmik retikuluma taşınır (9). Y proteininin ancak postnatal 2. Haftada erişkin düzeye gelmesi yenidoğan sarılığının gelişme sebeplerinden biridir (5). Fenobarbital gibi bazı ilaçların Y proteininin hücre içi miktarını arttırması İHB'nin bazı klinik durumlarında tedavide fayda sağlayabilir (8,13).

Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin, uridin difosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi ile suda eriyen iki glukuronil grubunun bilirubinin propiyonik ucuna eklenmesi sonucu mono ve diglukuronid şekline dönüşür (9). Yenidoğanlarda UDPGT enziminin düzeyi düşüktür, doğumdan sonra bebeklerde bu enzimin aktivitesi artar ve 1-2 ay içinde erişkinlerdeki düzeye ulaşır (8).

Aşırı hemoliz durumlarında karaciğere gelen bilirubin yükü fazla olacağından ekskresyon kapasitesi aşılabılır ve konjuge bilirubin birikebilir (8). UDPGT'nin toplam enzim kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katı olduğu için enzim aktivitesi %1'e kadar inmeden unkonjuge bilirubin retansiyonu olmaz (2). Crigler Najjar Sendromu ve yenidoğanda görülen sarılıklar bu durumun klinik örnekleridir (13).

Bilirubin atılımının %90'ını glukuronidle konjugasyon oluşturur (5). Kalan bilirubin ise başka maddelerle konjuge olarak veya hidroksilasyon, oksidasyon, redüksiyon tepkimelerine girerek suda erir hale gelir ve atılır (5).

2.1.2. Enterohepatik Dolaşım

Bilirubin, suda çözünecek şekilde konjuge olduktan sonra anyonik transport proteinleri ile safra kanalındaki konsantrasyonun hepatosit içindekinin 100 katı olacak kadar safra içine salınarak vücuttan atılır (5,14). Bağırsağa gelen konjuge bilirubin tekrar emilmez fakat konjuge olmamış bilirubin; fosfolipitler, safra tuzları, tiroksin, kolesterol ve diğer bazı maddeler ile beraber enterohepatik dolaşıma girer (2). Bilirubinin monoglukuronid ve diglukuronid formları ise kolayca unkonjuge şekle hidrolize olabilirler (2).

Konjuge bilirubinin bir kısmı kolon bakterileri tarafından urobilinoidlere çevrilir ve az bir miktarı da dekonjuge olarak reabsorbe olur (9). Yenidoğanın bağırsağı henüz kolon bakterileri ile kolonize olmadığı için konjuge bilirubinin urobilinoidlere çevrilmesinde gecikme olur ve yenidoğanda bilirubinin enterohepatik dolaşımı artış görülür (2).

Yenidoğanlarda mekonyum pasajının gecikmesi ve bağırsak motilitesinin az olması nedeniyle de enterohepatik dolaşım artmış görülür (5).

Bağırsaktaki bilirubin en fazla kolon ve duodenum tarafından emilir (2). Emilen bilirubinin yaklaşık %25'inin geri emildiği düşünülmektedir (5). Yenidoğanda bağırsak florasının az gelişmiş olması, bilirubinin ürobilinojene dönüşen miktarını azalttığı için bağırsaktaki bilirubin yükü de artar (8).

2.1.3. Genetik Özellikler

Bilirubin yükünün artması, klirensinin azalması veya ensefalopatiye eğilimi etkileyen genetik faktörler olabilir (5). Bazı yenidoğanlarda ortaya konan organik anyon transportar (OATP-2) genindeki aktivitesi, unkonjuge bilirubinin hepatositler tarafından alınımını artırarak hiperbilirubinemiye önler (5). Gendeki mutasyon transport fonksiyonunu bozarak sarılığı artırır (11). Anne sütü alanlarda bu sarılık artışı daha hızlı olmaktadır. UGT1A1 geninin promoter bölgesindeki timidin-adenin tekrarlarındaki varyasyonlar Gilbert Sendromu ile ilişkili bulunmuştur (15). Siyah ırkta ise hiperbilirubinemi daha az görülür ancak G6PD eksikliği daha fazladır (16).

Serum total bilirubin seviyesini etkileyen 3 genetik lokus bulunur; UGT1A1, G6PD, SLCO1B3 enzim lokusları. SLCO1B3 hepatosite bilirubin girişini düzenler (17). Bu genlerdeki mutasyonlar, polimorfizmler veya etkileyen çevresel faktörler hiperbilirubinemi gelişimini doğrudan etkileme kapasitesine sahiptir (18).

2.2. FİZYOLOJİK SARILIK

Yenidoğanların hemen hepsinde, yaşamın ilk haftası boyunca serumda konjuge olmamış bilirubin yüksekliği görülür (5). Bu geçici hiperbilirubinemiye fizyolojik sarılık denmektedir (8). Gebeliğin sonuna doğru erken fetal hayatta oluşmuş eritrositlerin yıkımı, fetal tartıya kıyasla bilirubin üretiminde %150'lik bir artışa neden olur. Doğumdan sonra bilirubin yavaş yavaş yükselmeye başlar ancak miadında doğan yenidoğanların %95'inde 13 mg/dL'yi geçmez (11). Fizyolojik sarılık iki evreye ayrılır: Sağlıklı term yenidoğanda ilk evrede; hiperbilirubinemi, 3-5. Günlerde 6-7 mg/dl düzeyine kadar yükselir. İkinci evrede hızlı bir düşüş sonrası bilirubin azalmaya devam eder ve birkaç hafta içinde normal düzeylerine döner (9). İlk evrede UDPGT aktivitesinin düşük olması, ikinci evrede ise ligandin düzeylerinin az olması bu duruma neden olur (9). Prematürelerde 5-6. günlerde bilirubin en yüksek düzeye gelir ve bu dönemdeki bilirubin 10-12 mg/dl düzeyine kadar ulaşabilir (5). Bu nedenle prematüre bebeklerde gerçek bir fizyolojik sarılıktan söz etmek ve bu terimi kullanmak doğru olmaz.

Fizyolojik sarılık tanısının dışlanma kriterleri:

- İlk 24 saat içinde sarılık görülmesi
- Total serum bilirubin düzeyinin bilirubin nomogramında saat olarak yaşa göre >95 persentil olması
- Bilirubin artış hızının >5 mg/dl/gün veya >0,2 mg/dl/sa olması

Tablo 2.1. Yenidoğanın bilirubin düzeyini etkileyen anneye ait faktörler (5)

	Artıranlar	Azaltanlar
İrk	Doğu Asya Kızılderili Rumlar	Zenciler
Anneye ait sorunlar	Primipar İleri anne yaşı Hipertansiyon Diyabet Oral Kontraseptif Plazma çinko düzeyinde azalma İlk trimestr kanaması	Sigara
Annenin kullandığı ilaçlar	Oksitosin Epidural anestezi Diazepam Prometazin	Fenobarbital Rezerpin Meperidin Aspirin Fenitoin Kloral hidrat Antipirin Eroin Alkol

Fizyolojik sarılık oluşumunda anneye (tablo 2.1) ve bebeğe (tablo 2.2) ait bazı risk faktörleri mevcuttur.

Diyabet: İnsülin bağımlı diyabeti olan annelerin bebeklerinde yüksek eritropoetin seviyeleri sebebiyle eritrosit üretiminde artış olduğu için bu bebeklerde bilirubin yapımı daha fazladır. Ayrıca diyabetik annelerin sütlerindeki beta-glukuronidaz enzim aktivitesinin normalden 3 kat fazla olması enterohepatik sirkülasyonun artmasına ve bilirubin artışına neden olur (11).

Doğum şekli: Normal spontan vajinal yolla (NSVY) doğan bebeklerin total serum bilirubin düzeyleri sezaryen (C/S) yolla doğan bebeklerden daha yüksek olabilir (11).

Parite ve Anne Yaşı: 25 yaşın üstünde ve primipar olan annelerin bebeklerinin serum bilirubin düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (11).

İlaçlar: Doğum indüksiyonu amacıyla kullanılan oksitosin ve epidural anestezi amacıyla kullanılan bupivakain uygulanan annelerin bebeklerinde sarılık artış gösterir. (11).

Doğum ağırlığı ve gebelik yaşı: Gebelik haftası ve doğum ağırlığı düşük olan yenidoğanlarda sarılık gelişme ihtimali daha fazladır (19). 40 gebelik haftasında olanlara oranla 36-38 haftalık bebeklerde sarılık nedeniyle hastaneye yatış ihtimali 7-8 kat fazladır (20).

Cinsiyet: Kız bebeklerle kıyaslandığında erkek bebeklerde total serum bilirubin düzeylerinin daha fazla olduğu görülmüştür (11).

Beslenme durumu: Kilo kaybı ve yetersiz kalori alımı gibi enterohepatik dolaşımın arttığı durumlarda sarılık gelişme insidansının arttığı görülmüştür (11).

Anne Sütü: Anne sütü ile beslenme ve sarılık arasındaki ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda total serum bilirubin düzeyinin, standart formula ile beslenen bebeklerin %4'ünde 12 mg/dl üzerine çıktığı görülürken anne sütü ile beslenen bebeklerin %12,9'unda 12 mg/dl üzerine çıktığı görülmüştür (20).

Mekonyum pasajı: Mekonyum yüksek oranda bilirubin içerir. Bu nedenle mekonyum pasajını erken yapan bebeklerde total bilirubin düzeyinin daha düşük olduğu görülmüştür (11).

Diğer Nedenler: Polisitemi, sefal hematoma gibi damar dışına kanamaya neden olan durumlarda hiperbilirubinemi riski artmaktadır (2).

Tablo 2.2 Yenidoğanda bilirubin düzeyini artıran risk faktörleri (5)

1) Bilirubin yükünde artış 1. Eritrosit hacminin fazla oluşu 2. Eritrosit yaşam süresinin kısa oluşu 3. Erken bilirubin artışı 4. Enterohepatik dolaşımın artışı
2) Bilirubinin karaciğere alınmasında defekt 1. Ligandin (Y protein) azlığı 2. Y ve Z proteinlerinin başka anyonlar tarafından bağlanması 3. Karaciğere alınmasında defekt
3) Bilirubin konjugasyonunda defekt 1. UDP Glukoz dehidrogenaz aktivitesinde azalma 2. UDP glukuronil transferaz aktivitesinde azalma
4) Bilirubin atılmasında defekt
5) Karaciğer dolaşımı 1. Duktus venosus açıksa portal akımın karaciğere uğramadan geçmesi 2. Göbek kordonunun kesilmesiyle karaciğere gelen oksijen miktarında azalma

2.3. FİZYOLOJİK OLMAYAN SARILIK

2.3.1. Bilirubin Yapımında Artışa Neden Olan Durumlar

Hemolize sebep olan hastalıklardan (tablo 2.3) Rh, ABO ve minör kan grubu uyumsuzlukları, eritrosit enzim ve membran defektleri, enfeksiyonlar, subdural ve sefal hematoma gibi sekestrasyonlar ile artmış Enterohepatik dolaşım, diyabetik anne bebekleri, polisitemi bilirubin yapımında artışa neden olan durumlardandır.

Tablo 2.3. Eritrosit yıkımına bağlı hiperbilirubinemi nedenleri (5)

A) İzoimmunizasyon a) ABO uyumsuzluğu b) Rh uyumsuzluğu c) Diğer kan grubu uyumsuzlukları
B) Eritrosit içi biyokimyasal defektler a) G6PD eksikliği b) Piruvat kinaz eksikliği c) Heksokinaz eksikliği d) Konjenital eritropoetik porfiri e) Diğer biyokimyasal defektler
C) Eritrosit yapı bozuklukları a) Herediter sferositoz b) Herediter eliptositoz c) İnfanıl piknositoz d) Diğer
D) Enfeksiyonlar a) Bakteriyel b) Viral c) Protozoal
E) Sekestrasyon a) Subdural hematoma veya sefal hematoma b) Ekimozlar c) Hemanjiomlar d) Akciğer, beyin, karın içi kanamalar
F) Diğer nedenler a) Disemine intravasküler koagülasyon b) Alfa talasemi

2.3.1.1. Rh uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Eritrosit membranında bulunan Rh antijeni glikoprotein yapısındaki bir makro moleküldür ve eritrosit membranı üzerinde D antijeni varsa Rh D (+) olarak kabul edilir (21). Annesi Rh (-) olan bebeğin Rh (+) olması durumunda Rh izoimmünizasyonu söz konusu olur (22). Rh negatif bir annede anti D antikorunun gelişmesi ve bu antikorun Rh pozitif bir fetusa geçmesi hemolitik hastalığa sebep olur. Bebekten anneye geçen 0,1 cc kan bile annenin duyarlanmasına neden olabilir. Annenin sensitizasyonu antepartum ve intrapartum fetomaternal kan transfüzyonu, anneye Rh pozitif kan verilmesi veya

amniosentez, koryonik villus örnekleme, fetal kan örnekleme gibi işlemler sırasında meydana gelebilir (5). Bu şekilde geçen kan ile immün yanıtla IgM antikorlar oluşur (9). İlk immün yanıtın sonra tekrar Rh (+) hücrelerle karşılaştığında gelişen immün yanıt daha kuvvetli ve hızlıdır ve oluşan antikorlar IgG cinsindedir (9). IgG antikorları IgM'in aksine plasentayı geçip fetusa ulaşabilir. Fetusta meydana gelen antijen-antikor reaksiyonu sonucu eritrositler hemolize uğrar ve anemi gelişir. Bu olayın en ağır şekli hidrops tablosunun geliştiği eritroblastozis fetalidir (8).

Fetal dönemde meydana gelen bilirubin plasenta tarafından temizlenir, bu yüzden doğumda bilirubin değeri 5 mg/dl'nin altında olarak görülür (5). Coombs testi pozitifdir, retikülosit artmıştır (5). Tedavi edilmeyen vakalarda intrauterin anemi ve hidrops ile birlikte doğum sonrası dönemde hızlı ve ağır hiperbilirubinemi ve kernikterus görülebilir (2).

2.3.1.2. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık

Hemolize neden olan kan grubu uyumsuzlukları içinde en sık görülenidir (8). Annenin O grubu olduğunda, bebeğin A veya B kan grubu olması ile görülür. Coombs testi pozitif olabilir.

2.3.1.3. Minör kan grubu uyumsuzlukları

Eritrositler üzerinde bulunan antijenlerden bazıları hemolitik hastalığa neden olabilir. Bunlardan en sık bilinenleri; Kell, Duffy, Kidd, MNS'dir. Rh uyumsuzluğuna benzer bir hemolitik hastalık tablosu oluştururlar (5).

2.3.1.4. Eritrosit enzim defektleri

Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği (G6PD) Akdeniz bölgesinde sık olmak üzere dünyanın her yerinde görülmektedir (5). G6PD geni X kromozomu üzerinde taşınır. G6PD'nin başlıca fonksiyonu hücrelerin oksidatif hasarını önlemektir (11). Eritrosit içinde başka bir antioksidan sistem olmadığı için eritrosit kolayca hemolize uğrar(11).

İki klinik bulgusu vardır:

- Akut, ciddi hemoliz: Eritrositlerin yıkılması ile bilirubin yükünün artması sonucu olur. G-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği saptandığında; enfeksiyon, anneye ve bebeğe verilen ilaçlar gibi oksidan bir uyarı varlığı araştırılmalıdır (8).

- Hiperbilirubinemi: Hafif hemolizle beraber UGT1A1 gen promoter polimorfizmi ve bilirubin konjugasyonunda defekt ve ile ilişkili hiperbilirubinemidir (11).

Piruvat kinaz eksikliği kuzey ülkelerinde daha fazla görülür (2). Direkt coombs testi negatif, sferositozu bulunmayan hemolizli hiperbilirubinemi vakalarında düşünülmelidir (8).

Heksokinaz eksikliği eritrositi oksidatif hasarlara açık hale getirir, otozomal resesif geçişlidir (2).

Konjenital eritropoetik purpura çok nadir görülen genetik bir hastalıktır. Doğumda anemi, sarılık ve splenomegali görülebilir. Tanıda yüksek porfirinlere bağlı idrar renginin pembe-kahverengi olması yol gösterir (5).

2.3.1.5. Polisitemi

Eritrosit kitlesinde artış yıkımında da artışa neden olur. Bu da bilirubini artırır. (9).

2.3.1.6. Eritrosit membran defektleri

Hereditör sferositoz, eliptositoz, piknositoz gibi eritrosit membran ve iskelet yapısındaki bozukluklar hücrenin şeklini ve esnekliğini etkiler ve dalakta sekestrasyona neden olabilir (5). Klinik olarak hemoliz, hiperbilirubinemi, splenomegali görülür (5).

2.3.1.7. Artmış enterohepatik dolaşım

Bağırsaklarda tıkanıklık veya bağırsak geçiş zamanında gecikme bilirubinin dekonjugasyonuna ve reabsorbsiyonuna yol açarak enterohepatik dolaşımı artırır. Pilon stenozu olan bebeklerde sarılık daha sık görülür (23).

2.3.1.8. Diyabetik anne bebekleri

Bu bebeklerde bilirubin üretimi arttığı için makrozomik bebeklerde Hiperbilirubinemi riski yüksektir (24).

2.3.1.9. Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyon potansiyel hiperbilirubinemi nedeni olduğundan sepsis ve özellikle üriner sistem enfeksiyonları akla gelmelidir (25). Enfeksiyon nedeniyle hiperbilirubinemi insidansı bilinmemektedir (26). Sepsis hemolize neden olarak bilirubin konsantrasyonunu artırır ve hiperbilirubinemiye yol açar, ayrıca konjugasyonunu bozarak bilirubin atılımını azaltabilir (2).

Amerikan Pediatri Akademisi'nin, sarılık etiyojisi açısından rutin üriner sistem enfeksiyonu araştırmasını önermemektedir (11). Türk Neonatoloji Derneği'nin 2022 tarihli Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım İzlem ve Tedavi Rehberine göre ise yenidoğanın hemolitik hastalığına bağlı olmayan hiperbilirubinemi nedenleri arasında idrar yolu enfeksiyonu gösterilerek, hastanın idrar yolu enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (27).

2.3.1.10. Eritrosit sekestrasyonları

Ekstravasküler kan, eritrositlerin yıkımı nedeniyle bilirubin üretimini artırabilir. Hemoglobinin 1 gramının yıkımı 35 mg bilirubin açığa çıkarır. Ekimoz, sefal hematoma, intrakranial kanama gibi gizli kanamalar ciddi hiperbilirubinemiye neden olabilir (8).

2.3.2. Bilirubin Atılımında Azalmaya Yol Açan Nedenler

2.3.2.1. Crigler-Najjar Sendromu Tip 1

Otozomal resesif geçişli, hepatik üridin difosfat glikoziltransferaz (UDPGT) aktivitesinin yokluğu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Hastalarda bilirubin ilk 3 günde hızlı yükselir ve >20 mg/dl düzeylerinde izlenir (28). Kesin tanı için karaciğer biyopsisi yapılması gerekir (9). Tedavide doğumdan kısa süre sonra kan değişimi, ardından günlük 12-24 saat süreyle fototerapi ve daha sonra karaciğer transplantasyonu yapılır (2).

2.3.2.2. Crigler-Najjar Sendromu Tip 2 (Arias Hastalığı)

Uridil difosfat glikoziltransferaz enziminde oluşan kusur, kalıtsal indirekt hiperbilirubinemi, yani Crigler-Najjar Sendromu tip 2; hafif-orta şiddette fenotiplere neden olur (2). Crigler-Najjar Sendromu tip 2 için total bilirubin aralıkları 6-20 mg/dl bildirilmiştir (29). Bu yenidoğanlar erken yenidoğan döneminde şiddetli hiperbilirubinemi geliştirir ve geç yenidoğan döneminde uzamış sarılık yapabilir, bazen fototerapi veya kan transfüzyonu gerektirir. Tanı UGT1A1 geninin incelenmesi ile konulur (9).

2.3.2.3. Gilbert Sendromu

Karaciğer hastalığı veya hemoliz olmadan yaşam boyu devam eden hafif, konjuge olmayan hiperbilirubinemi ile karakterizedir (8). Otozomal dominant veya resesif geçişli olabilir. Normalin %30'u kadar olan hepatik glukuronizasyon aktivitesi monoglukuronid artışı ile sonuçlanır (2,8).

2.3.2.4. Lucey-Driscoll Sendromu

Geçici ailevi neonatal hiperbilirubinemi olarak da adlandırılır (2). Total serum bilirubini >20 mg/dl olarak görülür. Etkilenen bebeklerin ve annelerinin serumlarında in vitro testlerde yüksek konsantrasyonda, tanımlanamayan bir UGT inhibitörü bulunmuştur (5).

2.3.2.5. Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidinin özelliklerinden biri uzamış indirekt hiperbilirubinemidir. Bu olasılık 2-3 haftadan daha uzun süren indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda mutlaka araştırılmalıdır (11).

2.4. UZAMIŞ SARILIK

Term yenidoğanlarda postnatal 2. Haftadan sonra serum bilirubin düzeyinin 10 mg/dl üzerinde olması durumuna uzamış sarılık denir (2). Tüm yenidoğanların %2-15'i, anne sütü ile beslenen bebeklerin %40 kadarında görülür (30).

2.4.1. Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü sarılığı, indirekt hiperbilirubinemiye bağlı uzamış sarılığın en yaygın nedenidir (5). Anne sütü sarılığının tüm yenidoğanlarda %1,3 oranında, anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda ise %2,5-25 oranında görüldüğü belirtilmiştir (31,32). Ayrıca anne sütü sarılığının 12. haftaya kadar uzayabileceği bilinmektedir (33). Anne sütü sarılığının tanısı diğer nedenlerin dışlanması ile konur (34,35).

Erken anne sütü sarılığı ilk birkaç günde görülür, anne sütünün özelliklerine bağlı değil, emzirmedeki yanlış tekniklere bağlıdır. Özellikle primipar annelerin, anne sütü miktarının ilk günlerde az olması nedeniyle bebekler dehidratasyona girebilir ve mekonyum ilerlemesi de gecikir (5). Bu durum, intestinal geri emilimin artması ve emme miktarının azalması ile sarılığa yol açar (5). Erken başlangıçlı anne sütü sarılığının engellenmesi için bebeğin sık emmesi sağlanmalı, anneye destek verilmeli ve su, glukoz, mama ile beslenme önlenmelidir (36).

Geç anne sütü sarılığı ise anne sütü alan bebeklerde, dördüncü günden başlayıp 2-3 haftaya kadar sürebilen, 12 haftaya kadar uzayabildiği görülen anne sütü sarılığıdır (9). Anne sütündeki pregnandiolün ve esterifiye olmamış yağ asitlerinin glukuronil transferazı inhibe ettiği, konjuge bilirubini konjuge olmamış bilirubine çeviren β -glukuronidaz aktivitesinin ise anne sütünde yüksek olduğu bildirilmiş ve bu maddelerin sarılığa yol açtığına dair yeterli kanıt yoktur (37). Sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde yaşamın 4.

ve 7. günleri arasında ortaya çıkan sarılıkların hemen hemen %50'sinin anne sütü alımıyla ilgili olduğu gösterilmiştir (5).

Anne ve babaya gerekli bilgileri vermek, sarılığın 2-3 ay kadar uzayabileceğini söylemek tanı konulduktan sonra yapılması gereken en önemli işlerden birisidir.

2.5. BİLİRUBİN TOKSİSİTESİ

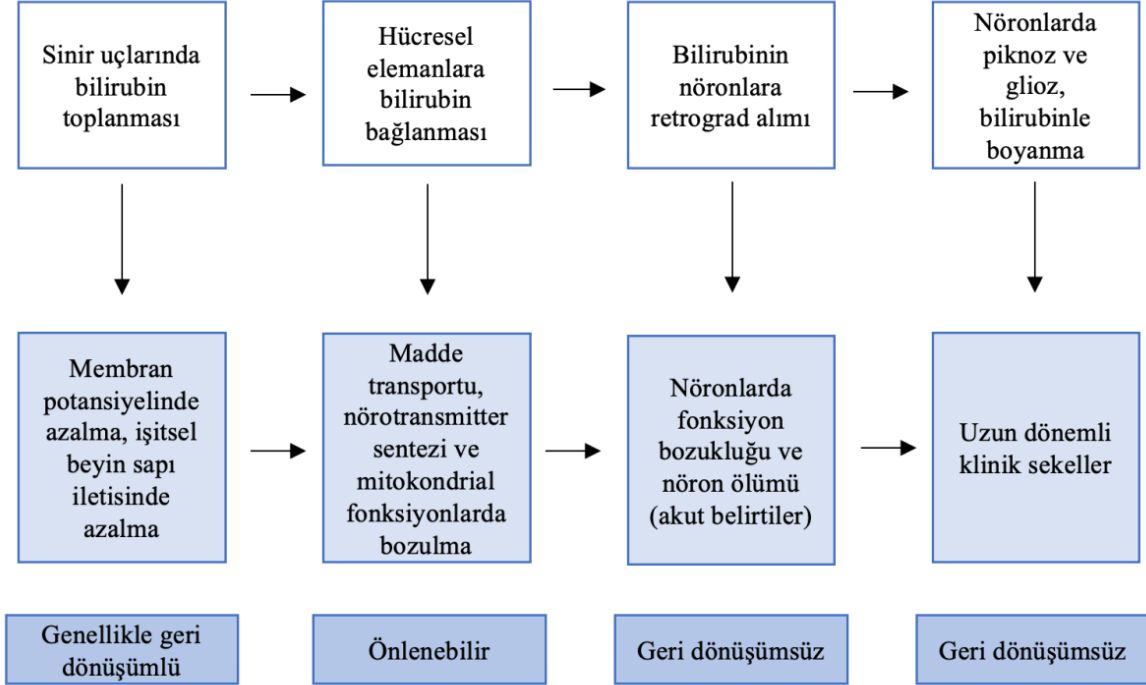
Yüksek konsantrasyonlara ulaşan unkonjuge bilirubin, başta sinir hücrelerinde olmak üzere birçok farklı hücrenin metabolik fonksiyonlarını bozar (38). Serbest bilirubin, hücre membranına zarar verip nörotransmitter transportunu engeller, hücre içinde mitokondri fonksiyonlarını etkiler, 8. kraniyal sinirde en fazla olmak üzere sinir iletimini etkiler (39). Beynin nörotoksik etkilere duyarlılığı hücrenin tipine, beynin metabolizmasına ve matüritesine bağlıdır (39). Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi Şekil 2.2'de özetlenmiştir.

Bilirubine bağlı olarak ortaya çıkan geçici veya kalıcı nörolojik disfonksiyon Bilirubinle İndüklenmiş Nörolojik Disfonksiyon (BIND) olarak adlandırılır (2). BIND klinik skorlama sistemi ile; minimal ensefalopati belirtileri, progresif fakat geri dönüşümlü ensefalopati bulguları ve ileri geri dönüşümsüz ensefalopati bulguları olarak 3 klinik forma ayrılır (Tablo 2.4). Bilirubin toksisitesinin merkezi sinir sistemi üzerinde akut görülen etkileri bilirubin ensefalopatisi, kronik veya kalıcı sekelleri ise kernikterus olarak adlandırılır (2).

Yenidoğan dönemindeki total serum bilirubin değerleri ile ileri dönemdeki nörolojik gelişim arasında tam bir ilişki kurulamamıştır ancak hiperbilirubinemi yenidoğanlarda farklı derecelerde nörolojik bozukluklara sebep olacağı için çok yakın takip edilmelidir. Kan değişimi ve fototerapi ile tedavi edilse bile bebeklerin bir kısmında mortalite ve nörolojik disfonksiyon görülebilir (11). Nöromotor bozukluklar, tonus anormallikleri, aşırı uyarılabilen yenidoğan refleksleri, farklı davranış bozuklukları, konuşma ve dil bozuklukları, sensörinöral, odyolojik ve vizeyomotor disfonksiyonlar ortaya çıkan nörolojik bozukluklardandır (2). Bu bozuklukları ve derecelerini etkileyen faktörler arasında; prematürite, hemoliz, perinatal ve neonatal komplikasyonlar, albumin-bilirubin bağlanmasındaki bozukluklar, bilirubin maruziyetinin süresi ile genetik, ailevi, eğitimsel ve sosyal açıdan bireysel farklılıklar sayılabilir (5).

Hangi bebekte hangi tür bilirubin düzeyinin toksik olacağı hala öngörülememekle birlikte, sağlıklı term bebeklerde kernikterusun, hemoliz olmadan 25 mg/dl'nin altındaki bilirubin değerlerinde görülmesi çok nadirdir (5).

Kernikterus bulgu ve belirtileri genelde term bebeklerde doğumdan 2-5 gün sonra, prematürelde ise 7. günden sonra görülür (5). Erken dönem bulguları sepsis, intrakraniyal kanama, hipoglisemi asfiksi ya da diğer sistemik hastalık bulgularından ayırt edilemeyebilir (2) (Tablo 2.5).



Şekil 2.2. Bilirubin toksisitesinin fizyopatolojisi (5)

Tablo 2.4. Bilirubinin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skorlama sistemi (40)

Klinik	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Mental Durum	Uyuma, emmede zayıflık	İrritabilite, letarji	Semikoma, konvülzyon
Kas Tonusu	Hafif azalmış	Hipertoni veya hipotoni, hafif kemer pozisyonu	Belirgin azalma veya artma, opistotonus, bisiklet hareketi
Ağlama	Yüksek sesli	Tiz sesli ağlama	Durdurulamayan veya sadece uyarana ağlama

1-3 puan: Minimal ensefalopati belirtileri

4-6 puan: Progresif fakat geri dönüşebilir ensefalopati bulguları

7-9 puan: İleri, çoğunlukla geri dönüşümsüz ensefalopati bulguları

Tablo 2.5. Kernikterus klinik bulguları (41)

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

ABD’de 33272 canlı doğumun 8 yıl boyunca izlendiği en geniş veri tabanını oluşturan Ulusal Perinatal İşbirliği Projesi’nde 20 mg/dl bilirubin düzeyinin altındaki bebeklerde, mental ve işitsel gelişime olumsuz bir etkisinin olmadığı, daha yüksek bilirubin düzeylerinin ise minör motor bozukluklarla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (42). 17 yıllık takibin yapıldığı bir çalışmada ise bilirubin düzeyinin >20 mg/dl olduğu erkek bebeklerde daha düşük mental düzeye sebep olduğu tespit edilmiştir (43). TSB düzeyi >20 mg/dl olan bebeklerden oluşan bir grup, 9 yaşında nörodavranışsal, 30 yaşında ise eğitim düzeyleri açısından incelenmiş, kontrol grubu ile kıyaslandığında bu bebeklerin 9 yaşına geldiklerinde nörodavranışsal olarak daha geri; 30 yaşına geldiklerinde ise daha düşük orta ve yüksek öğretimden mezun oldukları gösterilmiştir (44).

Prematürelerde maksimum bilirubin düzeyi ile serebral palsy ve IQ arasında doğrusal bir ilişki kurulamamış olmasına rağmen, hafif işitme kaybı, motor gelişme geriliği, hafif prematüre retinopatisi gibi durumların İHB olmayanlarla karşılaştırıldığında daha fazla görülebileceği, ancak uzun dönem takiplerinde bu etkilerin ortadan kalkabileceği düşünülmektedir (45).

2.6. TANI

Tüm yenidoğan bebekler sarılık gelişimi açısından izlenmelidir. Gözle görülür duruma gelmesi için total serum bilirubin değerinin kanda 5 mg/dl ve üzerinde saptanması gerekir (9). Bebeğin doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı, daha önceki bebeklerde sarılık olup oluşmadığı, ailede anemi, sarılık, metabolik hastalık varlığı sorgulanmalıdır

(5) (Tablo 2.6). Yenidoğanlar ilk 24 saat içinde taburcu ediliyorlarsa mutlaka taburculuktan 48 saat sonra tekrar değerlendirilmelidir (27).

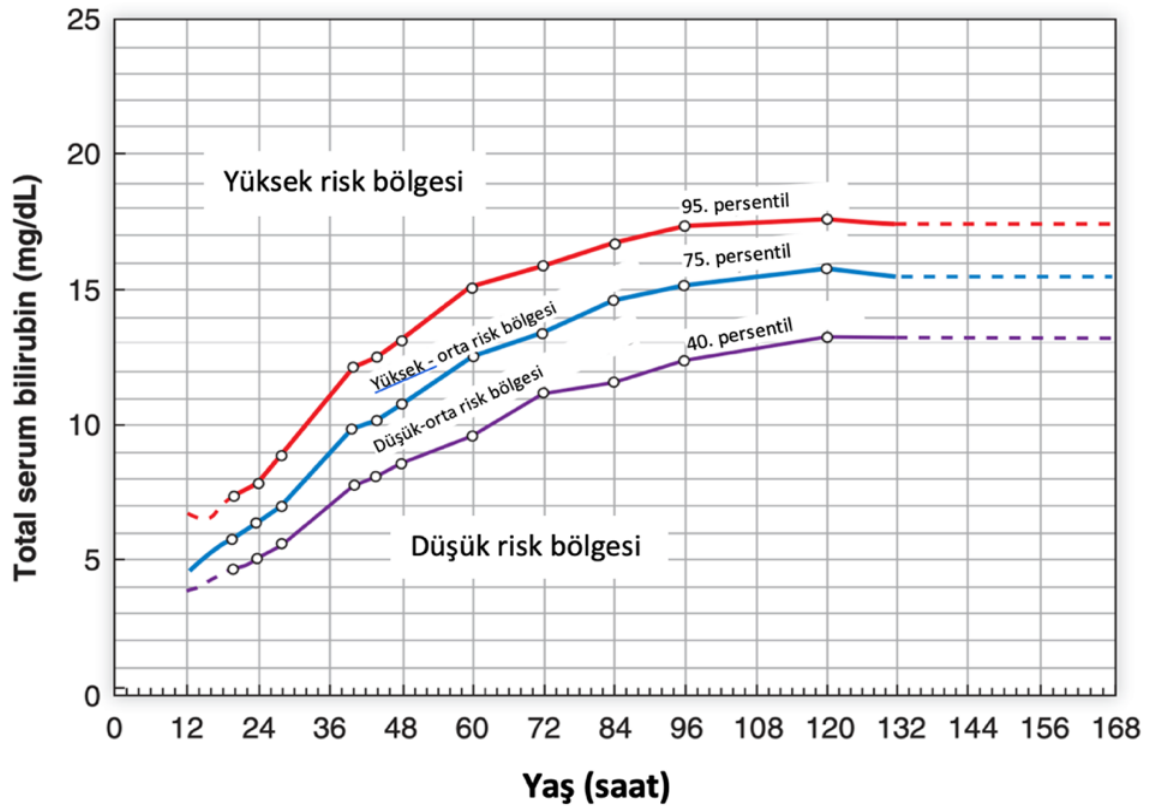
Tablo 2.6. 35 haftalıktan büyük yenidoğanlarda ağır hiperbilirubinemi gelişmesine neden olabilen risk faktörleri (5)

A) Majör risk faktörleri a. Taburcu olmadan önce total bilirubinin yüksek risk bölgesinde bulunması b. Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması c. Direkt coombs pozitif kan grubu uyumsuzluğu d. Gestasyon yaşının 35-36 hafta olması e. Kardeşinde fototerapi alma öyküsü olması f. Sefal hematoma veya yaygın ekimozlar g. Aşırı kilo kaybının olduğu anne sütü ile beslenme rejimi h. Doğru asyahlılar
B) Minör risk faktörleri a. Taburcu olmadan önce total bilirubinin orta-yüksek risk bölgesinde bulunması b. Gestasyon yaşı 37-38 hafta olması c. Taburculuk öncesi sarılığın gözlenmesi d. Kardeşinde sarılık olması e. Diyabetik anne bebeği f. Erkek cinsiyet g. Anne yaşının 25'in üzerinde olması
C) Düşük risk faktörleri a. Total bilirubinin düşük risk bölgesinde bulunması b. Gestasyon yaşının 41 haftadan büyük olması c. Yalnızca mama ile beslenmesi d. 72 saatten sonra hastaneden taburcu olma

Sarılık yenidoğanlarda çok sık görülmesine rağmen hangi yenidoğanın sarılık gelişimi ve sekel açısından riskli olduğunu tahmin etmek zordur. Fototerapiye veya kan değişimine karar vermek için total serum bilirubin değerine bakılmalıdır. Takibin ayaktan yapıp yapılacağına karar vermek için Şekil 2.3'te gösterilen saatlik bilirubin nomogram eğrisine göre yüksek riskli yenidoğanlar belirlenmelidir. Takip sırasında persentildeki artışlar da riskli olarak kabul edilir.

Herhangi bir zamanda term bir bebekte total serum bilirubini 13-15 mg/dl'yi, pretermde ise 10 mg/dl'yi geçerse direkt ve indirekt bilirubin, hematokrit ve hemoglobin de bakılmalı, eğer bunlar düşük görülürse retikülosit bakılmalı ve eritrosit morfolojisi de incelenmelidir (27). Sarılıklı bir yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar tetkikleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir. Kord kanında serum total bilirubin değerinin 4 mg/dl üzerinde; 6 saat aralıklar ile kontrol edilen total serum bilirubin değerinin 0,5 mg/dl/sa'ten hızlı yükselmesi

de ileri inceleme gerektirir (27). Bu bebeklerde ayrıca yenidoğanın ve annenin kan grubu tayini, direkt ve indirekt antijen testleri, annedeki hemolizinler ve antikorlar ile idrar analizi ve kültürü yapılabilir (46).



Şekil 2.3. Gestasyon yaşı ≥ 36 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2000 gr olan veya gestasyon yaşı ≥ 35 hafta ve doğum ağırlığı ≥ 2500 gr olan sağlıklı yenidoğanların saat olarak yaşa göre serum bilirubin değerlerine dayalı risk belirleme nomogramı (27)

Tablo 2.7. Risk belirleme nomogramının yorumlanması (27)

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

Risk faktörleri (27):

1. Gestasyon yaşı < 38 hafta
2. İzomün hemolitik hast, G6PD eksikliği
3. Sefal hematoma, yaygın ekimoz
4. Sadece anne sütü ile beslenme ve aşırı tartı kaybı

Tablo 2.8. Sarılıklı bir yenidoğanda yapılması gereken laboratuvar testleri (1)

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

2.7. TEDAVİ

Tedavide hedef serum bilirubin düzeyinin merkezi sinir sistemine zarar verecek düzeylere gelip kernikterus oluşumunu engellemek ve yüksek serum bilirubin düzeylerini hızla azaltmaktır. Zamanında ve hızlı tedavi, bilirubin toksisitesinin kernikterus gibi kalıcı etkilerinin önlenmesi için çok önemlidir.

Sarılık tedavisinde kullanılan en sık yöntemler: Fototerapi, kan değişimi, intravenöz immünglobulindir. Daha nadir bir tedavi yöntemi ise fenobarbital verilmesidir. Bebeğin bilirubin düzeyine, postnatal yaşına, gebelik haftasına, hemoliz olup olmamasına göre tedavi endikasyonları değişir (47).

Tedavide gestasyonel yaşı 35 haftadan büyük olan bebeklerin gebelik haftasını ve risk faktörlerini birlikte değerlendiren Amerikan Pediatri Akademisi'nin eğrilerinin, gestasyonel yaşı 35 haftadan küçük olan bebeklerde ise doğum ağırlığına göre hazırlanan tabloların kullanılması uygundur (27).

2.7.1. Fototerapi

Çağdaş fototerapinin temelini, 1958 yılında bahçede gezmeye çıkarılan bebeklerin cilt renginin güneş ışığı aldıkça açıldığının gözlenmesi oluşturmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarda mavi ışığın bilirubini etkisizleştirmede daha etkili olduğu gösterilmiş ve o zamandan beri fototerapi İHB tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi yöntemi olmuştur (9).

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 (38).

Fototerapide bilirubinin bir fotonu absorbe etmesi meydana gelen olaydır. En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi ışıktır, daha sonra 510 nm dalga boyundaki yeşil ışık gelir (48). Fototerapinin etkin olabilmesi için verdiği enerjinin en az 5 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olması gerekir (49). Bu enerjiyi elde edebilmek için dalga boyu olarak 440-460 nm ve renk olarak mavi ışık kullanılmalıdır (48). Işığın mesafesi 30-40 cm uzaklıkta ayarlanmalıdır (49). İdeal dalga boyu ve mesafede yoğun fototerapide 30-40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ şiddetinde enerji verilir (49).

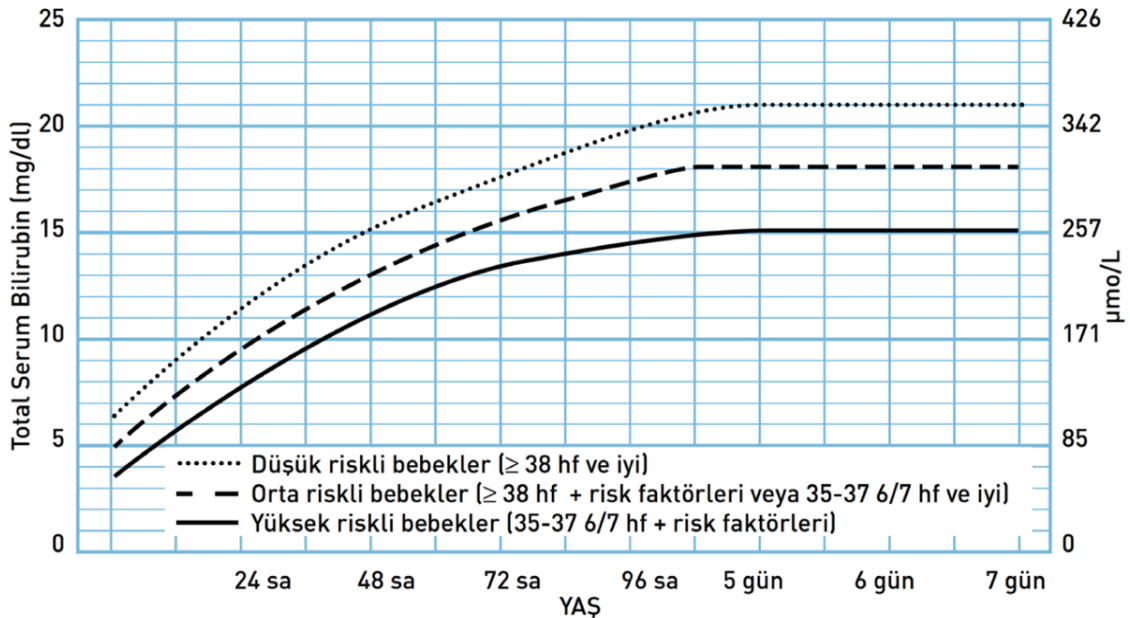
Floresan fototerapi lambalarının belirli bir ömürleri vardır ve zamanla verdikleri enerji miktarı azalır ve eskiyen lambalar değiştirilmelidir (5). Halojen fototerapi lambalarının ısı ile cilt yanıklarına neden olma riski daha fazladır, bu yüzden hastaya olan uzaklığına dikkat edilmelidir (5). LED lambalı fototerapilerde ise, soğuk ışık kullanıldığı için bebeğin ısınma veya cildinde yanma riski yoktur ve bebeğe daha yakın yerleştirilebilir (50). LED lambalar ile fototerapi yoğunluğu da daha yüksek düzeylere ulaştırılabilir (50). Fototerapinin etkinliğinde rol oynayan diğer faktör bebeğin yüzey alanıdır, bebeğin çıplak olması ve mümkün olan en geniş vücut yüzeyinin ışıqla temas etmesi sağlanmalıdır (9). Fototerapi alan bebeklerde dışkı miktarındaki artış nedeniyle bezlerinin bağlı tutulması gerekse de fototerapi etkinliği açısından bebek bezleri olabilecek en küçük şekilde bağlanmalıdır (5). Aynı şekilde tek yönlü fototerapinin farklı açılardan çok yönlü verilmesi de tedavi başarısını artırır (51).

Fototerapinin sürekli veya aralıklı verilmesi konusu tartışmalıdır. Bilirubinin fotodegradasyonu, ilk adımın ciltte olduğu hızlı fotokimyasal reaksiyon olduğu, ardından 1-3 saatlik bir süre boyunca devam eden konjuge olmayan bilirubinin kandan cilde göç ettiği iki aşamalı bir reaksiyondur (52,53). Bu dönemde fototerapideki kesintiler, potansiyel olarak bilirubin seviyelerinde çok küçük değişikliklere sebep olur ve bilirubin göçünün etkili bir şekilde ilerlemesine izin verir (52,53). Artan fototerapi süresinin

özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve DNA hasarı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş olup etkin mesafe ve dalga boyunda fototerapinin, tedavi süresinin %75'e kadar azaltılarak verilebileceği öngörülmüştür (54). Fototerapiye ara vermek, bebeğin göz bandından ayrılıp rahatlamasını, hemşire bakımının kolaylaşmasını ve ebeveyn kaygısının azalmasını sağlayabilir (7).

Fototerapi tedavisinde karar; bilirubin seviyesi, total serum bilirubin seviyesinin yükselme hızı, gestasyonel yaş, doğum kilosu, doğum sonrası yaş ve risk faktörlerinin (ABO, Rh, ve minör kan grupları uyumsuzlukları, asfiksi, asidoz, G6PD enzim eksikliği, sepsis, hipotermi, albümin düşüklüğü) varlığına göre verilir (27). Fototerapi tedavisine, serum total bilirubin düzeyi nörotoksisite oluşturacak risk düzeyine geldiğinde başlanır. 35 gebelik haftası ve üzerindeki bebeklerde Şekil 2.4'teki grafik (1), 35 gebelik haftası altındaki bebeklerde Tablo 2.9'daki sınırlar fototerapiye başlamada kullanılır (27). Yenidoğanların doğum ağırlığı ve sağlık durumuna göre hiperbilirubinemi tedavisine nasıl yaklaşılması gerektiği Tablo 2.10'da gösterilmiştir.

Fototerapiye başlanırken postnatal yaş, gestasyon yaşı ve diğer faktörler göz önüne alındığı gibi sonlandırırken de benzer faktörlere bakılmalıdır. Fototerapiyi sonlandırmak için hastaya uygun saatlik fototerapi nomogramının (Şekil 2.3) 75. persentilin, hatta çok düşük doğum ağırlıklı ve yüksek riskli bebeklerde 40. persentilin altına düşmesi beklenmelidir (55).



Şekil 2.4. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları (1).

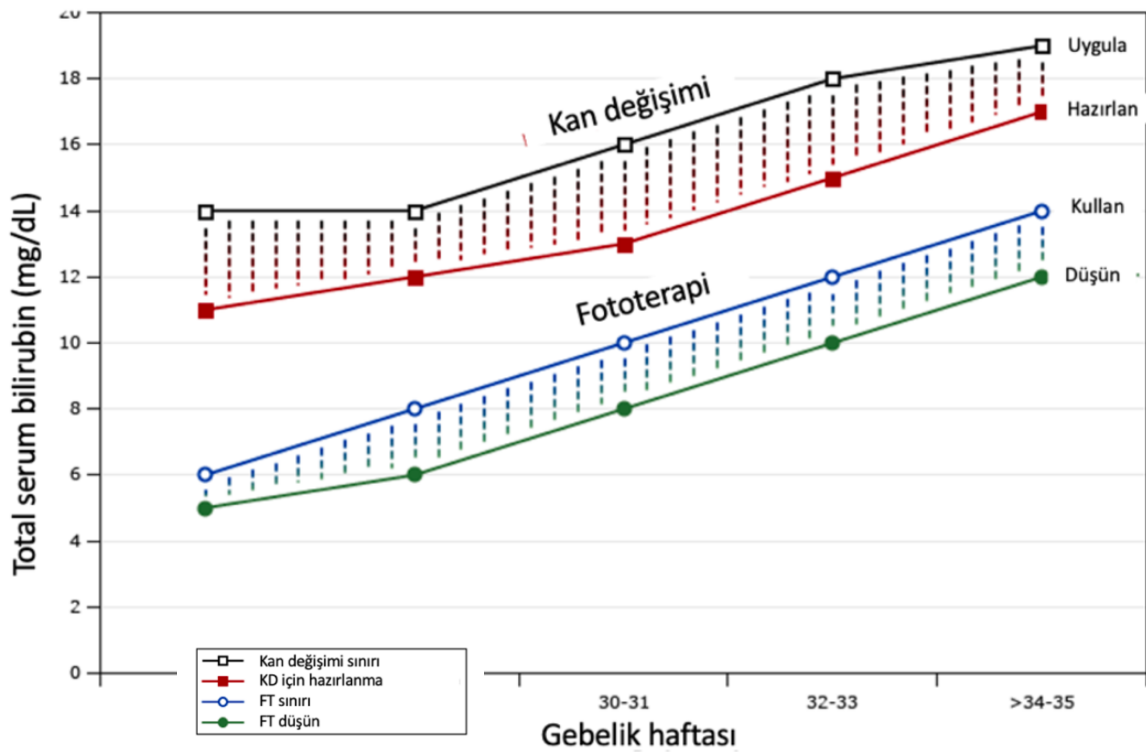
Risk faktörleri: G6PD enzim eksikliği, izoimmün hemolitik hastalık, asfiksi, ısını korunamaması, belirgin letarji, sepsis, asidoz, albumin <3 gr/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararın total serum bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz (56).

Tablo 2.9. Gebelik yaşı <35 hafta olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları (27)

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)

İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dL). NICE rehberinden adapte edilmiştir (NICE rehberinde fototerapi ve kan değişimi sınırları yenidoğan ünitelerindeki bildirilen bakım uygulamalarına ve uzlaş görüşlerine dayandırılmıştır) (57). Postnatal yaşı 72 saatin üzerinde olan bebeklerde fototerapi başlama eşiği gebelik haftasına göre aşağıdaki formül ile hesaplanır (57):

$$\text{Total bilirubin (mg/dL)} = (\text{Gebelik haftası} \times 0,6) - 6$$



Şekil 2.5. Gebelik yaşı <35 hafta olan bebekler için fototerapi ve kan değişimi sınırları (58)

*Altındaki eği risk faktörü olan bebeklerde kullanılır.

Risk faktörleri olan bebeklerde tedavi için daha düşük bilirubin değerleri kullanılır. Bilirubin nörotoksisitesini artıracak risk faktörleri (59):

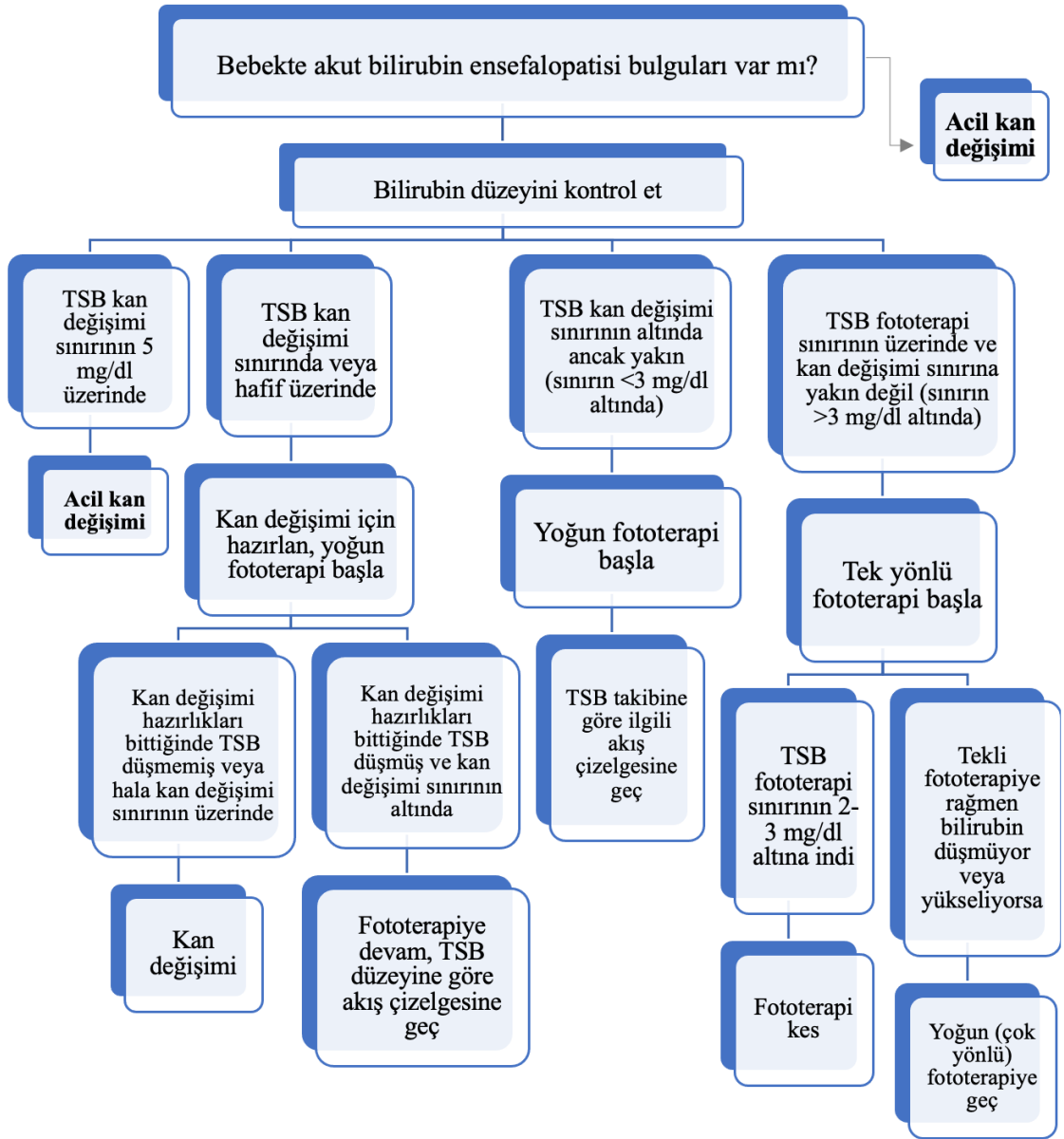
1. Serum albumin <2,5 g/dL
2. Hemolitik hastalığı düşündürecek hız ile yükselen bilirubin düzeyleri
3. Klinik olarak stabil olmayan bebekler

- a) Kan pH <7,15
- b) Son 24 saatte kan kültür pozitifliği
- c) Son 24 saat içinde müdahale gerektiren apne/bradikardi (pozitif basınçlı ventilasyon ve/veya entübasyon)
- d) Son 24 saat içinde inotrop tedavi gerektiren hipotansiyon
- e) Kan alındığı sırada mekanik ventilasyon desteği alıyor olma

Tablo 2.10. Doğum ağırlığı ve sağlık durumuna göre hiperbilirubinemi tedavisine yaklaşım (5)

Tartı (g)	Total serum bilirubini (mg/dl)			
	Sağlıklı		Hasta	
	Fototerapi	Kan değişimi	Fototerapi	Kan değişimi
<1000	5-7	Değişken	4-6	Değişken
1001-1500	7-10	13-16?	6-8	Değişken
1501-2000	10-12	16-18?	8-10	Değişken
2001-2500	12-15	18-20?	10-12	Değişken
>2500	15-18	20-25	12-15	18-20

Total serum bilirubin düzeyinin 0,5 mg/dl/sa'ten daha hızlı yükselmesi aktif hemolizi göstermekte olduğundan bu bebekler hasta olarak kabul edilerek serum bilirubin düzeyinin yükseleceği nokta tahmin edilmeli ve tedavi planlanmalıdır (5).



Şekil 2.6. Hiperbilirubinemide tedavi yaklaşımı (27):

Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları: letarji, hipotoni, emmede azalma, tiz sesle ağlama, opistotonus, retrokollis, nöbet.

2.7.1.1. Fototerapi Yan Etkileri

Fototerapinin DNA üzerinde toksik etkisi olabilir. Yahia ve arkadaşları (60), fototerapinin term yenidoğanların lenfositlerinde DNA hasarına neden olduğunu ve apoptozu indüklediğini gösterdi. Ayçiçek ve arkadaşları (61), fototerapi uygulanan term yenidoğanlarda endojen mononükleer lökositlerin DNA'sında hasar olduğunu gösterdi. Sirota ve arkadaşları (62), fototerapiden sonra yenidoğanlarda IL-2 ve IL-10'da bir artış ve IL-1 β 'da bir düşüş bularak bunun bağışıklık sistemi işlevini etkilediğini gösterdi.

Fototerapi tedavisi yenidoğan ile annesini birbirinden ayırır. Sarılık çok şiddetli olmadıkça, emzirme ve ebeveyn ziyaretlerinde fototerapi güvenle kesilebilir (63).

Fototerapi yenidoğanın insensibl sıvı kaybına, hipertermiye, dehidratasyona ve gayta kıvamı ve sıklığında artışa yol açabilir (64).

Preterm bebeklerde idrarla kalsiyum atılımının artışına bağlı hipokalsemi oluşabilir (65). Ayrıca fototerapi ışığı epifiz bezinden melatonin salınımını inhibe ederek kalsiyum homeostazını etkileyebilir (66). Hipokalsemi klinikte çok nadir bulgu verir ve fototerapi kesildikten sonra 24 saatte kendiliğinden düzelir (67).

Bronz bebek sendromu: Cilt ve idrar renginde koyu gri-kahverengi renk değişikliği ile seyreden bir durumdur (8). Fotozomerlerine bağlı bronz renkli pigmentlerin birikmesi sonucu, genelde fototerapi uygulanan kolestatik sarılığı (direkt bilirubin > 2 mg/dL) olan bebeklerde görülür (68). Zararsızdır ve fototerapi kesildikten sonra normale döner (27). Hem direkt hem de indirekt hiperbilirubinemi olan hastalarda FT kontrendike değildir, ancak direkt bilirubin total bilirubinin %50'sinden fazlasını oluşturuyorsa uzman görüşü alınmalıdır (11). Direkt bilirubin albümine bağlanmak için indirekt bilirubin ile yarışacağı için serbest bilirubin artışına ve nörotoksisite gelişimine katkıda bulunabilir (69).

Ciltte döküntüler olur ve bu döküntüler tedavi kesilmesi ile düzelir (27).

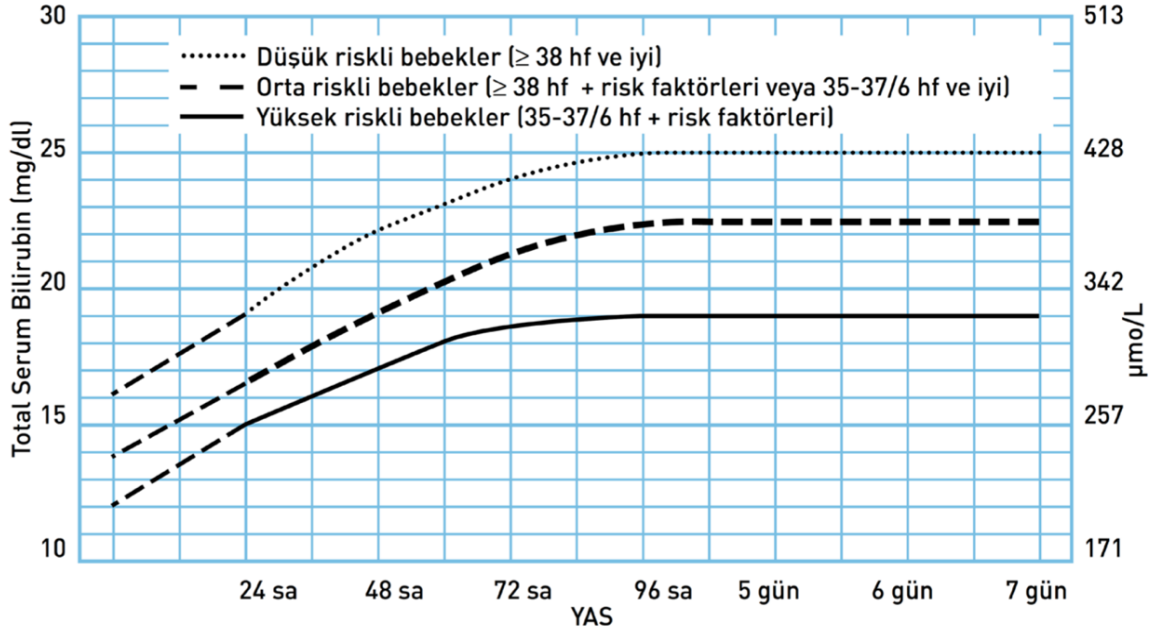
Retina hasarını engellemek için gözler kapatılır (5).

Fototerapi Cry1 gen ekspresyonunu artırarak, plazma melatonin düzeyini düşürüp gece ve gündüz sirkadiyan ritmini bozabilir, jitteriness ve sık ağlamaya yol açabilir (70).

Konjenital porfirisi hastalığı olan veya fotosensitizan ilaçlar kullanan yenidoğanlarda fototerapi tedavisi kontraendikedir (1). Uzun süreli fototerapi tedavisi lipid peroksidasyonunu, oksidatif stresi ve riboflavin eksikliğini artırır (71). Özellikle doğum tartısı 1500 gram altındaki preterm yenidoğanlarda yüksek güçte fototerapi cihazları kullanılması PDA insidansını artırabilir (11).

2.7.2. Kan Değişimi

Kan değişimi, ciddi İHB'de kullanılan başarılı fakat riskli bir yöntemdir (2). Kan değişimi işlemi, serum total bilirubin seviyesi kernikterus açısından belirlenen tedavi değerlerine ulaştığında hızlıca uygulanmalıdır (9). Kan değişimi için belirlenen bilirubin düzeyleri; 35 gebelik haftası ve üzerindeki bebeklerde Şekil 2.7'de (1), 35 gebelik haftası altındaki bebeklerde Tablo 2.9'da belirtilmiştir (27).



Şekil 2.7. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişiminin sınırları (1). Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, asfiksi, G6PD enzim eksikliği, belirgin letarji, asidoz, ısınım korunamaması, sepsis, albumin <3 gr/dL (eğer ölçülürse) (27). Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve tedavi kararı verilirken total bilirubin düzeyi kullanılır (1,27).

Yoğun fototerapiye rağmen serum bilirubin düzeyi yeterli miktarda düşmüyorsa ya da yükseliyorsa, kernikterus riski kan değişiminin neden olacağı riskten daha fazla ise veya kernikterus bulguları mevcut ise kan değişiminin hızlıca yapılması gerekmektedir (2).

Düşük albumin seviyelerinde kan değişimi sınırı açısından daha dikkatli olunmalıdır (9). Albümine bağlanamayan serbest bilirubin miktarında artış olacağı için daha düşük total serum bilirubin seviyelerinde bile kanda serbest bilirubin miktarı yüksek olacağından kernikterus gelişme riski daha fazladır (9). Bilirubin/albümin oranı kan değişimi kararını vermez ancak yenidoğanlarda total serum bilirubin seviyeleri ile beraber, tedavi kararını desteklemek amacıyla kullanılır (57).

Kan değişimi yapılması için hasta yenidoğana öncelikle santral kateter yerleştirilir ve bu kateter ile bebekten kan alınır ve alınan kanın yerine tam kan veya plazma ile karıştırılmış eritrosit verilmesi gerçekleştirilir (2). Yenidoğan kan volümünün yaklaşık iki katı ile kan değişimi yapılır (2). Verilen kan ısıtılmalı ve filtrelenebilir, hipotermiyi önlemek amacıyla kan ısıtıcısında ısıtılmalı veya oda ısısında bekletilmelidir (72). Kan değişimi işleminde bir defada alınan ya da verilen kan volümü 5 ml/kg 'ı ve hızı 2 mL/kg/dk 'yı geçmemelidir (72). Eğer bu hız daha fazla olursa kan basıncından dolayı intrakraniyal basınçta artış ve azalma meydana gelir (72).

Kan değişimi işlemi ile bebeğin duyarlanmış eritrositlerinin büyük çoğunluğu duyarlanmamış eritrositlerle değiştirilir ve bu değişim serum bilirubin düzeyinde belirgin bir düşüş sağlar (39).

2.7.2.1. Kan Değişimi Komplikasyonları

Kan değişimi işlemi oldukça riskli bir işlemdir ve bazı komplikasyonlar görülebilir. Kan değişimi işlemi yapılırken; serum elektrolitlerine, kan glukozuna ve bilirubine belirli aralıklarla bakılmalıdır. İşlem sırasında hipoglisemi ve hipokalsemi meydana gelebilir (73) (Tablo 2.11).

Tablo 2.11. Kan değişimi komplikasyonları (5)

A) 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. Hemoglobin S içeren hücrelerin oraklaşması 9. Trombositopeni 10. Enfeksiyon bulaşması (hepatit, CMV, HIV, bakteriler vb.)
B) Katetere bağlı komplikasyonlar 1. Aritmi 2. Emboli 3. Enfeksiyon (sepsis, omfalit, tromboflebit, karaciğer absesi) 4. İntravasküler katater kaybı 5. Nekrotizan enterokolit 6. Periferik iskemi ve nekroz 7. Renovasküler hipertansiyon 8. Tromboz 9. Damar perforasyonu
C) 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

2.7.3. Farmakolojik Tedavi

2.7.3.1. İntravenöz İmmünglobulin

Direkt antijen testi pozitif ABO veya Rh uygunsuzluğunda, minör kan grubu uygunsuzluklarında, intrauterin transfüzyon yapılmış yenidoğanlarda IVIG kullanılabilir (2). Yoğun fototerapi uygulamasına rağmen gerilemeyen hiperbilirubinemde, total serum bilirubin seviyesi kan değişimi uygulanmasına yakın olan değerleri olan bebeklerde IVIG 0,5-1 gr/kg dozunda 2 saatte verilmelidir, gerekirse en erken 12 saat sonra tekrarlanabilir (1).

2.7.3.2. Fenobarbital

Fenobarbital karaciğer hücrelerinde ligandin konsantrasyonunu artırarak, glukuronil transferaz yapımını uyararak ve bilirubin atılımını kolaylaştırarak bilirubin metabolizmasını etkiler (8). Crigler Najjar Sendromu tip 2 ve Gilbert Sendromu tedavisinde kullanılır (74). Ciddi yenidoğan sarılığı vakalarında ilave tedavi olarak kullanılabilir fakat etkisinin görülmesi 3-7 gün civarında olur (8).

2.7.3.3. Metalloporfirinler

Sentetik bir hem analogu olan metalloporfirin hem katabolizmasında hız kısıtlayıcı enzim olan hem oksijenazı (HO) inhibe eder (8). Bilirubini iyi bir şekilde düşürdüğünden dolayı en etkili metalloporfirin Kalay (Sn)'dır (75). Tedavide tek doz kalay mezoporfirini 6 µmol/kg IM kullanıldığında hiperbilirubinemi azalır ve fototerapi ihtiyacı ortadan kalkar (5).

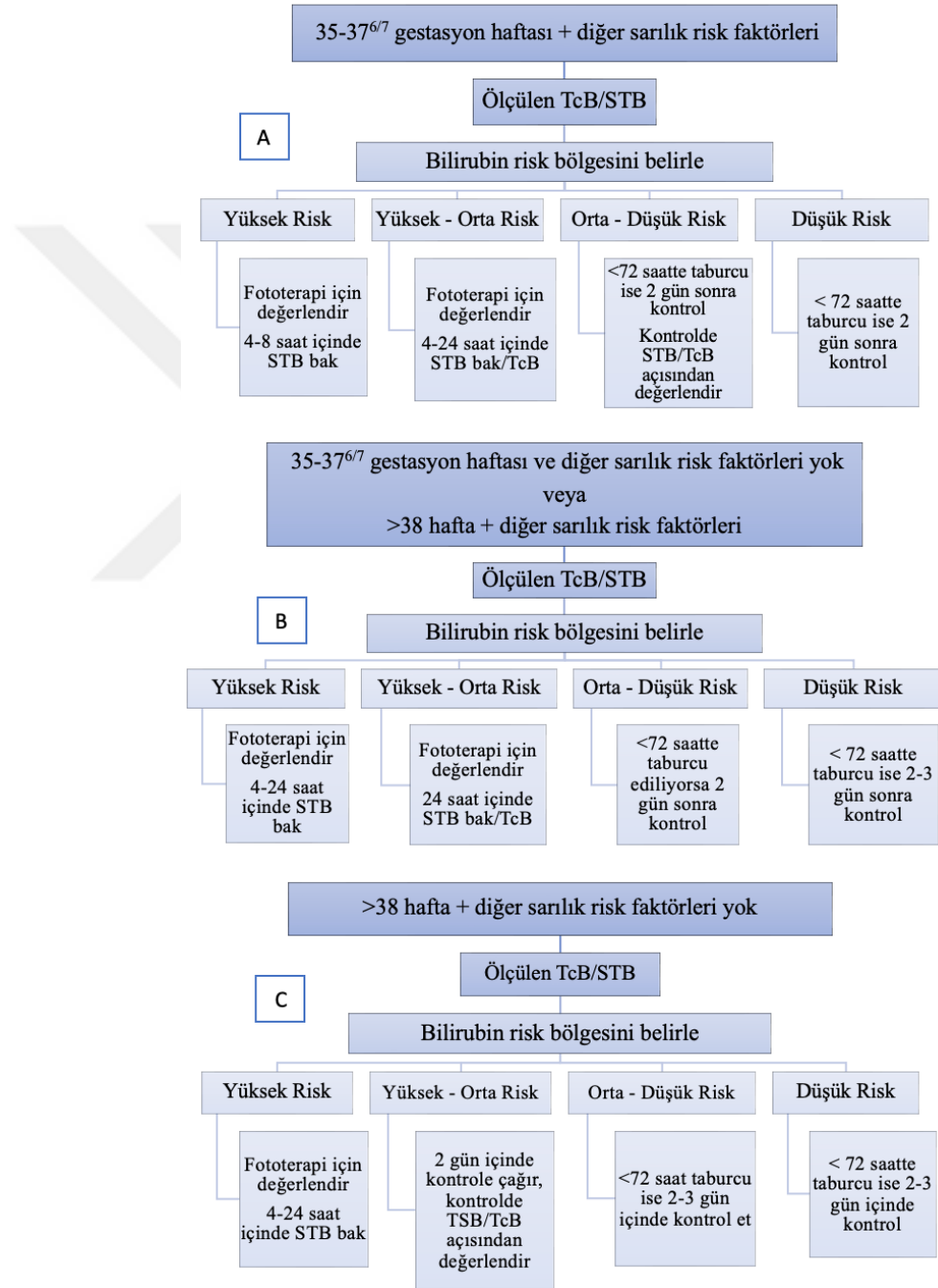
2.8. TABURCULUK ÖNCESİ RİSK DEĞERLENDİRME VE TABURCULUK SONRASI TAKİP

Hiperbilirubinemi gelişme riski açısından her yenidoğan taburcu olmadan önce değerlendirilmelidir. Risk belirlenmesi için taburcu edilmeden önce her bebekten total serum bilirubini veya transkutan bilirubin ölçümü yapılmalıdır. Taburculuk öncesi bakılan bilirubin değeri Şekil 2.3'teki risk belirleme nomogramında değerlendirilip yüksek risk bölgesinde değerlendirilen bebekler taburcu edilmemelidir.

Bebeğin taburculuktaki yaşına ve risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak izlem randevuları değişebilir. 72 saatten önce taburcu olan bebekler taburcu edildikten sonraki 48 saat içinde görülmeli, sarılığı ve bilirubin ölçümüne gereksinimi değerlendirilmelidir. Bazı

risk faktörlerine sahip olan yenidoğanların 24 saat içinde değerlendirilmesi gerekli iken, risk faktörü olmayan bebekler birkaç gün sonra değerlendirilebilir (Şekil 2.8).

Yüksek bilirubin düzeyleri nedeniyle tedavi alan yenidoğanlar taburcu olduktan sonra riskli bebek polikliniklerinde izlenmelidir (27). Bu bebekler işitme, görme ve nörogelişimsel açıdan takip edilmelidir (27). Kan değişimi yapılan bebeklerde yenidoğan işitme taraması yapılsa bile taburculuk öncesi tekrar edilmelidir (76). Hiperbilirubinemisi olan bebekler altıncı aydan önce klinik ABR ile değerlendirilmelidir (76).



Şekil 2.8. Taburculuk öncesi TcB ve TSB düzeylerine, gebelik haftası ve risk faktörlerine göre önerilen izlem ve tedavi akış şeması. A: 35-37^{6/7} gestasyon haftası + risk faktörleri, B: 35-37^{6/7} gestasyon haftası ve diğer risk faktörleri yok veya > 37 hafta + diğer risk faktörleri, C: >38 hafta +diğer sarılık risk faktörleri yok (27).

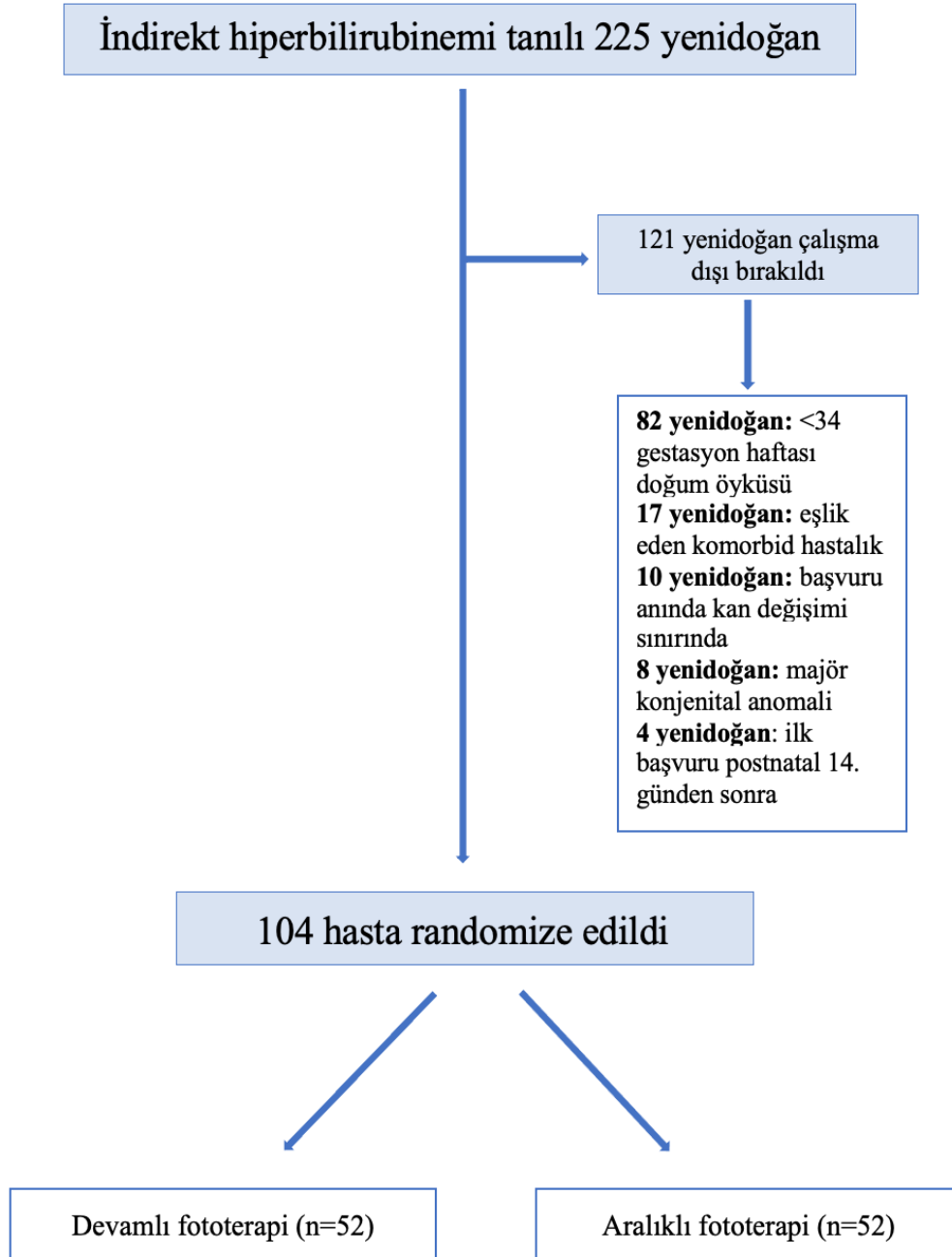
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma tek merkezli prospektif olarak randomize kontrollü ilaç dışı klinik araştırma şeklinde gerçekleştirildi. Hastaların randomizasyonu rastgele sayılar tablosu kullanılarak yapıldı. Temmuz 2022 ve Nisan 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile takip edilen 34^{0/7} gestasyon haftasından büyük yenidoğanlar çalışmaya alındı.

Bu tarihler arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde toplam 225 yenidoğan indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile takip edildi. Bu hastalardan 82'si 34 gestasyon haftasının altındaydı, 38 yenidoğan ise dahil etme kriterlerimize uymadığı için çalışmaya alınamadı. Çalışmaya dahil edilen toplam 104 yenidoğandan 52'sine devamlı fototerapi, 52'sine ise aralıklı fototerapi verildi. Çalışma akış şeması şekil 3.1'de gösterildi.

Araştırma grubuna alınan bebeklerin cinsiyetleri, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, postnatal başvuru yaşları, beslenme şekilleri, gestasyon haftaları, kan grupları, kardeşlerinde fototerapi alma öyküsü olup olmaması; annelerin kan grupları, gravida, parite ve düşük bilgileri olgu rapor formuna kaydedildi (Ek 2: Olgu Rapor Formu). Hastaların direkt coombs testi sonuçları, total bilirubin, iyonize kalsiyum ve hematokrit değerleri, annelerin indirekt coombs testi sonuçları değerlendirildi.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen bütün yenidoğanlara ünitemizde kullanılmakta olan TENDE® Babyblue LED Fototerapi cihazı (Model No-SN: N-0051, Turkey) ile 25-40 cm mesafeden, 425-475 nm dalga boyunda, 45 watt gücünde tek yönlü olarak fototerapi uygulandı. Fototerapi süresince hastalar küçültülmüş bebek bezi ile sadece perine bölgesi kapatılacak şekilde takip edildi. Bebeklerin gözleri Dilex® marka ultraviyole ışını %99,5 oranında geçirmeyen, üç katlı, pamuklu, siyah göz bandı ile kapatıldı.

Hastalar randomize edilerek fototerapi uygulama sürelerine göre iki modele ayrıldı.

- Model 1: Kesintisiz 6 saat süreli fototerapi uygulamasıdır. Fototerapinin sürekli olarak açık kaldığı süre 6 saattir. Bu model devamlı fototerapi grubu olarak tanımlandı.
- Model 2: 1 saat açık 2 saat kapalı olarak toplam 6 saatte 2 döngü ile devam eden fototerapi uygulamasıdır. Fototerapinin açık kaldığı süre toplamı 2 saattir. Bu model aralıklı fototerapi grubu olarak tanımlandı.

Fototerapi uygulama süreleri cihazın zaman ayarlayıcısı tarafından otomatik olarak kontrol edildi. Her iki modelde de 6 saatlik uygulama sonrası bilirubin düzeyine bakıldı. Fototerapi seansları hastanın bakılan total serum bilirubin düzeyi; postnatal gün ve risk faktörlerine göre değerlendirilen Bhutani nomogramında fototerapi eşik değeri altına düşene kadar devam edildi (Şekil 2.4) (1,56). Nomograma göre fototerapi eşik değerinin altında kalan ve fototerapi uygulaması sonlandırılan hastalara 8 saat sonra rebound bilirubin kontrolü amacıyla TSB bakıldı. Ölçülen rebound bilirubin düzeyi nomogramda değerlendirilerek ikinci kür fototerapi seansı uygulamasına karar verildi. Bu şekilde tüm hastaların fototerapi ihtiyaçları belirlenerek diğer seanslar uygulandı.

Her iki grupta da bebekler fototerapi uygulamasına yüzükoyun pozisyonda başlatıldı. Bebeklerin rutin bakımları sırasında yatış pozisyonları değiştirildi.

Hastaların beslenmelerine ünitemizin rutini olarak 3 saat aralıklarla günde 8 kez olmak üzere devam edildi. Devamlı fototerapi grubunda olan bebeklerin en fazla 15 dakika süre ile fototerapi kapatılarak beslenmeleri tamamlandı. Bu şekilde fototerapi kesintisi en aza indirildi. Annesi tarafından emzirilerek beslenen bebeklerde de bu sürenin aşılmasına özen gösterildi. Aralıklı fototerapi grubunda ise beslenme saatleri fototerapinin kapalı olduğu döneme göre düzenlendi ve bebeklerin beslenme sürelerinde kısıtlama yapılmadı. Bu grupta anne-bebek teması daha kolay ve uzun süreli olarak sağlandı.

Her hasta için bir adet olgu rapor formu doldurularak tüm bilgiler bu forma kaydedildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma, S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 15.06.2022 tarihinde ve 2022/0387 sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmaya alınmadan önce tüm bebeklerin anne ve babaları çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler konusunda detaylı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onayları alınmıştır.

3.4. LABORATUVAR BULGULARININ BELİRLENME VE ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Total serum bilirubin değerlendirilmesi, tüm bebekler için kapiller yöntem ile Siemens RAPIDPoint® 500e Blood Gas System (Seri No: 59556, Germany) cihazında çalışıldı. Doğum esnasında bebeklerden alınan kan grubu ve direkt coombs testi ve annelerin kan grupları ve indirekt antikor testleri EDTA'lı tüpe 2 ml kan alınarak jel santrifügasyon yöntemi ile çalışıldı. Fototerapi başlamadan önce serum total bilirubin, iyonize kalsiyum ve hematokrit değerleri olgu rapor formuna kayıt edildi. Her iki grupta da 6 saatlik seans tamamlandıktan sonra kapiller kan alınarak serum total bilirubin, iyonize kalsiyum ve hematokrit değerleri kontrol edildi. Total serum bilirubin değeri Bhutani nomogramında (1) fototerapi eşik değerinin altına düşene kadar 6 saatlik seanslarla devam edildi. Her seans sonunda total serum bilirubin, iyonize kalsiyum ve hematokrit değerleri bakıldı ve olgu rapor formlarına kayıt edildi.

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

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

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

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

Rebound değişim yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

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

Bilirubin değişim yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{Bilirubin değişim yüzdesi \%} = \frac{\text{Fototerapi öncesi TSB değeri (mg/dl)} - \text{İlk seansın sonundaki TSB değeri (mg/dl)}}{\text{Fototerapi öncesi TSB değeri (mg/dl)}} \times 100$$

İyonize kalsiyum değişim yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

$$\text{iCa değişim yüzdesi \%} = \frac{\text{Fototerapi öncesi iCa (mmol/L)} - \text{Son seansın sonundaki iCa (mmol/L)}}{\text{Fototerapi öncesi iCa (mmol/L)}} \times 100$$

3.5. KLİNİK BULGULARIN BELİRLENME YÖNTEMİ

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

Tartı değişim yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

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

Bebeklerin bakım veren hemşiresi tarafından ölçülen aksiller vücut ısıları fototerapi başlangıcı ve sonrası seçilerek olgu rapor formuna kayıt edildi. Bu ölçümler Welch Allyn SureTemp® Plus 692 (GTIN: 0073209406242, United Kingdom) marka ateş ölçüm cihazı kullanılarak yapıldı. Bebeklerin günlük dışkılama sayıları hemşireleri tarafından 2 saat aralıklarla kontrol edilip not edildi, günlük 8 ve daha fazla dışkı sayısı olan bebekler ishal olarak kabul edildi (7,77). Deri döküntüsü varlığı her fototerapi seansı sonunda çalışmanın yürütücüsü tarafından kontrol edilerek formlara not edildi.

3.6. HER İKİ GRUP İÇİN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde tedavi gören 34^{0/7} gestasyon haftasından sonra doğan,
- Total serum bilirubin değerinin hastanın postnatal gününe ve risk faktörlerine göre bakılan fototerapi nomogramında fototerapi tedavi endikasyonu olan,
- Postnatal 1-15. günündeki,
- Aileleri tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu onaylayan hastalar dahil edilmiştir.

3.7. HER İKİ GRUP İÇİN ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde tedavi gören 34^{0/7} gestasyon haftasından önce doğan,
- Postnatal 15. günden daha büyük olan,
- Total serum bilirubin değerinin hastanın gününe ve risk faktörlerine göre bakılan kan değişimi eğrisinde (Şekil 2.7) kan değişimi endikasyonu olan,

- Antenatal tespit edilen majör anomali ya da hastalığa sahip,
- Perinatal asfiksi, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, konjenital kalp hastalığı ve benzeri komorbid hastalıkların eşlik ettiği hastalar,
- Aileleri tarafından onam verilmemiş hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki kare testi, Fisher's Exact test ve Yates düzeltmesi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples t test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Temmuz 2022-Nisan 2023 tarihleri arasında indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile tedavi edilen 104 yenidoğan çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele sayılar tablosu kullanılarak aralıklı ve devamlı fototerapi grubu olmak üzere ikiye ayrıldı.

Çalışma gruplarının cinsiyet, gestasyon haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, yatış ağırlığı, postnatal başvuru yaşı, beslenme şekli, taburcu ağırlığı ve kardeşle fototerapi öyküsü gibi demografik özellikleri tablo 4.1’de karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların %49’u erkekti. Cinsiyet dağılımı iki grup açısından benzerdi ($p=0,170$). Devamlı fototerapi uygulanan hastaların %55,8’i, aralıklı fototerapi uygulanan hastaların %42,3’ü erkekti.

Tabloda görülen değişkenlerden gestasyon haftası açısından anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0,008$). Aralıklı fototerapi uygulanan hastaların ortalama gestasyon haftası ($38\pm1,4$) devamlı fototerapi uygulanan hastalara göre ($37,2\pm1,8$) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. 37 hafta ve üzeri gestasyon süresine sahip olan hastaların oranı devamlı fototerapi uygulananlarda %63,5 iken aralıklı fototerapi uygulananlarda bu oran %76,9’du ($p=0,133$).

Çalışmamızda tüm bebeklerin sezaryen doğum oranı %64,4 normal spontan vaginal yol ile doğum oranı ise %35,6 olarak bulundu. Her iki grupta da sezaryen ile doğum oranı yüksekti (devamlı fototerapi grubu %73,1; aralıklı fototerapi grubu %55,8) ($p=0,065$).

Doğum ağırlığı, yatış ağırlığı ve taburcu ağırlığı değişkenleri iki grup arasında sırasıyla belirtilen $p=0,359$, $p=0,483$, $p=0,361$ değerleriyle istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Her iki gruptaki postnatal başvuru yaşının ortanca değeri 3(2-4) gündü. İstatistiksel açıdan bu değişkene göre iki grup benzer özelliklere sahipti ($p=0,418$).

Çalışmaya alınan tüm hastaların %30,7’sinin sadece anne sütü ile, %21,2’sinin sadece standart formula ile, %48,1’inin ise hem anne sütü hem standart formula ile beslendiği saptandı. Anne sütü ve standart formulanın birlikte kullanımı her iki grup için de öncelikli beslenme şekli olarak görüldü. Devamlı fototerapi uygulananlarda %51,9, aralıklı fototerapi uygulananlarda %44,2 oranında anne sütü ve standart formulanın birlikte

kullanıldığı saptandı. Sadece anne sütü ile beslenme aralıklı fototerapi uygulananlarda %32,7 iken devamlı fototerapi uygulananlarda %28,8 oranında görüldü. Sadece standart formula ile beslenme oranı aralıklı fototerapi uygulananlarda %23,1 ve devamlı fototerapi uygulananlarda %19,2 oranında görüldü. Bu dağılımlara göre iki grup beslenme şekli açısından birbirine benzerdi ($p=0,731$).

Soygeçmiş sorgulamasında kardeşle fototerapi alma öyküsü her iki grupta da tamamen aynıydı ($p>0,999$). Bu oran her iki grup için de %36,5'ti.

Tablo 4.1. Fototerapi gruplarına göre hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Fototerapi Grubu		
	Devamlı fototerapi (n=52)	Aralıklı Fototerapi (n=52)	p
Cinsiyet, n(%)			0,170*
Erkek	29 (55,8)	22 (42,3)	
Kız	23 (44,2)	30 (57,7)	
Gestasyon haftası, Ort±SS	37,2±1,8	38±1,4	0,008[†]
Term bebek oranı, n(%)			0,133*
37 hafta altı	19 (36,5)	12 (23,1)	
37 hafta ve üzeri	33 (63,5)	40 (76,9)	
Doğum şekli, n(%)			0,065*
Sezaryen	38 (73,1)	29 (55,8)	
Normal spontan vaginal yol	14 (26,9)	23 (44,2)	
Doğum ağırlığı, Ort±SS	3113±657	3216±463	0,359 [†]
Yatış ağırlığı, Ort±SS	2961±588	3035±479	0,483 [†]
Taburcu ağırlığı, Ort±SS	2987±625	3087±466	0,361 [†]
Postnatal başvuru yaşı, Medyan (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,418 ^u
Beslenme şekli, n(%)			0,731*
Anne sütü	15 (28,8)	17 (32,7)	
Formula	10 (19,2)	12 (23,1)	
Anne sütü ve formula	27 (51,9)	23 (44,2)	
Kardeşte fototerapi öyküsü, n(%)			>0,999*
Yok	33 (63,5)	33 (63,5)	
Var	19 (36,5)	19 (36,5)	

^uMann Whitney U test

[†]Independent Samples T test

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin annelerinin multipar olma oranı %66,3'tü. Annenin gebelik sayısına göre multipar olanların oranı devamlı fototerapi uygulananlarda %61,5 iken, bu oran aralıklı fototerapi uygulananlarda %71,2'di. Bu dağılım istatistiksel açıdan benzer bulundu ($p=0,299$). Çalışmaya alınan tüm bebeklerin annelerinin 0 kan

grubuna sahip olma oranı %39,4 ilen Rh (-) kan gurubuna sahip olma oranları ise %8,6'ydı. Annelerin Rh (-) kan grubu oranı devamlı fototerapi uygulananlarda %11,5, aralıklı fototerapi uygulananlarda %5,8 olarak bulundu ($p=0,488$). Annelerin tamamının indirekt antijen testi negatif olarak sonuçlandı. Annelerin gebelik sayısı ve kan grubu dağılımının incelenmesinde iki grup benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Maternal değişkenlerin dağılımı

Değişkenler, n(%)	Fototerapi Grubu		
	Devamlı Fototerapi (n=52)	Aralıklı Fototerapi (n=52)	p*
Anne gebelik sayısı			0,299
Primipar	20(38,5)	15(28,8)	
Multipar	32(61,5)	37(71,2)	
Anne kan grubu			0,841
0	21(40,4)	20(38,5)	
Diğerleri	31(59,6)	32(61,5)	
Anne kan rh			0,488
Pozitif	46(88,5)	49(94,2)	
Negatif	6(11,5)	3(5,8)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%)

Çalışmada incelenen tüm yenidoğanlar içinde ABO uygunsuzluğu %28,8, erken anne sütü sarılığı %16,4, geç preterm olma %16,3, idiopatik nedenler %11,5 oranıyla etiyolojide en sık görülen nedenler oldu. Her iki grupta da en sık görülen tanı ABO uygunsuzluğu oldu. Devamlı fototerapi uygulananlarda ABO uygunsuzluğu oranı %32,7 iken aralıklı fototerapi uygulananlarda %25 olarak bulundu. Devamlı fototerapi uygulananlarda en sık konulan diğer tanılar; geç preterm (%19,2), erken anne sütü sarılığı (%11,5) ve sepsis (%11,5) oldu. Aralıklı fototerapi uygulananlarda ise en sık konulan diğer tanılar erken anne sütü sarılığı (%21,2) ve idiopatik nedenler (%17,3) olarak saptandı. Rh, ABO ve minör kan grubu uyumsuzlukları bulunmayan, eritrosit membran ve enzim defekti saptanmayan, doğum travmasına bağlı kafa derisi veya başka organlarda eritrosit sekestrasyonu bulunmayan, enfeksiyon semptom ve bulguları olmayan, erken ve geç anne sütü sarılığı tanımına uymayan, term bebeklerde tanı idiopatik olarak değerlendirildi. Fototerapi gruplarına göre tanıların dağılımının farklılık göstermediği görüldü ($p=0,252$; tablo 4.3).

Erken anne sütü sarılığı tanısı uygulanan hastalar doğum şekline göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,600$). Erken anne sütü sarılığı tanısı uygulananlarda her iki grupta da en sık görülen doğum şekli sezaryendi. (Devamlı fototerapi uygulananlarda %83,3; aralıklı fototerapi uygulananlarda %63,6)

Tablo 4.3. Fototerapi gruplarına göre tanıların karşılaştırılması

Değişkenler, n(%)	Fototerapi Grubu		
	Devamlı Fototerapi (n=52)	Aralıklı Fototerapi (n=52)	p*
İhb nedeni (Tanı)			0,252
ABO uyumsuzluğu	17(32,7)	13(25)	
Rh uyumsuzluğu	4(7,7)	2(3,8)	
Erken anne sütü sarılığı	6(11,5)	11(21,2)	
Geç anne sütü sarılığı	5(9,6)	5(9,6)	
Sepsis	6(11,5)	2(3,8)	
Ekstraaksiyel hemoliz	1(1,9)	3(5,8)	
Geç preterm	10(19,2)	7(13,5)	
İdiopatik	3(5,8)	9(17,3)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%)

Tablo 4.4. Erken anne sütü sarılığı tanısı uygulananların doğum şekline göre karşılaştırılması

Değişkenler	Fototerapi Grubu		
	Devamlı Fototerapi (n=6)	Aralıklı Fototerapi (n=11)	p*
Doğum şekli			0,600
Sezaryen	5(83,3)	7(63,6)	
Normal spontan vaginal doğum	1(16,7)	4(36,4)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%)

Çalışma grubundaki hastaların pik bilirubin ve fototerapi öncesi bilirubin, iyonize kalsiyum, hematokrit değerleri, fototerapi son seansında iyonize kalsiyum değerlerini gösteren laboratuvar sonuçları tablo 4.4'te gösterildi. Başvuru anında aralıklı fototerapi grubunun bilirubin değerinin ortalaması ($15,9 \pm 3,2$), devamlı fototerapi grubundaki hastaların ortalamasına ($14,2 \pm 3,8$) göre daha istatistiksel anlamlı oranda yüksekti ($p=0,020$). Fototerapi öncesi bakılan iCa ve hematokrit, son seanstaki iCa ve pik bilirubin değerleri her iki grupta benzer bulundu ($p>0,05$).

Yapılan direkt antijen testi sonucu negatif çıkanların oranı devamlı fototerapi uygulananlarda %75, aralıklı fototerapi uygulananlarda %84,6 olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ise direkt antijen testi negatif olanların oranı %79,8'di. Gruplar arasında istatistiksel açıdan bir farklılık saptanmadı ($p=0,222$).

Tablo 4.5. Fototerapi gruplarına göre laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Fototerapi Grubu		
	Devamlı Fototerapi (n=52)	Aralıklı Fototerapi (n=52)	p
Fototerapi öncesi bilirubin, <i>Ort±SS</i>	14,2±3,8	15,9±3,2	0,020[†]
Fototerapi öncesi kalsiyum, <i>Ort±SS</i>	1,13±0,12	1,13±0,13	0,897 [†]
Son seans kalsiyum, <i>Medyan (IQR)</i>	1,17(1,09-1,25)	1,14(1,09-1,27)	0,699 ^μ
Fototerapi öncesi hematokrit, <i>Ort±SS</i>	54±7	53±8	0,527 [†]
Pik bilirubin	14,9±3,3	16,0±3,0	0,079 [†]
Direkt antijen testi, <i>n(%)</i>			0,222*
Negatif	39(75)	44(84,6)	
Pozitif	13(25)	8(15,4)	

[†]Independent Samples T test, Ort±SS^μMann Whitney U test, Medyan (IQR)

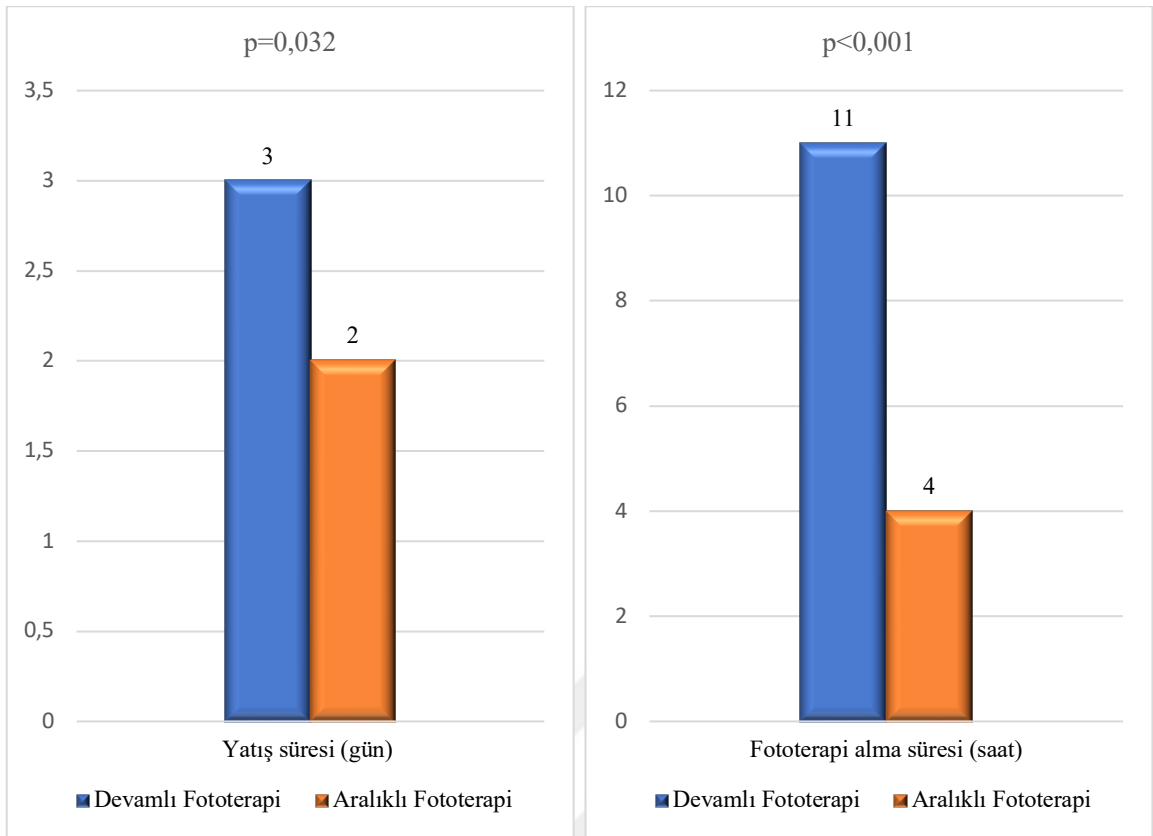
*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%)

Çalışma gruplarının yatış süresi, fototerapi alma süresi ve toplam uygulanan seans sayılarına yönelik incelemeler tablo 4.5'te görülmektedir. Yatış süresinin medyan değeri devamlı fototerapi uygulananlarda 3(2-4) gün, aralıklı fototerapi uygulananlarda 2(2-3) gün olarak istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,032$). Fototerapi uygulanma süresinin ortanca değeri devamlı fototerapi uygulananlarda 12(6-15) saat, aralıklı fototerapi uygulananlarda 4(2-4) saattir. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$). Uygulanan toplam seans sayısı karşılaştırıldığında ise iki grup benzer özellikler gösterdi ($p=0,412$).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarının fototerapi süreleri, yatış süresi, seans sayılarının karşılaştırılması

Fototerapi Grubu					
Değişkenler	Devamlı Fototerapi (n=52)		Aralıklı Fototerapi (n=52)		p ^u
	Ort±SS	Med(IQR)	Ort±SS	Med(IQR)	
Yatış süresi (gün)	3±1	3(2-4)	3±1	2(2-3)	0,032
Fototerapi uygulanma süresi (saat)	11±6	12(6-15)	4±2	4(2-4)	<0,001
Toplam aldığı seans sayısı	2±1	2(1-3)	2±1	2(1-2)	0,412

^μMann Whitney U test, Medyan (IQR)



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının yatış ve fototerapi süreleri

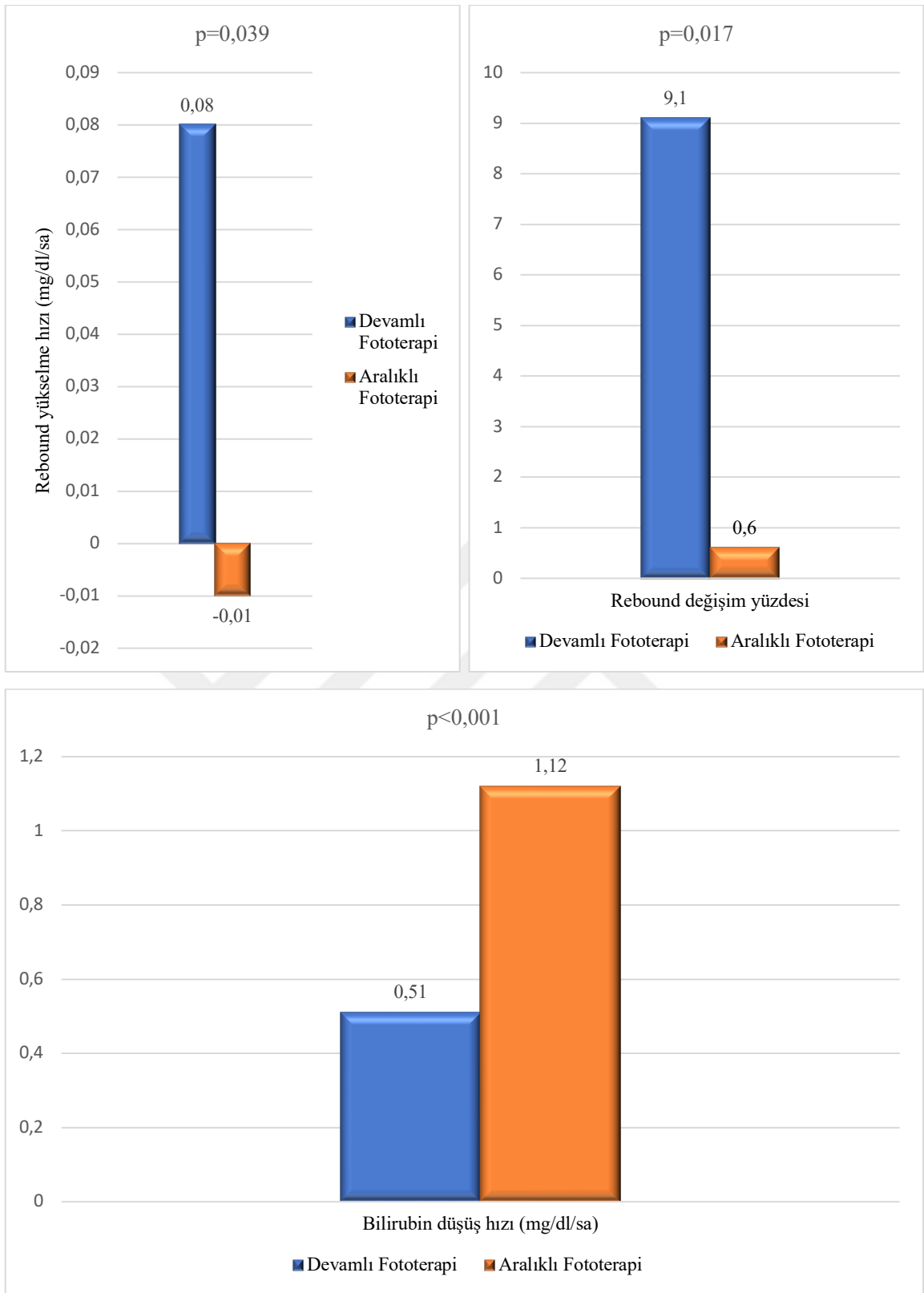
İki grup arasında bilirubin düşüş hızı ve yüzdesi, rebound yükselme hızı ve değişim yüzdesi, iCa değişim yüzdesi, yatış ve taburculuk ağırlığı değişim yüzdesi tablo 4.6'da gösterilmiştir. Aralıklı fototerapi uygulananlarda bilirubin düşüş hızının ortalama değeri $1,12 \pm 0,73$ mg/dl/sa olarak bulundu. Bu değişkenin devamlı fototerapi uygulananlardaki ortalaması ise $0,51 \pm 0,33$ mg/dl/sa'dır. Buna göre bilirubin düşüş hızı aralıklı fototerapi uygulananlarda istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksektir ($p < 0,001$).

Rebound yükselme hızı ise devamlı fototerapi uygulananlarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p = 0,039$). Rebound yükselme hızının ortalama değeri devamlı fototerapi uygulananlarda $0,08 \pm 0,28$ mg/dl/sa, aralıklı fototerapi uygulananlarda $-0,01 \pm 0,17$ mg/dl/sa'dır. Devamlı fototerapi uygulanan hastaların rebound değişim yüzdesinin ortalaması ($9,1 \pm 22,4$), diğer gruptaki hastaların ortalamasına ($0,6 \pm 11,4$) göre daha yüksekti ($p = 0,017$). Bilirubin ve iCa değişim yüzdesinde, yatış ve taburculuk arası tartı değişim yüzdesinde iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$).

Tablo 4.7. Fototerapi gruplarına göre laboratuvar sonuçları

Fototerapi Grubu						
Değişkenler	n ₁ /n ₂	Devamlı Fototerapi		Aralıklı Fototerapi		p
		Ort±SS	Med(IQR)	Ort±SS	Med(IQR)	
Bilirubin düşüş hızı (mg/dl/sa)	43/46	0,51±0,33	0,5 (0,25- 0,76)	1,12±0,73	1 (0,75-1,4)	<0,001 [†]
Bilirubin değişim yüzdesi	52/52	-14,3±18,6	-14,7 (-24,9- -1,8)	-12±11,8	-11,5 (-17,7- -5)	0,456 [†]
Rebound yükselme hızı (mg/dl/sa)	52/52	0,08±0,28	0,08 (-0,13- 0,21)	-0,01±0,17	0 (-0,11- 0,11)	0,039 [†]
Rebound değişim yüzdesi	52/52	9,1±22,4	6 (-6,6- 18,5)	0,6±11,4	0 (-6,1- 7,2)	0,017 [†]
İyonize kalsiyum değişim yüzdesi	52/52	-2±7,8	-1,8 (-5,5- 3,9)	0,7±5,7	0 (-2,3- 4,5)	0,088 ^μ
Yatış ve taburculuk arası tartı değişim yüzdesi	52/52	1,2±3,7	2,2 (-0,4- 3,2)	1,8±2,4	1,6 (0,4- 2,9)	0,917 ^μ

[†]Independent Samples T test, Ort±SD^μMann Whitney U test, Medyan (IQR)



Şekil 4.2. Fototerapi gruplarına göre laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Fototerapinin klinik yan etkileri olan deri döküntüsü, ishal ve vücut ısı artışının her iki grupta sıklığının karşılaştırması Tablo 4.7’de sunulmuştur.

Deri döküntüsü görülme sıklığı devamlı fototerapi uygulananlarda %65,4 iken aralıklı fototerapi uygulananlarda %30,8 idi ($p<0,001$). Devamlı fototerapi uygulanan

hastaların %50'sinde ishal görülürken, aralıklı fototerapi uygulananlarda ishal görülme sıklığı yalnızca %7,7 idi ($p<0,001$).

Fototerapi öncesi vücut ısısı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Devamlı fototerapi uygulanan hastaların ilk seans sonu vücut ısısının ortanca değeri 36,5(36,4-36,8) °C, aralıklı fototerapi uygulanan hastaların ortanca değeri 36,3(36,1-36,6) °C olarak bulundu. Devamlı fototerapi uygulanan hastaların 2. seans sonu vücut ısısının ortanca değeri 36,7(36,5-36,8) °C, aralıklı fototerapi uygulanan hastaların ortanca değeri 36,3(36,2-36,6) °C olarak bulundu.

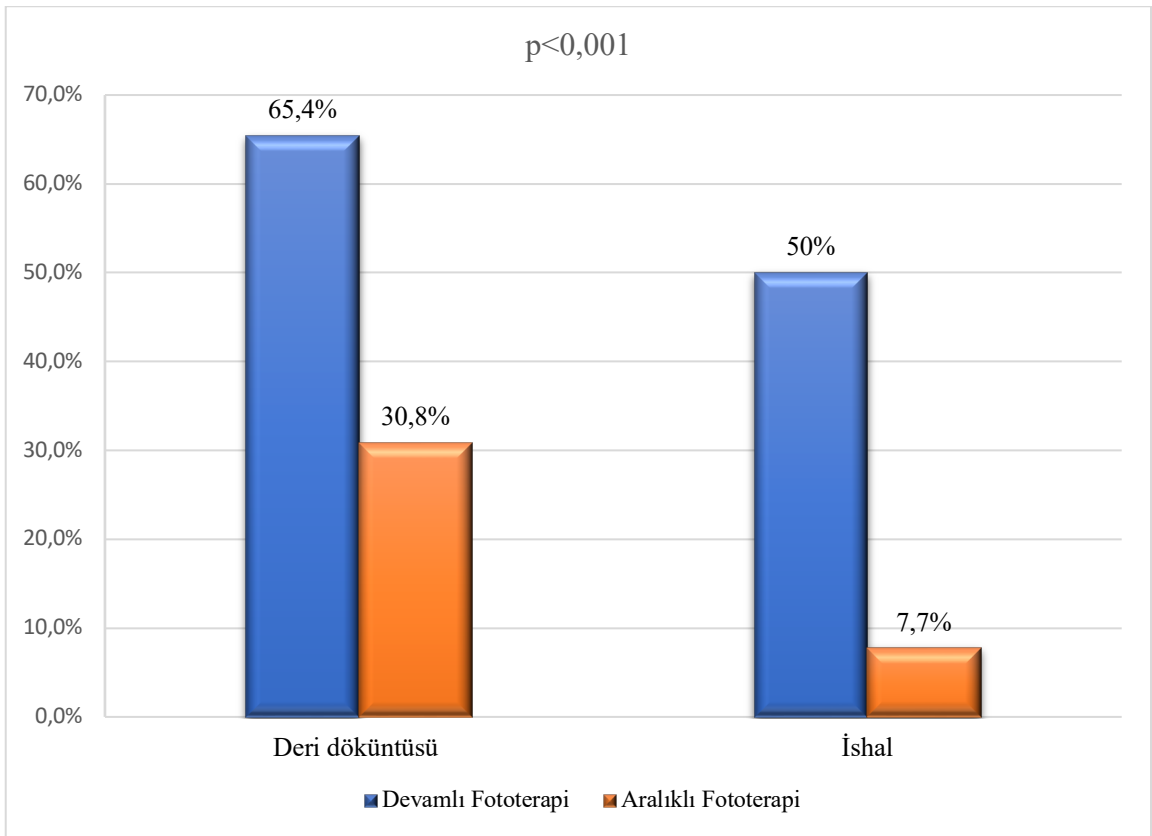
Her iki çalışma grubunda deri döküntüsü, ishal, ilk ve 2. seans sonunda vücut ısı artışları karşılaştırıldığında aralıklı fototerapi uygulananlarda bu yan etkiler istatistiksel olarak daha az bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Fototerapi gruplarına göre klinik yan etkiler

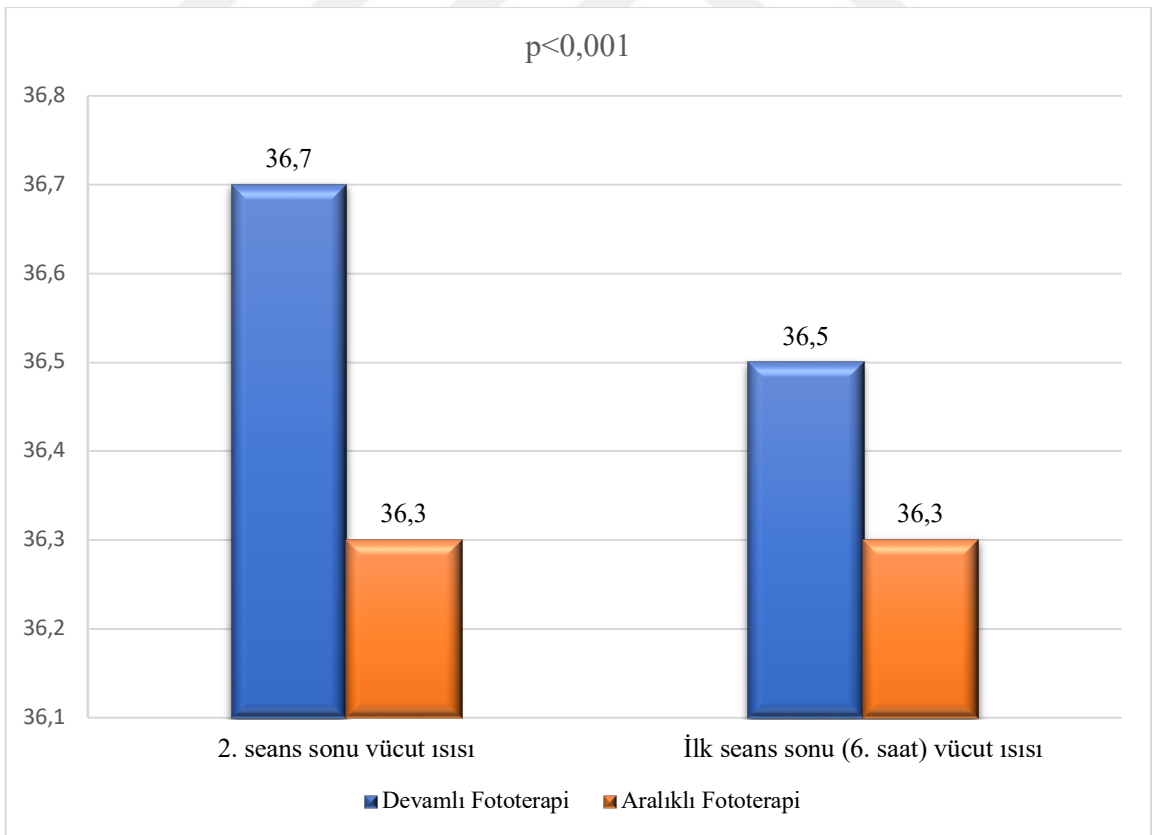
Değişkenler	Fototerapi grubu			
	n ₁ /n ₂	Devamlı fototerapi	Aralıklı Fototerapi	p
Deri döküntüsü, n(%)	52/52			<0,001*
Yok		18 (34,6)	36(69,2)	
Var		34 (65,4)	16(30,8)	
İshal, n(%)	52/52			<0,001*
Yok		26 (50)	48 (92,3)	
Var		26 (50)	4 (7,7)	
Fototerapi öncesi vücut ısısı, Medyan (IQR)	52/52	36,5 (36,2-36,6)	36,3 (36,1-36,6)	0,413 ^u
İlk seans sonu vücut ısısı, Medyan (IQR)	52/52	36,5 (36,4-36,8)	36,3 (36,1-36,6)	<0,001^u
2. seans sonu vücut ısısı, Medyan (IQR)	30/25	36,7 (36,5-36,8)	36,3 (36,2-36,6)	<0,001^u

^uMann Whitney U test, Medyan (IQR)

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%)



Şekil 4.3. Fototerapi gruplarına göre deri döküntüsü ve ishal görülme yüzdeleri



Şekil 4.4. Fototerapi gruplarına göre vücut ısıları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğanlarda en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. Sağlıklı ve term bebeklerde %60 sıklıkta görülen indirekt hiperbilirubinemi çoğunlukla fizyolojik sınırlarda ve tedavi uygulanmadan takip edilir. Fakat daha az sıklıkta yenidoğanlarda ciddi düzeyde hiperbilirubinemi gelişerek nörotoksisteye neden olabilir (2).

Ciddi düzeyde gelişen hiperbilirubinemiye bağlı olarak ortaya çıkan morbidite ve mortalitenin erken tanı ve uygun tedavi ile tamamen önlenabilir olması çok dikkat çekicidir. İlk kez 1958’de yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi tedavisi için fototerapi kullanılmaya başlandı (78). Fototerapi etkin ve noninvaziv bir tedavi olması nedeniyle hiperbilirubinemi tedavisinde yüksek bilirubin seviyesini düşürmek amacıyla en yaygın kullanılan yöntem haline geldi. İlk kez kullanılmaya başlandıktan sonra geçen zamanlarda fototerapinin etki mekanizmaları, uygulama teknikleri ile ilgili birçok bilgi öğrenilmiş olsa da hala araştırmalara konu olan cevaplanmamış sorular bulunmaktadır (79). Bunlardan biri uygulanan fototerapi süresi ile ilgidir. Çünkü fototerapinin kısa ve uzun dönem bazı yan etkileri mevcuttur. Kısa dönem yan etkiler arasında retinal dejenerasyon, vücut ısı düzensizliği, dehidratasyon, ishal, hipokalsemi, deri döküntüleri, bronz bebek sendromu ve anne-bebek ilişkisinin olumsuz etkilenmesi yer alır. Bu nedenle tedavide ideal etkinin oluşması sağlanırken en az yan etki riski için uygulanacak fototerapi süresinin azaltılması hedeflenmelidir. Günümüzde hala en ideal standart fototerapi yöntemi oluşturulamamıştır. Bu doğrultuda araştırmamızda indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle ünitemizde rutin olarak uyguladığımız devamlı fototerapi modeli ile ışın süresini azaltan aralıklı fototerapi modeli etkinlikleri açısından karşılaştırıldı. Uygulanan fototerapi modellerinin yan etki görülme insidansı analiz edildi.

Çalışmamızda aralıklı ve devamlı fototerapi olarak ayırdığımız iki grubun cinsiyet, başvuru yaşı, doğum şekli, doğum ağırlığı, yatiş ağırlığı ve taburcu ağırlığı, beslenme şekli, pik bilirubin seviyesi bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu da iki grup evrenimizin iyi randomize edildiğini ve kıyaslanabilir şekilde homojen dağıldığını gösterir.

Yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisine ilişkin yapılan birçok araştırmada cinsiyet incelenen faktörlerden biridir. Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre indirekt hiperbilirubinemi için erkek olma minör risk faktörleri arasında sınıflandırılmaktadır (1). Çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi tanısı alan hastaların yaklaşık yarısı erkekti. Yapılan farklı çalışmalarda da indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile tedavi edilen yenidoğanlarda cinsiyet oranları birbirine yakın şekilde saptanmıştır (36,80–83).

Çalışmamızda ortalama başvuru yaşının her iki fototerapi modeli için de postnatal 3. gün olduğu görüldü. Bu bulgu literatür çalışmaları ile benzerdi (7,84).

Çalışmamızda bebeklerin sezaryen doğum oranı yaklaşık 2/3 olarak bulundu. Hastanemiz Kadın Doğum Kliniği'nde sezaryen doğum oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Bu durumun özellikle 3. basamak referans bir hastane olmamızdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çarpıcı olarak çalışmamızda erken anne sütü sarılığı tanısı ile fototerapi uygulanan yenidoğanların yaklaşık %75'i sezaryen ile doğmuştu. Sezaryen doğumlarda anestezi ve cerrahi stres sonrası annenin iyileşme sürecinin daha zor ve uzun sürmesi, anne ile bebeğin ilk temasında gecikme, annenin ilk günlerde bebeği emzirme pozisyonunda zorluklar yaşaması; anne sütünün gelmesinde gecikmeye, akış hızının yavaşlamasına neden olabilir. Bebeğin aktif olarak emmeye hazır olduğu doğumdan hemen sonraki altın dakikalarda anne ile buluşamaması ve annesinin anestezi sonrası uyanma odasında geçirdiği sürede uyku dönemine girmesi nedeniyle sezaryen doğumlarda laktasyon ve emzirmeye ait problemler daha çok yaşanabilir. Bu durum sezaryen doğum şeklinin erken anne sütü sarılığı için bir risk faktörü olduğunu gösterebilir. Doğum şekline göre sarılık ilişkisiyle ilgili literatürde farklı sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde sezaryen doğumla İHB sıklığının arttığı gösterilirken bazı çalışmalarda da sezaryen doğum ile vaginal doğum arasında fark olmadığı saptanmıştır (85,86).

Çalışmamızda kardeşle fototerapi öyküsü her iki grup için de yaklaşık %35 oranında saptandı. Yapılan benzer çalışmalarda bu oran %6,8-45,5 olarak farklı değerlerde bulunmuştur (87–90). Bizim sonucumuzun literatür ile uyumlu olarak yüksek oranda bulunması beklenmektedir. Bu durumun birden çok açıklaması olabilir. İlk açıklama indirekt hiperbilirubinemi etiyolojisinde en sık ABO uyumsuzluğunun olması ve kan grubu O olan annenin önceki çocuklarında da aynı tanıyla benzer tedavinin uygulanmış olmasıdır. Diğer bir neden çalışmamızda da saptandığı gibi multipar anne oranının yüksek olmasıdır. Doğum sayısı arttıkça annenin ABO uyumsuzluğu dışında subgrup uyumsuzluğu ve diğer eritrosit antijen uyumsuzlukları ile gelişebilecek olan izoimmunizasyon ihtimali de artabilir. Yenidoğan sarılığının ailevi özelliği olduğu ile ilgili

bazı yayınlar bulunmaktadır (91). Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek olması ailevi özelliği olan sarılıkların kardeşle fototerapi tedavisi öyküsünün yüksek bulunmasını destekler. Watchko ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları makalede kardeşle fototerapi öyküsü indirekt hiperbilirubinemi risk faktörü olarak gösterilmiştir (39). Ek olarak ilk çocukta pik bilirubin düzeyi ne kadar yüksek ise sonraki çocuklarda sarılık görülme riskinin de o kadar arttığını gösteren literatür bilgileri mevcuttur (91). Amerikan Pediatri Akademisi de, kardeşle fototerapi öyküsünü minör risk faktörü olarak kabul etmektedir (1).

Çalışmaya dahil edilen sarılıklı yenidoğanların etiyolojisinde ilk sırada ABO uyumsuzluğu saptanırken daha az sıklıkta geç preterm olma, erken anne sütü sarılığı ve nedeni bulunamayanlar olarak belirlendi. Rh uyumsuzluğu nedenler arasında düşük oranlarda görülmekteydi. İlk olarak 1960'lı yıllarda uygulanmaya başlanan Anti-D immunglobulininin etkisiyle Rh uyumsuzluğu giderek azalmıştır. Sarılık etiyolojisi açısından incelendiğinde çeşitli çalışmalarda benzer oranlarda altta yatan sebepler gösterilmiştir. Literatürde de ABO uyuşmazlığı tüm etiyolojiler içinde en sık nedeni oluşturmaktadır (92,93). Araştırmalarda yapılan tetkiklere rağmen yenidoğan sarılığında nedeni bulunamayan olguların oranı %24-58 olarak gösterilmiştir (94-98). Çalışmamızda bu oran %11,5 olarak bulunmuştur. Gelişen laboratuvar olanakları ile nedeni bulunamayan sarılıklı yenidoğan olgularının oranı azalmıştır.

İlk kez doğum yapan annenin bebek beslenmesi ve bakımı konusunda deneyiminin olmaması, ilk doğumdan sonra anne sütünün artış hızının yavaş olması nedeniyle, ilk çocukta yenidoğan sarılığının görülme sıklığı artabilir (11,93). Çayönü ve arkadaşlarının sağlıklı ve term bebeklerde yaptıkları bir çalışmada ilk çocuk olmanın daha yüksek bilirubin değerleri oluşumunda risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (93). Çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi uygulanan bebeklerin sadece 1/3'ü ilk çocuktu. Bu durumun hastanemizdeki emzirme danışmanlığı desteğinin etkin olarak uygulanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yenidoğan ünitelerinde en çok kullanılan tedavi fototerapi olmasına rağmen standart bir uygulama olmaması şaşırtıcıdır. İdeal fototerapi uygulaması için terapötik olarak en hızlı etkiyi sağlarken en az yan etki ile karşılaşmak için önce uygulama süresini dikkate aldık. Aralıklı fototerapi grubu ile devamlı fototerapi grubu karşılaştırıldığında aralıklı fototerapi grubundaki bebeklere uygulama süresi belirgin olarak çok daha azdı. Ek olarak çalışmamızda aralıklı fototerapi grubunda olan bebeklerin hastanede yatış süreleri de devamlı fototerapi grubundan daha azdı. Fototerapi süresinin az olmasının yanı sıra hastane yatış süresinin paralel olarak daha kısa olması aslında aralıklı fototerapinin

terapötik etkinliğini net olarak göstermektedir. Birçok çalışmada farklı sürelerle tanımlanmış aralıklı fototerapi modelleri araştırılmıştır. Aralıklı fototerapi süreleri farklı modellemelerle 12 saat açık-12 saat kapalı, 15 dakika açık-45 dakika kapalı, 3saat açık-3 saat kapalı, 4 saat açık-4 saat kapalı, 3-5 saat açık-2-4 saat kapalı, 1 saat açık-2 saat kapalı olarak uygulanmıştır. Bu çalışmaların tamamında aralıklı fototerapi grubunun fototerapi süreleri devamlı gruptan belirgin olarak daha az saptanmıştır (6,99–101). Fakat bu çalışmalarda aralıklı ve devamlı fototerapi uygulanan iki grubunda hastane yatış süreleri benzer bulunmuştur. Bu çalışmalarda aralıklı fototerapi ile devamlı fototerapi grubundaki hastaların hastane yatış sürelerinin benzer olmasının nedeni takip eden ünitelerin erken taburculuğa elverişli olmayan fototerapi modellemeleri uygulamış olmalarıyla ilişkili olabilir. Sachdeva ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada aralıklı fototerapi grubunda 12 saat açık-12 saat kapalı olarak uygulanmıştır. Bu çalışmada olduğu gibi aralıklı fototerapinin açık-kapalı süreleri uzun olduğu için hastane yatış oranlarını değiştirmemiş olabilir (6).

Gottimukkala ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları randomize kontrollü klinik çalışmada (7) toplam fototerapi alma sürelerinin ortalamasına bakıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmanın kurgusunda her iki gruptaki hastalara standart olarak 12 saat arayla bilirubin kontrolü yapılması ve bu kontrol bilirubin sonucuna göre fototerapi sonlandırılma kararı verilmesi planlanmıştır. Bu nedenle aralıklı fototerapi grubunda fototerapi eşik değerin altına düştüğü en erken süre saptanamamış ve fototerapi süresi gerekmediği halde uzamış olabilir. Bu da çalışmada her iki grubun fototerapi süresinin benzer olduğu sonucunu açıklayabilir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer tüm çalışmalarda da aralıklı fototerapi grubunda sürenin daha az olduğu bulunmuştur. Randomize kontrollü bir klinik çalışmada (100) hastalar devamlı, 15 dakika açık 45 dakika kapalı, 30 dakika açık 30 dakika kapalı döngüler halinde fototerapi verilerek gruplara ayrılmış ve sonucunda ise aralıklı fototerapi uygulanan grubun toplam fototerapi süresinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Yapılan bir diğer çalışmada (101) hastalara devamlı, 4 saat açık 4 saat kapalı, 3 saat açık 3 saat kapalı döngüler olmak üzere 3 gruba ayrılarak fototerapi verilmiş, grupların ortalama hastanede yatış süreleri arasında anlamlı bir fark bulunamazken toplam fototerapi alma süreleri arasında belirgin bir fark saptanmıştır.

Çalışmamızda aralıklı ve devamlı fototerapi gruplarının ortalama saatlik bilirubin düşüş hızları hesaplandı. Bu verilerin hesaplanmasında fototerapinin açık olarak uygulandığı toplam süreyi (saat) kullandık. Bu nedenle aralıklı fototerapi grubunda bilirubin düşüş hızının daha yüksek bulunmasını ön görmüştük. Bilirubin düşüş hızı

aralıklı fototerapi grubunda net olarak daha yüksekti. Bu veri bize aralıklı uygulanan grupta daha az fototerapi uygulayarak bilirubini düşürmede devamlı fototerapi kadar etkin olduğunu göstermiştir. Literatürde farklı fototerapi süreleri kullanılarak yapılan modellerde aralıklı ve devamlı fototerapi grupları karşılaştırıldığında bilirubin düşme hızı benzer saptanmıştır.

Yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada (7) bebekler 24 saat devamlı ve 1 saat açık 2 saat kapalı döngüler olacak şekilde iki gruba ayrılmış. Karşılaştırıldığında ortalama serum bilirubin düşüş hızları benzer olarak sonuçlanmıştır. Niknafs ve arkadaşlarının 114 yenidoğan ile yaptığı bir çalışmada zamanında doğmuş indirekt hiperbilirubinemisi olan bebeklerde total serum bilirubin düzeyini düşürmede 1 saat açık 1 saat kapalı olarak tanımlanan aralıklı fototerapinin, 2 saat açık yarım saat kapalı olarak tanımlanan sürekli fototerapi kadar etkili olduğu görülmüştür (102). Aralıklı ve devamlı fototerapiyi karşılaştıran 4 makaleden 416 bebek ile yapılan bir metaanalizde (103) tedavi etkinliği, total serum bilirubin seviyelerindeki ortalama düşüş hızı arasında anlamlı bir fark bulunmamış olup aralıklı fototerapinin etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu rapor edilmiştir. Yenidoğanın hemolitik sarılığı tanılı hastaların incelendiği aralıklı ve devamlı fototerapinin etkinliğini karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada devamlı fototerapi grubuna 12-18 saat aralıksız mavi ışık verilip 8-12 saat ara verilmiş, aralıklı fototerapi grubunda 3-5 saat mavi ışık verilip 2-4 saat ara verilmiştir (99). Her iki grupta da tedavi yanıtı değerlendirildiğinde fototerapi etkinliğinin oranları benzer sonuçlar vermiştir. Sonuçta aralıklı ve devamlı fototerapi modellerinin açık-kapalı uygulama süreleri farklı da olsa bilirubin düşme hızı olarak her iki grubun benzer olduğu tüm çalışmalarda sunulmuştur.

Çalışmanın metodolojisini oluştururken aralıklı ve devamlı modellerin fototerapi kapatıldıktan sonra bilirubinin rebound yükselme hızına olan etkisini değerlendirmenin önemli olduğunu düşünmüştük. Çünkü rebound yükselme hızı yüksek olan grupta hastaların tekrar fototerapi almaları dolaylı olarak fototerapi ve hastanede yatış süreleri artmış olacaktı. Bu veri ile ilgili sorulara cevap bulacağımız bir çalışma da bulamadık. Fototerapi esas olarak bilirubinin belli dalga boyundaki fotonu nanosaniyeler hızında fotodegradasyonu ile ciltten soğurmasına ve bunun sonucunda oluşan fotokimyasal reaksiyon ile bilirubinin karaciğerde enzimatik sürece gerek kalmadan suda erir formu birlikte safra ve idrarla atılabilen metabolitlerine dönüşmesine neden olur (52,53). Bu fotokimyasal reaksiyon çok hızlı olmaktadır. Bu reaksiyon sonrası oluşan suda çözünen metabolitlerin idrarla atılmak üzere ciltten göçü olurken artmış karaciğer bilirubin yükünün cilde göçü için de zamana ihtiyaç duyar. Bu yaklaşık 3 saatlik bir süredir. Aralıklı

fototerapide hızla parçalanarak metabolitlerin ciltten uzaklaşması ve karaciğerden parçalanmak üzere cilde göçen yeni bilirubinin akışı için gereken zaman sağlanmış olmaktadır. Aralıklı modelde fototerapi uygulanmadığı sürede daha yavaş ve dengeli bir akış sağlanarak bilirubin temizlenmiş olabilir. Buna karşın devamlı fototerapide sürekli uygulanan ışıının birden kesilmesiyle atılması gereken bilirubin metabolitleri ile cilde göçmesi gereken bilirubin miktarı ani bir rebound yükselmeye neden olabilir. Aralıklı fototerapi modelinde rebound bilirubin yükselmesinin daha ılımlı olması çalışmamızda olduğu gibi aralıklı fototerapi grubundaki bebeklerin çok çarpıcı olarak daha erken taburcu olmalarını sağlamıştır. Bu aralıklı fototerapinin devamlı fototerapiye üstün olduğunu kanıtlar önemli bir sonuçtur.

Liangliang'ın (103) 2021 yılında yayınladığı metaanalizde aralıklı ve devamlı fototerapi uygulamaları terapötik etkinlik ve yan etkiler açısından karşılaştırmıştır. Bu metaanalizde değerlendirmeye kabul edilen dört çalışmanın sonuçları aralıklı fototerapi modelinin terapötik etkinliğinin devamlı fototerapi modeliyle benzer olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda yan etkilerinin aralıklı fototerapi modelinde daha az olduğunu rapor edilmiştir.

Çalışmamızda fototerapi yan etkilerinden olan hipokalsemi gelişmesini değerlendirmek üzere her iki grupta da bilirubin kontrolü ile birlikte iCa değerlerini inceledik. Hastalarımızın başlangıç ve son fototerapi uygulaması bitişinde baktığımız iCa değerleri ortalaması her iki grupta da benzerdi. Her iki grupta da hipokalsemi görülmedi. Yapılan araştırmalarda fototerapinin kalsiyum üzerine etki mekanizmaları birçok şekilde açıklanmaya çalışılmıştır. Bu açıklamalardan Hakanson (104) ve Hunter (105), fototerapinin, kortizolün kemik kalsiyumu üzerindeki etkisini bloke eden melatonin pineal sekresyonunu inhibe ettiğini varsaydılar. Böylece kortizol, kemiğin kalsiyum alımını artırır ve hipokalsemiye neden olduğunu açıkladılar. Kim (106) hipokalseminin nedeni olarak parathormon sekresyonunun azalmasını öne sürmüştür. Hooman'ın (65) çalışmasında üriner kalsiyum atılımının fototerapi grubunda anlamlı olarak artması nedeniyle hipokalsemi olabileceği rapor edilmiştir (6).

Fakat bu çalışmalarda fototerapi süresi ile Ca değerleri ilişkilendirilmemiş olup çalışmaların çoğunda fototerapi uygulanan ve uygulanmayan gruplar karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi aralıklı ve devamlı fototerapi modelleri karşılaştırıldığında Ca değerleri benzer bulunmuştur. Ayrıca Karamifar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fototerapinin serum kalsiyumunda düşüşe neden olduğu, prematüre bebeklerin daha fazla risk altında olduğu gösterilmiş ve risk grubundaki bu bebeklere fototerapi ile birlikte kalsiyum desteği verilmesi önerilmiştir (107). Bu çalışmanın aksine

yaptığımız çalışmada bebeklerin iyonize kalsiyum değerleri her iki grupta da düşüş göstermemiştir. Bu çalışmanın aksine hastalarımız geç preterm ve term bebeklerden seçilmişti.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak deri döküntüsü aralıklı fototerapi grubunun 1/3'ünden azında görülürken, devamlı fototerapi grubunun 2/3'sinden fazlasında saptanmıştır. İshal varlığı ise devamlı fototerapi alan hastaların yarısında görülürken aralıklı fototerapi alan hastaların yalnızca %7,7'sinde görülmüştür. Vücut sıcaklıkları arasındaki fark değerlendirildiğinde ise ilk seans sonunda ve 2. seans sonunda ölçülen vücut sıcaklıkları devamlı fototerapi uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. Araştırılan yan etkilerinin fototerapi uygulama süresi ile ilişkili olarak aralıklı fototerapi modelinde daha az olması öngördüğümüz bir sonuçu.

Fototerapinin deri döküntülerine neden olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (108). Zhou ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada aralıklı ve devamlı fototerapi alan bebekler arasında ateş, deri döküntüsü, ishal gibi yan etkiler kıyaslanmış olup aralıklı fototerapi grubunda bu yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az görülmüştür (99).

Bu durum da vücut sıcaklığı ile fototerapiye maruz kalma süresi arasındaki doğru orantıyı göstermektedir.

Hansen ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada fototerapinin yan etkilerinin ışınlam dozu ile ilgili değil, fototerapi süresi ile ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir (109). Christensen ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmaya göre indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde uzun süre fototerapiye maruz kalmanın yan etkileri artırabileceğini ve mümkün olan en az sürede ve en az ışın miktarı ile tedavi etmek gerektiğini bildirmişlerdir (110).

5.2. SONUÇ

- Aralıklı fototerapi modelinde, fototerapi uygulama süresinin daha kısa olmasına rağmen TSB'yi düşürmedeki etkinliği devamlı fototerapiye benzerdir.
- Aralıklı fototerapinin rebound yükselme hızında oluşturduğu daha ılımlı etki nedeniyle tedavi süresi kısalmakta ve hastaların daha kısa sürede taburcu olmaları sağlanmaktadır.
- Vücut ısı düzensizliği, deri döküntüsü ve ishal yan etkilerinin aralıklı fototerapi grubunda belirgin derecede az olduğu gösterilmiştir.
- Aralıklı fototerapi modelinin ideal terapötik etkinliği sağlarken yan etki riskinin düşük olması nedeniyle devamlı fototerapi modeline üstün olduğu kabul edilmelidir.
- Klinik uygulamada aralıklı fototerapi modeli seçilmesi akılcı bir yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
2. Karen Marcante & Robert M. Kliegman & Abigail M. Schuh. 2023 Nelson Essentials of Pediatrics 9th edition. 2022. p. 953-60.
3. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol*. 1991;18(3):423-39.
4. McDonagh AF, Lightner DA. Phototherapy and the photobiology of bilirubin. *Semin Liver Dis*. 1988;8(3):272-83.
5. Ovalı F., Dağoğlu T. Neonatoloji. İndirekt Hiperbilirubinemi. 3. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.; 2018. p. 959-84.
6. Sachdeva M, Murki S, Oleti TP, Kandraj H. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):177–81.
7. Gottimukkala SB, Sethuraman G, Kitchanan S, Pathak S. Comparison of efficacy, safety & satisfaction of intermittent versus continuous phototherapy in hyperbilirubinaemic newborns ≥ 35 week gestation: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Medical Research*. 2021;153(4):446–52.
8. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. Gomella's neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugsy 8th Ed.
9. Millman GC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 8th edn, Vols I and II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006. p. 1419-50.
10. Docherty JC, Firneisz GD, Schacter BA. Methene bridge carbon atom elimination in oxidative heme degradation catalyzed by heme oxygenase and NADPH-cytochrome P-450 reductase. *Arch Biochem Biophys*. 1984;235(2):657-64.
11. Mailsels MJ. Jaundice. In MacDonald MG, Seshia MMK (eds). *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* 7th ed. Philadelphia: JB, Lippincott, 2016. p.587-645.
12. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics*. 2002;110(4):47.
13. Hansen TWR. Core Concepts: Bilirubin Metabolism. *NeoReviews*. 2010;11(6):316–22.
14. Koolman J, Roehm KH. *Color Atlas of Biochemistry*, New York: Thieme Flexibook 1996. p.181.
15. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism?. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(14):8170-4.

16. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia among African American, glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics*. 2004;114(2):213-9.
17. Sanna S, Busonero F, Maschio A, et al. Common variants in the SLC1B3 locus are associated with bilirubin levels and unconjugated hyperbilirubinemia. *Hum Mol Genet*. 2009;18(14):2711-8.
18. Lin Z, Fontaine J, Watchko JF. Coexpression of gene polymorphisms involved in bilirubin production and metabolism. *Pediatrics*. 2008;122(1):156-62.
19. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: Pathobiology and outcome. Vol. 88, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group; 2003.
20. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101(6):995-8.
21. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. *Pediatr Res*. 2013;74 (Suppl 1):86-100.
22. Bolat F, Uslu S, Bülbül A et al. Yenidoğan indirekt hiperbilirubinesinde ABO ve Rh uyumsuzluğunun karşılaştırılması. *ŞEEAH Tıp Bülteni*. 2010;44(4):156-61.
23. Bleicher MA, Reiner MA, Rapaport SA, Track NS. Extraordinary hyperbilirubinemia in a neonate with idiopathic hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*. 1979;14(5):527-9.
24. Bucalo LR, Cohen RS, Ostrander CR, et al. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. IIc. Evidence for the possible association of cord blood erythropoietin levels and postnatal bilirubin production in infants of mothers with abnormalities of gestational glucose metabolism. *Am J Perinatol*. 1984;1(2):177-81.
25. Garcia FJ, Nager AL. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy. *Pediatrics*. 2002;109(5):846-51.
26. Xinias I, Demertzidou V, Mavroudi A, et al. Bilirubin levels predict renal cortical changes in jaundiced neonates with urinary tract infection. *World J Pediatr*. 2009;5(1):42-5.
27. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2022.
28. Van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, et al. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology*. 1996;24(2):311-5.
29. Maruo Y, Behnam M, Ikushiro S, Nakahara S, Nouri N, Salehi M. Two Different UGT1A1 Mutations causing Crigler-Najjar Syndrome types I and II in an Iranian Family. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24(4):523-6.
30. Mackinlay GA. Jaundice persisting beyond 14 days after birth. *BMJ*. 1993;306(6890):1426-7.
31. Winfield CR, MacFaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies. *Arch Dis Child*. 1978;53(6):506-7.
32. Schneider AP 2nd. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA*. 1986;255(23):3270-4.
33. Grunebaum E, Amir J, Merlob P, Mimouni M, Varsano I. Breast mild jaundice: natural history, familial incidence and late neurodevelopmental outcome of the infant. *Eur J Pediatr*. 1991;150(4):267-70.
34. Ratnavel N, Ives NK. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Current Paediatrics*. 2005;15(2):85-91.

35. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2011;96(6):461-6.
36. Sato H, Uchida T, Toyota K, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *J Hum Genet*. 2015;60(1):35-40.
37. Wilson DC, Afrasiabi M, Reid MM. Breast milk beta-glucuronidase and exaggerated jaundice in the early neonatal period. *Biol Neonate*. 1992;61(4):232-4.
38. Hansen TW. Bilirubin brain toxicity. *J Perinatol*. 2001;21 (Suppl 1):48-62.
39. Watchko JF. Identification of Neonates at Risk for Hazardous Hyperbilirubinemia: Emerging Clinical Insights. *Pediatric Clinics of North America*. 2009;56(3):671–87.
40. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):6-13.
41. Volpe J.J., Inder T, Darras B, de Vries L et al. Volpe's Neurology of the Newborn. In: Volpe J.J. editor. *Bilirubin and brain injury*. 6th ed. USA: WB Saunders; 2001. p. 521-46.
42. Maisels MJ, Yeung CY. Discussion: Genetics, biochemistry and physiology of bilirubin. *J Perinatol* 2001;21:35-9.
43. Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics*. 1991;88(4):828–33.
44. Hokkanen L, Launes J, Michelsson K. Adult neurobehavioral outcome of hyperbilirubinemia in full term neonates-a 30 year prospective follow-up study. *Peer J*. 2014;2:294.
45. Brites D, Fernandes A. Bilirubin-induced neural impairment: A special focus on myelination, age-related windows of susceptibility and associated co-morbidities. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(1):14-9.
46. Grohmann K, Roser M, Rolinski B et al. Bilirubin measurement for neonates: Comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics*. 2006;117(4):1174–83.
47. Kale G, Coşkun Y, Yurdakök M. *Pediatric Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2009. p. 925-8.
48. Lamola AA. A Pharmacologic View of Phototherapy. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):259-76.
49. Jährig D, Jährig K, Stiete S, Beyersdorff E, Poser H, Hopp H. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1989;360:101-7.
50. Kumar P, Chawla D, Deorari A. Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(12):CD007969.
51. De Carvalho M, Robertson S, Klaus M. Fecal bilirubin excretion and serum bilirubin concentrations in breast-fed and bottle-fed infants. *J Pediatr*. 1985;107(5):786-90.
52. Brown AK, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: efficacy, mechanism and toxicity. *Adv Pediatr*. 1980;27:341-389.
53. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B, Hansen TW. Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res*. 2010;67(6):656-659.
54. Maisels MJ. Phototherapy in the neonatal intensive care unit-quantity and quality. *Acta Paediatr*. 2018;107(4):551-3.
55. Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound: a potential cause of significant hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child*. 2006;91(1):31-4.

56. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999;103(1):6-14.
57. Jaundice in newborn babies under 28 days. NICE Clinical Guideline 2010. National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2010. Last updated October 2016.
58. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2012;32(9):660-4.
59. Palma JP, Arain YH. Development of a Web-Based Decision Support Tool to Operationalize and Optimize Management of Hyperbilirubinemia in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2016;43(2):375-83.
60. Yahia S, Shabaan AE, Gouida M, et al. Influence of hyperbilirubinemia and phototherapy on markers of genotoxicity and apoptosis in full-term infants. *Eur J Pediatr* 2015;174(04):459–464.
61. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84(02):141–146.
62. Sirota L, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Bessler H. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Pediatr* 1999;158(11):910–913.
63. Yurdakok M. Phototherapy in the newborn: what's new? *J Pediatr Neonat Individual Med* 2015;4(02):e040255.
64. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do?. *Eur J Pediatr* 2011;170(10):1247–1255.
65. Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(9):1363-4.
66. Eghbalian, F., Monsef, A. Phototherapy-Induced Hypocalcemia in Icteric Newborns. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 2015; 27(4):169-71.
67. Wang J, Guo G, Li A, Cai WQ, Wang X. Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):231.
68. De Luca D, Picone S, Fabiano A, Paolillo P. Images in neonatal medicine. Bronze baby syndrome: pictorial description of a rare condition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(5):325.
69. Hochwald O, Borenstein-Levin L, Dinur G, Kugelman A. Is There a "Direct" Answer: Should We Perform Exchange Transfusion for Neonatal Predominantly Conjugated Hyperbilirubinemia? *Clin Pediatr (Phila)* 2021;60:221-5.
70. 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.
71. Lightner DA, Linnane WP 3rd, Ahlfors CE. Bilirubin photooxidation products in the urine of jaundiced neonates receiving phototherapy. *Pediatr Res*. 1984;18(8):696-700.
72. Falciglia HS. Past and present in neonatal exchange transfusion. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):191-2.
73. Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of neonatal hyperbilirubinaemia and prevention of kernicterus. *Drugs*. 1992;43(6):864-72.
74. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001;344(8):581-90.

75. Kappas A. A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics*. 2004;113(1 Pt 1):119-23.
76. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.
77. Rajbhandari P, Mandelia C, Janjua HS, Selvakumar PKC, Krishna S. A 9-Day-Old With Weight Loss and Diarrhea. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20162953.
78. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*. 1958;1(7030):1094-7.
79. Madan A. Phototherapy: old questions, new answers. *Acta Paediatr*. 2005;94(10):1360-2.
80. Montealegre A, Charpak N, Parra A, Devia C, Coca I, Bertolotto AM. Efectividad y seguridad de 2 dispositivos de fototerapia para el manejo humanizado de la ictericia [Effectiveness and safety of two phototherapy devices for the humanised management of neonatal jaundice]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020;92(2):79-87.
81. Mehrpisheh S, Memarian A, Mahyar A, Valiahd NS. Correlation between serum vitamin D level and neonatal indirect hyperbilirubinemia. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):178.
82. Weng YH, Chiu YW, Cheng SW, Yang CY. Risk assessment of gene variants for neonatal hyperbilirubinemia in Taiwan. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):144.
83. Van der Geest BAM, de Mol MJS, Barendse ISA, et al. Assessment, management, and incidence of neonatal jaundice in healthy neonates cared for in primary care: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2022;12(1):14385.
84. Vogl TP, Hegyi T, Hiatt IM, Polin RA, Indyk L, York N. Intermediate phototherapy in the treatment of jaundice in the premature infant. *J Pediatr*. 1978;92(4):627-30.
85. Machado Júnior LC, Sevrin CE, Oliveira E, et al. Association between mode of delivery and neonatal deaths and complications in term pregnancy: a cohort study in Brazil. *Minerva Pediatr*. 2014;66(2):111-22.
86. Chang JH, Hsu CY, Lo JC, Chen CP, Huang FY, Yu S. Comparative analysis of neonatal morbidity for vaginal and caesarean section deliveries using hospital charge. *Acta Paediatr*. 2006;95(12):1561-6.
87. Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;10(1):82-6.
88. Nassuna C, Yaser A, Karamagi C, Mugalu J. Significant hyperbilirubinemia among well neonates due for discharge at Kawempe-Mulago Hospital, prevalence, factors associated, and accuracy of transcutaneous bilirubinometry for screening. *Afr Health Sci*. 2022;22(2):526-34.
89. Corchia C, Sanna MC, Serra C, Balata A, Orzalesi M. 'Idiopathic' jaundice in Sardinian full-term newborn infants: a multivariate study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1993;7(1):55-66.
90. Lavanya KR, Jaiswal A, Reddy P, Murki S. Predictors of significant jaundice in late preterm infants. *Indian Pediatr*. 2012;49(9):717-20.
91. Alpay F. Sarılık. İç: Yurdakök M, Erdem G, editörler. *Neonatoloji*. 2.baskı. Ankara, Türk Neonatoloji Derneği. Alp Ofset; 2004. p. 559-79.
92. Erdevi O, Okulu E, Olukman O, et al. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193108.
93. Çayönü N, Bülbül A, Uslu S et al. The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital. Indirect hyperbilirubinemia in newborn infants change over the last decade. 2011;45(3):85-93.

94. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117229.
95. Najib KS, Saki F, Hemmati F, Inaloo S. Incidence, risk factors and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in the South of Iran (Fars province). *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(3):260-3.
96. Kahveci M, Çeltik C, Acunaş B. Yenidoğan dönemindeki patolojik sarılık olgularının değerlendirilmesi. *Sted* 2004;13:215-9.
97. Kocabay K, Öncü T, Koç A, Güvenç H, Aygün D, Soyly F, Bekta S. Elazığ'da yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi etiyolojisinin araştırılması ve prognozu. *F.Ü.Sak Bil. Dergisi*.1996;10: 63-7.
98. Satar M, At A, Evliyaoğlu N, Narlı N, Sava N, Posat M. Çukurova bölgesinde yenidoğan hiperbilirubinemisi. *Ege Tıp Dergisi* 1997;36:23-6.
99. Zhou S, Wu X, Ma A, Zhang M, Liu Y. Analysis of therapeutic effect of intermittent and continuous phototherapy on neonatal hemolytic jaundice. *Exp Ther Med*. 2019;17(5):4007-12.
100. Arnold C, Tyson JE, Pedroza C et al. Cycled Phototherapy Dose-Finding Study for Extremely Low-Birth-Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):649-56.
101. Lau SP, Fung KP. Serum bilirubin kinetics in intermittent phototherapy of physiological jaundice. *Arch Dis Child*. 1984;59(9):892-4.
102. Niknafs P, Mortazavi AA, Torabinejad MH, Bijari BB, Niknafs N. Intermittent Versus Continuous Phototherapy for Reducing Neonatal Hyperbilirubinemia. *Iran J Pediatr*. 2008;18:251-6.
103. Chu L, Xue X, Qiao J. Efficacy of Intermittent Phototherapy versus Continuous Phototherapy for Treatment of Neonatal Hyperbilirubinaemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021;77(1):12-22.
104. Hakanson D, Penny R, Bergstrom WH. Calcemic responses to photic and pharmacologic manipulation of serum melatonin. *Pediatr Res*. 1987;22(4):414-6.
105. Hunter KM. Hypocalcemia. In: Cloherty JP, Eichenwald CE, Stark AR, editors. *Manual of Neonatal Care*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 579-88.
106. Kim SH, Park JH. Effect of phototherapy on bone metabolism in newborn rats. *J Korean Soc Neonatal*. 2001;8(2):206-10.
107. Karamifar H, Pishva N, Amirhakimi GH. Prevalence of phototherapy-induced hypocalcemia. *Iran J Med Sci*. 2002;27(4):166-8.
108. Maisels MJ, Ramaswamy D, Kring EA. Does phototherapy cause benign skin rashes in newborn infants?. *Acta Paediatr*. 2014;103(3):133-5.
109. Hansen TW. Let there be light-but should there be less?. *J Perinatol*. 2012;32(9):649-51.
110. Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic Disorders Causing Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol*. 2015;42(3):515-27.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 15.06.2022		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yenidoğan İndirekt Hiperbilirubinemi tedavisinde; Aralıklı Fototerapi Devamlı Fototerapiye Karşı.		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm Dr. Sibel Sevik Özümüt- Dr. Hande Nur Demirel		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☒		
Retrospektif	☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0387	Tarih: 15.06.2022		
	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.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. [İmza]
İmza:

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

SAYI:

Tarih: 15.06.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yenidoğan İndirekt Hiperbilirubinemi tedavisinde; Aralıklı Fototerapi Devamlı Fototerapiye Karşı.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

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

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Dr. [İmza]

İmza:

18.05.2023

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM ARAŞTIRMA
HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL BAŞKANLIĞINA,

15.06.2022 tarihli 2022/0387 sayılı karar numaralı “Yenidoğan İndirekt Hiperbilirubinemi Tedavisinde; Aralıklı Fototerapi Devamlı Fototerapiye Karşı” çalışma başlığı daha açıklayıcı olması nedeniyle “ Yenidoğanın İndirekt Hiperbilirubinemisi Tedavisinde Aralıklı Fototerapi ile Devamlı Fototerapinin Karşılaştırılması” şeklinde değiştirilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Uzm Dr Sibel Sevük Özümüt

18.05.2023



EK 2: OLGU RAPOR FORMU

Hasta adı soyadı:

Doğum tarihi:

Kayıt no:

Yatış tarihi:

Taburcu tarihi:

Doğum ağırlığı:

Gestasyon haftası:

Yatış ağırlığı:

Taburcu ağırlığı:

Postnatal başvuru yaşı:

Cinsiyet:

Anne kan grubu/İAT:

Bebek kan grubu/DAT:

Gravida/Parite/Abortus:

Daha önceki bebeklerde fototerapi uygulaması:

Doğum şekli: NSD:

C/S:

Anneye Rhogam uygulaması: Var

Yok

Tanı:

Beslenme: AS

Formula

AS+Formula

Fototerapi grubu: Kesintisiz 6 saat

1/2 saat Döngü

Başvuru TSB düzeyi/ hematokrit/iCa:

Pik TSB düzeyi:

İlk 6 saatlik ft seansı sonrası TSB/hematokrit/iCa:

İkinci 6 saatlik ft seansı sonrası TSB/hematokrit/iCa:

Üçüncü 6 saatlik ft seansı sonrası TSB/hematokrit/iCa:

Dördüncü saatlik ft seansı sonrası TSB/hematokrit/iCa:

8 saat sonraki rebound TSB/hematokrit/iCa:

İHB tedavisi sonlanıncaya kadar aldığı seans sayısı:

Toplam kaç saat/dakika fototerapi süresi:

İlk 6 saatlik seans sonunda bilirubin düşüş hızı (mg/dl/sa):

İlk rebound yükselme hızı (mg/dl/sa):

Ek tedavi ihtiyacı:

IVIG:

Ex T:

Vücut ısısı FT başlangıç:

3. Saat ısısı:

6. Saatin sonu ısısı:

Deri döküntüsü varlığı:

Var

Yok

Dışkılama sayısı: İlk 6 saatlik seans:

İlk 24 saatlik:

İkinci seans 24 saatlik dışkılama sayısı:

Üçüncü seans 24 saatlik dışkılama sayısı:

Dördüncü seans 24 saatlik dışkılama sayısı:

Yatışı süresince vücut ağırlığı (Günlük):

EK 3: BENZERLİK FORMU

YENİDOĞANIN İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİSİ TEDAVİSİNDE ARALIKLI FOTOTERAPİ İLE DEVAMLI FOTOTERAPİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 14	% 13	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 5
2	www.turkpediatri.com İnternet Kaynağı	% 1
3	www.cocukdostlari.org İnternet Kaynağı	% 1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	saglik.edevlet.com İnternet Kaynağı	% 1
7	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1