



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

**YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ UYGULAMASININ  
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUVAR YANIT ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Dr. Gülşah AĞIRTAŞ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE  
2012**

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

**YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ UYGULAMASININ  
OKSİDATİF STRES VE İNFLAMATUVAR YANIT ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**Dr. Gülşah AĞIRTAŞ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU**


Bu tez, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2011/48 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KIRIKKALE  
2012**

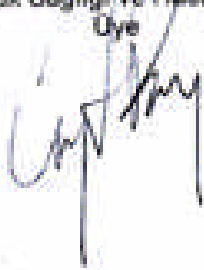
## ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan ‘Yenidoğanlarda Fototerapi Uygulamasının Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Yanıt Üzerine Etkisi’ isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından Dr. Gülşah AĞIRTAŞ’ın **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 10/12/2012

  
Prof. Dr. Didem NEFENDİOĞLU  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Cüneyt ENSARI  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Üye



Doç. Dr. Meryem ALBAYRAK  
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD  
Üye



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emeği olan, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sn. Prof.Dr. Didem Aliefendioğlu'na; uzmanlık eğitimim süresince çok değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, klinik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmeme katkıda bulunan değerli hocalarım; Sn. Prof.Dr. Selda Bülbül, Sn. Prof.Dr. Cüneyt Ensari, Sn. Prof.Dr. Yavuz Gürer, Sn. Doç.Dr. Fulya Gülerman, Sn. Doç.Dr. Meryem Albayrak, Sn. Yard.Doç.Dr. Cihat Şanlı'ya teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamdaki destek ve yardımlarından dolayı Kırıkkale Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Sn. Prof.Dr. Üçler Kısa'ya, Araş.Gör.Dr. Mustafa Ünlü ve biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Desteklerinden dolayı yenidoğan kliniği yan dal asistanı Uzm.Dr. Özgül Tunç Akbaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca dostça bir çalışma ortamı paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana tüm hayatım boyunca olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de verdikleri güven ve destekleri için canım anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Eğitimimin her aşamasında bana sevgi ve sabırla destek olan sevgili eşim Dr. Murat Ağırtaş'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Ağırtaş G. Yenidoğanlarda Fototerapi Uygulamasının Oksidatif Stres ve İnflamatuvar Yanıt Üzerine Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale 2012**

Fototerapi, indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde bilinen en ucuz, yaygın ve noninvaziv yöntemdir. Fototerapi esnasındaki fotodinamik reaksiyonların yol açtığı oksidatif stresin hücre lipid, protein yapıtaşları ve DNA üzerinde oluşturduğu hasarın, yenidoğanlarda bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, iskemik reperfüzyon hasarı, premature retinopatisi, nekrotizan enterokolit, PDA gibi pek çok önemli hastalığın gelişmesine neden olduğu, ayrıca fototerapinin sitokin üretiminde değişiklikler yaparak yenidoğanda immün sistemi etkilediği düşünülmektedir. LED fototerapi cihazlarının fotooksidasyon etkisinin konvansiyonel fototerapi cihazlarına göre daha az olduğu düşünülmele birlikte inflamatuvar sitokinler üzerine etkisini değerlendiren çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda LED fototerapi ve konvansiyonel fototerapinin oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma grubuna indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan 30 term yenidoğan bebek ve kontrol grubuna sağlıklı 30 term yenidoğan bebek alındı. Çalışma grubundaki bebeklerin 15'ine LED fototerapi, 15'ine konvansiyonel fototerapi uygulandı. Kontrol grubundaki bebeklerden yaşamın ilk 5 gününde bir kere alınan ve çalışma grubundaki hastalardan fototerapi öncesi, fototerapinin 24. saatinde ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra alınan kan örneklerinden oksidan stresi gösterir belirteçler (malondialdehit (MDA), total oksidatif stres (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAC)) yanı sıra inflamatuvar yanıtı destekleyen belirteçler (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8) çalışıldı.

Çalışma grubunda fototerapi öncesinde TAC (0,28 (0,02-1,00)  $\mu$ mol Trolox Eqv./L) ve MDA (1,94 (0,97-7,71) nmol/ml) düzeyleri, kontrol grubuna göre (TAC;0,19 (0,02-0,50)  $\mu$ mol Trolox Eqv./L, MDA;1,65 (0,72-2,79) nmol/ml) anlamlı olarak yüksek iken IL-6 (7,64 (2,59-20,73) pg/ml) ve IL-8 (26,01 (7,21-192,96) pg/ml) düzeyleri kontrol grubunda çalışma grubuna göre (IL-6; 5,42 (1,90-16,11) pg/ml, IL-8; 17,79 (7,83-117,76) pg/ml) daha yüksek bulundu. Her iki grup

arasında diğer parametreler açısından fark yoktu. Konvansiyonel fototerapi uygulanan grupta fototerapi öncesi ve sonrasında MDA ve TAC düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu ancak TOS düzeyi fototerapinin 24. saatinde ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra (32,87 (23,67-46,00) ve 32,80 (26,66-57,48)  $\mu\text{mol/L}$ ) fototerapi öncesine göre (29,19 (11,01-38,39)  $\mu\text{mol/L}$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu. Aynı grupta fototerapi kesildikten 24 saat sonra lülen IL-8 düzeyi (14,61 (7,00-36,80)) fototerapinin 24. saatine (20,57 (9,06-193,99)  $\text{pg/ml}$ ) göre anlamlı olarak düşükken, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde fototerapi öncesi ve sonrasında fark bulunmadı. LED fototerapi uygulanan grupta ise fototerapi sonrasında oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt parametrelerinde anlamlı değişiklik olmadı.

Bu alışmada LED fototerapinin oksidatif stres, antioksidan savunma sistemleri ve inflamatuvar yanıt üzerinde herhangi bir etkisi olmazken; konvansiyonel fototerapinin oksidatif stresi artırdığı ve inflamatuvar yanıtın bazı aşamalarında değişikliğe neden olabileceği görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Hiperbilirubinemi, fototerapi, oksidatif stres, inflamatuvar yanıt

## ABSTRACT

**Ağırtaş G. The Effect of Phototherapy On Oxidative Stress and Inflammatory Response In Newborns, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics MD/Doctoral Thesis, Kırıkkale, 2012**

Phototherapy is the cheapest, most common and noninvasive treatment for indirect hyperbilirubinemia. Photodynamic reactions during the oxidative stress in phototherapy is the reason of lipid, protein and DNA damage. It is thought that these effects cause many important diseases such as neonatal bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, ischemic reperfusion injury, retinopathy of premature, necrotizing enterocolitis, PDA, and changes in cytokine production that lead to different effects in the immune system. Although the effect of LED phototherapy devices are thought to be lesser than conventional phototherapy devices, there are insufficient studies regarding the effects on inflammatory cytokines. In this study, the effects of LED phototherapy and conventional phototherapy on oxidative stress and inflammatory response in hyperbilirubinemic newborns were investigated.

30 term newborns that were receiving phototherapy for indirect hyperbilirubinemia and 30 term healthy newborns were enrolled to the study group. 15 children received conventional phototherapy and 15 received LED phototherapy. From healthy newborns, blood was taken once during the first 5 days of life; from sick newborns, blood was taken before phototherapy, 24th hour during phototherapy and 24 hours after phototherapy was stopped. The blood was analysed for oxidant stress determinants such as malonaldehyde (MDA), total oxidative stress (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) and determinants regarding inflammatory response such as TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8.

In the study group, before phototherapy, TAC (0,28 (0,02-1,00)  $\mu$ mol Trolox Eqv./L) and MDA (1,94 (0,97-7,71) nmol/ml) levels were found, and these were significantly higher than levels in the control group (TAC;0,19 (0,02-0,50)  $\mu$ mol Trolox Eqv./L, MDA;1,65 (0,72-2,79) nmol/ml); whereas; IL-6 (7,64 (2,59-20,73) pg/ml), IL-8 (26,01 (7,21-192,96) pg/ml) levels were higher in the control group than the study group (IL-6; 5,42 (1,90-16,11) pg/ml, IL-8; 17,79 (7,83-117,76) pg/ml). There were no differences between groups in other parameters. There were no significant difference for MDA and TAC in the conventional phototherapy group

before and after phototherapy. However, TOS levels were significantly higher during and after phototherapy (32,87 (23,67-46,00) and 32,80 (26,66-57,48)  $\mu\text{mol/L}$ ) respectively when compared with before phototherapy results (29,19 (11,01-38,39)  $\mu\text{mol/L}$ ). In the same group, IL-8 levels were significantly higher during phototherapy (20,57 (9,06-193,99)  $\text{pg/ml}$ ) when compared to after phototherapy (14,61 (7,00-36,80) results. IL-6 and TNF- $\alpha$  levels produced no such different results before and/or after phototherapy. When the LED phototherapy group was analysed, no differences were found in oxidative stress and inflammatory response parameters.

In this study, LED phototherapy was found to have no effects on antioxidant defence systems and inflammatory response; whereas conventional phototherapy increased oxidative stress and had effects in some steps of inflammatory response.

**Keywords:** hyperbilirubinemia, phototherapy, oxidative stress, inflammatory response



# İÇİNDEKİLER

Sayfa

|  |    |
|--|----|
| TEŞEKKÜR .....   | i  |
| ÖZET .....   | ii |
| ABSTRACT .....   | iv |
| İÇİNDEKİLER .....  | vi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                     | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                    | 3  |
| 2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI .....                         | 3  |
| 2.1.1. Yapısı .....  | 3  |
| 2.1.2. Bilirubin Sentezi .....                             | 3  |
| 2.1.3. Bilirubinin Plazmada Taşınması .....                | 5  |
| 2.1.4. Bilirubinin Karaciğere Alınması .....               | 6  |
| 2.1.5. Bilirubinin Konjugasyonu .....                      | 6  |
| 2.1.6. Bilirubinin Atılımı ve Enterohepatik Dolaşımı ..... | 7  |
| 2.2. YENİDOĞAN BEBEKLERDE SARILIK .....                    | 8  |
| 2.2.1. Tanımı ve Sıklığı .....                             | 8  |
| 2.2.2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi .....         | 8  |
| 2.2.2.1. Genetik ve etnik faktörler .....                  | 10 |
| 2.2.2.2. Maternal ve obstetrik faktörler .....             | 10 |
| 2.2.2.2.1. Diyabet .....                                   | 10 |
| 2.2.2.2.2. Anne yaşı .....                                 | 10 |
| 2.2.2.2.3. Sigara .....                                    | 10 |
| 2.2.2.2.4. İlaçlar .....                                   | 11 |
| 2.2.2.2.5. Doğum şekli .....                               | 11 |
| 2.2.2.3. Bebeğe ait faktörler .....                        | 11 |
| 2.2.2.3.1. Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı .....          | 11 |
| 2.2.2.3.2. Cinsiyet .....                                  | 11 |

|  |    |
|--|----|
| 2.2.2.3.3. Mekonyum pasajı .....                           | 12 |
| 2.2.2.3.4. Yetersiz kalori alımı ve tartı kaybı .....      | 12 |
| 2.2.2.3.5. Beslenme şekli .....                            | 12 |
| 2.2.2.3.6. Anne sütü .....                                 | 12 |
| 2.2.2.3.7. Prezantasyon şekli .....                        | 14 |
| 2.2.2.3.8. Yüksek kord bilirubini.....                     | 14 |
| 2.2.2.3.9. Hemolitik hastalık .....                        | 14 |
| 2.2.2.3.10. Diğer nedenler .....                           | 14 |
| 2.2.2.4. Çevresel faktörler .....                          | 14 |
| 2.2.2.4.1. Deniz seviyesinden yükseklik .....              | 14 |
| 2.2.2.4.2. Fenolik deterjanlar .....                       | 15 |
| 2.2.2.4.3. İlaçlar .....                                   | 15 |
| 2.2.2.4.4. Serbest radikal oluşumu .....                   | 15 |
| 2.2.2.4.5. Diğer nedenler .....                            | 15 |
| 2.2.3. Yenidoğan Sarılığının Etyolojisi .....              | 15 |
| 2.2.3.1. Fizyolojik sarılık .....                          | 16 |
| 2.2.3.2. Patolojik sarılık .....                           | 20 |
| 2.2.3.2.1. Rh uygunsuzluğu .....                           | 21 |
| 2.2.3.2.2. ABO uygunsuzluğu .....                          | 24 |
| 2.2.3.2.3. Alt grup uyumsuzlukları .....                   | 25 |
| 2.2.3.2.4. Eritrosit enzim defektleri .....                | 26 |
| 2.2.3.2.5. Eritrosit membranının kalıtsal defektleri ..... | 28 |
| 2.2.3.2.6. Crigler Najjar Tip 1 .....                      | 29 |
| 2.2.3.2.7. Crigler Najjar Tip 2 .....                      | 30 |
| 2.2.3.2.8. Gilbert sendromu .....                          | 30 |
| 2.2.3.2.9. Lucey Driscoll sendromu.....                    | 30 |
| 2.2.3.2.10. Metabolik bozukluklar .....                    | 30 |
| 2.2.3.2.11. Hipotiroidizm .....                            | 31 |

|  |    |
|--|----|
| 2.2.3.2.12. Enfeksiyonlar .....                                    | 31 |
| 2.2.3.2.13. Hemoglobinopatiler .....                               | 31 |
| 2.2.3.2.14. Bilirubin enterohepatik dolaşımının artması .....      | 32 |
| 2.2.3.2.15. Polisitemi .....                                       | 32 |
| 2.2.3.2.16. Kanın damar dışına sızması.....                        | 32 |
| 2.2.4. Yenidoğan Sarılığında Tanı .....                            | 32 |
| 2.2.5. Bilirubin Toksitesi .....                                   | 35 |
| 2.2.6 Yenidoğan Sarılığında Tedavi .....                           | 41 |
| 2.2.6.1 Kan değişimi .....   | 42 |
| 2.2.6.2. Farmakolojik tedavi .....                                 | 45 |
| 2.2.6.2.1. Fenobarbital .....                                      | 46 |
| 2.2.6.2.2. İntravenöz İmmunglobulin .....                          | 46 |
| 2.2.6.2.3. Metalloporfirinler .....                                | 47 |
| 2.2.6.2.4. Klofibrat .....   | 47 |
| 2.3. FOTOTERAPİ.....   | 47 |
| 2.3.1. Tarihçe .....   | 48 |
| 2.3.2. Fototerapinin Etki Mekanizması.....                         | 49 |
| 2.3.3. Fototerapinin Etkinliğini Belirleyen Faktörler .....        | 53 |
| 2.3.3.1. Işığın dalga boyu .....                                   | 53 |
| 2.3.3.2. Işığın irradyans miktarı .....                            | 54 |
| 2.3.3.3. Işık kaynağı ve hasta arasındaki mesafe .....             | 55 |
| 2.3.3.4. Işınlanan vücut yüzey alanı .....                         | 56 |
| 2.3.3.5. Fototerapide kullanılan ışık kaynaklarının tipi .....     | 56 |
| 2.3.3.6. Cilt kalınlığı, pigmentasyonu .....                       | 57 |
| 2.3.3.7. Tedavi başlangıcındaki total bilirubin seviyesi.....      | 57 |
| 2.3.3.8. Hidrasyon .....   | 57 |
| 2.3.3.9. Fototerapi süresi .....                                   | 58 |
| 2.3.4. Fototerapi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar ..... | 58 |

|  |    |
|--|----|
| 2.3.5. Fototerapi Tipleri .....  | 60 |
| 2.3.5.1. Floresan lambalar .....   | 60 |
| 2.3.5.2. Halojen lambalar .....  | 60 |
| 2.3.5.3. Fiberoptik sistemler .....  | 60 |
| 2.3.5.4. LED fototerapi (high intensity gallium nitride lightemitting diodes /Yüksek yoğunluklu galyum nitrit yayan diiyotlar) ..... | 61 |
| 2.3.6. Fototerapinin Yan Etkileri.....   | 61 |
| 2.3.6.1. Retina hasarı .....   | 61 |
| 2.3.6.2. Dehidratasyon ve ishal .....  | 62 |
| 2.3.6.3. Deri döküntüsü .....  | 63 |
| 2.3.6.4. Bronz bebek sendromu.....   | 63 |
| 2.3.6.5. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri .....  | 63 |
| 2.3.6.6. Trombositopeni .....  | 64 |
| 2.3.6.7. Hemoliz .....   | 64 |
| 2.3.6.8. Hipokalsemi .....   | 64 |
| 2.3.6.9. Patent duktus arteriosus (PDA).....   | 64 |
| 2.3.6.10. Riboflavin eksikliği .....   | 65 |
| 2.3.6.11. Büyüme gelişme üzerine etkiler .....   | 65 |
| 2.3.6.12. Endokrin yan etkiler .....   | 65 |
| 2.3.6.13. Gonadal hasar .....  | 66 |
| 2.3.6.14. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....   | 66 |
| 2.3.6.15. Alerjik Hastalıklar .....  | 66 |
| 2.3.6.16. Fototerapinin genetik materyal üzerine etkileri .....  | 66 |
| 2.4 OKSİDATİF STRES .....  | 67 |
| 2.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri .....   | 68 |
| 2.4.1.1 Süperoksit Radikali .....  | 69 |
| 2.4.1.2 Hidrojen Peroksit .....  | 69 |
| 2.4.1.3 Hidroksil Radikali .....   | 69 |

|  |    |
|--|----|
| 2.4.1.4 Singlet Oksijen .....  | 69 |
| 2.4.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Oksidatif Hasar Mekanizmaları ..... | 70 |
| 2.4.2.1 Lipid Moleküllerin Hasarı.....                                   | 70 |
| 2.4.2.2 Protein Hasarı .....   | 70 |
| 2.4.2.3 DNA Hasarı.....  | 71 |
| 2.4.3 Serbest Radikallerin Hedef Organları .....                         | 71 |
| 2.4.4 Total oksidatif stres (TOS) .....                                  | 71 |
| 2.4.5 Antioksidan Sistemler .....  | 71 |
| 2.4.5.1. Total Antioksidan Kapasite(TAC) .....                           | 72 |
| 2.5 İNFLAMASYON .....  | 73 |
| 2.5.1 Tanım ve Tarihçe .....   | 73 |
| 2.5.2 İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri .....                         | 75 |
| 2.5.3 Sitokinler.....  | 76 |
| 2.5.3.1. İnterlökin-6 (IL-6).....  | 77 |
| 2.5.3.2. İnterlökin-8 (IL-8).....  | 79 |
| 2.5.3.3. Tümör Nekrozis Faktör–Alfa (TNF- $\alpha$ ) .....               | 80 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....  | 81 |
| 3.1 ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBU.....  | 81 |
| 3.2 FOTOTERAPİ UYGULAMASI.....   | 82 |
| 3.3 KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI .....                                      | 83 |
| 3.4 LABORATUVAR İNCELEMELERİ.....  | 83 |
| 3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....                                    | 85 |
| 4. BULGULAR .....  | 86 |
| 5. TARTIŞMA .....  | 92 |
| 6. KAYNAKLAR .....   | 99 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>AGA</b>                        | : Doğum yaşına uygun doğum ağırlığı        |
| <b>APA</b>                        | : Amerikan Pediatri Akademisi              |
| <b>BPD</b>                        | : Bronkopulmoner displazi                  |
| <b>CAT</b>                        | : Katalaz                                  |
| <b>CO</b>                         | : Karbonmonoksit                           |
| <b>C/S</b>                        | : Cesarean section                         |
| <b>CSF</b>                        | : Koloni Uyarıcı Faktörler                 |
| <b>DNA</b>                        | : Deoksiribonükleik asit                   |
| <b>ETCO<sub>c</sub></b>           | : End tidal karbon monoksit konsantrasyonu |
| <b>Fe</b>                         | : Demir                                    |
| <b>G6PD</b>                       | : Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz             |
| <b>GPx</b>                        | : Glutasyon Peroksidaz                     |
| <b>HO<sup>·</sup></b>             | : Hidroksil radikali                       |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen peroksit                        |
| <b>IFN</b>                        | : İnterferon                               |
| <b>Ig</b>                         | : İmmünglobilin                            |
| <b>IL</b>                         | : İnterlökin                               |
| <b>İUT</b>                        | : İntrauterin transfüzyon                  |
| <b>İViG</b>                       | : İntravenöz immünglobulin                 |
| <b>LED</b>                        | : Light Emitting Diodes                    |
| <b>LTB<sub>4</sub></b>            | : Lökotrien B <sub>4</sub>                 |
| <b>MDA</b>                        | : Malondialdehid                           |
| <b>MG</b>                         | : Miligram                                 |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>NADPH</b>                     | : Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat |
| <b>NSVY</b>                      | : Normal spontan vaineral yol           |
| <b>O<sub>2</sub></b>             | : Oksijen                               |
| <b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b> | : Superoksite radikal                   |
| <b>PCR</b>                       | : Polimeraz zincir reaksiyonu           |
| <b>PDA</b>                       | : Patent duktus arteriozus              |
| <b>PDGF</b>                      | : Platelet kaynaklı büyüme faktörü      |
| <b>PK</b>                        | : Pirüvat kinaz                         |
| <b>RES</b>                       | : Retiküloendotelyal Sistem             |
| <b>RDS</b>                       | : Respiratuar distres sendromu          |
| <b>SOD</b>                       | : Superoksite dismutaz                  |
| <b>TNF</b>                       | : Tümör nekroz faktörü                  |
| <b>TAC</b>                       | : Total antioksidan kapasite            |
| <b>TOS</b>                       | : Total oksidan seviye                  |
| <b>TSB</b>                       | : Total serum bilirubini                |
| <b>TKB</b>                       | : Transkutanöz bilirubin                |
| <b>UDPGT</b>                     | : Üridildifosfat glukuronil transferaz  |
| <b>UV</b>                        | : Ultraviyole                           |

## ŞEKİLLER

| Şekil   | Sayfa |
|---|-------|
| 2.1. Bilirubinin 4Z,15Z ve 4E,15E İzomerleri .....  | 3     |
| 2.2. Hem'den bilirubin oluşumu .....  | 4     |
| 2.3. Bilirubinin enterohepatik dolaşımı .....   | 8     |
| 2.4. Serum bilirubin düzeylerinin zamana göre risk düzeyleri .....  | 19    |
| 2.5. Herediter sferositozun periferik yayma görüntüsü .....   | 29    |
| 2.6. Kramer cilt zonları ve tahmini bilirubin düzeyleri .....   | 33    |
| 2.7. Yenidoğan sarılığına yaklaşım .....  | 35    |
| 2.8. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan<br>değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri..... | 42    |
| 2.9. Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapi<br>başlanacak serum bilirubin düzeyleri .....   | 48    |
| 2.10. Bilirubinin fotokimyasal reaksiyonları.....   | 50    |
| 2.11. Bilirubinin ışık etkisi ile lumirubine dönüşümü .....   | 52    |
| 2.12. Fototerapinin etki mekanizması .....  | 52    |
| 2.13. Fototerapi lambalarının emisyon spektrumu.....  | 53    |
| 2.14. Ortalama spektral irradyans ile serum bilirubin konsantrasyonlarındaki<br>düşüş arasındaki ilişki .....             | 54    |



## TABLULAR

| Tablo  | Sayfa |
|--|-------|
| 2.1. Yenidoğan sarılıklarının epidemiyolojisi .....  | 9     |
| 2.2. Anne sütü sarılığının etiyojisinde rol oynayan mekanizmalar.....  | 13    |
| 2.3. Neonatal hiperbilirubinemi nedenlerinin sınıflandırılması .....   | 16    |
| 2.4. Fizyolojik sarılık gelişiminde rol alan faktörler .....   | 17    |
| 2.5. >35. hafta yenidoğanlarda ciddi indirekt hiperbilirubinemi gelişimi<br>açısından risk faktörleri.....   | 20    |
| 2.6. Sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemesi, APA önerileri 2004.....  | 34    |
| 2.7. Bilirubin tetiklediği nörolojik disfonksiyon skorlama sistemi .....   | 37    |
| 2.8. Kernikterus Klinik Bulguları.....   | 38    |
| 2.9. Hiperbilirubinemi şiddetine göre müdahale ve takipte önerilen stratejiler.....  | 42    |
| 2.10. Rh uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grubu .....   | 44    |
| 2.11. Kan değişimi komplikasyonları .....  | 45    |
| 2.12. Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar .....  | 46    |
| 2.13. Önemli Antioksidanlar .....  | 72    |
| 2.14. Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflaması .....  | 76    |
| 4.1. Grupların demografik özellikleri (Veriler Ortalama $\pm$ SD olarak<br>belirtilmiştir).....  | 86    |
| 4.2. Kontrol grubu ve fototerapi öncesinde çalışma grubu düzeyleri. (Veriler<br>ortanca ve (aralık) olarak belirtilmiştir) .....                         | 88    |
| 4.3. LED fototerapi uygulanan grupta 0-24-48. saat düzeylerinin<br>karşılaştırılması. (Veriler ortanca ve (aralık) olarak belirtilmiştir) .....          | 89    |
| 4.4. Konvansiyonel fototerapi uygulanan grupta 0-24-48. saat düzeylerinin<br>karşılaştırılması (Veriler ortanca ve (aralık) olarak belirtilmiştir) ..... | 91    |

## GRAFİKLER

| Grafik   | Sayfa |
|--|-------|
| 4.1. Kontrol grubunda ve fototerapi öncesi çalışma grubunda Malondialdehit (MDA) ve TAC (Total antioksidan kapasite) düzeyleri ..... 87                |       |
| 4.2. Kontrol grubunda ve fototerapi öncesi çalışma grubunda IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ düzeyleri ..... 88   |       |
| 4.3. Konvansiyonel fototerapi verilen grupta FT öncesi, FT'nin 24.saati ve FT kesildikten 24 saat sonra TOS (Total oksidatif stres) düzeyleri ..... 91 |       |

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Zamanında doğmuş bebeklerin %60'ında, zamanından önce doğan bebeklerin %80'inde hayatın ilk haftasında indirekt hiperbilirubinemi gelişmektedir ve hayatın ilk iki haftasında hastaneye yatışın en sık sebeplerinden birisidir (1,2,3). Tedavi edilmemiş ciddi hiperbilirubinemi akut bilirubin ensefalopatisi, kernikterus, serebral palsi ve mental reterdasyona yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (4).

Hiperbilirubinemi tedavisinde amaç, yüksek bilirubin seviyesini azaltmaktır. Bu amaçla kullanılan en ucuz, yaygın, noninvaziv yöntem fototerapidir (5).

Fototerapi, hızlı oksidatif reaksiyonlara neden olarak ve bilirubinin moleküller arası yeniden düzenlenmesini sağlayarak mutant bilirubin izomerlerinin oluşumunu sağlar. Bu izomerler daha polar yapıdadırlar ve konjugasyona ihtiyaç duymadan safra ve idrar ile atılabilirler (6). Bronz bebek sendromu, ciltte kızarıklıklar, dehidratasyon, ishal, hemoliz, deri yanıkları, retina hasarı ve laktoz intoleransı fototerapiye bağlı en sık görülen yan etkilerdir (1). Bu sık görülen yan etkilerinin yanı sıra pineal bezin uyarılmasına bağlı hipokalsemi (7,8), PDA (9), prematürelde daha belirgin olmak üzere riboflavin eksikliği (9,10), lüteinizan hormon, folikül stimule edici hormon ve büyüme hormonun düzeylerinde düşüş (11), gonadal hasar (4,12,13), immün sistemin baskılanması (14,15), kardiyak atımda düşüş (16) gibi nispeten daha az görülen yan etkilerinin varlığından da bahsedilebilir.

Son yıllarda, yayınlanan araştırmalarda birkaç yan etkisi dışında zararsız olduğu varsayılan fototerapinin, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (17). Yenidoğanın pek çok ciddi hastalığının gelişiminde oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun rolü olduğu düşünülmektedir (18). Oksidatif stres sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, hipoksik iskemik ensefalopati, patent duktus arteriosus gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir (19).

Günümüzde yeni elde olunan veriler hiperbilirubinemi sebebiyle fototerapi verilen term bebeklerde periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından salınan bazı sitokin düzeylerinde değişiklik olduğunu göstermektedir. TNF-a, IL-1, IL-3, IL-

6, IL-8, IL-10 gibi sitokinlerin kaynağı olan keratinositler de UV radyasyonun önemli bir hedef hücrelidir (20).

İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde yeni bir teknolojinin ürünü olan LED fototerapinin floresan ve halojen lambalardan daha etkin olduğunu gösteren invitro ve invivo çalışmalar bulunmaktadır (21,22,23). LED fototerapi cihazlarının fotooksidasyon etkisinin konvansiyonel fototerapi cihazlarına göre daha az olduğu düşünülmektedir (24). LED fototerapinin konvansiyonel fototerapiye olan üstünlükleri bilinmekle birlikte literatürde LED fototerapi ve konvansiyonel fototerapinin oksidatif stres üzerine olan etkilerini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur ve inflamasyon üzerine olan etkilerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

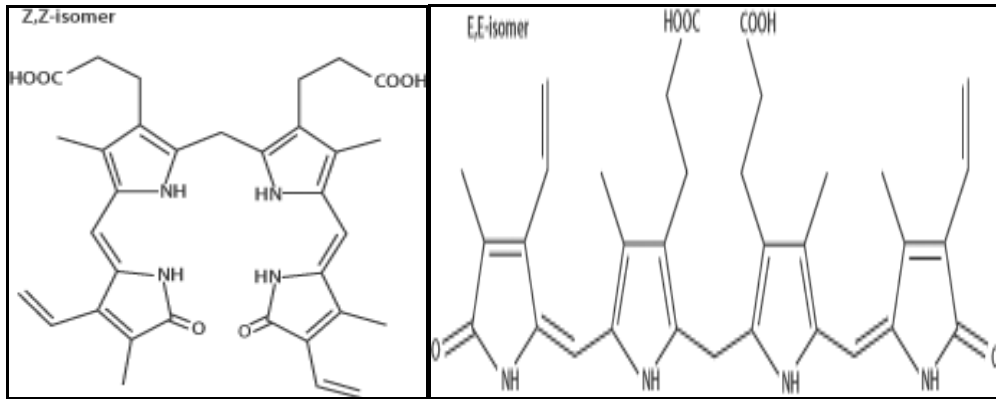
Bu nedenle çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda LED fototerapi ve konvansiyonel fototerapinin oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt üzerine etkisinin araştırılması amacıyla, oksidan/antioksidan durumu gösterir belirteçler (malondialdehit (MDA), total oksidatif stres (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAC)) yanı sıra inflamatuvar yanıtı destekleyen belirteçlerin (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8) araştırılması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

#### 2.1.1. Yapısı

Bilirubin, başlıca dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından ve yetersiz eritropoez ile myoglobin, sitokrom oksidaz, katalaz, siklooksijenaz, guanilsiklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından oluşur. Üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. Ortadaki karbon köprüsü, 2 pirol halkasına tek olarak bağlanır, yanlardaki 2 karbon köprüsü ise diğer iki pirol halkasına çift bağla bağlanır. Bu çift bağlarda 2 farklı konfigürasyon olabilir. Bunlardan birine Z (Almanca zusammen = beraber), diğerine E (Almanca entgegen = karşılıklı) denir. Ana molekül olan hemde bu çift bağlar Z konumunda olduğu için bilirubin de 4 Z, 15 Z bilirubin IX  $\alpha$  adını alır (Şekil 2.1). Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğu için hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu lipofilik özellik intramoleküler hidrojen bağları sayesinde ortaya çıkar. Lipofilik özellik intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (7).

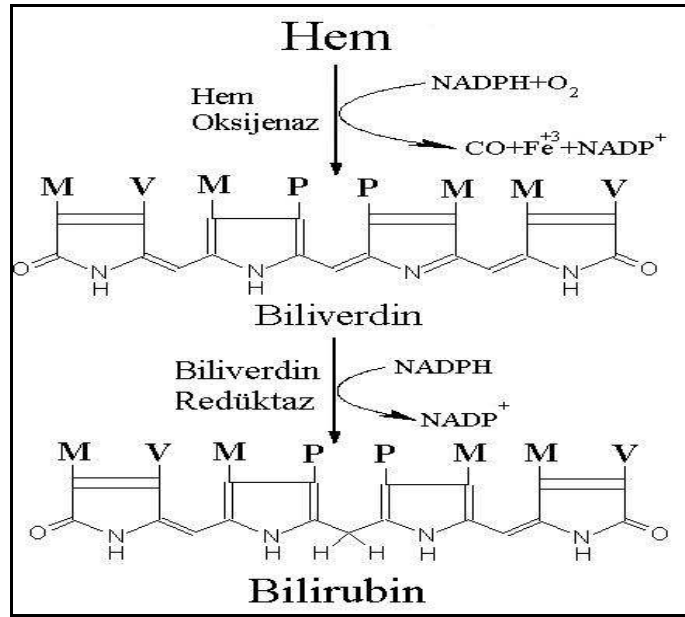


Şekil 2.1. Bilirubinün 4Z,15Z ve 4E,15E İzomerleri

#### 2.1.2. Bilirubin Sentezi

Bilirubinün %75'i dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, %25'i ise yetersiz eritropoez ile myoglobin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, guanilsiklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından meydana gelir (7).

Dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retiküloendotelial hücreler tarafından eritrositlerin parçalanması sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde katabolize edilir. Globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar. Bilirubinün meydana gelmesinde ilk adım hem'in hem oksijenaz enzim tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Hem oksijenaz, karaciğer, dalak ve makrofajlarda bulunur. Bu olay sırasında ortamda oksijen (O<sub>2</sub>) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) gereksinim vardır. Mikrozomal enzim sisteminin katalize ettiği bir dizi oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu alfametan köprüsü açılırken karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar. Biliverdin suda eriyebilen ve kolay atılabilen bir moleküldür. Memelilerde biliverdin enerji gerektiren bir basamak olan sitozolik NADPH bağımlı biliverdin redüktaz enzimi ile hızla bilirubine dönüştürülür (Şekil 2.2). Ortaya çıkan bilirubin indirekt bilirubindir ve lipofilik olduğu için lipid hücre membranlarını kolayca geçebilme ve normal pH'da suda erimeme özelliklerine sahiptir. Bir gram hemoglobinin katabolizması 34 miligram bilirubin oluşur. Yenidoğanda doğumu takiben yıkım altında olan kemik iliği, dalak ve karaciğer dokusundaki eritrosit öncülleri bilirubin oluşumuna erişkindekenden daha fazla oranda katkıda bulunur (25,26).



**Şekil 2.2.** Hem'den bilirubin oluşumu

### 2.1.3. Bilirubin Plazmada Taşınması

Retiküloendotelyal sistemden dolaşıma salınan konjuge olmamış bilirubin hızla albumine bağlanır, çünkü oluşan bilirubin zayıf asittir ve pH 7.4'te suda çözünmez. Her albumin molekülü birincisi daha sıkı, ikincisi daha gevşek olmak üzere en az iki bilirubin molekülüne bağlanır. Bir gram albuminin teorik olarak bağlama kapasitesi 8,5 mg bilirubindir. Ancak ortamda bağlanmayı engelleyen ve bilirubin ile yarışmaya giren maddelerin bulunması bağlanma miktarını azaltır. Albumin ile bağlanmayı etkileyen pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri, bazı antibiyotikler (penisilin, oksasilin, sefalotin gibi), analjezikler, antienflematuarlar, diüretikler (furosemid) ve heparin gibi maddeler serbest bilirubini artıracakları için kernikterus riskini artırır. Bu maddelerin albumin bağlanma yetenekleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albuminden ayıramazlar, ancak bağlanmak üzere açıkta bulunan bölgeleri kapatarak serbest bilirubin artmasına yol açarlar. Bilirubin bağlanması dinamik bir süreçtir ve her zaman albumine bağlı olan ve olmayan bilirubin miktarı dengededir (25-28).

Bilirubin serumda 4 değişik halde bulunabilir:

1. Albumine bağlı konjuge olmamış bilirubin
2. Albumine bağlanmamış serbest bilirubin
3. Konjuge bilirubin (Safra ve böbrek yoluyla atılabilir)
4. Albumine kovalan bağlı konjuge bilirubin (Delta bilirubin).

Serumda bilirubin analizi sırasında delta bilirubin ölçülemez. Konjuge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı ve serbest olan konjuge olmamış bilirubinin tamamı indirekt bilirubin olarak ölçülür (7).

Yenidoğanlar diğer yaş gruplarından daha düşük pH'ya ve hayatın ilk günlerinde daha düşük serum albumin konsantrasyonuna sahip olmaları nedeniyle yenidoğan döneminde albuminin bilirubine afinitesinin daha düşüktür. Düşük pH bilirubinin albumin bağlanma bölgesinden ayrılmasını kolaylaştırır ve serbest bilirubinin çözünürlüğünü de azaltarak kolayca hücrelere girişine olanak sağlar (29).

Plazmada çok düşük düzeylerde bulunan serbest bilirubinin fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan beyin bariyeri, karaciğer sinuzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçebilen bu fraksiyon, kernikterus oluşmasından sorumlu olan formdur (27,30,31).

#### **2.1.4. Bilirubin Karaciğere Alınması**

Bilirubin dolaşımından ve vücuttan uzaklaştırılması için hepatositlere alınması gereklidir. Karaciğere gelen albumine bağlı nonkonjuge bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Bu enerji gerektirmeyen bir basamaktır. Hepatosit içine geçen bilirubin sitozolde bulunan ligandin veya Y protein (glutasyon S-transferaz B) adı verilen reseptöre bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteininin (yağ asidi bağlayıcı protein) bilirubine afinitesi zayıftır. Z proteini fetal hayatta tam gelişmiş olmasına karşın, Y proteininin ancak doğumdan sonraki 2. haftada erişkin düzeyine ulaşması yenidoğan sarılığı sebeplerinden biridir. Diğer taraftan fenobarbital gibi bazı farmakolojik maddeler de hücre içerisindeki ligandin miktarını artırır (7,32).

#### **2.1.5. Bilirubin Konjugasyonu**

Bilirubin safra içerisine salgılanması ve vücuttan atılımı için suda çözünür hale gelmesi gerekmektedir. Düz endoplazmik retikuluma gelen bilirubin, uridindifosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun bilirubin bir veya her iki propiyonik ucuna eklenmesi ile mono ve diglukuronid şekline dönüşür. Enzim eşliğinde meydana gelen bu glukuronidasyon vücuttaki en önemli detoksifikasyon mekanizmalarından biridir (33). Üridin difosfat glukuronil transferazın aktivitesini divalent katyonlar (magnezyum, kalsiyum gibi), fenobarbital, klofibrat, etanol ve ksenobiyotiklerin yanısıra seks hormonları, glukagon, sekretin, tiroksin ve kortizol gibi hormonlar da etkilemektedir (34). Yenidoğanlarda, monoglukuronid şekli daha fazla oluşur. Yenidoğanda, özellikle prematüre yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon işlevi yetersiz olabilir, ancak 4-8 haftada artarak erişkin düzeyine ulaşır. Doğumdan sonraki ilk 48 saatte meydana gelen konjuge bilirubin tamamı monoglukuronid şeklindedir, ancak 3. günden itibaren safraya salgılanabilen şekli olan diglukuronidler ön plana çıkarlar. Yaşamın ilk günlerinde konjuge bilirubin, total bilirubin %12'sinden azdır. Yenidoğan bebekte total bilirubin düzeylerinin yüksek olması nedeniyle konjuge bilirubin düzeyi de erişkinine göre yüksektir (22,35).

Üridin difosfat glukuronil transferazın total glukuronizasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu sebeple enzim aktivitesi ancak %1'e



indiği zaman nonkonjuge bilirubin retansiyonu olur. Bu durumun klinik örnekleri Crigler Najjar Sendromu ve yenidoğanda görülen sarılıklardır (32,36).

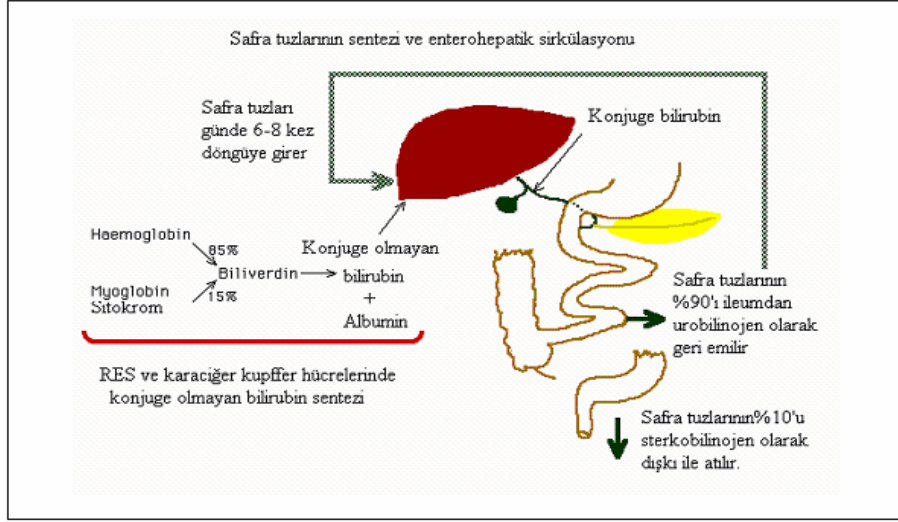
### **2.1.6. Bilirubin Atılımı ve Enterohepatik Dolaşımı**

Glukuronidle konjugasyon, bilirubin atılımının %90'ını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidrosilasyon veya redüksiyon reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır. Konjugasyonu tamamlanan, suda çözünebilir hale gelen bilirubin, ATP bağımlı olarak çalışan anyonik transport proteinlerinin yardımı ile safra içine salgılanarak vücuttan atılır. Enerji gerektiren bu işlem sonunda safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu, hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır (7,37).

Safra kanalı aracılığıyla bağırsağa geçen konjuge bilirubin tekrar emilemez ancak konjuge olmamış bilirubin safra, safra tuzları, kolesterol, fosfolipidler, tiroksin ve diğer bazı maddelerle birlikte enterohepatik dolaşıma geçer. Bilirubin monoglukuronid ve diglukuronid formları stabil olmayan moleküllerdir; bu yüzden kolayca nonkonjuge şekle hidroliz olabilirler. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileriki dönemlerde bakterilerce oluşturulan  $\beta$ -glukuronidaz ile enzimatik olarak hemen konjuge olmamış bilirubin haline dönüşebilir. Oluşan bu bilirubin de enterohepatik dolaşım ile karaciğere geri döner. Bağırsaktaki bilirubin en çok duodenum ve kolondan emilir. Emilen miktar, diyetin cinsine ve miktarına göre değişmekle birlikte, bağırsağa geçen bilirubin yaklaşık %25'inin geri emildiği düşünölmektedir. Yenidoğanlarda  $\beta$ -glukuronidaz enziminin yüksek konsantrasyonda olması nedeniyle enterohepatik dolaşım erişkinlere oranla daha fazla olmaktadır. Yenidoğanda, enterohepatik dolaşımı arttıran diğer faktörler arasında; bağırsak motilitesinin az olması, içinde bol bilirubin bulunan mekonyum pasajının gecikmesi ve bilirubini, ürobilinojene çevirecek barsak bakterilerinin bulunmaması yer almaktadır. Oral agar, kolestramin ve aktif kömür verilmesi, bağırsaktaki bilirubini bağlayarak sarılığın artmasını önleyebilir (7).

Yenidoğan distal barsak kesimlerinde E.coli, C.perfiringens gibi bakteriler aracılığıyla bilirubin ürobilinoidlere (ürobin, ürobilinojen, sterkobilinojen, sterkobilin) dönüşür. Kalın barsağa ulaşan ürobilinojen, barsak bakterileri tarafından sterkobilinojene dönüştürölerek dışkı ile atılırken, bir kısmı ise kolondan geri emilerek genel dolaşıma geçer ve ürobilinojen olarak idrarla atılır. Yaşamın ilk günlerinde yenidoğan bağırsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış

olması ürobilinoitlerin oluşumunu geciktirir. Bu nedenle yenidoğan ciddi bir şekilde bilirubin enterohepatik emilim riski ile karşı karşıyadır (32,35,38).



Şekil 2.3. Bilirubin enterohepatik dolaşımı

## 2.2. YENİDOĞAN BEBEKLERDE SARILIK

### 2.2.1. Tanımı ve Sıklığı

Serum düzeyinin artması nedeniyle bilirubin deri ve skleralarda gözle görünür hale gelmesine sarılık denir. Total serum bilirubin (TSB) seviyesi yenidoğanlarda 5–7 mg/dl'yi aştığında sarılık gözle görünür hale gelir. Sarılık yenidoğan döneminde sık karşılaşılan fakat çoğu zaman zararsız bir durumdur. Genellikle bilirubin eliminasyon ve üretimindeki dengenin geçişi olarak bozulması sonucu ortaya çıkar (4). Hayatın ilk haftasında yenidoğanların %60-80'inde, prematürelere %80'inden fazlasında görülür (1). Ülkemizde yapılan bir araştırmada sıklığı term bebeklerde %10.5, terme yakın bebeklerde %25.3 olarak saptanmıştır (39).

Hiperbilirubinemili bebeklerin %10-15'i fototerapiye ihtiyaç duyar. Serum total bilirubin düzeyi prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha yüksektir, daha uzun süre yüksek kalır ve nörolojik hasar birlikteliği daha fazladır (40,41).

### 2.2.2. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

Yenidoğanın sarılığı, genellikle aşağıdaki mekanizmaların bir veya daha fazlasının sonucu olarak ortaya çıkar.

#### 1. Bilirubin aşırısı yapımı

2. Bilirubin hepatosit içine defektif alımı ve taşınması
3. Hepatik mikrozomlarda yetersiz konjugasyon
4. Bilirubin ekskresyonunda defektler
5. Bilirubin artmış intestinal geri emilimi

Her ne kadar yenidoğanların tamamına yakını yukarıda tanımlanan mekanizmalarla fizyolojik sarılığa sahip olsa da epidemiyolojik çalışmalar hiperbilirubineminin şiddet ve süresinin; gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, ırk, coğrafi bölge, genetik yapı, beslenme durumu ve beslenme tipine göre belirgin olarak değişebileceğini göstermektedir (42). Yenidoğan sarılıklarının epidemiyolojisi tablo 2.1’de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1.** Yenidoğan sarılıklarının epidemiyolojisi (43)

| Etkileyen Faktörler         | Arttıran   | Azaltan  |
|-----------------------------|--|--|
| <b>İrk</b>                  | Doğu Asyalı<br>Amerika yerlisi   | Siyah ırk  |
| <b>Genetik</b>              | İlk çocukta sarılık  |  |
| <b>Maternal</b>             | İleri anne yaşı<br>Hipertansiyon<br>Diyabet<br>Oral kontraseptif kullanımı<br>1. Trimester kanamaları<br>Çinko eksikliği | Sigara   |
| <b>Maternal ilaçlar</b>     | Oksitoksin<br>Epidural anestezi<br>Prometazin<br>Diazepam  | Fenitoin<br>Fenobarbital<br>Aspirin<br>Rezerpin<br>Eroin<br>Alkol<br>Kloral hidrat |
| <b>Doğuma ait faktörler</b> | Kordonun geç kleplenmesi<br>Forseps kullanımı<br>Erken mebran rüptürü  |  |
| <b>Bebeğe ait faktörler</b> | Erkek cinsiyet<br>Prematürite<br>Düşük doğum ağırlığı<br>Anne sütü ile beslenme  |  |

### **2.2.2.1. Genetik ve etnik faktörler**

Coğrafik dağılım, çeşitli etnik ve genetik özellikler yenidoğan sarılığını etkileyen önemli faktörlerdendir. Doğu Asya ve Amerikan yerlilerinde sarılık daha erken zirve yapar ve daha uzun süre yüksek düzeylerde devam ederek normal düzeylere dönmesi geç olur (44).

Japon, Çinli, Kızılderili ve Yunanlılarda maksimum bilirubin düzeyinin diğer milletlere göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (45,46).

Doğu Asya'lılarda UDPGT enzim geninde bazı mutasyonlar olduğu yönünde bulgular vardır (47,48).

Term yenidoğanlarda sarılıklı kardeş öyküsünün hiperbilirubinemi riskini anlamlı olarak arttırdığı bilinmektedir. Üç bin üç yüz yenidoğanla yapılan bir çalışmada, bir önceki kardeşinde 12 mg/dl üzerinde bilirubin düzeyi olan bebeklerde, hiperbilirubinemi riski 3.1 kat fazla olarak saptanmıştır (49).

Criggler-Najjar ve Gilbert sendromu ile de ortaya konulduğu gibi genetik faktörler de hiperbilirubineminin gelişmesinde etkilidir.

### **2.2.2.2. Maternal ve obstetrik faktörler**

#### **2.2.2.2.1. Diyabet**

İnsüline bağımlı diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde hiperbilirubinemi daha sık görülür. Bu bebeklerde bilirubin üretimi daha fazladır, çünkü yüksek eritropoietin düzeyleri sebebiyle kırmızı seri hücrelerinin üretimi artmıştır. Diyabetik annelerin sütünde üç kat fazla  $\beta$ -glukuronidaz bulunması nedeniyle enterohepatik reabsorbsiyon da artmıştır (50,51,52).

#### **2.2.2.2.2. Anne yaşı**

Anne yaşı ilerledikçe indirekt hiperbilirubinemi daha sık görülür (49,50,53).

#### **2.2.2.2.3. Sigara**

Sigara içen kadınların bebeklerinde hiperbilirubineminin daha az görüldüğü öne sürülerek, bu durumun sigara içen annelerde emzirme oranının daha düşük olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (45). Sigara içme uteroplasental kan akımını azaltır ve fetal karboksihemoglobin düzeyini artırır. Bu da fetal dönemde

glukuronil transferaz aktivitesinde bir artışa ve doğumdan sonra bilirubinün etkin klirensine yol açar (54).

#### **2.2.2.2.4. İlaçlar**

Epidural anestezipler (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemiye artırdığı yönünde pek çok çalışma vardır (53). Aksi yönde etkileri olduğu ya da etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (45,55,56).

Narkotik ajanlar, barbitürat, aspirin, kloralhidrat, reserpin ve sodyum fenitoin verildiğinde düşük bilirubin düzeyleri, diazem ve oksitosin verildiğinde ise yüksek bilirubin düzeyleri gözlenmiştir (54). Konsepsiyon zamanı oral kontraseptif kullanan annelerin bebeklerinde hiperbilirubinemi sıklığı daha fazla bulunmuştur (57).

#### **2.2.2.2.5. Doğum şekli**

Vaginal yolla doğan bebeklerde bilirubin düzeyleri sezeryanla doğanlara göre daha yüksektir. Vakum ekstraksiyonu uygulanan bebeklerde de sarılık daha fazla görülmektedir (58,59).

#### **2.2.2.3. Bebeğe ait faktörler**

##### **2.2.2.3.1. Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı**

Düşük doğum ağırlığı ve gestasyon yaşının küçük olması artmış hiperbilirubinemi riski ile birlikte (45,50,53,60). Gestasyon yaşı 36-37 hafta olan yenidoğanlar, 39-40 haftalık doğanlar ile karşılaştırıldığında, 5-7 kat fazla hiperbilirubinemi geliştirme riskine sahiptirler. Her gestasyon haftası düşüşünde, hiperbilirubinemi riski 0.6 kat artar. Pretermelerde daha yavaş artan ve daha uzun süren sarılık görülür (49).

##### **2.2.2.3.2. Cinsiyet**

Erkek bebeklerin kızlara göre daha yüksek bilirubin seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir (50,53).

#### **2.2.2.3.3. Mekonyum pasajı**

Rektal termometre ya da supozituarla erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1 mg/dl daha az olduğu gösterilmiştir. Üç kiloluk bir bebeğin mekonyumunda 100-200 mg bilirubin olduğu tahmin edilmektedir. Bu miktar günlük hem katabolizması sonucunda ortaya çıkan bilirubinden 3-4 kat fazladır ve mekonyum pasajındaki gecikme bilirubinde artışa sebep olur (61,62).

#### **2.2.2.3.4. Yetersiz kalori alımı ve tartı kaybı**

Az kalori alımı hayvanlarda ve insanlarda serum bilirubinde artışa neden olmaktadır. Doğum sonrası ilk günlerde görülen kilo kaybıyla serum bilirubin düzeyleri arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmaktadır; bunun nedeninin artmış enterohepatik dolaşım olduğu düşünülmektedir (50,55,63).

#### **2.2.2.3.5. Beslenme şekli**

Kazein hidrolizathı formüllerle beslenen bebeklerde 10-18. günlerdeki bilirubin düzeyleri, standart kazeinli ya da whey proteinlerini içeren formüllerle beslenen bebeklere göre daha düşük bulunmuştur (64).

#### **2.2.2.3.6. Anne sütü**

Anne sütüyle beslenme ve hiperbilirubinemi arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Toplam 8000 yenidoğanı kapsayan 12 çalışmanın sonucunda, anne sütüyle beslenen bebeklerde mama ile beslenenlere göre serum total bilirubin düzeylerinin 12 mg/dl üzerine çıkma riskinin 3 kat, 15 mg/dl üzerine çıkma riskinin ise 6 kat fazla olduğu belirlenmiştir (65,66).

Anne sütü alan bebeklerde yaşamın ilk 2-4. günlerinde görülen sarılık erken anne sütü sarılığı, 4-7. günlerinde ortaya çıkan ve 3 aya kadar uzayabilen sarılık ise geç anne sütü sarılığı sendromu olarak anılmakla birlikte, ikisi aynı olayın değişik evreleri olarak kabul edilebilir (67,68).

Yaşamın ilk günlerinde anne sütüyle yetersiz beslenme ya da dehidratasyona bağlı olarak bebeğin kalori alımı sınırlanır ve açlık durumu ortaya çıkar. Bu bebekler açlık nedeniyle yaşamın ilk günlerinde az dışkı çıkarırlar ve bu nedenle bilirubin yükü fazla olan mekonyumun temizlenmesi uzar. Bu durum sık ve yeterli beslenme

ile kısa sürede düzelebilir. Ayrıca anne sütüyle beslenmeye geç başlama, bebeğe su ya da dekstrozlu su verilmesi beslenme sıklığını azaltarak bilirubin düzeylerinin artmasına neden olur. Yani erken anne sütü sarılığının oluşumunda sütün kendisi değil yetersiz alımı etkindir. Kilo kaybı, dehidratasyon, hafif ateş görülebilmektedir.

Geç anne sütü sarılığı sendromu ise anne sütüyle beslenen bebeklerin yaklaşık %10-30'unda, yaşamın 5-6. günlerinden sonra görülen, çoğunlukla 2-3 hafta bazen de üç aya kadar uzayabilen sarılıktır. Fizyolojik sarılığın normal bir varyasyonu olarak kabul edilir. Genellikle üçüncü haftada bu bebeklerde 1.5-15 mg/dl arasında değişen bilirubin düzeyleri saptanır. Nadiren bu düzey, sağlıklı miadında doğmuş bebeklerde, 25 mg/dl üzerine çıkarak bilirubin ensefalopatisi riskini artırabilir (1,69).

Anne sütü sarılığı patogeneğinde etkili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar tablo 2.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.2.** Anne sütü sarılığının etiolojisinde rol oynayan mekanizmalar (45).

| <b>Bilirubin temizlenmesinde azalma</b>   | <b>Bilirubin barsaktan emiliminde artış</b>   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalori azlığı</li><li>• Anne sütündeki inhibitör maddeler</li><li>• Pregnandiol</li><li>• Serbest yağ asitleri</li><li>• Genetik</li><li>• Diğer inhibitörler</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mekonyum pasajında gecikme</li><li>• Ürobilinojen yapımında azalma</li><li>• Safra asit anomalileri</li></ul> |

Patogeneğinde rol oynayan en önemli mekanizmanın artmış intestinal geri emilim olduğu düşünülmektedir (65,70). Bir çalışmada anne sütünde steroid yapısında bir madde olan 3alfa-20beta pregnandiol olduğu ve bunun anne sütündeki glukuronil transferaz enzimini inhibe ederek bilirubin konjugasyonunu in vitro olarak önlediği bildirilmiştir (71). Anne sütünde bulunan ve konjugasyonu inhibe ettiği düşünülen diğer maddeler ise serbest yağ asitleridir. Diğer taraftan anne sütünde bulunan fazla miktardaki taurinin safra asit metabolizması üzerine etkisinin veya anne sütündeki yüksek beta-glukuronidaz aktivitesinin enterohepatik dolaşımı artırarak sarılığın uzamasına neden olabileceği yönünde görüşler vardır. Ancak, henüz bu hipotezlerin hiçbirinin tek başına anne sütü sarılığında rol aldığı yönünde bir kanıt yoktur (72). Son yıllarda anne sütü sarılığı ile Gilbert sendromuna yol açan

gen polimorfizmi arasında kurulan ilişki genetik faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir (73).

#### **2.2.2.3.7. Prezantasyon şekli**

Makat prezantasyonunda daha fazla hiperbilirubinemi görülmektedir. Nedeni doğum travmasına bağlı ekimoz ve hematoma olabilir (54).

#### **2.2.2.3.8. Yüksek kord bilirubini**

291 bebekle yapılan bir çalışmada, kordon kanındaki bilirubin düzeylerinin, sonraki günlerde ortaya çıkacak sarılığın derecesiyle uyumlu olduğu bulunmuştur. Kordon bilirubin düzeyi 1,16 mg/dL'den düşük ise sarılık riski %2,9 iken, 2,33 mg/dL'den büyük değerlerde risk %85'e çıkmaktadır (74).

#### **2.2.2.3.9. Hemolitik hastalık**

Hemolitik hastalığı olan bebekler, bilirubin ensefalopatisi bakımından hemolizi olmayan bebeklere göre, aynı TSB seviyelerinde daha büyük risk altındadırlar. Bunun nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle Rh hemolitik hastalığı olan bebeklere fototerapi mümkün olduğunca erken başlanmalıdır (75).

#### **2.2.2.3.10. Diğer nedenler**

Polisitemi (kordonun geç klempe edilmesi, materno-fetal transfüzyon ya da ikizler arası transfüzyon sonucu) ve damar dışına kanama da (sefal hematoma, iç organlara kanama gibi) hiperbilirubinemi riskini artırır (1).

#### **2.2.2.4. Çevresel faktörler**

##### **2.2.2.4.1. Deniz seviyesinden yükseklik**

Deniz seviyesinden 3100 metre yüksekte doğarlarda, 1600 metre yüksekte doğarlara göre iki kat fazla hiperbilirubinemi görülmüştür. Neden olarak yüksek rakımda doğan bebeklerde hematokrit düzeylerinin daha yüksek olabileceği düşünülmeye karşın iki grup arasında hematokrit düzeyleri yönünden fark bulunamamıştır (58).



#### **2.2.2.4.2. Fenolik deterjanlar**

Yenidoğan ünitesinde dezenfeksiyonun fenolik deterjanla yapılması sonucu iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi yaşanmıştır (58).

#### **2.2.2.4.3. İlaçlar**

Yenidoğanlarda pankuronyum, sentetik K vitamini preparatlarının ve kloralhidratın verilmesi hiperbilirubinemi riskini artırır (58).

#### **2.2.2.4.4. Serbest radikal oluşumu**

Serbest radikal oluşumunun arttığı dolaşım yetersizliği, sepsis, aspirasyon, asfiksi durumlarında total serum bilirubin düzeylerindeki günlük artışın kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (56).

#### **2.2.2.4.5. Diğer nedenler**

Hiperbilirubinemi görülen bazı bebeklerde ve annelerinde plazma çinko düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur. Çinko eksikliğinin yenidoğanda eritrosit membranında bir bozukluğa ve hemolize yol açtığı, bu sebeple çinko eksikliği olan bebeklerde hiperbilirubineminin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (76).

### **2.2.3. Yenidoğan Sarılığının Etyolojisi**

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinin cinsine göre, indirekt ve direkt hiperbilirubinemi olarak ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubinin karaciğer hücresine alınmasının veya konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda görülür. Direkt hiperbilirubinemi ise her zaman patolojiktir ve yenidoğan döneminde daha nadirdir. Sepsiste, intrauterin enfeksiyonlara bağlı hepatitte (toksoplazmozis, sitomegalovirüs, herpes, sifilis) direkt bilirubin, tek başına ya da indirekt bilirubinle birlikte artar (77). Tablo 2.3'te yenidoğan sarılığının nedenlerinin sınıflandırılması görülmektedir.

**Tablo 2.3.** Neonatal hiperbilirubinemi nedenlerinin sınıflandırılması

| <b>Artmış bilirubin yükü</b>  | <b>Bilirubin atılımında bozulma</b>  |
|---|--|
| <b>Hemolitik nedenler</b><br><i>Coombs testi (+)</i><br>Rh izoimmünizasyonu<br>ABO uyumsuzluğu<br>Minör antijen uyumsuzlukları<br><i>Coombs testi (-)</i><br>Eritrosit membran defektleri<br>(Sferositoz, eliptositoz)<br>Eritrosit enzim eksiklikleri<br>(G6PD eks., PK eks.)<br>İlaç kullanımı (sulfonamid,<br>streptomisin, Vit K)<br>Anormal eritrositler<br>Sepsis<br><br><b>Hemolitik olmayan nedenler:</b><br><i>Ekstravasküler</i><br>Sefalhematom<br>SSS kanaması<br>Yutulmuş kan<br>Ekimoz<br><i>Polisitemi</i><br>Fetal maternal transfüzyon<br>Kordun geç klemplenmesi,<br>İkizden ikize transfüzyon<br><i>Artmış enterohepatik dolaşım</i><br>Kistik fibrozis<br>İleal atrezi<br>Pilor stenozu<br>Hirschsprung hastalığı<br>Anne sütü sarılığı | <b>Bilier tıkanıklık</b><br>Bilier atrezi<br>Koledok kisti<br>Primer sklerozan kolanjit<br>Safra taşı<br>Neoplazi<br>Dubin-Johnson sendromu<br>Rotor sendromu<br><br><b>Enfeksiyon</b><br>Sepsis<br>İdrar yolu enfeksiyonu<br>Sifiliz<br>Toksoplazma enfeksiyonu<br>Tüberküloz<br>Hepatit<br>Rubella<br>Herpes<br><br><b>Metabolik hastalıklar</b><br>Alfa-1 antitripsin eksikliği<br>Kistik fibrozis<br>Galaktozemi<br>Glikojen depo hastalıkları<br>Gaucher hastalığı<br>Niemann-Pick hastalığı<br>Wilson hastalığı<br>Hipotiroidizm<br><br><b>Kromozomal bozukluklar</b><br>Turner sendromu,<br>Trizomi 18-21 |
| <b>Azalmış bilirubin konjugasyonu</b><br>Fizyolojik sarılık<br>Crigler-Najjar sendromu tip 1-2<br>Gilbert sendromu<br>Hipotiroidi<br>Anne sütü sarılığı   | <b>İlaçlar</b><br>Aspirin<br>Asetaminofen<br>Sulfonamid<br>Alkol<br>Rifampin<br>Eritromisin<br>Kortikosteroid<br>Tetrasiklin   |

### 2.2.3.1. Fizyolojik sarılık

Kordon kanında normal şartlarda 1-3 mg/dl seviyelerinde olan indirekt bilirubin düzeyi, günde en fazla 5 mg/dl artarak, 2 ve 3. günde sarılık gözle görülür hale gelir. Ortalama olarak 4. günde en yüksek seviyeye çıkan bilirubin düzeyi (~12

mg/dl), birinci haftanın sonunda 2 mg/dl düzeyine iner. Fizyolojik yenidoğan sarılığı olarak adlandırılan bu geçici durum, preterm doğanlarda biraz daha yavaş artarken, daha uzun süren ve daha yüksek düzeylere (~15 mg/dl) ulaşan sarılık görülür (1). Yenidoğanın fizyolojik sarılığı için kriterler (2).

- 1- Sarılığın ilk 24-36. saatten sonra başlaması,
- 2- Serum total bilirubin seviyesinin artış hızının 5 mg/dL/gün'den az olması,
- 3- Serum total bilirubin seviyesinin term infantlarda 12 mg/dL'yi, prematürelde 15 mg/dL'yi geçmemesi,
- 4- Serum direkt bilirubin seviyesinin <2 mg/dL olması,
- 5- Sarılığın term bebeklerde 1 haftadan az, premature bebeklerde 10-14 günden az sürmesidir.

Fizyolojik ve patolojik sarılık ayırımını her zaman çok kesin sınırlarla yapmak mümkün değildir. Birçok iç ve dış etken fizyolojik düzeyde olan sarılığın patolojik sarılığa dönmesine neden olabilir (26,78).

Fizyolojik sarılık, yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliğinden kaynaklanır (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** Fizyolojik sarılık gelişiminde rol alan faktörler (25,74)

|  |
|--|
| <b>Hepatositlerde artmış bilirubin yükü</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artmış eritrosit hacmi</li><li>• Azalmış eritrosit yarı ömrü</li><li>• Bilirubinin artmış enterohepatik dolaşımı</li></ul>   |
| <b>Bilirubinin kandan karaciğere alınmada bozukluk</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış ligandin</li><li>• Y ve Z proteinlerinin başka anyonlara bağlanması</li><li>• Yetersiz kalori alımı</li><li>• İndirekt bilirubin neonatal albumine daha az bağlanması</li></ul> |
| <b>Bilirubin konjugasyonunda bozukluk</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış üridin difosfoglukuronozil transferaz aktivitesi</li><li>• Artmış üridin difosfoglukoz dehidrogenaz</li></ul>  |
| <b>Bilirubin atılımında bozukluk</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yeni gelişmeye başlayan organizmada organik anyonların kanaliküllere atılımının bozuk olması</li></ul>  |
| <b>Karaciğer dolaşımı</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Göbek kordonunun kesilmesiyle karaciğere gelen oksijen miktarında azalma<br/>Duktus venosus açıksa portal akımın karaciğere uğramadan geçmesi</li></ul>  |

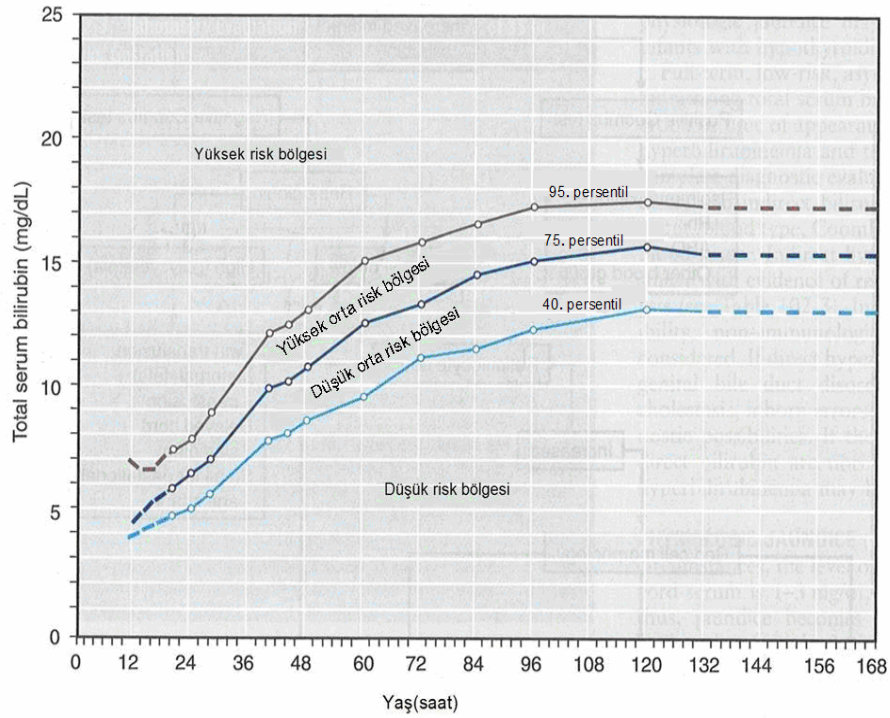
Yapılan araştırmalarda bilinen risk faktörü olmayan yenidoğanların %95'inde TSB düzeyinin 12.9 mg/dl'yi geçmediği gösterilmekle birlikte daha sonraki çalışmalarda değişik toplumlarda 17-18 mg/dl'ye ulaşan bilirubin düzeylerinin normal kabul edilebileceği bildirilmiştir (25).

Term yenidoğanların yaklaşık %50'sinde klinik sarılık mevcuttur. Prematürelde bu oran daha yüksektir (69). Sarılığın devam süresi termlerde 7-14 gün, pretermelerde 2-3 haftadır (77).

Bilirubin ensefalopatisi riskinden ötürü sarılıklı yenidoğanların incelenmesinde ve yenidoğan sarılıklarıyla mücadelede tutarlı bir yaklaşım geliştirilmesi yenidoğan bebeklerle ilgilenen hekimler için oldukça önemli bir konudur. Bu nedenle fizyolojik sayılamayacak sarılıkların önceden belirlenmesi önem arzeder. Fizyolojik sınırların üzerinde hiperbilirubinemi geliştirebilecek riskli bebekleri önceden belirlemek için Amerikan Pediyatri Akademisi iki strateji önermiştir:

1. Sararan bebeklerin bilirubin konsantrasyonunu ölçmek ve postnatal yaş (saat)'a göre bilirubin nomogramında hangi bölgede yer aldığını belirlemek (Şekil 2.4).
2. Ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili klinik risk faktörleri varlığını belirlemek.

Total serum bilirubin düzeyinin yaş (saat)'a göre belirlenen düzeylerin %95'in üzerinde olması halinde ciddi hiperbilirubinemiden bahsedilir (2).



**Şekil 2.4.** Serum bilirubin düzeylerinin zamana göre risk düzeyleri (2)

Bhutani ve arkadaşlarınınca geliştirilen bu yöntemde taburcu olmadan önce bebeklerden ölçülen serum bilirubini nomogramda işaretlenerek risk belirlenmektedir. Bir bebeğin taburculuk sonrası hiperbilirubinemi geliştirme olasılığı taburculuk öncesi bilirubin düzeyi düşük risk bölgesindeyse %0,6, düşük-orta risk bölgesindeyse %3, yüksek-orta risk bölgesindeyse %21 ve yüksek risk bölgesindeyse %54' dür (79).

Ciddi hiperbilirubinemisi olan yenidoğanların %60'ında ailede sarılık hikayesi, 25'ten yüksek anne yaşı, sefal hematoma varlığı, Asya kökenli olma ve anne sütüyle beslenme gibi risk faktörlerinden biri belirlenmiştir. Dolayısıyla risk faktörü bulunmayan bebeklerde, bilirubin düzeyi nadiren 12 mg/dl üzerine çıkar (49). Gestasyon yaşı 35 ve daha büyük olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri Tablo 2.5'te verilmiştir.

**Tablo 2.5.** >35. hafta yenidoğanlarda ciddi indirekt hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri (2).

| <b>Major risk faktörleri</b>  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Taburculuk öncesi TSB/TKB* düzeyinin yüksek riskli zonda olması</li><li>• İlk 24 saatte sarılık görülmesi</li><li>• Kan grubu uygunsuzluğu bulunması</li><li>• Gestasyonel yaşın 35-36 hafta arası olması</li><li>• Fototerapi almış sarılıklı kardeş öyküsü</li><li>• Sefal hematoma ya da belirgin ezik</li><li>• Anne sütüyle beslenme (özellikle yetersiz beslenme sonucu aşırı tartı kaybı olması)</li><li>• Doğu Asya, Akdeniz, Amerikan yerli ırkı</li></ul> |
| <b>Minör risk faktörleri</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Taburculuk öncesi TSB/TKB düzeyinin yüksek orta-risk zonunda bulunması</li><li>• Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması</li><li>• Taburculuk öncesi sarılık gözlenmesi</li><li>• Sarılıklı kardeş öyküsü</li><li>• Diyabetik anne çocuğu ya da makrozomik infant</li><li>• Anne yaşının &gt;25 olması</li><li>• Erkek cinsiyet</li></ul>  |
| <b>Azalmış risk grubu</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• TSB/TKB düzeyinin düşük risk zonunda olması</li><li>• Gestasyonel yaşın &gt;41 hafta olması</li><li>• Formül süt ile beslenme</li><li>• Siyah ırk</li><li>• Hastaneden 72 saatten sonra taburcu olması</li></ul>  |

### 2.2.3.2. Patolojik sarılık

Maisels 1981 yılında patolojik sarılığı; sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması, bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'yi geçmesi, serum direkt bilirubin düzeyinin 1,5-2 mg/dl'nin üstünde olması ve sarılığın term bebeklerde bir, preterm bebeklerde ise iki haftadan daha uzun sürmesi kuralları yer almaktaydı (58). Daha sonra bu tanımlara uyan bütün durumların patolojik sarılık olmayabileceği görüldü. Anne sütü sarılığı nedeniyle term bebeklerde indirekt bilirubin düzeyinin ve sarılık süresinin bu sınırları aşması bunun en güzel örneği olmuş ve daha sonraki yıllarda anne sütü ile beslenenlerde patolojik serum bilirubin düzeyi 15 mg/dl'ye yükseltilmiştir. Ancak anne sütü ile beslenen pek çok sağlıklı bebekte bu sınır da aşıldığından günümüzde term bebeklerde serum bilirubin konsantrasyonlarının 17 mg/dl'den daha yüksek olduğu durumlarda fizyolojik olmadığını düşünülmesi ve sarılık süresinin iki haftadan daha uzun sürdüğü durumlarda uzamış olarak kabul edilmesi giderek kabul görmüştür (80,81). Hiperbilirubinemi yanısıra ailede hemolitik hastalık hikayesi, hepatomegali, splenomegali, fototerapi başarısızlığı, kusma, letarji, zayıf emme, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, tiz sesli ağlama, anormal vital bulgu, akolik gaita,

idrarda bilirubin ya da kernikterus bulguları varsa yine patolojik bir sarılık düşünülmelidir (1).

Yenidoğan bebeklerdeki patolojik sarılıkların çoğunluğundan bilirubin metabolizması basamaklarında normal fizyolojinin dışında gelişen artmış bilirubin üretimi, hepatik alım eksikliği, yetersiz bilirubin konjugasyonu ve artmış bilirubin enterohepatik dolaşımı gibi patolojik süreçler sorumludur (82).

### **2.2.3.2.1. Rh uygunsuzluğu**

Her iki ebeveynden genetik olarak geçen Rh antijenik determinantları C,c,D,d,E,e gibi kan grubu antijenlerinin üretimini ve Rh tipini belirler. Her antijen uygun şartlar altında, spesifik bir antikor cevabına yol açarken, antikor yanıtı %90 oranında D antijenine bağlı oluşur. Eritrosit üzerinde D antijeni varsa (homozigot D/D ya da heterozigot D/d), Rh (+) olarak kabul edilir ve bu antijen fetal eritrosit membranda 11. haftadan itibaren belirmeye başlar (1). Rh sistemi genlerinin 1. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunduğu bilinmektedir (83). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle, amniyosentezle veya koryon villusta Rh geninin olup olmadığının birinci trimesterde bile saptanması mümkün olabilmektedir (84).

Fetus ve yenidoğanın Rh hemolitik hastalığı, plasentadan geçen maternal özgül IgG Rh otoantikörlerinin eritrositlere bağlanarak progresif fetal hemoliz ile sonuçlandığı klinik tablodur (85).

Rh negatif anne Rh pozitif eritrositlerle karşılaştığında, anne anti-D antikörleri oluşturur ve bu antikörler plasentayı geçerek fetal eritrositlerin yıkımına yol açar. Rh uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalıklar asemptomatik hafif anemiden hidrops fötalise hatta intrauterin ölüme kadar değişen spektrumda bulgu verir (86).

Fetal hücreler gebeliğin herhangi bir döneminde anne dolaşımına geçebilir. Ancak en fazla geçiş doğum sırasında ya da amniyosentez sırasında travma ile olur. Annenin primer immünizasyonu için 0.5-1 ml kan yeterlidir. İlk yanıt zayıf olup, esas olarak plasentayı geçemeyen IgM antikörleri ile olmaktadır. İkinci kez Rh pozitif eritrositlere maruz kalınması durumunda ise plasentayı geçen IgG antikörleri ile yanıt oluşmakta ve fetal anemi, hidrops fetalis ve tedavi edilmemesi durumunda intrauterin fetal ölüm ile sonuçlanmaktadır (87,88).

İzoimmünizasyon esas olarak ikinci veya daha sonraki Rh-pozitif gebeliklerde oluşmaktadır. Eğer anne ve fetus arasında ABO uygunsuzluğu da varsa anne dolaşımına geçen Rh(+) fetal hücreler, annenin doğal anti-A veya anti-B antikorları tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Bu nedenle Rh uygunsuzluğu ile birlikte ABO uygunsuzluğu da varsa Rh sensitizasyonu daha az görülür (34).

Fetusa geçen IgG anti D antikorların Rh(+) eritrositlere bağlanması sonucu direkt Coombs testi pozitifleşir ve bu antikorların miktarlarına göre fetus eritrositlerinde değişik derecelerde hemoliz olur. Sensitize annenin daha sonraki gebeliklerinde hemolitik hastalığın ağırlığı giderek artar. Uygun antijenik karşılaşmaya karşın, Rh(-) annelerin antikor oluşturma kapasitesi değişkendir. Yapılan çalışmalarda anti D varlığı tespit edilen Rh(-) annelerin izoimmünizasyon oranları %10'dan az tespit edilmiştir (1).

Hemolitik hastalığın derecesi maternal antikor düzeyine, antikorların eritrosit membranına afinitesine, fetusun yıkılan eritrositleri kompanse etme yeteneğine bağlıdır. Anti D antikor etkisiyle eritrositlerin yıkılması fetal anemiye, bu da daha fazla eritrosit yapımına yol açar. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiği zaman başta karaciğer ve dalak olmak üzere ekstramedüller hematopoez başlar. Ekstramedüller eritropoezde eritrosit matürasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar ve hastalık eritroblastozis fetalis adını alır.

Hidrops fetalis gelişen bebeklerde anemi ile birlikte asit, yaygın ödem, plevral ve perikardiyal efüzyonlar bulunabilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için doğumda bu bebeklerin bilirubin düzeyleri 5 mg/dl altındadır. Ancak ilk yarım saat içinde bilirubin hızla yükselir. Coombs testi pozitifdir. Retikülosit sayısı artmıştır. Ağır eritroblastozis fetaliste nonkonjuge bilirubinle birlikte konjuge bilirubin de artmış olarak bulunabilir. Bunun sebebi, hem konjestif kalp yetmezliğine bağlı olarak gelişen karaciğer konjesyonu, hem de ekstramedüller hematopoezin sinuzoidlere yaptığı bası sonucu karaciğerin atılım fonksiyonunun azalmasıdır (7).

Prenatal dönemde immünize olmamış ve eşi Rh(+) olan tüm Rh(-) annelere 28. gestasyon haftasında indirekt Coombs testi yapılır; test negatifse anneye 300 µg anti D immünglobulin yapılır. Standart doz olarak uygulanan 300 µg IgG 30 ml'ye kadar fetal kanda korumayı sağlayacak dozdur. Bu doz miadında olan doğumların



%99'unda profilaksi sağlamaya yeterlidir. Anti D IgG'nin doğumdan sonraki 72 saat içinde uygulanması ise ampirik bir uygulama olup, 13 güne kadar olan uygulamalarda kısmen de olsa koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (89). İndirekt Coombs testi pozitifse, fetus eritroblastozis fetalis açısından değerlendirilir. Bu amaçla annede anti D titresi ölçülür. Annede yüksek IgG anti D titreleri sensitizasyonu gösterir, ancak fetal hemoliz derecesi için her zaman doğru bilgi vermez. Amniyon sıvısında bilirubinin spektrofotometrik ölçümü ile hemolizin derecesi daha iyi belirlenebilir. Uygulanan seri ultrasonografilerde, hidropsun erken belirtileri (assit, ödem) saptanabilir. İmmunize anne, gebeliği süresince 2-3 haftada bir indirekt coombs testi ile izlenir (1).

Antenatal ve postnatal anti-D immünoglobulin uygulaması ile Rh hemolitik hastalığı insidansı azalmaktadır. Günümüzde her 1000 canlı doğumda 1-6 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Alloimmünizasyon bir kez oluştuktan sonra fetus anemi açısından risk altında kalmaktadır. Fetal anemi non-invaziv olarak orta serebral arter ölçümü ile monitorize edilmekte ve gerektiğinde intrauterin transfüzyon (İUT) uygulanabilmektedir. Dikkatli bir monitorizasyon ve uygun zamanlarda gerçekleştirilen transfüzyonlar ile gebelik 37-38. haftaya kadar getirilmeye çalışılmaktadır. İUT uygulamaları ile anemisi olan fetusların sağ kalım oranları belirgin olarak artmıştır (88).

Ağır hemolitik hastalığı olan bebeğin doğumunda kordonu mümkün olduğunca çabuk klampe edilmeli, derhal resüsitasyona başlanmalıdır. Ciddi anemi varsa hemen 0 Rh(-) eritrosit süspansiyonu ile parsiyel kan değişimi yapılarak hemoglobin düzeyi yükseltilmelidir. Kordon hemoglobini 12 gr/dl altında, kordon bilirubini 5 mg/dl üzerinde olan vakalarda acil kan değişimi yapılmalıdır. Daha az etkilenmiş bebeklerde bilirubin yükseliş hızı izlenmeli ve kan değişimine buna göre karar verilmelidir (34).

Rh uyuşmazlığındaki en önemli iki sorun, anemi ve sarılıktır. Direkt coombs testi pozitif, kord kanı bilirubini 5 mg/dL veya üzerinde, hemoglobini 10 g/dL veya altında olan bebeklere acil kan değişimi uygulanmalıdır. Bunun dışındaki değerler, fototerapi ve fenobarbital tedavisi ile yakından izlenmelidir. Rh uyuşmazlığında sarılık, anemi ve kernikterus dışında hipoglisemi, akciğerlerde kanama, koagülasyon bozuklukları, uzamış sarılık görülebilmektedir (1).

### 2.2.3.2.2. ABO uygunsuzluğu

Grup A veya grup B eritrositleri olan yenidoğanlarda anneden fetal dolaşıma geçen anti-A veya anti-B antikorlarına bağlı olarak ilk 24 saat içinde hemoliz ve hiperbilirubinemi görülmesi ABO uygunsuzluğudur. Tüm gebeliklerin %15-20'sinde ABO uygunsuzluğu varken, ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik hastalık insidansı yalnızca %3, kan değişimi gerektirecek kadar ciddi hemolitik hastalık oranı ise %0.1'dir (90).

Anti A ve anti B antikorları Ig A, Ig M ve Ig G yapısındadır. A ve B kan grubunda olanlarda bulunan anti A ve anti B antikorlar çoğunlukla Ig M yapısında olduklarından plasentayı geçmezler; O kan grubunda olanlarda ise çoğunlukla Ig G yapısındadır. Bu nedenle, ABO hemolitik hastalıkta genellikle anne O, fetus A veya B grubundadır (91). O grubu annelerde doğal IgG anti A ve anti B antikorlarının varlığı ilk gebelikte ve önceden sensitizasyon olmadan da ABO hemolitik hastalığı oluşmasını sağlar. Gebeliklerin yaklaşık %15'inde anne O grubu, bebek A veya B grubundadır (1).

ABO uyuşmazlığında bilirubinin yükselme hızı Rh uyuşmazlığına göre yavaştır. Nadiren ağır hemoliz, sarılık ve kernikterusa yol açar. ABO uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalığın, Rh uyuşmazlığına kıyasla daha hafif geçmesinin başlıca nedenleri şunlardır (7):

1. Annede oluşan ABO antikorlarının çoğu IgM cinsinden olduğu için plasentadan geçmez. Ancak O grubu annelerde, A ve B gruplarına karşı gelişen antikorların bir kısmı IgG cinsinden olduğu için plasentadan geçer.
2. Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özellikleri zayıftır.
3. Annede oluşan antikor plasentadaki A ve B antijenleri tarafından tutulduğu için fetal dolaşıma girmez.
4. Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenleri diğer doku hücreleri üzerinde, ayrıca dolaşımda serbest olarak da bulunduğu için fetusa geçen antikorlar eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulur.

Sarılık ilk 24 saatte başlar, nadiren şiddetli olur, anemi genellikle hafiftir, çoğunlukla fototerapi ile kontrol altında tutulabilir. Bazı vakalarda sarılık kısa sürede kernikterusa neden olabilecek derecede ağır olabilir. Hidrops fetalis oldukça nadirdir. Hastalarda hafif anemi (10–12 g/dL), retikülositoz (%10-15), polikromazi vardır ve

direkt coombs testi zayıf pozitiftir. Etkilenen bebeklerin %10–20'sinde serum bilirubin düzeyi 20 mg/dL'ye yükselebilir (1).

ABO hemolitik hastalığında spesifik tanı koydurucu bir test yoktur. Laboratuvarında hemoglobin genellikle normal veya normale yakın bulunur. Sarılığın ilk 24-36 saat içinde ortaya çıkması, anne serumunda yüksek titrede Ig G yapısında anti A/B antikor varlığının gösterilmesi, periferik yaymada sferositlerin, polikromazinin ve çekirdekli eritrositlerin görülmesi tanıda önemlidir. Vakaların ancak %33'ünde Coombs testi pozitifliği saptanabilir. Klinik olarak belirgin hemolitik hastalık bulguları göstermeyen bebeklerde, ABO uyuşmazlığı olmayan bebeklere göre hiperbilirubinemi insidansı, maksimum bilirubin düzeyi ve retikülosit sayısı daha yüksek, hemoglobin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu bebeklerde takipte uzamış anemi saptanmıştır. Bu durum ABO uyuşmazlıklarında belirgin hemolitik hastalık bulguları görülme de eritrosit yıkımının olduğunu göstermektedir (91).

#### **2.2.3.2.3. Alt grup uyuşmazlıkları**

ABO ve Rh'ın dışında 100'den fazla eritrosit antijeni bilinmektedir fakat sadece az bir kısmı yenidoğanda hemolitik anemi ve ciddi sarılığa yol açar. Bunlar içinde en sık rastlanılan Kell, Duffy ve Kidd sistemleridir (92).

Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının yaklaşık %3'ünden sorumlu olan Duffy, Kidd ve MNS antijenleri Rh sisteminin daha az antijenik komponentleridir. Patofizyoloji Rh ve ABO uygunsuzlukları ile eşitir. Hastalığın spektrumu subklinik hemolizden, aktif hemoliz ve kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemiye kadar değişir. ABO ve Rh sistemi hariç tutulursa, anti K en sık meydana gelen antikordur. K(-) kişilerde anti K oluşumu sıklıkla K(+) kan uygulamasından sonra meydana gelmektedir. On üç bin gebede yapılan bir çalışmada, anti K'ya bağlı hemolitik hastalık sıklığı 1/1000 olarak bulunmuştur (93). Nadir de olsa anti Kell hemolitik hastalığa bağlı hidrops fetalis olguları bildirilmiştir (77).

Yenidoğanın hemolitik hastalığı içerisinde Rh uygunsuzluğuna bağlı izoimmünizasyonunun, RhoGAM kullanımıyla azalması sonucunda, minör kan grubu uygunsuzlukları giderek ön plana çıkmaya başlamıştır (48).

#### 2.2.3.2.4. Eritrosit enzim defektleri

Eritrositlerde enerji üretimi esas olarak aerob ve anaerob glikolize bağlı olup oksidatif fosforilasyon kullanılmaz. Bu nedenle, glikoliz sürecinde meydana gelen aksamalar eritrosit fonksiyonlarını ve ömrünü etkiler. En sık görülen enzim eksiklikleri glikoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD), pürivat kinaz ve glikoz fosfat izomeraz eksikliğidir (7,26).

**a) Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği:** Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği en yaygın enzim eksikliğidir ve dünyada 400 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Bu enzim eksikliği insidansı Akdeniz ülkelerinde, Afrika'da ve Çin'de daha yüksek olmakla birlikte bütün ırklarda ve etnik gruplarda tanımlanmıştır (94,95). Ülkemizde Çukurova bölgesinde G6PD görülme oranı %5,8 - %8,5 arasında değişmekle birlikte, Haberal ve arkadaşlarının İzmir bölgesinde yaptıkları bir çalışmada bu oran %0,5 olarak bulunmuştur (96,97). Türkiye genelinde ise %1 oranında G6PD eksikliği olduğu bildirilmiştir (98). Kernikterus gelişen yenidoğan bebeklerin %31,5'inde hiperbilirubineminin nedeninin Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği olduğu bildirilmiştir (58).

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayan enzimidir. Pentoz fosfat yolunun temel görevi organizmaya nikotin adenin dinukleotid fosfat (NADPH) ve riboz fosfatları sağlamaktır. Redükte glutatyon, eritrositler oksidatif etkenler ile karşılaştığı zaman glutatyon peroksidaz enzimi aracılığı ile okside glutatyon haline geçerek hücreyi oksidatif etkenlerden korur. Okside glutatyonun redükte hale gelmesi için gerekli olan NADPH pentoz fosfat yolundan sağlanır (99,100). Yetmezlik sonucunda oluşan oksidatif stres, eritrosit membran lipidlerini peroksidasyona uğratmak ve hemoglobini okside etmek suretiyle hemolize neden olur.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği X'e bağlı resesif geçiş gösterir. Buna bağlı olarak ciddi eksiklik erkeklerde kızlardan çok daha fazla görülür. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin tam eksikliği yaşam ile bağdaşmaz. Günümüzde fizikokimyasal özelliklerine ve kinetik değişikliklerine göre 400'den fazla sıra dışı tipi saptanmıştır (101).

Diğer yaş gruplarına göre yenidoğan döneminde G6PD eksikliğinin klinik bulguları daha ciddi bir şekilde ortaya çıkabilir ve yenidoğanlarda anemiden çok hiperbilirubinemi dikkat çekicidir. Gebeliğin sonuna doğru eritrosit kitlesindeki hızlı

artış nedeniyle, dolaşımda genç eritrositler sayısal olarak oldukça fazladır. Bu nedenle kordon kanında G6PD aktivitesi yüksek olarak bulunabilir. Bu, G6PD eksikliği tanısını dışlamaz (102). Ancak yenidoğanda dolaşımdaki eritrositlerin %10'u yaşlı eritrositlerdir; bu da erişkine göre yüksek bir orandır (eriskinde %1). Buradan da daha çok yaşlı eritrositlerin parçalandığı sonucu çıkmakta; bu fizyolojik yıkım sonucu bilirubin üretimi artmakta ve yenidoğan döneminde fizyolojik olarak karaciğerde konjugasyon yetersiz olduğu için, bu bebeklerde sarılık ön plana çıkan bir bulgu olmaktadır (103).

Klasik olarak oksidatif etkenle karşılaştıktan 24-48 saat sonra hemoliz bulguları ortaya çıkar. Annenin bu etkenlerle karşılaştığı durumlarda, transplental ya da doğumdan hemen sonra anne sütü ile geçiş olabileceğinden hemoliz erken dönemde de başlayabilir. Preterm infantlarda hemoliz spontan olarak da tetiklenebilir. Bazı antibakteriyeller, antimalaryal ilaçlar, naftalin inhalasyonu, göbek sterilizasyonunda kullanılan antiseptik maddeler ve K vitamini analogları hemolizi başlatan başlıca etkenlerdir. Bu maddelerle karşılaşan yenidoğanda hemoliz bulguları ve anemi hemen görülmez, ancak birinci haftadan sonra hemoliz belirginleşir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperbilirubinemi, G6PD eksikliği olan yenidoğanlarda 2-4 kat daha fazla görülmektedir. G6PD eksikliğine bağlı meydana gelmiş kernikterus vakaları bildirilmiştir (104,105,106). G6PD eksikliğinin yaygın olduğu toplumlarda kordon kanında araştırma yapılarak etkilenmiş bebekler erken dönemde tespit edilerek sarılığa bağlı meydana gelecek nörotoksisiteden korunabilir (48).

**b) Pirüvat Kinaz Eksikliği:** Tüm etnik gruplarda görülebilen pirüvat kinaz eksikliği, otozomal resesif geçişli, G6PD eksikliğine göre daha seyrek görülen bir enzim eksikliğidir. G6PD eksikliğinin aksine sarılık, anemi ve retikülositoz bulguları başlangıçtan beri vardır. Sarılık kan değişimi gerektirecek kadar yüksek düzeylerde olabilir. Enzim eksikliği sadece niteliksel değildir, bazen de yapı bozukluğu ya da stabilizasyon yetersizliği şeklinde ortaya çıkar ve hemolize neden olabilir. Pirüvat kinaz enzim eksikliği, uzamış sarılıklı ve sferositozu olmayan, coombs testi negatif hemolitik anemili bebeklerde düşünülmesi gereken bir durumdur (26).

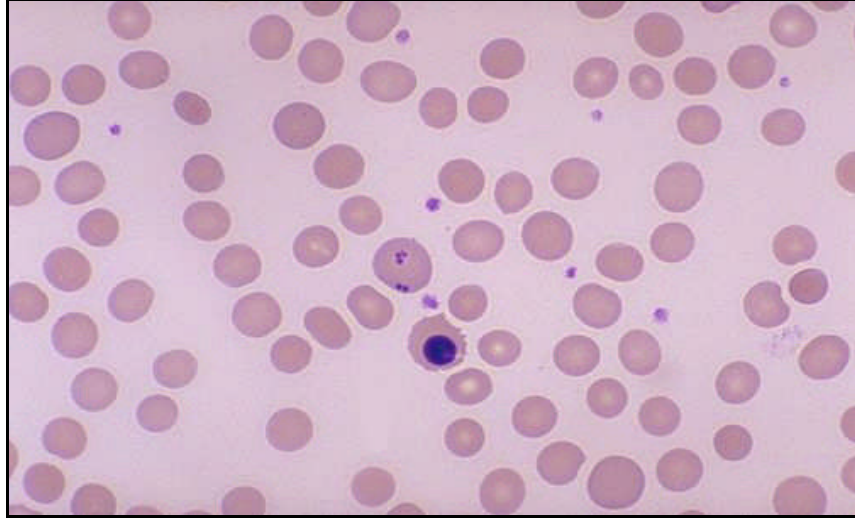
### 2.2.3.2.5. Eritrosit membranının kalıtsal defektleri

Hücre membranlarındaki lipid tabaka, integral proteinler aracılığıyla biyolojik fonksiyonların yapılmasından sorumludur. Bu aynı zamanda hücre iskeleti proteinlerinin yapışması için bir bölgedir. Böylece asıl membran fonksiyonu olan şekil ve stabilite sağlanmış olur. Membran hücre iskeleti bölümündeki bazı anormallikler eritrositlerdeki morfolojik defektler ile sonuçlanabilir. Anormal şekilli eritrositler dolaşımdan RES tarafından çekildiğinden bu defektlerin birçoğu bir derece hemolitik anemiye neden olabilir.

Eritrosit membran bozuklukları içinde yenidoğan döneminde hemolize neden olanlar başlıca; herediter sferositoz, eliptositoz, stomasitoz ve infantil piknositozdur. Yenidoğan döneminde tanı koymak zordur, çünkü bu dönemde eritrosit şekil ve boyutları oldukça farklılık gösterebilir.

Herediter sferositozların %75'i otozomal dominant kalıtım gösterdiği için ailede anemi, sarılık, safra kesesi taşı varlığı, splenektomi öykülerinin pozitifliği tanıyı destekler. Ağır anemi ve hidrops fetalis, herediter sferositoz ile band 3 ve spektrin proteinine ait defektif genler birlikteliğinde karşımıza çıkabilir (58).

Kalıtsal sferositoz ozmotik stres altında frajil hale gelen sferositik eritrositlerle karakterizedir. Eritrosit zarının iskeletini oluşturan *spektrin* ve *ankrin* isimli proteinler arasındaki ilişkide bozukluk sonucunda eritrositten zar parçacıkları ayrılmakta, eritrosit yüzeyi/eritrosit hacmi oranı küçülmekte, eritrosit küre şeklini almaktadır. Otozomal dominant geçer, fakat olguların %10- 25'inde anne veya babasında sferositoz bulunmaz. Sferositozlu bebeklerin yaklaşık %50'sinde sarılık gelişir ve genellikle fizyolojik sarılık olarak değerlendirilir. Ancak, yenidoğan döneminde anemi ve kan değişimi gerektirecek derecede hiperbilirubinemi de olabilir. Aile hikayesinin olması tanıyı desteklemesi açısından önemlidir. Kesin tanı, periferik kan yaymasında sferositik eritrositlerin (Şekil 2.5) görülmesi ve inkübasyonlu osmotik frajilite testleri ile konur. ABO hemolitik hastalığında da mikrosferositler görülebileceği için Direkt Coombs testi ile immünizasyondan ayırt edilmelidir (54).



**Şekil 2.5.** Herediter sferositozun periferik yayma görüntüsü (107).

Kalıtsal eliptositoz ve stomasitoz, yenidoğan bebekte seyrek görülen hemoliz sebeplerindedir. Osmotik frajilitenin artması sonucunda hemoliz olur ve hiperbilirubinemi meydana gelir. Geçici bir eritrosit membran anomalisi olan infantil piknositozda ise kan değişimi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi olabilir. Ancak infantil piknositoz geçici bir hastalıktır ve birkaç ay içinde kendiliğinden kaybolur (54).

#### **2.2.3.2.6. Crigler Najjar Tip 1**

İlk olarak 1952’de tanımlanan, klinik olarak ciddi seyirli, kronik fakat hemolitik olmayan bir indirekt hiperbilirubinemi sendromudur. Otozomal resesif geçiş göstermesine karşın, genetik heterojenite sık görülür. Üridin difosfat glukuronil transferaz aktivitesinin tam eksikliği sonucu, yaşamın ilk üç gününde kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri görülür. UGT1A1 geni üzerindeki beş eksonundan herhangi birinde bir veya daha fazla mutasyon ile veya genin kodonlamayan veya intron bölgelerindeki mutasyonlar ile ortaya çıkar. Tanı karaciğer biyopsisinde histoloji normal iken enzimin gösterilemeyişi ile konur. Yaşamın ilk 2-3 gününde ağır hiperbilirubinemiye neden olur ve genellikle etkilenen bebeklerde kan değişimine ihtiyaç vardır. Bu sebeple, bu hastalıkta bilirubin ensefalopatisi ve nörogelişimsel gerilik önemli bir risktir. Fenobarbital etkisizdir veya çok az etki gösterir. Genç erişkin dönemde tüm tip 1 hastalarda kernikterus gelişir. Ortotopik karaciğer transplantasyonu bazı vakalarda başarılı olurken, gelecekte kesin tedavi gen terapisi ve enzimin genetik olarak üretilip yerine konması olarak gözükmektedir (1,108).

#### **2.2.3.2.7. Crigler Najjar Tip 2**

Tip 1'in aksine UDPGT aktivitesi kısmen var olduğu için, daha hafif derecede hiperbilirubinemi görülür. UDPGT1A geninde oluşan rastgele bir mutasyon sonucu olduğu düşünülmektedir. İndirekt hiperbilirubinemi genelde yaşamın ilk 3 gününde olur ve bilirubin düzeyleri 1.5-22 mg/dl arasında değişebilir. Hiperbilirubinemi bazen tip 1 ile karışacak düzeyde yüksek olabilir. Oral fenobarbitale 7-10 gün içinde cevap alınmasıyla tip 1'den ayırt edilebilir (1,108).

#### **2.2.3.2.8. Gilbert sendromu**

Hafif düzeyde, kronik veya rekürren indirekt hiperbilirubinemi ile karakterize nonhemolitik bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %2-6 arasındadır. Üridin difosfat glukuronil transferaz aktivitesinin %50 azalması ve karaciğere bilirubin alımında bozukluk ile karakterizedir. Otozomal dominant veya resesif olarak kalıtım gösterir. Tipik olarak klinik bulguları puberteden sonra ortaya çıkar ve açlık veya araya giren hastalıklarla bulgular belirir. UGT1A1 promotor bölgesindeki mutasyonun neden olduğu gösterilmiştir (58). Elektron mikroskopisinde not edilen minör değişiklikler dışında karaciğer histolojisi ve fonksiyonları normaldir. Özel bir tanı testi olmamasına rağmen safra asidi koliglisilin düzeyleri düşük, buna karşılık kenodeoksikolik asit düzeylerinin normal oluşu tanıyı destekler. Gilbert sendromlu çocukların yenidoğan döneminde daha ağır hiperbilirubinemi geçirip geçirmeyecekleri hakkında kesin bir bilgi yoktur (1,7,43,109).

#### **2.2.3.2.9. Lucey Driscoll sendromu**

Geçici ailevi neonatal hiperbilirubinemi olarak da adlandırılan bu sendromda, hayatın 2-3. gününde başlayan sarılık 2-3 hafta kadar devam edebilir. Nedeni tam bilinmemekle birlikte, annede glukuronil transferazı inhibe eden bir faktör bulunduğu üzerinde durulmaktadır. Bu faktör doğumdan sonra yavaş yavaş azalmaya başlar ve 14. günden sonra kaybolur (7,77).

#### **2.2.3.2.10. Metabolik bozukluklar**

Galaktozemi yenidoğan döneminde sarılık görülen hastalıklardan biridir. Genellikle klinik tabloya kusma, tartı alamama, hepatomegali gibi bulgular eşlik eder. Yaşamın ikinci haftasından itibaren konjuge bilirubin yükselir. Tirozinemi ve hipermetiyoninemi gibi daha nadir hastalıklarda ise sarılık karaciğer hasarına bağlı



olduğundan, başlangıçtaki indirekt bilirubin yüksekliğini takiben direkt bilirubin yükselir (34).

#### **2.2.3.2.11. Hipotiroidizm**

Uzamış sarılığın önemli sebeplerindendir. Tarama programlarıyla erken dönemde yakalanmaya başlanmıştır. Konjenital hipotiroidi olan bebeklerin %10'unda görülebilen sarılık hipotiroididen şüphelenmek için ilk bulgu olabilir. Bu hastalarda UDPGT aktivitesinde düşüklük, bilirubinün karaciğere alınımının bozulması ve ligandin konsantrasyonlarındaki düşüklük sebep olarak öne sürülmektedir (1,43). Tiroid hormonu tedavisi ile sarılık hızla düzelir. Benzer şekilde hipopituitarizmlili çocuklardaki sarılık da hipotiroidizme sekonderdir (1).

#### **2.2.3.2.12. Enfeksiyonlar**

Bakteriyel sepsiste endotoksinler aracılığıyla olan hemolize ve bilirubin metabolizmasının bozulmasına bağlı indirekt hiperbilirubinemi görülebilir. Sağlıklı bir yenidoğanda sadece indirekt hiperbilirubinemi olması enfeksiyonu düşündürmez ancak direkt ve indirekt hiperbilirubineminin birlikte görüldüğü durumlarda, başta konjenital sifiliz, toksoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simpleks ve koksaki virus enfeksiyonları olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar akla gelmelidir (110). Yapılan bazı çalışmalarda açıklanamayan sarılığın yenidoğanlarda bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olabildiği bildirilse de (111), Amerikan Pediatri Akademisi bu enfeksiyonların araştırılmasını önermemektedir (2).

İndirekt hiperbilirubinemiye sebep olan ve sık karşılaşılan enfeksiyonlardan biri de idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Sarılık ile geçirilmiş idrar yolu enfeksiyonu son 20 yıldır tanımlanmakta olup birçok çalışmada %7-35' lere kadar değişen oranlarda sıklık bildirilmiştir (112).

#### **2.2.3.2.13. Hemoglobinopatiler**

Yenidoğanda predominant Hb ( $\alpha_2\lambda_2$ ) zincirleri taşıyan HbF olduğundan, beta zincir defektleri yenidoğanda görülmez. Ancak alfa zincir hastalıkları yenidoğan döneminde bulgu verir. Homozigot alfa talasemi erken yenidoğan döneminde anemi, hemoliz, hidrops fetalis, ölü doğum veya doğumdan kısa bir süre sonra ölüme neden olabilir (58). Alfa talasemi grubundaki hastalıklar, hemoglobin alfa zincir

sentezindeki anormallikleri temsil eder. Bu zincirdeki sentez iki çift alfa geni tarafından belirlenir. Dört genden bir veya bir kaçının eksik olduğu durumlar alfa talasemi hastalıkları ile sonuçlanır. Eğer dört gen yok ise hasta alfa zinciri oluşturamayabilir ve böylece HbA ya da HbF oluşturamaz. Bebek genelde ölü doğar ya da doğumdan birkaç saat sonra ölümlü sonuçlanan ciddi hidrops ile doğar (113, 114). Orak hücreli anemi, hemoglobin F'in HbS üzerinde polimerizasyon ve oraklaşmada inhibitör etkisi olduğundan yenidoğanda klinik bulgu vermez (58).

#### **2.2.3.2.14. Bilirubin enterohepatik dolaşımının artması**

Pilor stenozu ya da ileus gibi bağırsak obstruksiyonu olan durumlarda mekonyumun bağırsaktan geçiş zamanı uzar. Yaşamın ilk günlerinde intestinal bilirubini ürobilinojene çevirecek bakteriyel flora henüz oluşmamış olduğu için, bebekte beta-glukuronidaz aktivitesi artmış olarak karşımıza çıkar. Tüm bu sebepler enterohepatik dolaşımın artmasına ve bilirubin yüküne neden olur (58).

#### **2.2.3.2.15. Polisitemi**

Bir gram hemoglobinin yıkımı sonucunda 35 mg bilirubin açığa çıkar. Bu nedenle yüksek hemotokrit düzeyleri yenidoğan sarılığı için bir risk faktörüdür. Artmış eritrosit hacmi karaciğere artmış bilirubin yüküne neden olur. İkizden ikize kanamalar, anneden fetusa kanamalar, umbilikal kordonun geç klemplenmesi gibi durumlarda bebeğe gelen eritrosit volümü artacağından bilirubin yükü artar (58).

#### **2.2.3.2.16. Kanın damar dışına sızması**

Hemorajik bir olaydan sonra damar dışına toplanan kan, eritrositlerin yıkımıyla aşırı bilirubin oluşumuna neden olarak hiperbilirubinemiye yol açar. Sefal hematoma, subdural hemoraji, adrenal hemoraji ve diğer hematoma bu yolla yaşamın ilk 48-72 saati içinde bilirubin yapımının artmasına sebep olur (26).

#### **2.2.4. Yenidoğan Sarılığında Tanı**

Sarılık, yenidoğanlarda çok sık görülür ve hangi bebeklerin kalıcı hasar açısından riskli olduğunu belirlemek ve hangi bebeklerin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşır.

Sarılığın tanısında ilk bulgu vücut renginin sararmasıdır. Deriye parmakla bastırılınca ortaya çıkan renk daha iyi bilgi verir. Muayene gün ışığında veya beyaz ışık altında yapılmalıdır. Sarılık ilk olarak yüzde ortaya çıkar ve baştan ayağa doğru (sefalokaudal) yayılım gösterir. Kramer sarılığın sefalokaudal yayılımı ve serum bilirubin düzeyleri arasında ilişki olduğunu yayınlamıştır (115).Kramer tarafından oluşturulan risk bölgeleri şekil 2.6.'da görülmektedir.

| Vücut bölgesi | Bilirubin düzeyi (mg/dl) |
|---------------|--------------------------|
| 1             | 4-8                      |
| 2             | 5-12                     |
| 3             | 8-16                     |
| 4             | 11-18                    |
| 5             | >15                      |

Şekil 2.6. Kramer cilt zonları ve tahmini bilirubin düzeyleri (115)

Hiperbilirubineminin yönetilmesinde, gerekli bilgilerin toplanması, ayrıntılı fizik muayene, düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi risk faktörlerinin belirlenmesi, laboratuvar incelemeleri, 48 saatten önce taburcu edilenlerin 1-3 gün içinde tekrar çağırıp serum total bilirubine bakılması, hiperbilirubineminin ayırıcı tanısının yapılması ve tedavi şekline karar verilmesi şeklinde bir disiplin izlenmelidir (2,12,116,117,118).

Yenidoğan sarılığı ile gelen bir olguyu değerlendirirken tanıda ilk ve en önemli adım sağlıklı bir öykü almaktır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka araştırılmalıdır. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar, bebeğin tartısı, doğum tartısına göre tartı kaybı, yeterli beslenip beslenmediği, idrar ve dışkılama sayısı özellikle sorgulanmalıdır. Muayene ışıklı ortamda yapılmalı, sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılmalıdır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir (119).

Öyküde özellikle sarılığın kaçınıcı gün başladığı ve nasıl geliştiği sorgulanmalıdır. Doğumda veya ilk 24 saat içinde görülen sarılıklarda; hemoliz, gizli kanamalar ve sepsis ya da konjenital enfeksiyonlar düşünülmelidir. Serum bilirubin seviyesinin 0,5 mg/dL/saatten hızlı artması, solukluk, anemi, retikulositoz,

hepatosplenomegali ve pozitif aile hikayesi olması hemoliz bulgularıdır. 2-10. günlerde görülen sarılıklar genellikle fizyolojik sarılıklardır. Crigler–Najjar sendromuna bağlı sarılıklar da bugünlerde başlayabilir. Erken anne sütü sarılığı da 2–3. günlerde başlar. Üçüncü günden sonraki sarılıklarda bakteriyel sepsis, üriner sistem enfeksiyonu ön plandadır. Polisitemi erken sarılığa neden olur. Birinci haftadan sonra gelişen sarılıklarda; geç anne sütü sarılığı, septisemi, konjenital safra kanalı atrezisi, galaktozemi, hipotiroidi, kistik fibrozis, konjenital hemolitik anemi (eritrosit membran ve enzim defektleri) olabilir.

Ciltte gözlenen sarılığın meme başı seviyesinin altında olması durumunda fizik bulgular ve bilirubin düzeyi arasındaki ilişkinin güvenilirliğinin azaldığı bildirilmiştir. Meme başı seviyesinin üzerinde ise TSB düzeyinin 12 mg/dl altında olduğu söylenebilir (120,121,122).

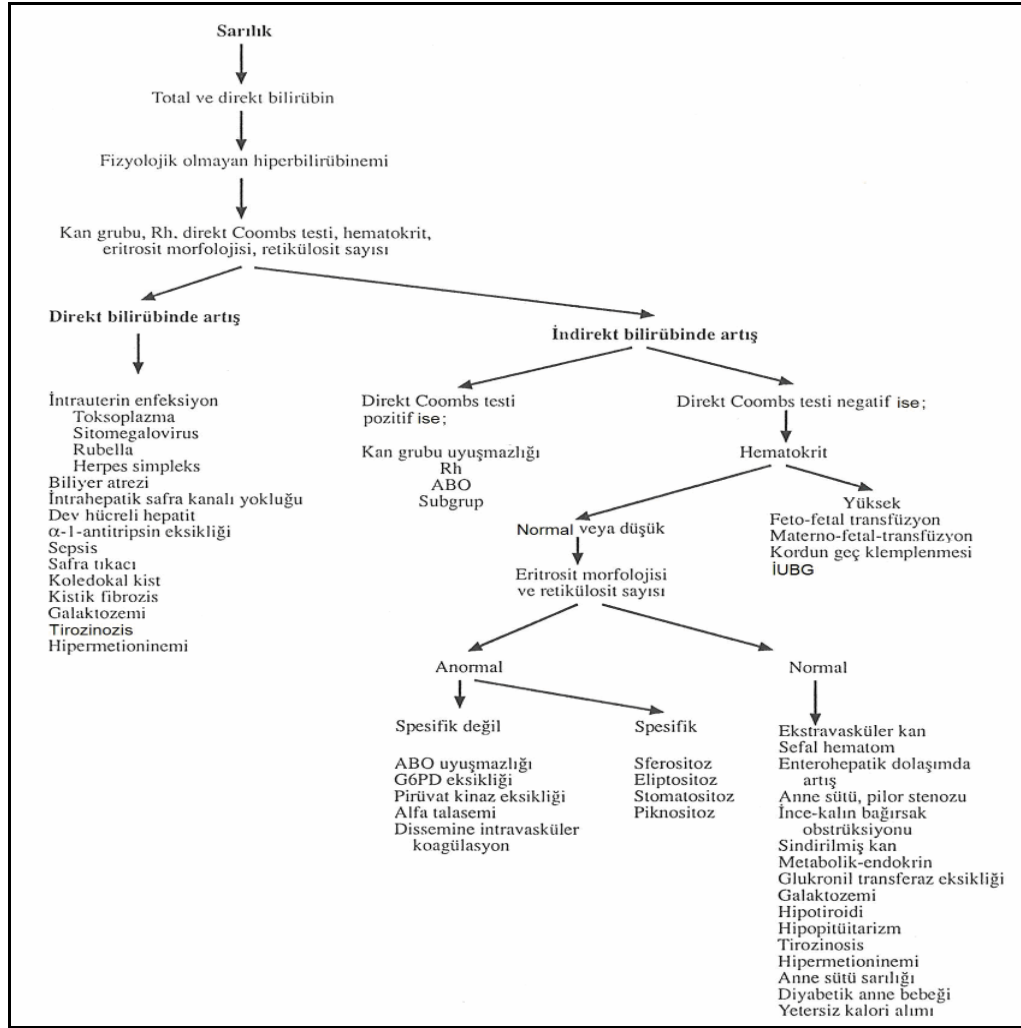
Sarılığın gözle değerlendirilmesi; ırklar arası cilt renginin değişmesi, hızlı yükselen bilirubin düzeylerinde henüz ciltte depolanmamış olması, gözlemciye göre değişkenlik göstermesi gibi nedenlerle TSB konsantrasyonunu tahmin etmede tek başına etkili bir yöntem değildir (120, 123,124,125)

Sarılık nedeni araştırılırken laboratuvar incelemelerinden faydalanılabilir, ancak tüm yapılan laboratuvar çalışmalarına rağmen sarılıklı bebeklerin %95’inde neden bulunamaz (25). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemelerinin hangi durumlarda yapılması gerektiğini belirten bir kılavuz yayınlamıştır (Tablo 2.6) (2).

**Tablo 2.6.** Sarılıklı bebeklerde laboratuvar incelemesi, APA önerileri 2004 (2)

| ENDİKASYON  | İNCELEME   |
|---|--|
| Sarılığın ilk 24 saatte ortaya çıkması  | TkB ve/veya TSB ölçümü   |
| Yaşa göre yüksek bilirubin düzeyleri  | TkB ve/veya TSB ölçümü   |
| Fototerapi alıyorsa veya TSB hızlı yükseliyor ise hikaye ve fizik muayene ile açıklanamıyorsa   | Eğer kord kanından alınmadıysa kan grubu ve direk Coombs testi Tam kan sayımı ve periferik yayma Direk (konjuge) bilirubin ölçümü retikülosit sayımı, G6PD testi ve yapılabiliyorsa ETCoC* bakılabilir. TSB ölçümlerini bebeğin yaşına göre 4-24 saat aralıklarla tekrarla |
| TSB düzeylerinin kan değişim düzeylerine yükselmesi veya fototerapiye yanıt vermemesi durumunda | Retikülosit sayımı, G6PD, albumin, ve yapılabiliyorsa ETCoC ölçümü yapılmalı   |
| Direk (konjuge) bilirubin yüksekse  | İdrar incelemesi, idrar kültürü al, eğer hikaye ve fizik muayene destekliyse sepsis yönünden değerlendir   |
| Sarılık 3 haftadan uzun sürmüşse veya bebek hasta ise   | Total ve direk bilirubin ölçümü Eğer direk bilirubin yüksekse, kolestaz nedenleri yönünden araştır. Tiroid ve galaktozemi tarama sonuçlarını kontrol et ve bebeği hipotiroidizm bulguları yönünden değerlendir   |

\* Ekspirasyon havasındaki karbonmonoksit düzeyi



Şekil 2.7. Yenidoğan sarılığın yaklaşım (1)

### 2.2.5. Bilirubin Toksikitesi

Yüksek konsantrasyonlardaki konjuge olmamış bilirubin, başta sinir hücreleri olmak üzere birçok değişik hücrede metabolik fonksiyonları bozar. Serbest bilirubin, hücrelerde mitokondri fonksiyonlarını etkiler, hücre membranına zarar verip nörotransmitter transportunu engeller, özellikle 8. kranial sinirde olmak üzere sinir iletimin bozar (25,27,30). Beynin nörotoksik etkilere duyarlılığı hücre tipine, beyin matüritesine ve metabolizmasına bağlıdır.

Bilirubin toksisitesinin santral sinir sistemi üzerinde akut olarak görülen klinik ve patolojik etkileri bilirubin ensefalopatisi, kronik veya kalıcı sekelleri kernikterus olarak tanımlanır (2). Kernikterus bir Almanca kelime olup ileri düzey sarılık sonucu ölen bebeklerin, bazal ganglionlarının sarı renge boyanması durumları için kullanılmıştır. Nonkonjuge bilirubinin beyini sarıya boyadığı ilk kez 1847'de

Harvieux tarafından tanımlanmıştır. Kernikterus terimi ise bazal gangliyonların sarıya boyanması anlamında ilk kez 1903'te Schmorl tarafından kullanılmıştır (126).

Nörotoksisiteden primer sorumlu olan albümine bağlı olmayan serbest indirekt bilirubindir (127). Serum bilirubin konsantrasyonu albumin bağlanma kapasitesini aşarsa serbest bilirubin kan-beyin bariyerini geçerek beyin dokusunda birikir. Bilirubin nöronların içine girer, oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezini bozarak hücrelerin ölümüne neden olur. Beyinde etkilenen başlıca bölgeler bazal ganglionlarda özellikle subtalamik nükleus ve globus pallidus, hipokampus, genikulat cisimler, inferior kollikulus, okulomotor, vestibüler, koklear ve olivar nükleuslar, serebellumda dentat nükleus ve vermistir. Histopatolojik olarak etkilenen bölgelerde sarıya boyanma, doku nekrozu, nöronal kayıp ve glial hücre artışı meydana gelir. Beyinde oluşan nöropatolojik değişiklikler ve kernikterusun klinik bulgularının ağırlığı beyne geçen bilirubin miktarına göre değişir. Beyne geçen bilirubin miktarı da, bebeğin doğum ağırlığı, serbest bilirubin miktarı ve bilirubine maruz kalma süresi ile doğru orantılı olarak artar (1, 58, 128, 194, 130).

Son otuz yılda yapılan vaka sunumları incelendiğinde, nadir olmasına karşın kernikterus tablosu en az %10 mortalite, %70 uzun dönem morbiditeye sahiptir (116). Hangi bebekte hangi indirekt ya da serbest bilirubin düzeyinin toksik olacağı hala ön görülemezle birlikte, sağlıklı term bir bebekte kernikterus, hemoliz olmadan 25 mg/dl'nin altında çok nadir görülmektedir. Daha önceden sağlıklı, anne sütüyle beslenen bebeklerde kernikterus, bilirubin düzeyleri 30 mg/dl'yi aştığında görülmüştür. Ayrıca toksik etkilerin ne kadar süre sonunda çıktığı da henüz bilinmemektedir (1).

Bilirubin ensefalopatisi riski üzerine etkili 4 parametre bulunmaktadır (7,26,130,131):

1. İndirekt ve total serum bilirubin düzeyi: Nörotoksisite primer olarak serbest bilirubin (SB) düzeyi ile ilişkilidir. SB'nin kan beyin bariyerini geçişi yavaş bir durumdur. Bu sebeple yüksek SB düzeyleriyle karşılaşmak kadar bu yüksek düzeylerle karşılaşma süresi de önemlidir.
2. Bilirubinün serumda bağlanması: Albumine bağlanarak taşınır. Primer bağlama yüzeyleri doydukça, bağlanmamış, SB konsantrasyonu artışı geçer.
3. Kan-beyin bariyerinin bilirubine geçirgenliği: İndirekt bilirubin oldukça lipofilik olup albuminin olmadığı durumlarda kolaylıkla kan beyin bariyerine geçer. Asfiksi, hiperozmolalite ve hipoglisemi, hipoksi,

prematürite kan beyin bariyerinin geçirgenliğini artırarak kernikterusa predispozisyon oluşturmaktadır.

4. Hedef hücrenin hassasiyeti: Bilirubinün düşük konsantrasyonlarında anti oksidan etkileri bilinmekle beraber yüksek değerlerde toksiktir (130).

Kernikterus belirtisi ve bulguları genelde term bebekte doğumdan 2-5 gün sonra, prematüre bebeklerde ise 7. günden sonra ortaya çıkar. Ancak hiperbilirubinemi yenidoğan döneminin herhangi bir zamanında bu sendroma yol açabilir. Erken dönem bulguları sepsis, asfiksi, hipoglisemi, intrakranial kanama ya da diğer sistemik hastalık bulgularından ayırt edilemeyebilir (1,2).

Bu amaçla “bilirubinün tetiklediği nörolojik disfonksiyon” (BIND) skorum sistemi geliştirilmiştir (132,133) (Tablo 2.7).

**Tablo 2.7.** Bilirubinün tetiklediği nörolojik disfonksiyon skorum sistemi (132,133)

| <b>KLİNİK</b>       | <b>1 Puan</b>                | <b>2 Puan</b>                            | <b>3 Puan</b>  |
|---------------------|------------------------------|--|--|
| <b>Mental durum</b> | Uyuklama,<br>emmede zayıflık | Letarji,<br>iritabilite                  | Semikoma,<br>Konvulziyon                                   |
| <b>Kas Tonusu</b>   | Hafif azalmış                | Hiper/hipotoni,<br>Hafif kemer pozisyonu | Belirgin azalma / artma,<br>opustotonus, bisiklet hareketi |
| <b>Ağlama</b>       | Yüksek sesli                 | Tiz sesli seyrek ağlama                  | Durdurulamayan/sadece<br>uyaranla ağlama                   |

1-3 puan = minimal ensefalopati belirtileri

4-6 puan = progresif fakat reversibl ensefalopati belirtileri

7-9 puan = ileri, çoğunlukla irreversibl ensefalopati (tedaviyle ciddiyeti azaltılabilir)

Akut bilirubin ensefalopatisinin erken fazında ağır sarılığı olan bebekler letarjik ve hipotonik hale gelir ve emmeleri bozulur. Orta faz stupor, özellikle ekstansor kas gruplarını ilgilendiren hipertoni ve iritabilite ile karakterizedir. Bebeğin ateşi olabilir. Bunu uyuklama ve hipotoni takip edebilir. Hipertoni, retrokollis (boynun arkaya yaylanması) ve opustotonus (gövdenin arkaya yaylanması) şeklinde ortaya çıkabilir. Bu spastisite değildir, çünkü tonus artışı kortikospinal değil ekstrapiramidal kökenlidir (132). Bu evrede acil kan değişimi bazı vakalarda merkezi sinir sistemi değişikliklerini geri döndürebilir. Büyük bir olasılıkla merkezi sinir sistemi hasarının irreversibl olduğu faz, belirgin retrokollis, opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenememe, apne, ateş, derin stupor-koma, bazen konvulziyon ve koma ile karakterizedir (1). Ciddi belirtilerin ortaya çıktığı term bebeklerin çoğu kaybedilir, yaşayanların bir kısmında ise 2-3 ay içinde kısmi bir iyileşme görülür. Fakat yaşamın ilk yılında derin tendon reflekslerinde artma, opistotonus, kas rijiditesi, anormal hareketler ve konvulziyonlar tekrarlama

eğilimindedir. İkinci yılda opistotonus gerilerken, düzensiz ve amaçsız hareketler, kas rijiditesi ve bazı bebeklerde hipotoni yavaş yavaş artar. Üçüncü yılda bilateral koreatetoz, ekstrapiramidal bulgular, konvulziyon, mental gerilik, dizartrik konuşma, yüksek frekanslı işitme kaybı, şaşılık, yukarıya bakış anomalisi ve diş enamel displazisinin eşlik edebildiği nörolojik sendrom tablosu oturur. Bazı bebeklerde piramidal bulgular, hipotoni ve ataksi de görülebilir (30). Klasik bulguların gözleendiği bebeklerde, hayatın ileriki yıllarında kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi gelişir. Yüz eritroblastozisli olgunun incelendiği bir çalışmada, yenidoğan döneminde minimal ya da hiç bulgusu olmayan bebeklerin %10'unda sonradan postkernikterik bilirubin ensefalopatisinin klinik bulgularının ortaya çıktığı gözlenmiştir (132). Kernikterus klinik bulguları Tablo 2.8'de verilmiştir.

**Tablo 2.8.** Kernikterus Klinik Bulguları

| <b>Akut form</b>        |  |
|-------------------------|--|
| Faz 1 (ilk 1-2 gün)     | Zayıf emme, stupor, hipotoni, konvulziyon  |
| Faz 2 (1. hafta ortası) | Ekstansör kaslarda hipertoni, opistotonus, ateş, retrokollis   |
| Faz 3 (1.hafta sonrası) | Hipertoni  |
| <b>Kronik form</b>      |  |
| Birinci yıl             | Hipotoni, aktif derin tendon refleksleri, zorunlu tonik ense refleksi, motor becerilerin gecikmesi             |
| Birinci yıl sonrası     | Hareket bozuklukları (koreatetoz, hemiballismus, titreme), yukarıya bakış anomalisi, sensörinöral işitme kaybı |

ABD'de en geniş veritabanını oluşturan 33272 canlı doğumu 8 yıl boyunca izleyen "Ulusal Perinatal İşbirliği Projesi"nde 20 mg/dl bilirubin düzeyinin altındaki bebeklerde, mental (IQ) ve işitsel gelişime olumsuz bir etkisinin olmadığı, daha yüksek bilirubin düzeylerinin ise minor motor bozuklukla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (134). On yedi yıllık takip yapılan bir çalışmada ise >20 mg/dl bilirubin düzeyinin, erkek bebeklerde daha düşük IQ'ya sebep olduğu tespit edilmiştir (135).

Yüksek bilirubin düzeyinin işitme üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma beyin sapı işitsel potansiyellerinin (BERA) etkilendiğini, ancak tedaviyle bu bozuklukların gerilediğini bildirmiştir (116).

Tanımlanmış kernikterus vakalarında başlıca risk faktörlerinin; bebeklerin erken izlem olmaksızın 48 saat içinde taburcu edilmesi, ilk 24 saatte sarılığı olan bebekte bilirubin ölçümünün yapılmaması, hiperbilirubinemi için mevcut risk faktörlerinin bilinmemesi, klinik değerlendirme ile sarılığın şiddetinin tahmin



edilememesi, sarılık varlığı ile ilişkili şüphe eksikliği, artmış bilirubin düzeylerinin varlığında belirgin sarılığa veya fototerapi başlatılmasına rağmen serum bilirubin düzeyinin ölçümündeki gecikme ve sarılık, kötü beslenme veya letarji ile ilişkili konularda ailenin kaygılarına yeterli yanıt verilmemesinin olduğu bildirilmiştir (131).

Son yıllarda kernikterus sıklığında artış olması nedeniyle Amerikan Pediyatri Akademisi “35 gestasyon haftası ve üstündeki yenidoğanlarda hiperbilirubineminin tedavisi” başlıklı bir klavuz yayınlamış ve şiddetli hiperbilirubinemi ve olası kernikterusu önlemek ve en aza indirmek amaçlanmıştır (2). Bu klavuzun önerileri aşağıda belirtilmiştir.

### **Birincil önleme**

- a. İlk günlerde günde en az 8-12 kere anne sütü ile beslenme önerilmeli ve desteklenmelidir.
- b. Şekerli su veya su verilmesi önlenmelidir.

### **İkincil önleme**

- a. Sarılığın tanımlanması ve değerlendirilmesi için protokoller oluşturulmalıdır.
- b. Tüm gebe kadınlar ABO ve Rh uygunsuzluğu açısından taranmalıdır.
- c. Anne kan grubu bilinmiyor veya Rh(-) ise kord kanından D.Coombs, kan grubu
- d. Anne O Rh(+) ise kord kanından D.Coombs, kan grubu bakılmalıdır.
- e. Klinik değerlendirme: sarılık 8-12 saatte bir klinik açıdan değerlendirilmelidir.

### **Laboratuvar değerlendirmesi**

- a. İlk 24 saatte sarılığı olanlarda total bilirubin ölçülmelidir. Tekrarı TSB alanına, bebeğin yaşına ve sarılığa bağlıdır.
- b. TSB veya hastanın yaşına göre veya belirgin sarılık durumunda yapılmalıdır.
- c. Tüm bilirubin düzeyleri hastanın saat cinsi yaşına göre değerlendirilmelidir.

### **Sarılığın nedeni**

- a. Fototerapi alan veya TSB hızla artan hastada bunlar fizik muayene ve öykü ile açıklanamıyorsa nedenler araştırılmalıdır.
- b. Direkt bilirubin artışı varsa tam idrar tetkiki, idrar kültürü alınmalı ve sepsis araştırılmalıdır.
- c. Üç hafta devam eden sarılıkta kolestaz açısından direkt bilirubin bakılmalı, tiroid fonksiyon testleri ve galaktozemi taraması yapılmalıdır.
- d. Direkt bilirubin artışında kolestaz araştırılmalıdır.
- e. Fototerapi alan ve aile öyküsü olan bir bebekte G6PD ölçülmelidir.

### **Taburculuk öncesi riskin değerlendirilmesi**

- a. Özellikle <72 saat de taburcu olanlar başta olmak üzere tüm yenidoğanlar taburculuk öncesi sarılık açısından değerlendirilmelidir.
- b. AAP; sistematik risk değerlendirmesinde TSB ile taburculuk öncesi bilirubin ölçümünü veya klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesi; bunun metabolik tarama kanları ile eş zamanlı alımını önermektedir.
- c. TSB düzeyi normograma yerleştirilmelidir

### **Hastane politikaları ve işlemleri**

- a. Taburculuk anında ailelere sarılık ve nedenleri, bebeklerin sarılık açısından takibi ve bunun nasıl yapılacağını içeren yazılı ve sözel bilgi verilmelidir.
- b. Risk durumu ve taburculuk zamanına göre uygun bir izlem belirlenmelidir.  
<24 saat taburcu ise: 72. saatte  
24-48 saatte taburcu ise 96.saatte  
48-72 saatte taburcu ise 120. saatte görülmelidir
- c. Şiddetli sarılık açısından risk faktörleri varsa ve uygun izlemin sağlanamayacağı düşünülen ailelerde en yüksek risk periyodu geçinceye kadar taburculuk ertelenmelidir.
- d. Sarılık ile ilgili en ufak şüphemiz varsa mutlaka TSB düzeyi ölçülmelidir.

### **Tedavi**

- a. Endike olduğunda fototerapi veya kan değişimi ile bebekler tedavi edilmelidir.

- b. Yoğun fototerapiye rağmen TSB düşmüyorsa, hemoliz olma olasılığı yüksektir.
- c. Fototerapi ve kan değişimi kaynakları kullanılırken, direkt bilirubin, totalden çıkarılmamalıdır.
- d. TSB >25mg/dL ve daha yüksek ise yoğun fototerapi için uygun bir hastaneye sevk edilmelidir.
- e. Kan değişimi deneyimli personel tarafından yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tam monitörizasyon ile gerçekleştirilmelidir.
- f. İzimmün hemolitik anemide fototerapiye rağmen TSB artıyorsa IVIG verilmelidir ve gerekirse 12 saatte tekrarlanabilir.

Sonuç olarak AAP şu mesajları özellikle vurgulamaktadır

- 1) Başarılı bir anne sütü uygulamasını önerin ve destekleyin
- 2) Taburculuk öncesi şiddetli hiperbilirubinemi açısından risk değerlendirmesi yapın
- 3) Risk değerlendirmesine göre erken ve uygun izlem sağlayın
- 4) Endike olduğunda fototerapi veya kan değişimi ile sarılığı tedavi edin.

### 2.2.6 Yenidoğan Sarılığında Tedavi

Bilirubin toksisitesinin geçici ve kalıcı etkilerinin ortadan kaldırılması için, hiperbilirubineminin zamanında tedavisi büyük önem taşır. Neonatal hiperbilirubinemide etkin tedavinin primer hedefi akut bilirubin ensefalopatisini önlemektir. Tedavisi geciken olgularda kernikterus gibi mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlarla karşılaşılabilir (7).

Son yıllarda kernikterus olgularının prevalansının artması “vigintifobi” denen “yirmi korkusu”nun (bilirubin düzeyi 20 mg/dl’yi aşınca kan değişimi yapılmalıdır inancı) yeniden yerleşmesine yol açmıştır (136). Fakat sağlıklı term bebeklerde bu korkunun yersiz olduğu ve kernikterusun daha yüksek bilirubin düzeylerinde gelişebileceği düşünülmektedir (2)

Yenidoğan sarılığı tedavisinde kan değişimi, fototerapi ve çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Son yıllarda etkin ve yoğun fototerapi uygulamaları ve medikal tedavi kombinasyonları ile kan değişimi gereksinimi son derece azalmıştır. “Amerikan Pediatri Akademisi Hiperbilirubinemi Alt Komitesi”nin term ve terme yakın yenidoğanlarda (>35 hafta) hiperbilirubineminin şiddetine göre müdahale ve önerdiği takip stratejileri Tablo 2.9’da gösterilmiştir

**Tablo 2.9.** Hiperbilirubinemi şiddetine göre müdahale ve takipte önerilen stratejiler (2)

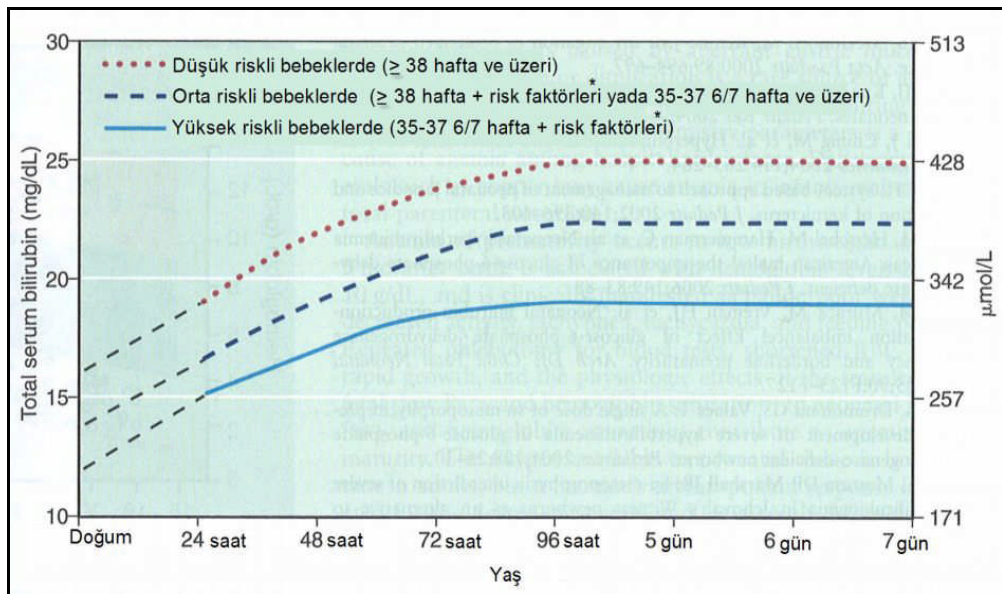
| 72 saatten önce<br>Şiddetli hiperbilirubinemi | Bilirubin artış hızı ve<br>B/A oranının izlenmesi | Müdahaleler             |
|---|---|-------------------------|
| TSB>75 prs                                    | TSB>14 mg/dl; <0,20mg/dl/saat                     | Nutrisyonel destek      |
| TSB>95 prs                                    | TSB>17mg/dl;>0,20mg/dl/saat                       | Fototerapi              |
| TSB>98 prs                                    | TSB>20 mg/dl; B/A oranı<7                         | Yoğun fototerapi        |
| TSB>99.9 prs                                  | TSB>25 mg/dl; B/A oranı>7                         | Yoğun foto/kan değişimi |
| TSB>99.99 prs                                 | TSB>30 mg/dl; B/A oranı>7                         | Yoğun foto/kan değişimi |

TSB: Total serum bilirubini B:A Bilirubin albumin oranı

### 2.2.6.1 Kan değişimi

İlk kez Wallerstein tarafından ortaya konan ve 1951 yılında Diamond ve arkadaşları tarafından geliştirilen kan değişimi tekniği, Rh uygunsuzluğu nedeniyle meydana gelen hiperbilirubinemi kontrol etmek ve kernikterustan korunmak için uygulanan ilk tedavi yöntemidir (32). Kan değişimi ile bilirubin düzeylerini düşürmenin yanısıra, Ig G tipi maternal antikoları uzaklaştırmak, hemolizin yol açtığı anemi düzeltmek, üzerine antikor bağlı eritrositleri ve diğer toksik maddeleri temizlemek de amaçlanır (1,39).

Kan değişimine bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası, hemogloblin düzeyi, bilirubin düzeyi, bilirubinün yükselme hızı ve bilirubin/albumin oranı gibi faktörler dikkate alınarak karar verilmelidir. Amerikan Pedyatri Akademisi'nin kan değişimi sınırı için önerdiği bilirubin düzeyleri Şekil 2.8'de verilmiştir.



**Şekil 2.8.** Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre kan değişimi uygulanacak serum bilirubin düzeyleri (2)

Kan değişimi özellikle herhangi bir nedenle hemolizi süren bebeklerde yararlıdır. Kan değişimi ile bebeğin eritrositlerinin %85'den fazlası yenilenirken, serum bilirubin düzeyleri de %50 düşürülmüş olur (137).

Kord kanında hemoglobinin <12 gr/dl ve/veya serum bilirubini >4 mg/dl ise, serum bilirubin düzeyindeki artış hızı hayatın ilk 6 saatinde saatte 0.5 mg/dl'den, sonraki 18 saatinde saatte 1mg/dl'den fazla ise kan değişimi yapılır. Kan değişimi sınırları, asfiktik doğum, uzamış hipoksi, asidoz, hipotermi, hipoglisemi, sepsis, menenjit, hipoalbüminemi, diabetik anne varlığı gibi durumlarda yukarıda belirtilen sınırların 2 mg/dl altındadır (26,138). Total serum bilirubin (TSB)>30mg/dl ve yoğun fototerapiye rağmen TSB'de düşüş <0.5mg/dl/saat ise kan değişimi yapılmalıdır. ncesinde albümin infüzyonu, ABO/Rh hastalığında IVIG verilebilir (2).

Bilirubinin damar dışı alanlarda da bulunması ve kan değişimi sırasında plazma ile bu alanlar arasında sürekli dengelenme süreci, kan değişimi tamamlandıktan sonra 30-60 dakika sonra bilirubinde görülen yükselmenin nedenidir. Bu dengeleme ile bilirubin kan değişimi öncesi düzeyinin %60' ma erişir (138).

Yenidoğanda kan değişimi genellikle göbek veninden veya periferik bir venden yapılır. Kateter olarak 5 Fr veya 8 Fr kateterler kullanılabilir. Kateter kanın rahat rahat alınıp verilebileceği bir derinliğe kadar ilerletildikten sonra ucuna 4 yollu musluk takılır. Bir yol taze kanın gelişi, bir yol bebekten alınan kanın atılması için kullanılır. Term yenidoğanlarda kanın 10 ml, çok düşük doğum tartılı bebeklerde ise 5 ml alınıp verilmesi yeterli olur. Hemodinamik dengesizlikleri önleyebilmek için bu işlem yavaş yapılmalıdır. Yavaş yapılan kan değişiminde her alıp verme 3-5 dakika sürer. Bu işlem bebeğin kan volumnn iki katı değiştirilene dek sürdürülür. Bebekten alınan ilk 10 ml kan, biyokimyasal inceleme için laboratuvara gönderilirken, son 10 ml kan da aynı amaçla kullanılır. Bu kanlarda hematokrit, bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan şekeri ve bebek oksijen alıyorsa pH bakılır. Profilaktik antibiyotik kullanılmama gerek yoktur (137). Bazı olgularda serum bilirubin konsantrasyonunu yeterince düşürebilmek için işlemin tekrarlanması gerekir.

Donör kanında antikoagülan olarak kullanılan sitrat fosfat dekstroz daki sitratın bebeğin kalsiyum iyonları ile şelat oluşturması hipokalsemiye neden olabileceği için kan değişimi sırasında kalsiyum glukonat infizyonu gerekebilir.

Ayrıca işlem sırasında verilen sıvılardaki yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı artmış insülin üretimi ciddi hipoglisemilere neden olabilir (139).

Kan değişimi için seçilecek kan grubu, hemolitik hastalığın cinsine göre değişir. Rh uyumsuzluğuna bağlı hastalarda ABO grubu uygun Rh negatif kan kullanılır. ABO uyumsuzluğunda ise O grubu, bebeğin Rh grubuna uygun kan kullanılır (4).

**Tablo 2.10.** Rh uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grubu (4)

| Anne kan Grubu                    | Bebek kan Grubu | 1. Seçenek                            | 2. Seçenek   | 3. Seçenek  | 4. Seçenek                                       |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------------|--|---|--|
| A Rh (-)<br>B Rh (-)<br>AB Rh (-) | A Rh (+)        | A Rh (-)                              | O Rh (-)<br>Eritrosit, A grubu plazma                  | O Rh (-)  |  |
| A Rh (-)<br>B Rh (-)<br>AB Rh (-) | B Rh (+)        | B Rh (-)                              | O Rh (-)<br>Eritrosit, B grubu plazma                  | O Rh (-)  |  |
| A Rh (-)<br>B Rh (-)<br>AB Rh (-) | AB Rh (+)       | AB Rh (-)                             | A Rh (-)<br>Eritrosit, AB grubu plazma (yoksa A Rh (-) | B Rh (-)<br>eritrosit AB grubu plazma (yoksa B Rh (-) | O Rh (-)<br>eritrosit, AB plazma (yoksa O Rh (-) |
| O Rh (-)                          | A Rh (+)        | O Rh (-)<br>eritrosit, A grubu plazma | O Rh (-)   | -   | -  |
| O Rh (-)                          | B Rh (+)        | O Rh (-)<br>eritrosit, B grubu plazma | O Rh (-)   | -   | -  |
| A Rh (-)<br>B Rh (-)<br>O Rh (-)  | O Rh (+)        | O Rh (-)                              | -  | -   | -  |

Kan değişimi ile ilişkili ölüm her 1000 işlemde 3 tane rapor edilmişse de, sağlıklı 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde çok daha nadirdir. Apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, tromboz ve nekrotizan enterokolit gibi anlamlı morbidite %5 oranında görülür. Ayrıca kan ürünü kullanımı ile ilişkili riskler her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Komplikasyonların görülme sıklığı ise, bir ünite kan değişimi yapılma sıklığı, personelin becerisi gibi faktörlerle yakından ilişkilidir (2). Bu nedenle kan değişiminin, yoğun fototerapinin yetersiz kaldığı veya serum bilirubin konsantrasyonunun 48 saat içinde 25 mg/dl' ye ulaşması beklenen artış hızındaki hemolizli bebeklerde, yani işleme bağlı komplikasyon ve ölüm riskinin bilirubin ensefalopatisi riskini aşacağı durumlarda kullanılması önerilmektedir (77). Kan değişimi sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar, kana bağlı, katetere bağlı ve işleme bağlı olmak üzere 3 ana başlıkta incelenebilir (Tablo 2.11).

**Tablo 2.11. Kan değişimi komplikasyonları**

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Kana bağlı komplikasyonlar</b>     | Aşırı heparinizasyon<br>Graft versus host hastalığı<br>Hemoliz<br>Hiperpotasemi ve aritmi<br>Hipoglisemi<br>Hipokalsemi ve tetani<br>Metabolik asidoz<br>Hemoglobin S içeren hücrelerin oraklaşması<br>Trombositopeni<br>Enfeksiyon (hepatit, CMV, HIV, bakteriler vb) |
| <b>Katetere bağlı komplikasyonlar</b> | Kalp aritmileri<br>Emboli<br>Enfeksiyon (sepsis, omfalit, tromboflebit, karaciğer absesi)<br>İntravasküler kateter kaybı<br>Nekrotizan enterokolit<br>Periferik iskemi ve nekroz<br>Renovasküler hipertansiyon<br>Tromboz<br>Damar perforasyonu                        |
| <b>İşleme bağlı komplikasyonlar</b>   | Kanama<br>Hava embolisi<br>Mekanik, termal veya ozmotik eritrosit hasarına bağlı hemoliz<br>Hipotermi<br>İntrakranial kanama<br>Hipo/hipervolemi<br>Trombositopeni   |

### **2.2.6.2. Farmakolojik tedavi**

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, bilirubin atılımını hızlandırıcı (enterohepatik dolaşımı azaltıcı) veya bilirubin oluşmasını engelleyici etki gösterebilirler. En çok kullanılan ajanlar fenobarbital, intravenöz immünglobulin (İVİG) ve metalloporfirinlerdir. Neonatal hiperbilirubinemide kullanılan farmakolojik tedavi yöntemleri ve etki mekanizmaları Tablo 2.12’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.12.** Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar

|   |
|---|
| <b>A- Bilirubin atılımının hızlandırılması</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fenobarbital</li><li>• Etanol</li><li>• Klorokin</li><li>• Antihistaminikler</li><li>• Klofibrat</li><li>• Antipirin</li></ul> |
| <b>B- Bilirubin oluşumunun engellenmesi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kalay protoporfirin ve mezoporfirin</li><li>• Çinko protoporfirin ve mezoporfirin</li></ul>                                       |
| <b>C- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Agar</li><li>• Aktif kömür</li><li>• Kolestiramin</li><li>• Polivinil pironidil</li><li>• Bilirubin oksidaz</li></ul>          |
| <b>D- Diğer</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İntravenöz immünglobulin</li><li>• Sık beslenme</li></ul>   |

#### **2.2.6.2.1. Fenobarbital**

Bilirubinün karaciğere alımını, konjugasyonunu ve ekskresyonunu artıran fenobarbital; hem profilaktik amaçlı olarak anneye, hem de tedavi amaçlı olarak bebeğe uygulanmaktadır. Antenatal dönemde doğumdan 10 gün önce anneye verilen 100 mg fenobarbitalin yenidoğan bebekte hiperbilirubinemiye %50 oranında azalttığı gösterilmiştir (140). Yenidoğan sarılığında fenobarbital 5 gün süreyle 5 mg/kg/gün verilir. Üçüncü günden itibaren etkisi başlar, 5. gün maksimum etki gözlenir. Fototerapiyle birlikte fenobarbital kullanılmasının yalnızca fototerapi kullanılmasına göre bir üstünlüğü yoktur (26,141,142).

#### **2.2.6.2.2. İntravenöz İmmünglobulin**

Antikorla kaplı eritrositlerin yıkımı retikuloendotelial sistemde antikora bağımlı lizis yoluyla olur. İVİG, retikuloendotelial sistem hücrelerindeki Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin bu hücrelerle temasını ve hemolizini önler. Kontrollü çalışmalar Rh ve ABO hemolitik hastalıklarında İVİG uygulamasının, kan değişimi gereksinimini azalttığını göstermiştir (143,144). Amerikan Pediatri Akademisi hemolitik hastalık varlığında; eğer total serum bilirubin düzeyi yoğun



fototerapiye rağmen yükseliyorsa ya da total serum bilirubin seviyesi kan değişimi sınırının 2-3 mg/dl içindeyse, İVİG kullanımını önermektedir (2).

#### **2.2.6.2.3. Metalloporfirinler**

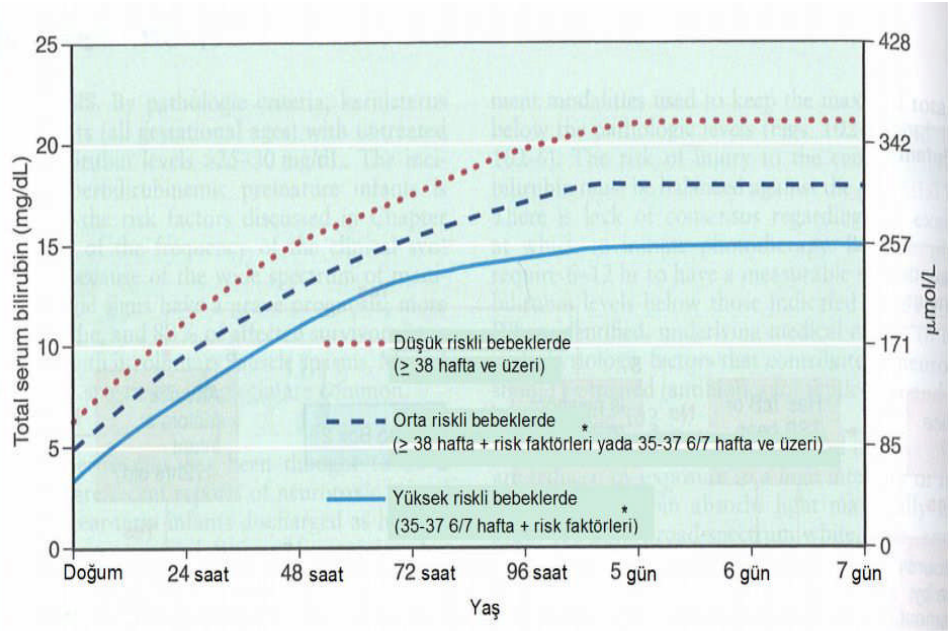
Bazı metalloporfirinler hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Bunlardan Kalay (Sn)-mezoporfirin özel mavi ışıklı fototerapiden daha etkili olduğu, hiperbilirubinemiye etkin bir şekilde önleyebileceği veya tedavi edebileceği kanıtlanmıştır (145,146,147,148). Ancak metalloporfirinler henüz rutin kullanımda değildir.

#### **2.2.6.2.4. Klofibrat**

Glukuronil transferaz aktivitesini arttırarak bilirubin eliminasyonunu hızlandırır. Fenobarbitalden daha etkilidir. Klofibrat 50 mg/kg tek doz uygulama ile 6 saat içerisinde bilirubin klirensini %100 artırır (149,150).

### **2.3. FOTOTERAPİ**

Yaklaşık 50 yıl kadar önce, güneş ışınları alan sarılıklı bebeklerin deri rengine sarılığın azalması gözlemine dayanan ve günümüzde modern cihazlarla, belli dalga boylarındaki ışık ve ışık enerjisinin tedavi amacıyla kullanılması esasına dayanan bir tedavi yöntemidir (151). Fototerapi ile kan değişim oranlarının, dolayısıyla morbiditenin belirsiz azalması, kolay ulaşılabilir olması ve komplikasyonlarının az olması nedeni ile fototerapi bütün dünyada yenidoğan hiperbilirubinemisinin tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (152). Hangi bilirubin düzeyinin patolojik olduğu ve hangi sınırlardan sonra sonra tedavi edilmesi gerektiği konusunda bugüne kadar yapılan yüzlerce çalışma ışığında bazı tablolar hazırlanmıştır. Bunlardan en sonuncusu Amerikan Pediyatri Akademisi'nin önerdiği tablodur (Şekil 2.9) (2).



**Şekil 2.9.** Term ve sınırda preterm yenidoğanlarda risk durumuna göre fototerapi başlanacak serum bilirubin düzeyleri (2)

\*Risk faktörleri: İzimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, vucut ısısı düzensizliği, sepsis, asidoz, < 3 g/dL albumin

Fototerapinin ne zaman sonlandırılacağı konusunda bir standart yoktur; bebeğin yaşına ve sarılığın sebebine göre değişir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisine göre fototerapi için hastaneye yatırılan bebeklerde; fototerapi total serum bilirubini 13-14 mg/dl düzeyine gerilediğinde kesilmelidir. Hemolitik hastalığı olan bir bebekte, fototerapi 3-4 günlük olmadan kesilirse; ilk 24 saatte rebound bilirubin düzeyi kontrol edilmelidir. Gestasyon yaşı 35 haftanın üstünde olup, fototerapi için hastaneye yatırılan bebeklerde yoğun fototerapi ile ilk 24 saatte %30-40 arasında bir düşüş görülür. En belirgin azalmanın ilk 4-6 saatte olduğu bu yöntemde, en az 0.5-1 mg/dl/saat düşüş beklenir. Standart fototerapi sistemlerinde ilk 24 saatte %6-20 arasında bir düşüş görülür (2).

### 2.3.1. Tarihçe

Eski Mısırlı firavunların zamanından 19. yüzyıla kadar tedavi amaçlı kullanılan tek kaynak güneş olmuştur. Eski medeniyetler güneş ve güneş tanrılarına tapınmışlar ve güneşle sağlık arasında olumlu bir ilişki olduğunu düşünmüşlerdir. Eski Romalılar ve Yunanlıların sağlıklarını sürdürmek ve terapötik fayda sağlamak için güneş banyoları yaptıkları bilinmektedir (151). Fototerapinin hiperbilirubinemi

üzerine etkisi ilk olarak 1956 yılında İngiltere’de Miss.J.Ward tarafından rastlantısal olarak farkedilmiştir. Miss. J. Ward, sorumlu hemşire olarak çalıştığı premature servisindeki bebeklerin açık havada güneşe maruz kalmalarını takiben vücudun güneş ışınlarıyla temas eden yerlerinde sarılığın azaldığını, o bölgelerin beyazlaştığını farkederek. Cremer ve arkadaşları kan değişimi yapmadan önce aldıkları kan örneğini güneş ışığı alan bir pencerenin yanında bıraktıklarında bilirubin düzeyinin önemli derecede azaldığını görünce, ışığın bilirubin üzerine etkisi olabileceğini düşünerek hiperbilirubinemi tedavisinde ilk defa fototerapiyi kullanmaya başladılar. Ancak fototerapinin yaygın olarak kullanılması, 1968 yılında Lucey ve arkadaşları fototerapinin yenidoğan sarılığı tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği konusunda yayın yaptıktan sonra başlamıştır (153,154).

### **2.3.2. Fototerapinin Etki Mekanizması**

Fototerapi yenidoğanda indirekt hiperbilirubineminin tedavisinde en sık olarak kullanılan yöntemdir. Hemen hemen tüm yenidoğanlarda serum bilirubin konsantrasyonunun yükselmesini durdurur veya azaltır. Bunu hemoliz varlığından, matüriteden veya derinin pigmentasyon derecesinden bağımsız olarak yapar (155). Fototerapi, bilirubini daha az lipofilik olan, suda eriyen, nörotoksik olmayan foto-ürünlere çevirerek detoksifiye eder. Bu şekilde dönüşüme uğramış bilirubin karaciğerin konjugasyon sistemini atlar ve daha fazla metabolik olaylara gereksinim kalmadan vücuttan atılır. Bilirubin, ışığı absorbe ederek fotoizomerlerine dönüşür. En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlardır. Daha sonra, 510 nm dalga boyundaki yeşil fotonlar gelir. Gün ışığının dalga boyu 550-600 nm arasında olduğundan etkisi daha azdır (7,156). Fototerapi ile bilirubin etkileşimi muhtemelen deri hücrelerinde değil, en etkin olarak yüzeysel kapillerlerde ve interstisyel aralıkta gerçekleşir (41).

İndirekt bilirubinin fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması birbirleriyle ilişkili 3 mekanizma ile meydana gelir. Bu mekanizmalar:

- 1) Bilirubinin ışık etkisiyle foto değişimi
- 2) Ciltte oluşan foto-ürünlerin kan dolaşımına geçmesi
- 3) Kan dolaşımındaki foto-ürünlerin karaciğer ve böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmasıdır.

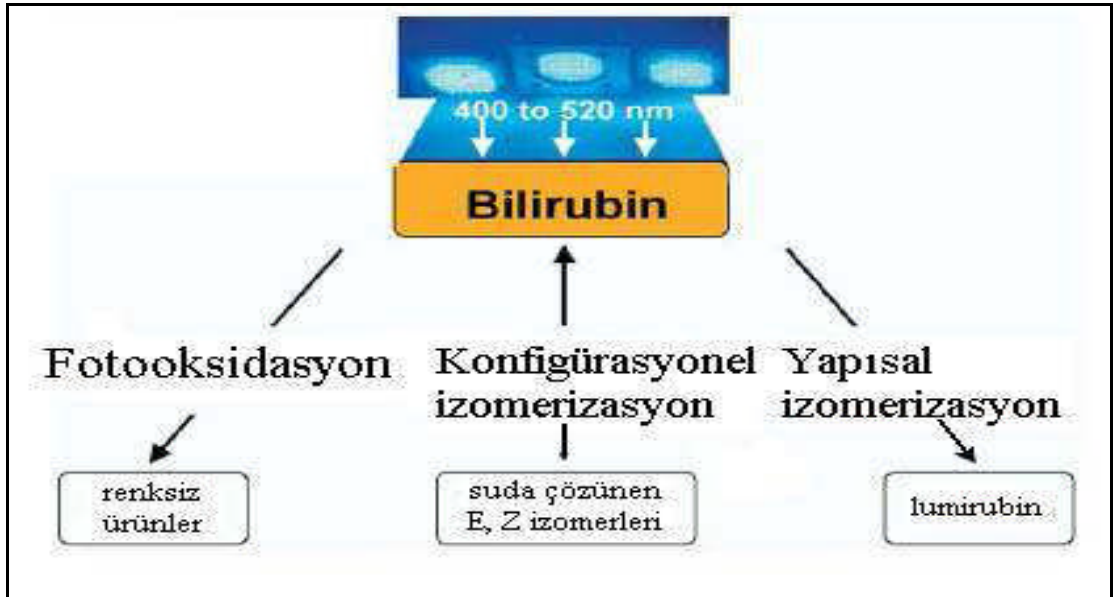
Yukarıda bahsedilen üç mekanizmadan birincisinin bir grup fotokimyasal reaksiyondan oluştuğu bilinmekte ve bilirubinun fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması sırasında hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülmektedir (157).

Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale gelir ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı 3 şekilde olabilir:

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

İlk iki olay sonucunda bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü değişir. Bu değişiklik 3 şekilde meydana gelebilir (Şekil 2.10):

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

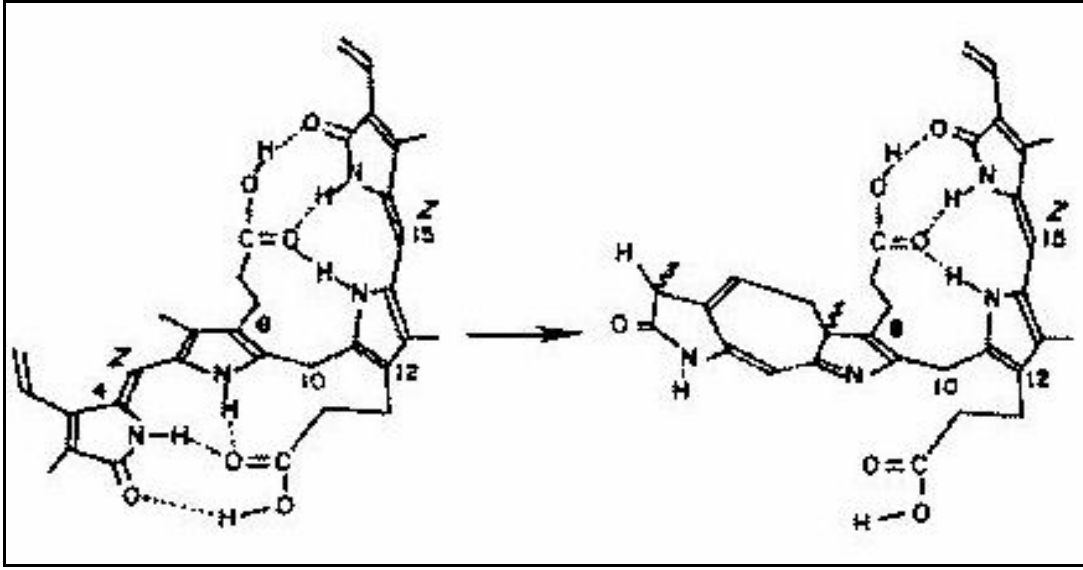


Şekil 2.10. Bilirubinun fotokimyasal reaksiyonları (158).

İzomerler aynı moleküler yapıda ancak farklı fiziko-kimyasal özellikleri olan maddelerdir. Fototerapi sırasında ilk meydana gelen reaksiyon bilirubinun kimyasal yapısı değişmeden şeklinin değişmesine neden olan, geometrik şekilli konfigürasyonel izomerizasyondur. Normalde konjuge olmamış bilirubin 4Z, 15Z

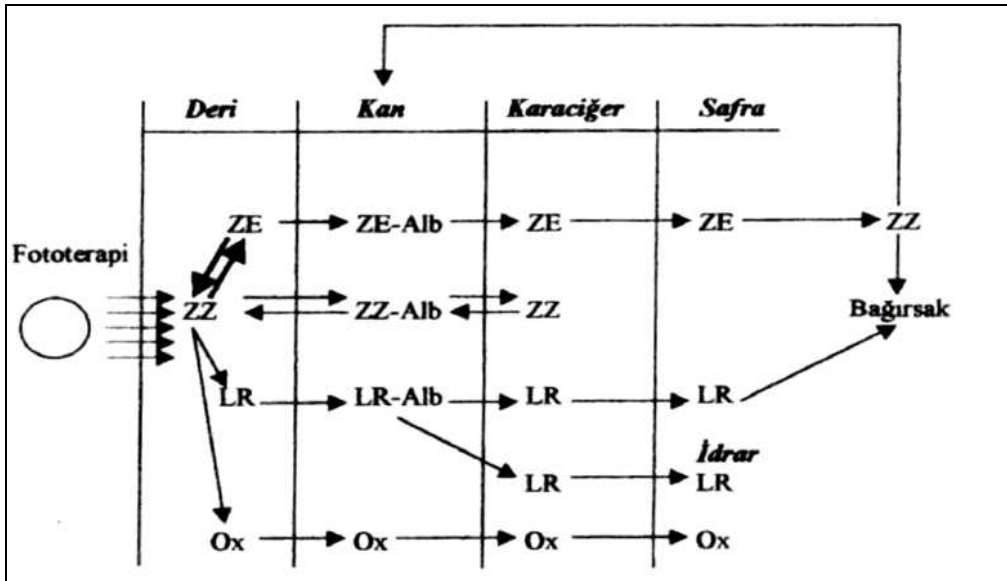
yapısında ve suda çözünmez. Konfigurasyonel izomerizasyon sırasında, dış pirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri çözülür, dıştaki halka 180° döner ve yeniden çift bağ oluşur. Yeni oluşan bu bilirubin izomerine 4Z, 15E (fotobilirubin) izomeri denir. 4Z,15E izomeri geri dönüşümlü olup, karanlıkta çok hızlı bir şekilde tekrar stabil konumdaki indirek bilirubine şekline dönüşür. Bilirubinin diğer izomerleri 4Z 15E, 4E 15Z ve 4E 15E olarak adlandırılır. Bu izomerler fotokimyasal olarak geri dönüşümlüdürler ve birbirlerine dönüşebilirler. İzomerlerin hemen hemen hepsi deri, derialtı dokusu ve kapillerler içinde oluşurlar. E konumundaki çift bağ taşıyan izomerlerin suda çözünürlükleri fazladır. Bilirubin albumine bağlı olduğu halde bile izomerizasyon devam eder. Suda erir hale gelen bu izomerler plazma ile karaciğere, oradan safraya taşınır. Safra asitleri ile tekrar eski formuna dönerler ve barsaklara ZZ şeklinde atılırlar. Birkaç saat fototerapi sonrasında serumda oluşan başlıca izomer 4Z 15E izomeridir. Serumdaki 4Z 15E izomerin miktarı, kullanılan ışığın rengi ile ilişkili olup yoğunluğuyla ilişkili değildir. Diğer bir deyişle ışığın rengini değiştirmeden, yoğunluğunu arttırarak dengedeki serum 4Z 15E izomer miktarı değiştirilemez. Bilirubin eliminasyonu %80 geometrik izomerizasyon yolu ile olur (7).

Yapısal izomerizasyonda pirol halkası üzerindeki CH=CH<sub>2</sub> (vinil) grubu, komşu diğer pirol halkası ile birleşerek 7 karbonlu yeni bir halka oluşturur. Bu yapıya lumirubin, siklobilirubin veya fotobilirubin II adı verilir. 4E, 15Z yapısındaki lumirubin, bilirubinin yapısal izomeridir (Şekil 2.11). Daha polar olan bu izomerin de suda çözünürlüğü daha fazladır. Lumirubinin önemli bir özelliği irreversibl olması, yani esas bilirubine geri dönememesidir. Bu özelliği nedeniyle, fototerapinin yoğunluğu arttıkça oluşan lumirubin miktarı da artar. Dolayısıyla uzun süreli fototerapi sırasında bilirubinin esas atılma yolu lumirubin olur. Lumirubin oluşumu, bilirubin eliminasyonunda hız kısıtlayıcı basamaktır (7).



**Şekil 2.11.** Bilirubinun ışık etkisi ile lumirubine dönüşümü (26)

Fotooksidasyon in vitro ortamda oldukça etkili olmasına rağmen sarılıklı bir yenidoğandaki etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bu reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi renksiz ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmaksızın karaciğer ve dalaktan atılır (7). Bu dönüşüm muhtemelen yavaş gerçekleşmekte ve bilirubinun temizlenmesine çok küçük bir katkı sağlamaktadır. Fototerapinin etki mekanizması şekil 2.12’de özetlenmiştir.



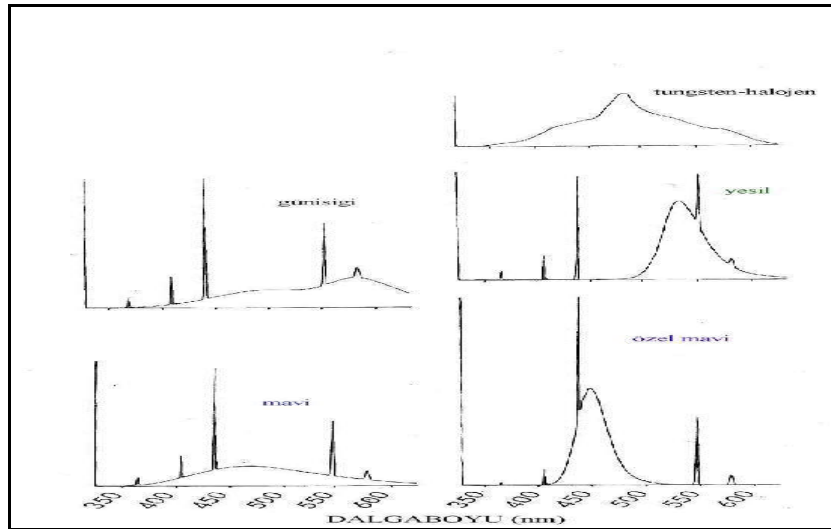
**Şekil 2.12.** Fototerapinin etki mekanizması (7)

### 2.3.3. Fototerapinin Etkinliğini Belirleyen Faktörler

#### 2.3.3.1. Işığın dalga boyu

Cilt ve kan dolaşımındaki bilirubinin degradasyonu için gerekli ışık kaynağının dalga boyu 400-520 nm arasında olmalıdır. Bu etki  $460\pm 10$  nm civarında en fazla olmaktadır. Pek çok çalışmada mavi ışığın bilirubin absorbans spektrumunda en etkili ışık olduğu gösterilmiştir (157). Dünyada yaygın olarak 420-480 nm arası ışık yayan özel mavi lambalar kullanılmaktadır. Özel mavi lambalar mavi-yeşil spektrumunda ışık sağladıklarından daha etkindirler ve cilde daha iyi penetre olup bilirubin tarafından üst düzeyde emilebilirler. F20T12/BB olarak adlandırılan bu özel lambalar F20T12/B olarak adlandırılan normal mavi lambalardan daha etkilidirler. Teorik olarak daha uzun dalga boyları cildi daha iyi geçmektedirler ve 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın kullanımının daha etkin fototerapi sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak klinik olarak pratikte kullanılan dar band mavi ışıklı fototerapiden üstünlüğü gösterilememiştir (159). Mavi ışık altındaki yenidoğanların cilt rengini değerlendirmek zor olabileceği ve bazen mavi ışığın sağlık personelinde başdönmesi ve bulantı gibi yan etkilere yol açabileceği göz önüne alınarak fototerapi ünitelerine beyaz ışık da eklenmiştir.

Ebbesen ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada pretermelerde turkuaz renkli floresan lambaların bilirubin miktarını mavi renkteki floresan lambalara göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir (160). Şekil 2.13'te fototerapi lambalarının emisyon spektrumu görülmektedir.

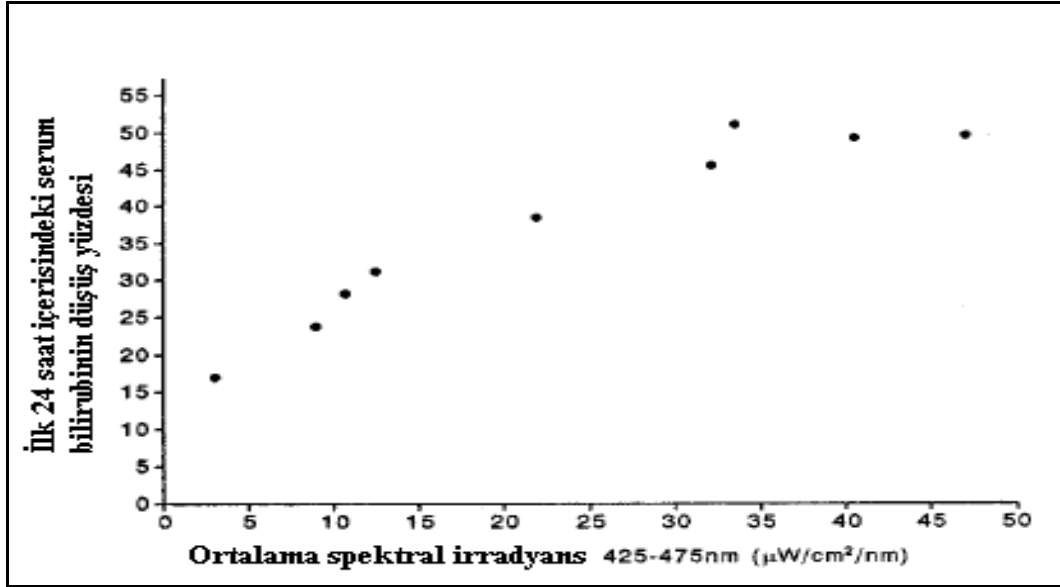


Şekil 2.13. Fototerapi lambalarının emisyon spektrumu.

Günışığı, mavi, özel mavi ve yeşil floresan lambaların spektrumu Cary 118 spektrofotometresi ile ölçülmüştür

### 2.3.3.2. Işığın irradyans miktarı

Işığa maruz kalan vücut yüzeyinde 1 cm<sup>2</sup> lik alana düşen foton sayısıdır. İrradyans  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  birimiyle ifade edilir (157). İrradyans ışığın yoğunluğudur. İrradyans fototerapinin etkinliğini belirler. İrradyans arttıkça serum bilirubinindeki azalma hızı da artar. Son 10 yılda etkili fototerapi için önemi en fazla vurgulanan faktörler, ışığın dalga boyu ve irradyasyon miktarıdır (161). Etkili fototerapi için enerji yoğunluğu bilirubin yıkımı için minimal efektif olarak ölçülenin üstündeki bir seviyede olmalı ve aynı zamanda belli bir seviyeyi de aşmamalıdır. Yapılan çalışmalarda irradyans miktarıyla bilirubinün degradasyon hızı arasında 30-40  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'ye kadar doğru orantı olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.14) (45).



Şekil 2.14. Ortalama spektral irradyans ile serum bilirubin konsantrasyonlarındaki düşüş arasındaki ilişki (162)

Ancak çoğu fototerapi ünitesinde minimal efektif dozun hemen üzerinde yaklaşık 6  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  irradyans verilir (33). Standart fototerapi ünitesi için 8-18  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  enerjiye ihtiyaç vardır. Yoğun fototerapi için spektral irradyansın  $\geq 30$   $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  olması gerekir. Spektral irradyans ne kadar yoğunsa bilirubin o kadar hızlı düşer. Fakat bu düşüş 30  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'den sonra sabit kalır. Işık enerjisini ölçmede her dalga boyu için farklı radyometreler kullanılır. Enerjileri azalan lambalar değiştirilmelidir (40,163,164,165).

Klinik kullanımda irradyans spektrometrelerle ölçülür. Her üretici belirli bir ışık kaynağına yönelik spektrometre ürettiği için birden fazla markada fototerapi cihazı bulunduran klinikler için spektrometrelerin kullanımı



pahalı ve zordur. Aynı fototerapi cihazının irradyansının iki ayrı marka spektrometre ile ölçülmesi neticesinde birbirleriyle uyumsuz, ayrı değerler elde edilebilir (2). Her tipte ışık kaynağının değerlendirilmesini sağlayabilecek, altın standart olarak kullanılacak evrensel ölçüm cihazı maalesef mevcut değildir.

Yenidoğan pratiğinde sıkça kullanılan tekli, ikili, üçlü fototerapi ifadeleri, fototerapi için kaç tane cihaz kullanıldığını ifade etmektedir, yoksa belli bir hedef doz veya irradyans düzeyine işaret etmemektedir. Hedef irradyans düzeyi ve bunu sağlayacak fototerapi dozu açısından tekli veya çoklu fototerapinin standart bir tanımı bulunmamaktadır. Üçlü fototerapi ile ışığa maruz kalan yüzey alanı daha fazla olduğundan, doğal olarak fototerapi etkinliği de tekli fototerapiye göre fazla olur. Prematüre bebeklerde fototerapi cihazların kombine kullanmanın daha faydalı olduğu bulunmuştur. Kombine fototerapi ile bu hastalarda daha hızlı bilirubin düşüşü sağlandığı, tedavi süresinin kısaldığı ve kan değişimi oranının azaldığı tespit edilmiştir (166).

### **2.3.3.3. Işık kaynağı ve hasta arasındaki mesafe**

Işık kaynağını yenidoğana yaklaştırmak irradyansı artırır (167). Yenidoğan ve ışık kaynağı arasındaki mesafe arttıkça cilde aktarılan enerji miktarı azalmaktadır. Bu mesafe kullanılan ışık kaynağının cinsine göre değişmekle birlikte en fazla 50 cm, yenidoğanın vücut ısısının sürekli takip edilmesi şartıyla en az 10 cm'dir (168,169).

Bebeği çıplak olarak yatırıp lambalar 10 cm'ye kadar yaklaştırılabilir. Işık kaynağının yenidoğana uzaklığı ne kadar az ise özellikle özel mavi lambaların etkinliği o kadar artmaktadır. Bunun için bebeğe küvözde değil kotta iken fototerapi uygulamak floresan lambaları daha fazla yaklaştırma olanağı verdiği için daha uygundur. Ancak halojen fototerapi lambaları kullanılıyorsa ısı yanığı riski açısından hastaya olan uzaklığına dikkat etmek gerekir. Tüm lambalar emniyet açısından pleksiglas bir koruyucu içine alınmalıdır.

#### **2.3.3.4. Işınlanan vücut yüzey alanı**

Işığa maruz kalan vücut alanı ne kadar fazla ise serum bilirübin düşme hızı da o kadar fazladır (162). Tek başına yenidoğana üstten veya alttan fototerapi uygulamak total vücut yüzeyinin %30'una yeterli fototerapi verilmesini sağlar. Kullanılan ışık kaynağının tipi de ışınlanan vücut yüzey alanı miktarını değiştirmektedir. Fototerapi tedavisi sırasında birden fazla cihaz kullanmak yenidoğan servislerinde nadir olmayan bir durumdur. Yeterli ışınlanan vücut yüzey alanına erişmek için uygun bir metoddur (157). Çoğunlukla alt bezinin kaldırılması gerekmezse de kan değişimine yakın TSB düzeylerinde önemli bir azalma elde edilinceye kadar bez çıkarılabilir.

Yatağa beyaz örtü serilmesi bebeğin ışık almayan bölgelerine ışığı yansıtmada yardımcı olabilir (155). Ayrıca Amerikan Pediatri Akademisi ışınlanan vücut yüzey alanını arttırmak için yenidoğanın içerisinde yattığı sepet veya ısıtıcılı yatağın çevresinin alüminyum folyo ile kaplanmasını önermektedir (2).

#### **2.3.3.5. Fototerapide kullanılan ışık kaynaklarının tipi**

Fototerapi için farklı ışık kaynakları kullanılmaktadır. Her tür ışık kaynağının avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Kullanılan ışık kaynağına göre irradyans farklı olduğundan etkinlikleri de değişkenlik göstermektedir. Floresan tüplü ışık kaynakları, halojen spot lambalar, fiberoptik ışık düzeniyle birlikte kullanılan halojen lambalar ve yüksek yoğunluklu LED lambalar günümüzde kullanılmakta olan ışık kaynaklarıdır.

Son zamanlarda kullanıma giren galyum nitrit LED (Light Emitting Diodes) fototerapiler mavi ve mavi-yeşil spektrumunda yüksek irradyansa sahiptirler ve aşırı ısı üretimine yol açmazlar. Bu araçların ömrü uzun ve maliyeti etkindir (157).

Halojen lambaların irradyansı yeterli olmakla birlikte sadece merkezde en yüksek irradyansa ulaşırlar. Bu araçların ışığı kullanıcıları rahatsız etmez, ancak önemli derecede ısı üretimine neden olurlar. Üretici firmanın en az mesafe konusundaki önerilerine uyulmalıdır. Aksi takdirde yanıklar oluşturabilirler (1).

Floresan tüp fototerapi cihazları birkaç tane floresan lambadan oluşur. Bu fototerapi ünitelerinde gün ışığı, mavi, süper (özel) mavi veya kombine şekilde bulunur. Süper mavi ışıklara en etkili olandır. 425–475 nm arasında benzer dalga boylarında olmalarına rağmen, bu üç ışık tipi arasında irradyansları açısından

belirgin farklılıklar olabilir. Bu araçlar mümkün olduğunca bebeğe yakın tutulmalıdır. Beşikteki term bebeğe 10 cm mesafeden uygulandığında hem normal vücut ısısı korunmakta, hem de 50  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  gibi yüksek irradyans değerlerine ulaşılabilmektedir (163). Fototerapide esas etkiyi foresan tüplerden yayılan mavi ışık oluşturmaktadır, mavi ışık bebeğe bakım verenleri rahatsız ettiği için mavi lambaların yanında beyaz lambalar da konulmaktadır. Prematüre bebeklerde fototerapi cihazların kombine kullanmanın daha faydalı olduğu bulunmuştur. Kombine fototerapi ile bu hastalarda daha hızlı bilirubin düşüşü sağlandığı, tedavi süresinin kısaldığı ve kan değişimi oranının azaldığı tespit edilmiştir (69).

Fiberoptik fototerapi aralarında tungsten-halojen lambalardan çıkan ışıklar fiberoptik kablolar içeren plastik bir kısım içine gönderilir. Plastik kısım ısınmadığından direk olarak bebeğin altına konabilir veya bebek bunlarla sarılabilir. Bunların spektral gücü düşük olduğundan genellikle üstten de fototerapi verilmelidir (8,165,170).

#### **2.3.3.6. Cilt kalınlığı, pigmentasyonu**

Cilt kalınlığı ve pigmentasyon derecesi fototerapi verimliliğini etkileyebilir (171).

#### **2.3.3.7. Tedavi başlangıcındaki total bilirubin seviyesi**

Tedavi başlangıcı sırasındaki total bilirubin seviyesi ne kadar yüksekse uygulanan fototerapiye yanıt olarak bilirubinin düşüş hızı o kadar yüksek olur (2).

#### **2.3.3.8. Hidrasyon**

Fazla sıvı vermenin bilirubin düzeyini etkilediğine dair bir kanıt yoktur. Yüksek bilirubin düzeyleri ile başvuran bazı yenidoğanlar aynı zamanda hafif dehidrate olduklarından sıvı desteğine ihtiyaç duyarlar. Serum bilirubin düzeylerinde azalmaya yol açacak foto yan ürünleri idrar ve safra ile atıldıklarından yeterli hidrasyonun sağlanması fototerapi etkinliği açısından yararlı gibi gözükse de rutin i.v sıvı desteği dehidratasyon bulguları yoksa gereksizdir (2).

### **2.3.3.9. Fototerapi süresi**

Fototerapinin sürekli veya aralıklı verilmesi konusu tartışmalıdır. Deride, fotoizomerizasyon yoluyla uzaklaştırılan bilirubin yerine yeni bilirubin oturması için 1-3 saat gerektiği göz önüne alınırsa, 1 saatten fazla fototerapiye ara vermenin çok fazla anlamlı olmadığı ve fototerapinin verimliliğini azaltacağı düşünülmektedir. Eğer yenidoğanın plazma bilirubin seviyesi kan değişimi sınırlarına yaklaşıyorsa fototerapi sürekli olarak verilmelidir (2).

### **2.3.4. Fototerapi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar**

Fototerapi sadece bir lambayı açmak demek değildir. Fototerapi etkinliği uygun bakım ile sağlanır. Uygun bakım ile potansiyel yan etkiler ve komplikasyonlar da azalır (8,12,165,172).

1. Retinal hasardan korumak için göz bandı kullanılmalıdır. Bantlar gözyaşı akışına izin vermek, ödem ve enfeksiyonu önlemek, görme uyarısını sağlamak, aile ile göz teması sağlamak için aralıklı olarak çıkarılmalıdır. Bu bantların aşağı kayarak burun kanatlarına bası yapması ile apne oluşması, göz irritasyonu, korneal sıyrıma, nazal tıkanma ve konjunktivit yapma riski vardır.
2. Genital hasar riskine karşı testisler örtülmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi bilirubin seviyesi kan değişimi düzeylerine yaklaşmış bebeklerde bezin çıkarılmasını önermektedir.
3. Vücut ısısı 2 saat aralıklarla ölçülmelidir.
4. Kullanılan fototerapi cihazının tipi de dikkate alınarak tedavi gören yenidoğanla fototerapi cihazı arasında uygun mesafe sağlanmalıdır. Çok yakın yerleşimli cihaz bebeğin vücut ısısının artmasına ve hatta cilt yanıklarına, uzak yerleşimli cihaz ise etkin olmayan fototerapi verilmesine neden olur.
5. İnsensibl sıvı kaybını takip edebilmek ve önleyebilmek için bebekler her gün tartılmalıdırlar. Eğer gününe göre düşük tartı gözlenirse hastanın aldığı sıvı miktarı artırılmalıdır.
6. Mümkün olan en fazla vücut alanının ışıklara maruz kalmasını sağlayabilmek için alt ve üstten birlikte fototerapi uygulaması veya

bebeğin içinde bulunduğu sepetin kenarlarına ve altına yansıtıcı düzenerler yerleştirilmesi ışınlanan vücut alanının artmasını sağlar.

7. Fototerapi alanlarda cilde bakarak bilirubin düzeyini tahmin etmek zor olduğundan bilirubin ölçümü en azından 12 saat ara ile yapılmalıdır. Ancak prematüre bebekler, hemolizi olanlar ve yaşamın ilk 72 saatinde tedavi gerektiren bebeklerde yakın bilirubin izlemi yapılmalıdır.
8. Fototerapi kesildikten sonraki gün serum bilirubin düzeyi rebound etki açısından tekrar değerlendirilmelidir.
9. Bebeğin monitörizasyonu amacıyla kullanılan pulse oksimetre ve ısı problemleri fototerapi ışınlarından etkilenmektedirler. Eğer kullanılacaklarsa üzerleri alüminyum folyo ile kapatılmalıdır.
10. Bilirubinün etkisiz hale getirilmesi esas olarak deride olduğu için bebeğin pozisyonu 6 saat ara ile değiştirilmelidir.
11. Bilirubin ölçümü için kan alınırken, tüpteki kanın fototerapiden etkilenip yalancı düşüklük olmaması için fototerapi lambası söndürülmelidir.
12. Yenidoğanda fotosensitizan ilaç kullanılmamasına dikkat edilmelidir.
13. Lumirubin gibi foto ürünlerinin idrar ve bağırsaktan atılabilmesi için enteral beslenme ve hidrasyon yeterli olmalıdır. Bebek indirekt bilirubinden dolayı çıkarılan siyah ve sulu gaitanın oluşturacağı perianal irritasyondan korunmalıdır.
14. Kan ürünlerinin ve total parenteral beslenme ürünlerinin fototerapi ışığı altında kalması önlenmelidir. Bu ürünlere ait setlerin alüminyum folyo ile kapatılmaları uygun olur.
15. Kan değişimi adayları olanlarına spektral irradiyansı 30  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  olan yoğun fototerapi verilmelidir.

Son zamanlarda gelişmiş ülkelerde, bebeklerin fototerapi için uzun süre hastanede yatmalarını önlemek için evde fototerapi uygulaması denenmektedir. Jackson ve arkadaşlarının fizyolojik sarılıklı 32 bebekle yaptığı çalışmada, evde fototerapi uygulanan bütün bebeklerin serum bilirubinün düştüğü ve hospitalizasyona gerek kalmadığı bildirilmektedir. Aile memnuniyeti ise anne ve bebeğin ayrılmasına gerek kalmadığı için oldukça yüksek saptanmıştır (173). Ancak evde fototerapide yetersiz hemşire bakımı sebebiyle bazı komplikasyonlar olabileceği için bu yöntemin kullanılabilirliği halen tartışmalıdır. Bu komplikasyonların içinde gözlerin iyi

kapatılmaması sonucu olabilecek korneal abrazyon, aşırı sıvı kaybı, vücut ısısı labilitesi ve bilirubin düzeyindeki etkin olmayan azalma sayılabilir (155).

### **2.3.5. Fototerapi Tipleri**

#### **2.3.5.1. Floresan lambalar**

Soğuk beyaz, mavi, özel mavi, turkuaz ve yeşil ışık veren tipleri vardır. En yaygın kullanılan tipi özel mavi ışık yayan F20 T12/BB ve TL52/20W (Philips, The Netherlands) 'dır (174). Mavi ışık bebeğin siyanozunu gizleyebileceği, sağlık çalışanlarında mide bulantısı, baş dönmesi, vertigo gibi etkilere yol açabileceği için son yıllarda %50 oranında soğuk beyaz ışıkla kombine edilen türleri kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu kombinasyon bir miktar da olsa fototerapinin etkinliğini azaltmaktadır. Kırk santimetreden uygulandıklarında sadece özel mavi ışık yayan cihazın irradyansı  $24 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  iken kombine ışık kaynağının irradyansı  $11\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ' dir (175).

#### **2.3.5.2. Halojen lambalar**

Halojen lambalarla bir veya birden çok metal halojen ışık sistemi kullanılarak çok yüksek bir etkinlik ( $20 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'yi aşan) sağlanabilir. Radyan ısıtıcılı yataktaki prematür veya kritik hastada kullanım kolaylığı sağlar. Ancak bu sistemle çok miktarda ısı üretildiğinden özellikle yakın uygulamalarda bebeklerde termal yanıklara ve personelde gereğinden fazla UV maruziyetine sebep olur (157).

#### **2.3.5.3. Fiberoptik sistemler**

Fiberoptik sistemler 1980li yılların sonundan itibaren kullanıma girmişlerdir (176). Tungsten- halojen bir lambadan gelen terapötik ışık fiberoptik bir kablodan geçerek plastik bir minderin içindeki fiberler tarafından yansıtılır. Bebek minderinin üzerinde yatarken bebeğe alttan fototerapi uygulanır. Bu tedavi sırasında göz bandı uygulanmasına gerek kalmaz ve bebeğin ısı dengesinin sağlanması kolaylaşır (177,178). Taşınabilir cihazlardır bu nedenle evde tedavi için de uygundur. Önemsiz düzeyde ısı yamaları nedeniyle bebeğe direk temas ettirilebilirler böylece etkinliği  $35 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ' e kadar çıkabilir. Ancak oldukça küçük bir vücut yüzey alanı üzerinde etkin olması dezavantajdır. Konvansiyonel yöntemlere yardımcı olarak kullanılabilir (157,179,180).

#### **2.3.5.4. LED fototerapi (high intensity gallium nitride lightemitting diodes /Yüksek yoğunluklu galyum nitrit yayan diiyotlar)**

Yeni bir teknolojinin ürünü olan LED fototerapinin konvansiyonel fototerapi yöntemlerine göre pek çok üstünlüğü vardır. Özellikle yüksek yoğunluklu mavi ışık LED leri 470±60 nm dalga boyunda ışık yayarlar ve bu, bilirubinik pik soğurulma spektrumuyla örtüşmektedir. LED cihazlar elektrik enerjisinin ışık enerjisine verimli bir şekilde dönüştürürler. Daha uzun ömürlüdürler (ortalama 20000 saat) ve bu nedenle de daha düşük maliyetlidirler. Standart fototerapi cihazlarına göre daha az ısı yaydıkları için ısıya bağlı yanık, dehidratasyon gibi yan etkiler daha az görülür. Çok az UV ve kızıl ötesi ışın yaydıkları için bebeğe daha yakın uygulanabilir. Küvöze monte edilerek, battaniye içine konularak veya esnek bir silikon devre içine konularak kullanılabilirler (157,21,181).

İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde LED fototerapinin floresan ve halojen lambalardan daha etkin olduğunu gösteren invitro ve invivo çalışmalar vardır. Günümüzde 100 µW/cm<sup>2</sup>/nmlik irradyansa sahip cihazlar vardır (21,22,23). Ancak yüksek yoğunluklu LED fototerapinin güvenilirliği ile ilgili yeterli kontrollü çalışma olmadığından dikkatle kullanılmalıdır (157).

#### **2.3.6. Fototerapinin Yan Etkileri**

Hiperbilirubineminin tedavisinde 50 yıla yakın zamandır milyonlarca bebekte kullanılan fototerapi nispeten güvenli ve basit bir tedavi yöntemi olmakla birlikte az da olsa bazı yan etkileri olabilir. Nadiren ciddi komplikasyonlar da gelişebilir (8).

##### **2.3.6.1. Retina hasarı**

Mavi ışık retinada fotokimyasal hasara neden olmaktadır (182). Erişkinlerde retinanın mavi ışığa maruz kalmasını takiben renkli görmenin bozulduğu, ileri vakalarda prematür maküler dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (183). Preterm infantlarda parlak mavi ışıkla tedavi sonrasında prematüre retinopatisi sıklığında artış olabileceği düşünülmüş ancak yapılan kontrollü çalışmalarda bu düşünce ispatlanamamıştır (184,185,186). Yüksek yoğunlukta ışığın yenidoğanların gözündeki etkileri halen tam olarak bilinmemekle beraber hayvan deneyleri devamlı ışıkla retinal dejenerasyonun oluşabileceğini göstermektedir. Bu yüzden fototerapi

uygulanan tüm yenidoğanların gözleri opak materyalle hasara karşı kapatılmalıdır. Fiberoptik fototerapi de bu korumayı gerektirir (155). Retina sarı-yeşil ışığa, mavi-mor ışıktan daha hassastır (187).

### **2.3.6.2. Dehidratasyon ve ishal**

Fototerapi sırasında bağırsak geçiş süresi yarıya düşer. Sulu, yumuşak, hafif yeşil dışkı gözlenir. Nitrojen, sodyum ve potasyumun fekal atılımı artar. Dışkıyla kaybedilen sıvı miktarı normale göre 2-3 kat artar (188). Dışkıda meydana gelen değişikliklerin nedeni olarak, fototerapi alan bebeklerde vazoaktif intestinal peptid sekresyonunun artmış olması öne sürülmüştür (7). Fototerapi alan bebeklerde bağırsaklarda geçici laktaz eksikliği geliştiği gözlenmiştir. Artan indirekt bilirubin bağırsak epiteli fırçamsı kenarında laktaz aktivitesini kısıtlar ve sonuçta laktoz hidrolize edilemez ve emilimi azaldığı için ishale neden olur (189). Kontrol grubunun aldığıyla eşit kaloride süt ile beslenen ve fototerapi alan infantların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az tartı alabildikleri gösterilmiştir. Ayrıca yenidoğanın maturasyonuna da bağlı olarak ciddi sıcaklık kontrollerine rağmen fototerapi sırasında insensibl sıvı kaybının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (190,191). Konvansiyonel fototerapi termal ortamı değiştirilerek insensibl sıvı kaybına ve dehidratasyona neden olmaktadır (192,193). Hidrasyonun doğrudan serum bilirubin seviyesini azalttığı yolunda delil yoktur, ancak dehidratasyon önlenmelidir. Konjuge bilirubin suda çözünür ve vücuttan idrar, safra ve gaita yolu ile atılır. Uygun hidrasyon yeterli idrar, safra ve gaita çıkışını sağladığı için dolaylı olarak konjuge olmayan bilirubin atılımını sağlar. İdeal olarak sıvı gastrointestinal motiliteyi uyarmak için enteral olarak verilerek, bilirubinün enterohepatik reabsorpsiyonu engellenir (155).

Boo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada oral ve intravenöz yolla ek sıvı verilmesi karşılaştırıldığında iki yöntem arasında bilirubin düşüş hızı açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ve bu nedenle yoğun fototerapi alan sağlıklı term bebeklere almaları gereken idame (gerekli ise ek sıvının da) sıvının enteral yolla verilmesi önerilmiştir (194).

Amerikan Pediatri Akademisi dehidratasyonu olmayan, anne sütü ile beslenen yenidoğana ek sıvı (i.v sıvı, oral dekstrozu su) verilmesinin



hiperbilirubinemiden korunmada veya serum bilirubin seviyesinin düşüşünü sağlamada herhangi bir etkisi olmadığı ifade edilmiştir (2).

### **2.3.6.3. Deri döküntüsü**

Fototerapi alan bebeklerde toplu iğne başı büyüklüğünde geçici eritematöz döküntüler olabilir. Bu döküntüler fotosensitizasyon ile ilişkili deri mast hücrelerinden salınan histamin nedeniyle meydana gelir (7).

Konjenital eritropoetik porfiri fototerapinin kontrendike olduğu, uygulandığında ölümlerle sonuçlanabilecek bir sendromdur. Direkt bilirubin artışına bağlı purpura ve büllöz döküntüler oluşabilir (157).

### **2.3.6.4. Bronz bebek sendromu**

Bu sendromda serum, idrar ve cilt birkaç saat içinde kahverengi siyah bir görünüm alır. Kolestaz nedeniyle biliyer ekskresyonun yetersiz kaldığı ve safra pigmentinin foto-ürünlerle birlikte retansiyonu sebebiyle oluştuğu sanılmaktadır. Lumirubinin yıkılmasıyla ortaya çıkan kahverengi pigmentler, tipik deri döküntüsünün rengini verir. Ayrıca serumda artan koproporfin ve foto yıkım ürünlerinin bu tabloya neden oldukları ileri sürülmüştür (155).

Fototerapi alan kolestazlı bebeklerin hepsinde oluşmamaktadır ve sendroma neden olacak konjuge bilirubin sınırı belli değildir. Zararsız olduğuna inanılmaktadır ve fototerapi kesildiğinde pigmentasyon yavaşça normale gelmektedir (195). Bu sendromun geliştiği tüm yenidoğanlar sekelsiz iyileşirler, yalnız literatürde bir term yenidoğan ölmüş, otopsisinde kernikterus saptanmıştır. Kolestazlı veya konjuge hiperbilirubinemili hastalarda fototerapi kullanılmaması tavsiye edilir (7,155).

### **2.3.6.5. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri**

Fototerapi sonucu nitrik oksit artarak düz kasları relakse eder. Nitrik oksit ve bağırsağa atılan indirekt bilirubin nedeniyle bağırsak salgıları artar. Buna bağlı olarak sulu dışkılama, ishal ve siyah-yeşil gayta çıkışı görülebilir. Oksijen kullanımında artma, solunumda hızlanma, karında distansiyon gelişebilir (43,196). Karın distansiyonunun fazla ağlama nedeniyle hava yutulması, göz bandına bağlı oryantasyon kaybı ve bandın lokal irritasyonu veya bandın vagal uyarı yoluyla

gastrointestinal otonomik fonksiyonlara direkt etkisi ile oluşabileceği belirtilmiştir (197).

Fototerapi alan çok düşük doğum ağırlıklı bir bebekte ileus tanımlanmıştır. Raghavan ve ark.'nın Avustralya'da yaptıkları bir çalışmada çok düşük ağırlıklı yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan grupta fototerapi uygulanmayanlara göre daha yüksek sıklıkta ileus görüldüğü bildirilmektedir (198).

#### **2.3.6.6. Trombositopeni**

Fototerapi alan bebeklerde hemoliz artabilir. Ayrıca fototerapi sırasında trombositlerin yıkımı da hızlandığından, kemik iliği kompensasyonu yetersiz kalırsa trombositopeni gelişebilir (199). *In vitro* mavi ışığa maruz kalan trombositlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu gösterilmiştir (200).

#### **2.3.6.7. Hemoliz**

Mavi ışığın *in vitro* olarak oluşturduğu oksidatif incinme eritrosit membran ATP'az aktivitesi ve potasyumun kaybına, lipit peroksidasyonu ile eritrosit membran lizisine neden olur. Ratlarda fototerapi sonrası eritrosit ozmotik frajilitesinin arttığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda görülen fototerapiye bağlı eritrosit hasarının nedeni oksidatif incinme sonucu oluşan lipit peroksidasyonudur (43,157,164,201).

#### **2.3.6.8. Hipokalsemi**

Fototerapi özellikle prematüre bebeklerde total ve iyonize kalsiyum seviyelerinde düşüğe neden olabilir (202,203). Bu etki fototerapi ile uyarılan pineal bezden melatonin salgılanmasının azalması ile açıklanmaktadır (7,8). Hipokalsemik yenidoğanların çok az bir kısmı klinik bulgu vermektedir ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra serum kalsiyum seviyesi normale gelmektedir (203).

#### **2.3.6.9. Patent duktus arteriosus (PDA)**

Fototerapi alan 1000 g'ın altındaki bebeklerde PDA riski artmıştır. Bu bebeklerde PDA'nın cerrahi olarak kapatılması da, almayanlara oranla 2 kat daha fazla gözlenir. Tam olarak belli olmamakla beraber, duktus düz kaslarının içindeki kontraktıl proteinlerin oksidasyonu, direkt nitrik oksit benzeri etki ve oksijene bağlı

kontraksiyonun önlenmesi gibi mekanizmalar neden olabilir (204). Pretermelerde yapılan bir çalışmada fototerapi alanlarda PDA açılma sıklığı %50 daha fazla bulunmuştur (16). Ancak fototerapi ile PDA arasında ilişki olmadığını çalışmalar da vardır (205).

#### **2.3.6.10. Riboflavin eksikliği**

Riboflavin insan vücudundaki enzim sistemlerinin kullandığı bir koenzim olup, mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlarda çeşitli fotokimyasal reaksiyonlarda fotoreseptör olarak kullanılır. Bilirubin ile aynı dalga boyundaki ışıktan etkilenir. İn vitro olarak indirekt bilirubinin fotooksidasyonunu artırır (206). Knobloch ve ark. (9) çalışmalarında, fototerapi alan yenidoğanlarda kan riboflavin seviyesinin hipovitaminoza yol açacak kadar düştüğünü ve oral riboflavin uygulaması ile fototerapi süresinin kısaldığını göstermişlerdir. Riboflavin seviyesindeki düşme, eritrositlerin NADPH sentez yeteneğini, G6PD ve glutatyon redüktaz aktivitelerini azaltarak, hücreyi oksidatif strese duyarlı hale getirir. Ancak oksidatif hasarı engelleyecek olan riboflavin düzeyi bilinmemektedir. Yenidoğanlarda riboflavin konsantrasyonu fototerapiye başladıktan 18 ile 24 saat içinde üçte bir oranında azalır. Günlük 0.3 mg riboflavin desteği ile bu azalmanın engellenebileceği düşünülmektedir (206).

#### **2.3.6.11. Büyüme gelişme üzerine etkiler**

Fototerapi alan bebeklerin uzun süreli izlemlerinde, fototerapinin bebeklerin büyümesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu bebeklerde ilk haftada tartı alımı yavaştır ancak daha sonra aradaki farkı kapatır ve ileriki yaşlarda da herhangi bir fark görülmez (7,8).

#### **2.3.6.12. Endokrin yan etkiler**

Endokrin ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi olabileceği ileri sürülmüşse de, insanda bu etkileri kanıtlanmamıştır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, fototerapi alan bebeklerde 24-48 saat sonra luteinizan hormon (LH) düzeylerinin düştüğü, fototerapi kesildikten sonraki 1 hafta içinde ise kızlarda LH ve folikül stimülan hormon (FSH), erkeklerde yalnız LH düzeyleri tekrar yükseldiği görülmüştür (7).

### **2.3.6.13. Gonadal hasar**

Fototerapi ışınları skrotum cildi ve belki de overlere penetre olduklarından gonadal hasar yapma riski nedeniyle fototerapi sırasında gonadların örtülmesi önerilmektedir (12,40). Ülkemizden Koç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fototerapi uygulanmış yenidoğan ratların postnatal 24. haftada testislerinde histolojik olarak dejeneratif değişiklikler saptanmıştır (13).

### **2.3.6.14. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

Fototerapinin kalp hızını ve kardiyak outputu artırarak, ortalama arteryel basıncı azaltarak ve periferel kan akımını artırarak kardiyak fonksiyonlarda değişiklik yapabildiği gösterilmiştir (207,208,209).

### **2.3.6.15. Alerjik Hastalıklar**

Fototerapinin immün sistemi etkileyerek çocukluk çağında veya ilerleyen yaşlarda alerjik hastalıklara neden olabileceği astım, alerjik rinit ve konjunktivit için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (210,211,212). Bu etkiyi yenidoğan döneminde Th2 yanıtının Th1' e kaymasını inhibe ederek yaptığı düşünülmektedir (15,213).

### **2.3.6.16. Fototerapinin genetik materyal üzerine etkileri**

Fototerapi lambalarının yaydığı ışıkların spektrumunda görünür ışık yanında, görünmeyen ultraviyole (UV) ışıkları da bulunmaktadır. Mavi ışık %0.3 UV radyasyon içerir (214,215). UV ışıkların genetik etkileri; moleküler düzeyde olabileceği gibi (DNA, kromatit ve kromozom), hücre, doku ve organlar düzeyinde de olabilir (216,217). DNA, UV ışınlanmasında birinci dereceden biyolojik bir hedefdir (218). UV'nin prokaryot (bakteriler) ve ökaryot hücreler üzerinde genotoksik etkisi iyi bilinmektedir (219,220).

Çocuk-erişkin ve sadece erişkinleri içeren hasta gruplarında, psöriyazis ve bir kısım genetik geçişli cilt hastalıklarını psöralen ve/veya UV ışıkları ile tedavisinden sonra UV'nin genotoksik, mutajen ve kanserojen olduğu gösterilmiştir (221,222,223). UV ışıkları mutasyon indüksiyonu dışında mitotik inhibisyon ve kromozom anomalilerine de yol açabilir (224).

Fototerapide kullanılan yüksek etki gücüne sahip görünür ışığın in vitro olarak DNA zincir kırıkları ve DNA hasarının bir göstergesi olan kardeş kromatid

değişimini arttırdığı ve mutasyonlara yol açtığı rapor edilmiştir (225). 450–465 nm dalga boylarındaki mavi ışığa maruz bırakılan HeLa hücrelerinde DNA hasarı oluştuğu bildirilmiştir (226). Micrococcus bakterileri üzerine bilirubin ekleyip 450 nm’de mavi floresan ışık uyguladığında, fotoreaktivasyonun DNA molekül yapısını ve DNA aktivitesini değiştirdiği ve DNA kırıkları oluşturduğu bildirilmiştir (227).

İnsan lenfosit hücre kültürleri, tepe ışık yayılımı 450 nm olan mavi lamba ışıklarına maruz kaldığında DNA yıkım ürünlerinin arttığı gösterilmiş, en fazla mutajenik aktivitenin 450 nm’de olduğu rapor edilmiştir. Yine insan lenfosit hücre kültürleri ve floresan ışıkla yapılan başka bir çalışmada, tek iplikçikli DNA kırıkları gösterilmiştir (228,229).

Ayçiçek ve arkadaşları konvansiyonel fototerapi ve sürekli yoğun fototerapi uygulanmış term bebekler ve kontrol grubunu karşılaştırdıkları bir çalışmada periferik mononükleer hücrelerde DNA hasarını araştırmış; konvansiyonel fototerapi ve sürekli yoğun fototerapi alan grupta mononükleer hücrelerde kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış DNA hasarı bulmuşlardır (230). Başka bir çalışmada artmış DNA hasarı yanında anti-apoptotik genlerde (BCL-2) azalma saptanırken, apoptotik genlerde (BAX) artış saptanmıştır (231).

## 2.4 OKSİDATİF STRES

Yüksek enerjili ışık, gelişmekte olan bir bebekte potansiyel olarak tehlikeli olabilir. Fototerapiye bağlı potansiyel toksik etkiler indirek bilirubinin fotodinamik reaksiyonları fotooksidasyonla duyarlandırması sonucu hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri gibi serbest radikaller ve bunların metabolitlerinin oluşmasına bağlı olarak gelişebilir. Bu metabolitlerin oluşturduğu oksidatif stres lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu olay doymamış yağlardaki çift bağlarda gerçekleşir. Işık reaksiyonları, UV ışıklarını absorbe eden polipeptit zincirlerdeki aromatik amino asitlerde serbest radikal oluşumuna da yol açar. Sonunda hücre zarları ve nükleik asitler gibi önemli organik bileşikler zarar görür (13,43,232).

Fototerapi esnasındaki fotodinamik reaksiyonların yol açtığı oksidatif stresin hücre lipid, protein yapıtaşları ve DNA üzerinde oluşturduğu hasar, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, iskemik reperfüzyon hasarı, premature retinopatisi, nekrotizan enterokolit, akut tubuler nekroz ve PDA gelişimine altyapı hazırlamaktadır (233,234,235).

LED fototerapi cihazlarının fotooksidasyon etkisinin konvansiyonel fototerapi cihazlarına göre daha az olduğu düşünülmektedir (24).

#### 2.4.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller, eşleşmemiş bir ya da birden fazla elektron içeren ve tek başına var olabilme potansiyeline sahip reaktif atom ya da moleküllerdir (236,237,238,239). Eşleşmemiş elektronları olan serbest radikaller, diğer bir molekülden elektron alarak ya da kendi elektronlarını vererek daha dengeli bir duruma geçerken, reaksiyona girdikleri molekülün kimyasal yapısını da değiştirirler (237,239). Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir. Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır (240,241). Oksijenin atomik formu (O) bir, moleküler formu (O<sub>2</sub>) ise iki eşleşmemiş elektron içermektedir (237).

Ağırlıklı olarak, oksijen molekülünün (O<sub>2</sub>) indirgenmesi sırasında oluşan reaktif oksijen türleri (ROT) incelenmektedir. ROT'ların bir kısmı eşleşmemiş elektron içermediği için radikal yapısında olmasa da reaksiyona girme yeteneği çok yüksek moleküllerdir (242,243). Bu nedenle, serbest oksijen radikalleri yerine reaktif oksijen türleri teriminin kullanılması, daha doğru olarak kabul edilmektedir.

Kontrollü inflamatuvar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (240,244,245).

Mitokondrideki elektron transport zincirinde, sitoplazmadaki oksidatif sistemlerde ve hücre zarındaki NADPH-oksidaz sisteminde olduğu gibi hücrenin bütün organellerinde, O<sub>2</sub> molekülünden serbest radikaller ile ROT'lar oluşturulmaktadır. Ayrıca, bazal durumdaki O<sub>2</sub> molekülü de suya indirgenmeden, yüksek reaktivitesi olan "singlet" O<sub>2</sub> molekülüne dönüşebilmektedir (239, 246).

En önemli serbest oksijen radikalleri şunlardır (240, 241).

1. O<sub>2</sub><sup>-</sup> (Superoksit Radikali)
2. H<sub>2</sub> O<sub>2</sub> (Hidrojen Peroksit)

3. HO<sup>-</sup> (Hidroksil Radikali)

4. Singlet Oksijen (O<sub>2</sub>↑↓)

#### **2.4.1.1 Süperoksit Radikali**

O<sub>2</sub> molekülünün suya indirgendiği reaksiyonda ilk basamakta ortaya çıkmaktadır. Radikal olmasına karşın kendi başına oksidatif hücre hasarı yapma olasılığı zayıftır (247). Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir. Bu radikal de çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (240, 241).

#### **2.4.1.2 Hidrojen Peroksit**

Son derece güçlü oksitleyici bir molekül olmasına rağmen, diğer serbest radikallere göre daha yavaş reaksiyon oluşturmaktadır. Oksijen molekülünün direk indirgenmesi ile ya da süperoksit anyonu üreten bir sistemde dismutasyon ile H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşmaktadır. Çok sayıda enzim ise O<sub>2</sub> oluşturmaksızın H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretmektedir (239, 242). DNA kırıklarına da neden olmaktadır (248). Ayrıca, daha güçlü bir radikal olan HO<sup>-</sup> 'ya dönüşebilmektedir (239).

#### **2.4.1.3 Hidroksil Radikali**

Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın purin ve pirimidin bazıları ile etkileşebilmektedir. Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır.

Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (240, 241).

#### **2.4.1.4 Singlet Oksijen**

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (241).

## **2.4.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Oksidatif Hasar Mekanizmaları**

### **2.4.2.1 Lipid Moleküllerinin Hasarı**

Linoleik, linolenik ve araşidonik asitler gibi serbest yağ da trigliserid, fosfolipid gibi diğer lipidlerin yapısındaki doymamış yağ asitleri çok sayıda çift karbon bağı içermektedirler. Bu yüzden serbest radikallerin zarar verici etkilerine oldukça duyarlıdır (249). Oksidasyon reaksiyonu sonucunda, doymamış yağ asidi bir dizi kimyasal değişikliğe uğrayarak lipid peroksil radikaline dönüşmektedir. Lipid peroksil radikali ise, membrandaki bitişik diğer doymamış yağ asitlerine ve/veya membran proteinlerine saldırarak, birbirini izleyen zincirleme oksidasyon reaksiyonlarının yayılmasına yol açmaktadır. Böylece başlatıcı tek bir reaksiyon yüzlerce benzer reaksiyonu doğurmaktadır (237, 246, 250).

Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (241).

Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ikincil ürünler aldehitlerdir. Malondialdehit, bu moleküller içindeki en önemlilerinden birisi ve sıklıkla lipid peroksidasyonunun değerlendirilmesinde kullanılan aldehit bileşimidir (238).

### **2.4.2.2 Protein Hasarı**

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sulfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedirler (241) Serbest radikallerin protein molekülleri üzerindeki etkileri ile bazı yapısal değişiklikler oluşur: (251). [93],

- 1) Amino asitlerin modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmentasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar

Oksihemoglobinin  $O_2^-$  veya  $HO^-$  ile etkileşmesi sonucunda oksijen taşıyamayan methemoglobin oluşmaktadır (237).



#### **2.4.2.3 DNA Hasarı**

Nükleik asitlerin, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlı olması sonucu hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir (252,253).

#### **2.4.3 Serbest Radikallerin Hedef Organları**

Birçok hastalığın serbest oksijen radikalleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventrikuler hemoraji, periventrikuler lökomalazi, travmatik beyin hasarı etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuar distress sendromu, kronik obstruktif akciğer hastalığına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta, böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Ayrıca hemoglobin ve immün sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, enflamatuvar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (241, 254, 255, 256, 257).

#### **2.4.4 Total oksidatif stres (TOS)**

Dışarıdan vücuda doğrudan alınabilen veya vücutta bazı reaksiyonlar sırasında açığa çıkabilen ve DNA'ya etki ederek genetik hasara, lipidlere etki ederek hücre membranlarında fonksiyon kaybına, proteinlere etki ederek ise enzimlerde fonksiyon kaybına yol açabilen radikallerden oluşur.

#### **2.4.5 Antioksidan Sistemler**

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Organizma, zarar verici etkileri önlemek için, oksidanlar ile antioksidan savunma sistemi arasındaki hassas dengeyi sürekli korumak zorundadır (242, 246). Antioksidan tanımı hem enzim, hem de enzim yapısında olmayan çok sayıdaki maddeyi kapsamaktadır (Tablo 2.13).

**Tablo 2.13. Önemli Antioksidanlar**

| <b>ANTIÖKSİDANLAR</b>  |
|--|
| <b>Enzim Olmayanlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Bilirubin</li><li>■ Albumin</li><li>■ Ascorbic asit (Vitamin C)</li><li>■ Vitamin E</li><li>■ Ürik asit</li><li>■ Ferritin</li><li>■ Seruloplazmin</li><li>■ Transferin</li><li>■ Glutasyon(GSH)</li></ul> |
| <b>Enzimler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>■ Glutasyon peroksidaz (GPX)</li><li>■ Süperoksit Dismutase (SOD)</li><li>■ Katalaz (CAT)</li></ul>  |

Antioksidanlar primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPX, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikaller uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadır (258, 259).

#### **2.4.5.1. Total Antioksidan Kapasite(TAC)**

Fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Antioksidanlar kan ile vücudun tüm bölümlerine taşınmaktadır (260).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. İnsan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını albumin, ürik asit, askorbik asit oluşturmaktadır. Yenidoğanlarda ise bu sistemin en önemli bileşenleri bilirubin ve ürik asittir (260, 261).

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermesi nedeniyle kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan düzeyini veren total antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (260, 262, 263, 264).

Fizyolojik sarılıkta bilirubin plazmada önemli bir antioksidan role sahiptir. Sarılıklı yenidoğanlarda plazma total antioksidan kapasitenin, esas olarak bilirubinle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bilirubinün değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda yükselmesinin organizmayı koruyucu bir reaksiyon olduğu öne sürülmektedir (261, 262).

Hasta yenidoğanlarda, plazma antioksidan kapasitesi hastalıktan veya tedavi yöntemlerinden etkilenebilmektedir. Örneğin hemoliz ile plazma bilirubin düzeyinin yükselmesi veya fototerapi ile azalması, anüri ile ürik asit seviyesinin artması ve diüretiklerle düşmesi gibi nedenlerle antioksidan kapasitede değişiklikler oluşabilmektedir (262).

## 2.5 İNFLAMASYON

### 2.5.1 Tanım ve Tarihçe

İnflamasyon, lokal zedelenmeye karşı canlı dokunun reaksiyonudur. Bakteri, travma, kimyasal maddeler, aşırı sıcak ve inflamasyon mediatörlerinin salınımını uyaran sinek ısırması vb. gibi diğer olaylar nedeniyle zedelenen dokudan salgılanan çeşitli maddelerin ortaya çıkardığı, lokal ve bazen sistemik sekonder doku değişikliklerine inflamasyon denir (265). Bu lokal zedelenme, vasküler ve hücrel yanıtla yol açarak plazmadan ve lokal hücrelerden çok sayıda değişik inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına yol açar (266).

İnflamasyonun temel amacı; etkenin tahribi, yoğunluğunun azaltılması, etkenin bulunduğu yerde sınırlı tutulması, dokudan atılması ve kontrol sağlandıktan sonra doku hasarının tamir ederek normale dönülmesini sağlamaktır. Onarım, inflamasyonun erken döneminde başlar ve etkenin nötralizasyonundan sonra da devam eder. İnflamatuvar reaksiyon, organizmanın çeşitli etkenlere karşı direncini ve sağlığını sürdürmesini sağlar. Romatoid artrit, anaflaktik reaksiyon ve otoimmün rahatsızlıklar gibi hastalıkların patogeneğinde de kontrol edilemeyen inflamatuvar reaksiyonlar önemli rol oynar (266).

İnflamasyon ilk kez M.S. 1. yy'da Cornelis Celsus tarafından rubor (yerel kızarıklık), tumor (yerel şişlik), calor (yerel ısı artışı), dolor (yerel ağrı) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Virchous tarafından “functio laesa” olarak fonksiyon kaybı da beşinci klinik bulgu olarak ilave edilmiştir (265, 266). 1882'de Rus biyolog Elie Matchnikoff, fagositozu tanımlamış ve daha sonra mikroorganizmalara karşı savunmada hem sellüler (fagosite), hem de serum faktörlerinin (antikor) kritik önemi ortaya çıkmıştır. Yaptıkları bu çalışmalar Matchnikoff ve Paul Erlich' e 1908 Nobel ödülünü kazandırmıştır (265).

İnflamasyonun özellikleri: 1) Erken dönemde lokal kan damarlarında vazodilatasyona bağlı kan akımı artışı 2) Kapiller permeabilitenin artması ile büyük miktarda sıvının interstisyel aralığa sızması 3) İnterstisyel aralıktaki sıvının, kapillerden sızan fazla miktardaki fibrinojen ve diğer proteinler nedeniyle pıhtılaşması 4) Çok sayıda granülosit ve monositin dokuya göçü 5) Doku hücrelerinin şişmesi. Bu reaksiyona neden olan ürünlerden bazıları histamin, bradikinin, seratonin, prostoglandin, kompleman sisteminin çeşitli reaksiyon ürünleri, kan pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri ve uyarılmış lenfosit, monosit, makrofaj ve trombositlerden salınan, sitokin diye adlandırılan hormonal maddelerdir (267,268).

Başta nötrofil ve monositler olmak üzere lökositlerin birikimi inflamatuvar reaksiyonun en önemli özelliğidir. İnflamasyonun nedeni bir enfeksiyon ise, ilk savunma hattı doku makrofajlarıdır. İnflamasyon başladıktan sonra dakikalar içinde dokuda var olan makrofajlar, deri altı dokudaki histiyositler, akciğerdeki alveoler makrofajlar, beyindeki mikroglialar ve diğerleri hemen fagositik aktivitelerine başlarlar. İnflamasyon mediatörleri ve mikroorganizmalardan kaynaklanan faktörler, bu hücreleri uyararak yapısal değişiklikleri başlatır ve hücreler aktive olur. Aktive olan makrofajlar, buldukları RES dokusundan ayrılarak hareketli hale gelirler ve inflamasyon bölgesine ulaşarak enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluştururlar. İnflamasyon başladıktan sonra ilk saat içinde çok sayıda nötrofil kandan inflamasyon bölgesine doğru yayılmaya başlar (265, 266).

İnflamasyona bağlı olarak lökositlerdeki değişiklikleri; 1) Marjinyasyon, 2) Adhezyon, 3) Kemotaktik uyarıya doğru migrasyon, 4) Fagositoz ve intrasellüler degradasyon 5) Lökosit ürünlerinin ekstrasellüler salınımı olarak sıralanabilir (266).

### 2.5.2 İnflamasyonun Kimyasal Mediyatörleri

İnflamatuvar doku yanıtı oluşturulmasında aracılık eden kimyasal mediyatörlerden, ilk keşfedilen histamin olmakla birlikte, sayıları giderek artmaktadır. Mediyatörler, hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir. Genel özellikleri:

- 1- Plazmadan köken alanlar (örneğin: komplemanlar) biyolojik aktivitelerini kazanmak için bir dizi proteolitik değişiklikler geçirirler. Hücreden köken alan mediyatörler normalde intrasellüler granüllerde (örneğin: histamin mast hücrelerinde) bulunur; ihtiyaç olduğunda salgılanır veya bir uyarıya karşı yeniden sentez edilirler (örneğin: prostaglandinler)
- 2- Aktive edilince ve hücreden salınıncaya bu mediyatörlerin çoğu kimyasal değişikliğe uğrar (örneğin: araşidonik asid metabolitleri) veya enzimler tarafından inaktive edilir (örneğin: kininaz bradikininini inaktive eder).
- 3- Hemen tümü hedef hücrelerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak aktivite gösterirler.
- 4- Bir kimyasal mediyatör hedef hücreye etkiyerek ikincil mediyatör çıkışını uyarabilir. Bu ikincil mediyatörler başlangıçtaki mediyatörlere benzeyebilir veya aynı olabilir. Bununla birlikte karşıt aktivite gösterebilirler (269).

Spesifik kimyasal mediyatörler aşağıda sınıflandırılmıştır:

- 1- Vazoaktif aminler: Histamin, serotonin
- 2- Plazma proteazları:
  - a) Kininler: Bradikinin, kallikrein
  - b) Kompleman sistemi: C3a, C5a, C5b-9
  - c) Koagülasyon-fibrinolitik sistem: fibrinopeptidler ve fibrin yıkım ürünleri
- 3- Araşidonik asid metabolitleri:
  - 3-1. Siklooksigenaz yolu (prostaglandinler, tromboksanlar, endoperoksitler),
  - 3-2. Lipoksigenaz yolu (lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asid (HPETE), hidroksieikozatetraenoik asid (HETE)),
- 4- Lökosit ürünleri: Lizozomal proteazlar, serbest oksijen radikalleri,
- 5- Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF)

- 6- Sitokinler
- 7- Büyüme faktörleri
- 8- Diğer mediyatörler

### 2.5.3. Sitokinler

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelyal hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırırlar (270, 271, 272, 273).

Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere monokinler, lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokinlere de interlökinler denilmektedir (270). Keşfedilen ilk sitokin interferondur (IFN). Daha sonra Oppenheim'in çalışmaları (274) ile, 1975'ten itibaren sitokinler ile ilgili bilgiler hızla artmıştır. Çok önemli bir grup mediatörü temsil eden ve başlıca lökositler arasında etkileşim yapan interlökinler, TNF ve hematopoetik büyüme faktörleri topluca sitokin adı altında toplanmışlardır. Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflaması Tablo 2.14' de gösterilmiştir (271).

**Tablo 2.14.** Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflaması

| TİP                           | SİTOKİN                     |
|-------------------------------|-----------------------------|
| İnterferonlar                 | IFNalfa, IFNbeta, IFNgama   |
| Büyüme faktörleri             | PDGF, TGF-B, VEGF, FGF, EGF |
| İnterlökinler                 | IL-1 - IL-20                |
| Koloni Stimüle Eden Faktörler | GM-CSF, G-CSF, M-CSF        |
| Tümör Nekrozis Faktörleri     | TNF-alfa, TNF-beta          |
| Kemokinler                    | MCP, MIP, IL-8              |

Son yıllarda sitokinleri kodlayan genlerin çoğu klonlandığı için, bugün birbirinden farklı ve genetik yapı olarak birbiriyle ilişkisiz sitokinler tanımlanmaktadır. İmmünolojik, inflamatuvar, hematopoetik, embriyonik büyüme ve gelişme, kemik yapılıması ve vücut hemostazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik etkileri olan sitokinler üzerindeki çalışmalar sürdürülmektedir (275,276,277). Organizmada endokrin (sistemik), parakrin (salındıkları hücre çevresindeki hücrelere), otokrin (salındıkları hücre üzerine) etki gösterirler (278). İhtiyaç halinde

salınıp daha sonra kaybolurlar. Antijene spesifik olmamakla birlikte salgılanmaları ve hedef hücreleri etkilemeleri için antijenik stimülasyon gerekir. Etkileri çeşitli inhibitör ve antagonist madde ile modüle edilebilir.

Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu bağlanma reseptör moleküllerde konformasyonel değişiklik yapar. mRNA transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur (278).

Hücre içinde sinyal iletimi için 3 değişik tipte sitokin reseptörü bulunduğu düşünülmektedir:

1. Tirozinkinaz aktivitesine sahip olanlar(CSF-1reseptörü).
2. Ligand ile ilişki kurunca tirozinkinazlara bağlananlar (IL-2, T hücresi büyüme faktörü reseptörleri).
3. Fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfotidil inositol trifosfat yolunu kullananlar (IL-8 reseptörü).

Bazı sitokinlerin vücut sıvılarında veya serumda ölçümü bazı hastalıkların tanısında önem taşımaktadır. Örneğin, amniotik sıvıda IL-6 tayini intrauterin enfeksiyonların, IL-1, TNF-alfa, IL-6 ve IL-8'in serumda ölçümü belirli enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemlidir (279). Yenidoğanda karşılaşılan en önemli inflamatuvar reaksiyonlar, bakteriyel kaynaklı sepsis durumlarıdır. TNF- $\alpha$  gibi bazı sitokinler, sepsisin erken tanısı için kullanılabilir. Son zamanlarda IL-6 ve IL-8' de sepsis erken tanısı için kullanılmaya başlanmıştır.

IL-1, IL-3, IL-6, IL-10 ve CSF gibi sitokinlerin kaynağı olduğu bilinen keratinositler UV radyasyonun önemli hedef hücreleridir. UV radyasyon ile uyarılmış immünmodulasyonda görev alırlar (280). Yapılan çalışmaların çoğunda UV radyasyon maruziyeti sonrası IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde artış olduğu görülmüştür (20).

### **2.5.3.1. İnterlökin-6 (IL-6)**

Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir (281). IL-6; immün yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar (270, 272). TNF- $\alpha$ , IL-1,

trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), İnterferon-beta (IFN- $\beta$ ) gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS'taki IL-6 yapımını indükler. Human immunodeficiency virus (HIV), monositlerde IL-6 yapımını uyarır. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler (281).

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediyatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünlerine karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram (-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri yüksek bulunmuştur (282, 283). Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF- $\alpha$  direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını artırır (284). Çoğu sitokinin belli bir hücrede benzer fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bunun sebebi, sitokin reseptörlerinin aynı sinyal ileticisini paylaşmaları olabilir (285, 286).

IL-6 aynı zamanda amniotik sıvıda da bulunabilir ve bu da intrauterin enfeksiyona karşı olan konak yanıtının yansıması olabilir (287). Tsuda ve ark.'nın (288) çalışmasında, prematüre bebeklerin amniotik sıvılarındaki IL-6 düzeyleri analiz edilmiştir. Preterm doğum eylemi olan gebelerin amniyon sıvılarındaki IL-6 konsantrasyonunun belirlenmesinin korioamniyonitin şiddetinin saptanmasında ve erken tanısında klinik değer taşıdığı sonucuna varmışlardır. IL-6'nın Respiratuvar distres sendromu (RDS) ve Bronkopulmoner Displazi'si (BPD) olan bebeklerin trakeal aspirat sıvılarında (TAS) yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir (289). BPD gelişen prematüre bebeklerin TAS'ında yaşamın birinci günü kadar kısa sürede saptanabilmektedir (290). Bagchi ve ark. BPD ve RDS'si olan bebekler ile kontrol grubunun TAS örneklerinde IL-6 konsantrasyonlarını karşılaştırmışlardır. Kontrol ve RDS grubu olan bebeklerle karşılaştırıldığında, BPD gelişen bebeklerin TAS'ında IL-6 seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu bulgu RDS ve kontrol grubunun akciğerlerindeki IL-6'nın inaktive veya inhibe edildiği yolların bulunması fakat bunun BPD gelişen bebeklerde olmaması düşüncesi ile açıklanmıştır. IL-6 aktivitesi, BPD gelişen bebeklerin TAS'ında yaşamın ilk iki haftası yüksek kalırken, 28. güne kadar düşük düzeylere gerilemiştir (291).



### 2.5.3.2. İnterlökin-8 (IL-8)

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmış olup moleküler ağırlıkları 8000 ile 16000 arasında değişir. %20-50 aminoasit dizisi ile birbirlerine benzerler. 7-transmembran reseptörlerine bağlanarak,  $10^{-8}$ - $10^{-11}$  M konsantrasyonda aktive olurlar. IL-8 de bu kemokin ailesinin bir üyesidir (274).

IL-8, inflamasyona katılan birçok hücre tarafından üretilir (kan monositleri, alveolar makrofajlar, endotel hücreler, fibroblastlar ve epitelyal hücreler), ve nötrofiller için uzun etkili bir kemotaktan aktivite sergiler. Nötrofiller üzerine birçok yoldan etki eder; kemotaksin gibi hareket eder, serbest oksijen radikalleri üretimini ve nötrofil degranülasyonunu uyarır, nötrofil yüzeylerindeki integrinlerin ve kompleman reseptörü CRI'in ekspresyonunu artırır (292).

İnflamatuvar yanıtta diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında IL-8 daha geç ortaya çıkar. Örneğin LTB<sub>4</sub> hücre aktivasyonunda dakikalar içinde ortaya çıkıp, 3 saatte pik yaparken konsantrasyonu azalmaya başladığında IL-8 yeni sentezlenerek sekrete edilir ve salgılanması 24 saat sürer (293).

Otoimmün hastalıklarda proinflamatuvar etkiler gösterir (294). Kistik fibrosis, idiyopatik pulmoner fibrosis ve romatoid artrit gibi inflamasyon kaynaklı pek çok hastalıkta IL-8 serum seviyesi yükselmektedir.

IL-8 kobayda korneal neovaskülarizasyon modelinde endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek yeni kan damarları oluşumunu uyarmaktadır. Bu da organogenez yara iyileşmesi, tümör büyümesi, metastazlarda etkilerinin olabileceği yönünde fikirler oluşturmaktadır (293).

IL-8'in mRNA'sı aynı zamanda tip1 insan mast hücreleri aktive olduğunda üretilmeye başlar. İmmunelektron mikroskobu ile IgE ile uyarılmış deri mast hücrelerinin sitoplazmik membranlarında ve intrasellüler granüllerinde IL-8 bulunduğu gösterilmiştir. İn vivo olarak allerjik rinit ve astımda da epitelyal IL-8 ekspresyonu artmıştır. İntrasellüler IL-8'in atopik dermatitli ve astımlı hastalarda arttığı gösterilmiştir.

### **2.5.3.3. Tümör Nekrozis Faktör–Alfa (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$  bakteri, mikobakteri, mantar ve parazitlere karşı olan sitokin aracılı konak defansının en önemli komponentlerinden biridir. Artmış lökosit fagositik ve mikrobisidal aktiviteye ve diğer sitokinlerin salınımına neden olan nötrofilleri ve makrofajları aktive etmektedir. TNF- $\alpha$ , direkt olarak kemotaktik olmasa da, lökositler ile vasküler endotelial hücrelerin yüzeyindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyararak lökositlerin içe akımına neden olmaktadır (295).

TNF- $\alpha$  makrofaj kaynaklı bir faktördür kaşeksiye, hayvanlarda tümörün hemorojik nekrozuna ve çeşitli tümör hücreleri üzerinde sitolitik etkilere neden olur. Belirli tümör hücreleri için sitotoksik olmanın yanı sıra immünite ve inflamasyon düzenlenmesi ile ilgili multifonksiyonel bir sitokindir. Mevcut verilere göre, UV ışığı in vitro olarak epidermal hücreleri tarafından TNF- $\alpha$  üretimini indükler. Güneş ışınlarına maruziyet deride önemli inflamatuvar reaksiyonlara neden olur. TNF- $\alpha$  bu lokal reaksiyonlarda direkt olarak ya da diğer sitokinlerin üretimini indükleyerek görev alır (296, 297, 298).

Fototerapi sitokin üretiminde değişiklikler yaparak YD'da immün sistemi etkilemektedir. Keratinositlerin ve periferik mononükleer hücrelerin UV radyasyon maruziyeti sonrası immün sistem uyarılmakta ve cevap olarak immün mediyatörler salınmaktadır (15).

## 3. GEREÇ ve YÖNTEM

### 3.1 ÇALIŞMA VE KONTROL GRUBU

Araştırmamıza Ağustos 2011- Temmuz 2012 tarihleri arasında K.Ü.T.F. Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırılan 30 term yenidoğan çalışma grubu olarak ve hastanemizde doğmuş benzer gebelik haftası ve postnatal yaşa sahip sağlıklı 30 term yenidoğan kontrol grubu olarak alındı. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı.

#### **Çalışma grubuna alınma kriterleri:**

1. Gestasyon yaşı 38-42 hafta arası olan büyümesi gebelik haftasına uygun (AGA) bebekler,
2. Herhangi bir perinatal risk faktörü taşımayanlar (Koriyoamnionit, erken membran rüptürü, annede ateşli hastalık, annede akıntı, annede antibiyotik gereksinimi) ve yenidoğan sarılığı haricinde başka bir hastalığı olmayanlar,
3. Amerikan Pediyatri Akademisi (AAP) önerilerine göre, postnatal yaşa göre patolojik seviyede indirekt hiperbilirubinemisi ve fototerapi ihtiyacı olanlar şeklinde belirlendi.

#### **Çalışma dışında bırakılma kriterleri:**

1. Asfiksi ve fetal distress öyküsü olanlar,
2. İndirekt hiperbilirubinemi etyolojisi olarak anne ile kan grubu uyumsuzluğu olanlar şeklinde belirlendi.

#### **Kontrol grubuna alınma kriterleri:**

1. Gestasyon yaşı 38-42 hafta arası ve büyümesi gebelik haftasına uygun (AGA) olması,
2. Annenin gebeliğinde sistemik bir hastalığının ve ilaç kullanım öyküsünün olmaması,

3. Annenin sağlıklı ve gebeliğin son iki haftasında ateşli hastalık geçirmemiş olması, erken membran rüptürü bulunmaması,
4. Asfiksi ve fetal distres hikayesi olmaması,
5. Anne ile kan grubu uyumsuzluğu olmaması,
6. Bebeklerin fizik muayenesinde sarılığının olmaması şeklinde belirlendi.

Her hasta için anamnez bilgileri, klinik ve laboratuvar bulgulardan oluşan bilgi formu hazırlandı. Klinik değerlendirme ise yenidoğanın ilk yatışı esnasında servis doktoru tarafından yapıldı. Çalışma grubuna alınan hastalar daha sonra LED fototerapi ve konvansiyonel fototerapi verilenler olarak ayrıldı. Hastalara uygulanacak fototerapi tipi rastgele olarak seçildi.

Olgular şu şekilde sınıflandırıldı:

#### **Grup-1**

- İndirekt hiperbilirubinemi nedeni ile LED fototerapi alacak olan ve fototerapi öncesi, fototerapinin 24. saatinde ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra TAC, TOS, MDA, TNF-a, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ölçüldüğü olgular (n=15).

#### **Grup-2**

- İndirekt hiperbilirubinemi nedeni ile konvansiyonel (floresan tüp) fototerapi alacak olan ve fototerapi öncesi, fototerapinin 24. saatinde ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra TAC, TOS, MDA, TNF-a, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ölçüldüğü olgular (n=15).

#### **Grup-3**

- Hastanemizde doğan, hiçbir risk faktörü taşımayan, sarılığı olmayan ve fototerapi uygulanmayan hayatın ilk 5 günündeki yenidoğanlarda TAC, TOS, MDA, TNF-a, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ölçüldüğü olgular (n=30).

### **3.2 FOTOTERAPİ UYGULAMASI**

Çalışma grubuna alınan 30 hastanın 15'ine konvansiyonel (floresan tüp) fototerapi, 15'ine LED fototerapi 24 saat süreyle uygulandı. Konvansiyonel fototerapi uygulanan hastalara 30 cm mesafeden, 430-470 nm dalga boyunda, 20

uW/cm<sup>2</sup>/nm yoğunlukta 3 beyaz, 3 mavi ışık veren floresan lambadan oluşan standart fototerapi (Philips TL 20W/52 Low pressure) uygulandı. LED fototerapi hastalara 30 cm mesafeden, 450-470 nm dalga boyunda, 30 uW/cm<sup>2</sup>/nm yoğunlukta (neoBLUE® LED Phototherapy Natus Medical Inc. San Carlos, CA, USA) uygulandı. Bebeklerin gözleri bant ile kapatılarak alt bezi hariç tamamen çıplak olarak ve yatışından itibaren sürekli bir şekilde uygulandı. Uygulama sırasında hastalar sadece 3 saatte bir kere 15–20 dakikalık beslenme, kısa süreli muayene ve kan alma sırasında fototerapiden çıkarıldı. Hastalarımızın 24 saat fototerapi sonunda total bilirubin düzeyleri ≤14 mg/dl olması üzerine fototerapi kesildi.

### 3.3 KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Konvansiyonel ve LED fototerapi uygulanacak gruplardan fototerapi öncesi (0. saat), fototerapinin 24.saatinde (24. saat) ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra (48. saat) toplam 3 kan örneği alındı. Hayatın ilk 5 günündeki kontrol grubundan ise 1 kan örneği alındı. Her üç gruptan alınan 3 cc lik kan örnekleri jelli kırmızı kapaklı biyokimya tüplerine alındıktan sonra kan örnekleri biyokimya laboratuvarına ulaştırılıp 3000 devirde 10 dk da santrifüj edildikten sonra kanın serum kısmı ayrılarak ölçüm yapılana kadar derin dondurucuda – 80 °C saklandı. Hemolizli veya bulanık serumlar hatalı sonuçlara neden olabileceğinden çalışmaya dahil edilmedi. Elde edilen serumlar oda ısısında toplu olarak çözdürüldükten sonra Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya bölümü tarafından çalışıldı.

### 3.4 LABORATUVAR İNCELEMELERİ

**TNF- $\alpha$ :** TNF-  $\alpha$  ölçümü için DIASource marka ELİSA kit (Belgium) kullanıldı

#### **Test prensibi:**

DIASource TNF-  $\alpha$  -EASIA kiti mikrotiterplate üzerinde uygulanmış, katı fazda, enzim tarafından çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sensitivitesi artırılmış bir immünassay yöntemidir. Bu analizde, TNF- $\alpha$ ' nının farklı epitoplarına karşı yönlendirilmiş monoklonal antikor (mAb) kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Kalibratör ve örnekler, mikrotiter plate kuyucuklarına kaplanmış olan ve HRP (horseradish peroxidase) ile işaretlenmiş monoklonal antikorlarla reaksiyona girer.

İnkübasyon periyodu sonrası mikrotiter plate üzerinde bağlanarak araya sıkıştırılmış; MAb 1- TNF-  $\alpha$  - MAb 2 – HRP ve antikorlara bağlanmamış olan enzimler yıkanarak uzaklaştırılır. Enzim işaretli bağlı antikorlar kromojenik reaksiyon ile ölçülebilmesi için kromojenik solüsyon (TMB) eklenerek inkübasyona bırakılır. Durdurma solüsyonu (stop solüsyon) eklenerek bu reaksiyon durdurulur ve mikrotiterplate uygun bir dalga boyunda okunur. Substrat turnover miktarı, TNF- $\alpha$  derişimiyle orantılı olan absorbansın ölçümü ile kolorimetrik olarak ölçülür. Örneklerin TNF-  $\alpha$  derişimi, çizilen kalibrasyon eğrisine bakılarak tanımlanır.

**IL-6 ve IL-8:** IL-6 ve IL-8 ölçümü için DIASource marka ELİSA kit (Belgium) kullanıldı

**Test prensibi:**

DIASource IL-6-EASIA kiti ve DIASource IL-8-EASIA kiti mikrotiterplate üzerinde uygulanmış, katı fazda, enzim tarafından çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sensitivitesi artırılmış bir immünassay yöntemidir. Bu analizde, IL-6 ve IL-8' in farklı epitoplarna karşı yönlendirilmiş monoklonal antikor (mAb) kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Kalibratör ve örnekler, mikrotiter plate kuyucuklarına kaplanmış olan ve HRP (horseradish peroxidase) ile işaretlenmiş monoklonal antikorlarla reaksiyona girer. İnkübasyon periyodu sonrası mikrotiter plate üzerinde bağlanarak araya sıkıştırılmış; MAb 1- IL-6- MAb 2 – HRP ve MAb 1- IL-8- MAb 2 – HRP antikorlara bağlanmamış olan enzimler yıkanarak uzaklaştırılır. Enzim işaretli bağlı antikorlar kromojenik reaksiyon ile ölçülebilmesi için kromojenik solüsyon (TMB) eklenerek inkübasyona bırakılır. Durdurma solüsyonu (stop solüsyon) eklenerek bu reaksiyon durdurulur ve mikrotiterplate uygun bir dalga boyunda okunur. Substrat turnover miktarı, IL-6 ve IL-8 derişimiyle orantılı olan absorbansın ölçümü ile kolorimetrik olarak ölçülür. Örneklerin IL-6 ve IL-8 derişimi, çizilen kalibrasyon eğrisine bakılarak tanımlanır.

**TAC:** Total antioksidan kapasite ölçümü için The Cayman Chemical Antioxidant Assay (USA) kullanıldı.

**Test prensibi:**

Bu analiz ile örneklerin, ABTS®'nin (2,2'-Azinodi-[3-ethylbenzthiazoline sulphonate]) metmiyoglobin tarafından ABTS®●+'ye oksidasyonunu inhibe ederek

antioksidan kapasitesi ölçüldü. ABTS®●+ miktarı 750nm’de absorbe eden okuyucu tarafından monitörize edildi. Örneklerin antioksidan kapasitesi ABTS® oksidasyonunu önleyen suda çözünen tokoferol analogu Trolox ile karşılaştırıldı,

**TOS:** Total oksidatif stres ölçümü için İmmundiagnostik marka PerOx (TOS/TOC) kit (Bensheim, Germany) kullanıldı

#### **Test prensibi:**

Bu kit, peroksitlerin peroksidaz enzimi ile reaksiyona girmesi ile TMB’yi renkli bir ürüne dönüştürerek örneklerdeki peroksitleri belirleme prensibine dayanmaktadır. Mikroplaterdeki örneklere stop solüsyonu eklendikten sonra 450 nm’de mikroplate okuyucuda absorbansları alındı. Sonuçlar kalibratör ile hesaplanarak µmol/L olarak verildi.

**MDA:** MDA ölçümü, MDA’ nın thiobarbituric acid (TBA) ile yapmış olduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanan yöntemle yapıldı (299).

### **3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Çalışma sonucunda elde edilen veriler SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında analiz edildi. Çalışma verileri istatistiksel olarak değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlardan kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (ortalama  $\pm$  SS) olarak, non homojen dağılımlar ortanca ve değer aralığı olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun olmayan bağımsız 2 grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı parametreleri değerlendirmek için de Wilcoxon testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki korelasyon ise Spearman korelasyon analizi ile ölçüldü. Anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan 30 term yenidoğan bebek (çalışma grubu) ve hastanemizde doğmuş benzer gebelik haftası ve postnatal yaşa sahip 30 term sağlıklı bebek (kontrol grubu) olmak üzere toplam 60 yenidoğan bebek alındı. Çalışmaya alınan bebeklerin 31'i (%51) kız, 29'u (%49) erkek idi.

Çalışma grubundaki indirekt hiperbilirubinemili bebeklerin 17'si (%56.7) kız, 13'ü (%43.3) erkek, kontrol grubunun ise 14'ü (%46.7) kız, 16'sı (%53.3) erkek idi. Çalışma grubundaki bebeklerin 10'u (%33.3) sadece anne sütü ile, 20'si (%66.7) anne sütü ve mama ile besleniyor iken kontrol grubunun 15'i (%50) sadece anne sütü ile, 15'i (%50) anne sütü ve mama ile besleniyordu. Çalışma grubundaki bebeklerin 15'i (%50) NSVY, 15'i (%50) C/S ile doğmuş olup kontrol grubunun 13'ü (%43.3) NSVY, 17'si (%56.7) C/S ile doğmuştu. Gruplar arasında cinsiyet, postnatal yaş, anne yaşı, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve doğum şekli açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ). Grupların demografik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Grupların demografik özellikleri (Veriler Ortalama  $\pm$  SD olarak belirtilmiştir)

|                              | <b>Çalışma Grubu<br/>n=30</b> | <b>Kontrol Grubu<br/>n=30</b> |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Anne Yaşı (yıl)</b>       | 28.1 $\pm$ 6                  | 28.2 $\pm$ 5.2                |
| <b>Gebelik Sayısı</b>        | 2.2 $\pm$ 1.4                 | 3 $\pm$ 1.2                   |
| <b>Gebelik Haftası</b>       | 38.5 $\pm$ 0.8                | 38.5 $\pm$ 0.7                |
| <b>Postnatal Yaş (gün)</b>   | 5.0 $\pm$ 1.6                 | 4.3 $\pm$ 0.9                 |
| <b>Doğum Ağırlığı (gram)</b> | 3345.0 $\pm$ 505.6            | 3193.3 $\pm$ 518.6            |
| <b>Cinsiyet</b>              |                               |                               |
| <b>Kız (n)</b>               | 17 (%56.7)                    | 14 (%46.7)                    |
| <b>Erkek (n)</b>             | 13 (%43.3)                    | 16 (%53.3)                    |
| <b>Doğum Şekli</b>           |                               |                               |
| <b>NSVY (n)</b>              | 15 (%50)                      | 13 (%43.3)                    |
| <b>C/S (n)</b>               | 15 (%50)                      | 17 (%56.7)                    |

Çalışma grubuna alınan bebeklerin fototerapi öncesinde bakılan indirekt bilirubin ortalama düzeyi 18.5 $\pm$ 1.6 (17-22) mg/dl idi.

### **Çalışma ve Kontrol Grubunda Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Her iki gruptaki malondialdehit (MDA), total oksidatif stres (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAC) düzeyleri ortanca ve aralık olarak sırasıyla çalışma ve

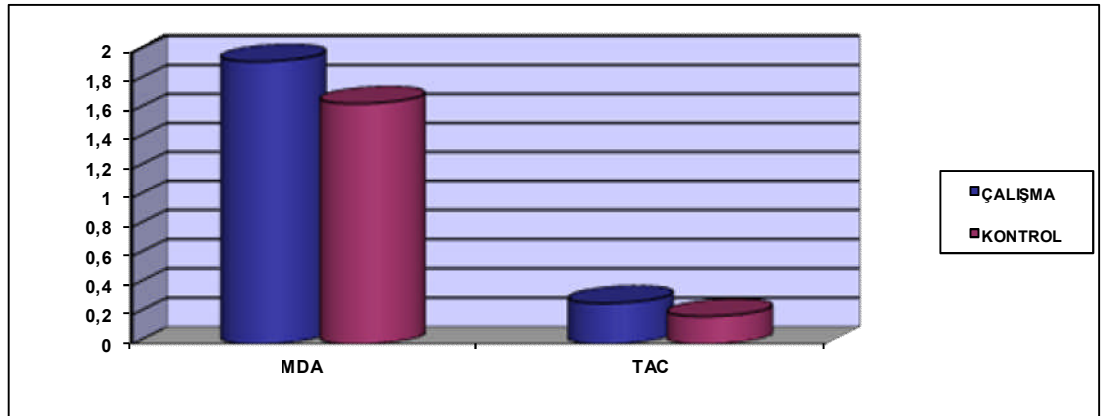


kontrol gruplarında karşılaştırmalı olarak verilmiştir; MDA düzeyleri çalışma grubunda 1,94 (0,97-7,71) nmol/ml, kontrol grubunda ise 1,65 (0,72-2,79) nmol/ml olarak bulundu ve aralarındaki fark anlamlı idi ( $p<0.05$ ) (Grafik 4.1).

TOS düzeyleri çalışma grubunda 31,72 (11,01-46,56)  $\mu\text{mol/L}$ , kontrol grubunda ise 35,20 (26,43-45,0)  $\mu\text{mol/L}$  olarak bulundu ve aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Çalışma grubunda fototerapinin 24.saatinde, fototerapi öncesine göre TOS'taki artış anlamlı idi (31,72 (11,01-46,56); 34,82 (23,67-46,00)).

TAC düzeyleri çalışma grubunda 0,28 (0,02-1,00)  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ , kontrol grubunda 0,19 (0,02-0,50)  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  idi ve aralarındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Grafik 4.1). Ayrıca, çalışma grubunda fototerapinin 24. saatindeki TAC düzeyi 0,23 (0,02-0,77)  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  olup fototerapi öncesi değere (0,28 (0,02-1,00)  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ ) göre azalmış olarak bulundu ancak aradaki fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Serum bilirubin düzeyleri ile MDA, TOS ve TAC düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ( $r=0.20$ ,  $p>0.05$ ;  $r=0.123$ ,  $p>0.05$ ;  $r=0.013$ ,  $p>0.05$ ). Kontrol grubu ve çalışma grubunun fototerapi öncesindeki MDA, TOS ve TAC düzeyleri tablo 4.2'de verilmiştir.



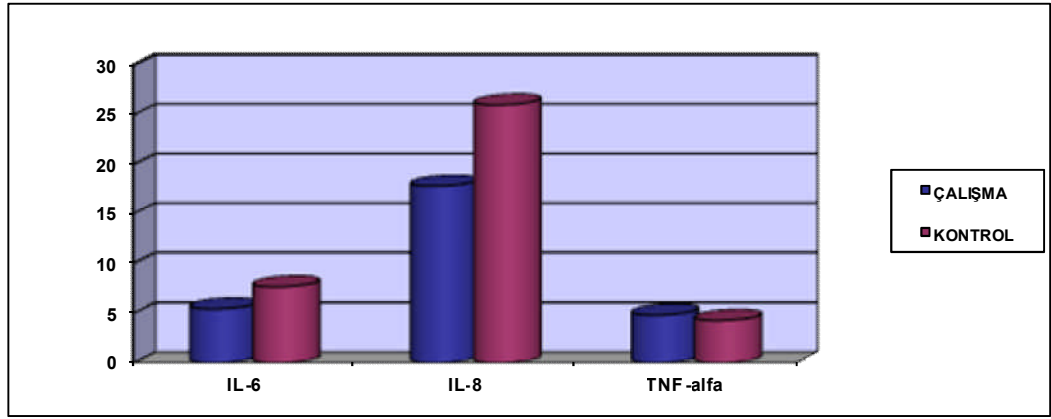
**Grafik 4.1.** Kontrol grubunda ve fototerapi öncesi çalışma grubunda Malondialdehit (MDA) ve TAC (Total antioksidan kapasite) düzeyleri

### **Çalışma ve Kontrol Grubunda İnflamatuvar Yanıt Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Her iki gruptaki IL-6 ve IL-8 düzeyleri, ortanca ve aralık olarak belirtilmiş, çalışma ve kontrol gruplarında karşılaştırmalı olarak verilmiştir; Çalışma ve kontrol gruplarında IL-6 düzeyleri sırasıyla 5,42 (1,90-16,11) pg/ml ve 7,64 (2,59-20,73)

pg/ml iken, IL-8 düzeyleri ise 17,79 (7,83-117,76) pg/ml ve 26,01 (7,21-192,96) pg/ml idi. IL-6 ve IL-8 düzeyleri kontrol grubunda çalışma grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

TNF- $\alpha$  düzeyleri ise çalışma grubunda 4,81 (1,40-8,84) pg/ml ve kontrol grubunda 4,26 (1,89-8,13) pg/ml olarak bulundu ve aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Grafik 4.2'de kontrol grubu ve çalışma grubunun fototerapi öncesinde inflamatuvar parametreler açısından karşılaştırması verilmiştir.



**Grafik 4.2.** Kontrol grubunda ve fototerapi öncesi çalışma grubunda IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  düzeyleri

**Tablo 4.2.** Kontrol grubu ve fototerapi öncesinde çalışma grubu düzeyleri. (Veriler ortanca ve (aralık) olarak belirtilmiştir)

|               | ÇALIŞMA GRUBU FOTOTERAPİ ÖNCESİ | KONTROL GRUBU          | P            |
|---------------|---------------------------------|------------------------|--------------|
| IL-6          | 5,42<br>(1,90-16,11)            | 7,64<br>(2,59-20,73)   | <b>0.021</b> |
| IL-8          | 17,79<br>(7,83-117,76)          | 26,01<br>(7,21-192,96) | <b>0.032</b> |
| TNF- $\alpha$ | 4,81<br>(1,40-8,84)             | 4,26<br>(1,89-8,13)    | 0.564        |
| MDA           | 1,94<br>(0,97-7,71)             | 1,65<br>(0,72-2,79)    | <b>0.001</b> |
| TAC           | 0,28<br>(0,02-1,00)             | 0,19<br>(0,02-0,50)    | <b>0.038</b> |
| TOS           | 31,72<br>(11,01-46,56)          | 35,20<br>(26,43-45,0)  | 0.055        |

### LED Fototerapi ve Konvansiyonel Fototerapi Uygulanan Grupların Değerlendirilmesi

Çalışma grubuna alınan bebeklerin 15'ine LED fototerapi, 15'ine ise konvansiyonel fototerapi uygulandı. Fototerapi öncesinde ölçülen indirekt bilirubin düzeyi, ortalama±SD (aralık) olarak, LED fototerapi uygulanan grupta 18.8±1.8 (17-22) mg/dl, konvansiyonel fototerapi uygulanan grupta ise 18.2±1.4 (17-21) mg/dl idi ve gruplar arasında indirekt bilirubin düzeyleri açısından fark yoktu ( $p>0.05$ ).

#### *LED fototerapi uygulanan grupta oksidatif stres ve antioksidan sistem parametreleri;*

Fototerapi öncesi, sonrası ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra ölçülen MDA, TOS ve TAC düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3).

#### *LED fototerapi uygulanan grupta inflamatuvar yanıt parametreleri;*

Fototerapi öncesi, sonrası ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra ölçülen IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** LED fototerapi uygulanan grupta 0-24-48. saat düzeylerinin karşılaştırılması. (Veriler ortanca ve (aralık) olarak belirtilmiştir)

|                                | LED FOTOTERAPİ         |                         |                        |                     |                     |                     |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                | 0.saat (1)             | 24.saat (2)             | 48.saat (3)            | (1)-(2)<br><i>p</i> | (1)-(3)<br><i>p</i> | (2)-(3)<br><i>p</i> |
| <b>IL-6</b>                    | 4,98<br>(1,90-16,11)   | 4,65<br>(2,59-30,83)    | 4,31<br>(2,42-10,47)   | 0.442               | 0.426               | 0.064               |
| <b>IL-8</b>                    | 18,10<br>(7,83-40,70)  | 17,48<br>(10,09-101,73) | 18,80<br>(7,83-41,11)  | 0.820               | 0.532               | 0.233               |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | 5,91<br>(4,18-8,31)    | 5,17<br>(1,47-9,26)     | 5,34<br>(3,30-8,31)    | 0.116               | 0.125               | 0.910               |
| <b>MDA</b>                     | 2,15<br>(1,33-7,71)    | 2,26<br>(0,05-0,56)     | 2,15<br>(0,68-13,64)   | 0.307               | 0.650               | 0.755               |
| <b>TAC</b>                     | 0,31<br>(0,10-1,00)    | 0,20<br>(0,05-0,56)     | 0,28<br>(0,07-0,66)    | 0.733               | 0.925               | 0.410               |
| <b>TOS</b>                     | 34,71<br>(19,98-46,56) | 34,94<br>(23,90-45,52)  | 32,74<br>(18,37-42,53) | 0.514               | 0,410               | 0.191               |

***Konvansiyonel fototerapi uygulanan grupta oksidatif stres ve antioksidan sistem parametreleri;***

Bu gruptaki MDA, TOS ve TAC düzeyleri ortanca ve aralık olarak, sırasıyla belirtilmiştir. MDA düzeyi fototerapi öncesi 1,76 (0,97-3,08) nmol/ml iken, fototerapinin 24.saatinde 1,61 (1,11-2,83) nmol/ml, fototerapi kesildikten 24 saat sonra ise 1,47 (1,18-2,76) nmol/ml olarak bulundu ve aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

TOS düzeyi ise fototerapi öncesinde 29,19 (11,01-38,39)  $\mu\text{mol/L}$  idi. Fototerapinin 24. saatinde ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra fototerapi öncesine göre anlamlı bir artış gösterdi. Ortanca ve aralık değerleri sırasıyla; 32,87 (23,67-46,00) ve 32,80 (26,66-57,48)  $\mu\text{mol/L}$  ( $p<0.05$ ) (Grafik 4.3).

TAC düzeyi fototerapi öncesi 0,23 (0,02-0,69)  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  iken, fototerapinin 24.saatinde 0,27 (0,02-0,77)  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ , fototerapi kesildikten 24 saat sonra ise 0,42 (0,14-0,69)  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$  olarak bulundu ve aralarındaki fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

***Konvansiyonel fototerapi uygulanan grupta inflamatuvar yanıt parametreleri;***

Bu gruptaki IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri ortanca ve aralık olarak, sırasıyla belirtilmiştir. IL-6 düzeyi fototerapi öncesi 6,70 (3,28-12,35) pg/ml iken, fototerapinin 24.saatinde ise 8,41 (2,08-11,83) pg/ml olarak bulundu. Fototerapi sonrası IL-6 düzeyinde artış gözlemlendi ancak bu fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

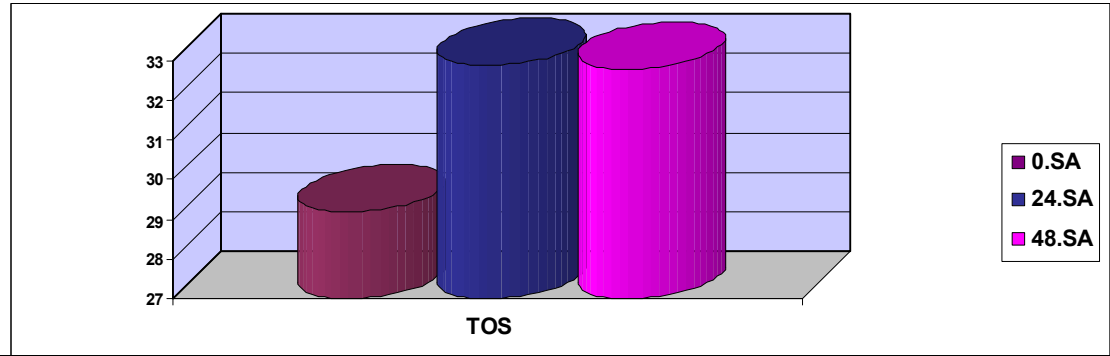
IL-8 düzeyi konvansiyonel fototerapi öncesi 17,48 (9,88-117,76) pg/ml, fototerapinin 24.saatinde ise 20,57 (9,06-193,99) pg/ml olarak bulundu. Fototerapi sonrası IL-8 düzeyinde artış gözlemlendi ancak bu fark anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Fototerapi kesildikten 24 saat sonra ölçülen IL-8 düzeyi 14,61 (7,00-36,80) bulundu ve bu değer fototerapinin 24. saatine göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ).

Fototerapi öncesi, sonrası ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra ölçülen TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Konvansiyonel fototerapi uygulanan bebeklerin fototerapi öncesi (1), fototerapinin 24.saat (2) ve fototerapi kesildikten 24 saat sonra (3) ölçülen IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MDA, TAC, TOS düzeyleri tablo 4.4'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.4.** Konvansiyonel fototerapi uygulanan grupta 0-24-48. saat düzeylerinin karşılaştırılması (Veriler ortanca ve (aralık) olarak belirtilmiştir)

| KONVANSİYONEL FOTOTERAPİ       |                        |                        |                        |                     |                     |                     |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                | 0.saat (1)             | 24.saat (2)            | 48.saat (3)            | (1)-(2)<br><i>p</i> | (1)-(3)<br><i>p</i> | (2)-(3)<br><i>p</i> |
| <b>IL-6</b>                    | 6,70<br>(3,28-12,35)   | 8,41<br>(2,08-11,83)   | 6,12<br>(2,94-25,80)   | 0.730               | 0.268               | 0.221               |
| <b>IL-8</b>                    | 17,48<br>(9,88-117,76) | 20,57<br>(9,06-193,99) | 14,61<br>(7,00-36,80)  | 0.280               | 0.589               | <b>0.012</b>        |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | 3,37<br>(1,40-8,84)    | 2,70<br>(1,50-9,16)    | 3,12<br>(1,01-9,23)    | 0.061               | 0.069               | 0.932               |
| <b>MDA</b>                     | 1,76<br>(0,97-3,08)    | 1,61<br>(1,11-2,83)    | 1,47<br>(1,18-2,76)    | 0.443               | 0.156               | 0.182               |
| <b>TAC</b>                     | 0,23<br>(0,02-0,69)    | 0,27<br>(0,02-0,77)    | 0,42<br>(0,14-0,69)    | 0.755               | 0.061               | 0.060               |
| <b>TOS</b>                     | 29,19<br>(11,01-38,39) | 32,87<br>(23,67-46,00) | 32,80<br>(26,66-57,48) | <b>0.010</b>        | <b>0.033</b>        | 0.887               |



**Grafik 4.3.** Konvansiyonel fototerapi verilen grupta FT öncesi, FT'nin 24.saat ve FT kesildikten 24 saat sonra TOS (Total oksidatif stres) düzeyleri

Fototerapi öncesi TNF- $\alpha$ , MDA, TOS düzeyleri LED fototerapi uygulanan grupta konvansiyonel fototerapi uygulanan gruba göre yüksek iken ( $p < 0.05$ ), IL-6, IL-8, TAC düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Bu nedenle iki grup arasında fototerapi sonrası değerlerde karşılaştırma yapılmadı.

## 5. TARTIŞMA

Zamanında doğan bebeklerin %60'ında, erken doğan bebeklerin %80'inde hayatın ilk günlerinde görülen indirekt hiperbilirubinemi yenidoğan döneminin en önemli sorunlarından biridir. Yenidoğan bebeklerin bir kısmında fototerapi ve exchange transfüzyon gerektirecek düzeylere kadar yükselebilmektedir. Genellikle iyi seyirli olmasına rağmen bazı yenidoğanlarda akut ve kronik bilirubin ensefalopatisi ve buna bağlı kalıcı sekeller gelişebilir (2).

Hiperbilirubinemi tedavisinde, etyoloji ne olursa olsun, serum bilirubin düzeyinin azaltılması amaçlanır (1). Fototerapi, indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde bilinen en ucuz, yaygın, kolay uygulanabilir ve non invaziv bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda yenidoğanda birçok önemli hastalığın gelişmesine neden olan oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna neden olabileceği öne sürülmektedir (17,18).

Bilirubinin en önemli kaynağı eritrositlerdir ve hemoglobin yıkımı sonrasında ortaya çıkan hem molekülünün enzimatik olarak parçalanmasında görevli olan hem oksijenaz aktivitesinin, oksidatif stresle ilişkili olabileceği ve bilirubin artışının oksidatif strese karşı bir yanıt olabileceği düşünülmektedir (300). Yenidoğanlarda oksidan strese karşı antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bilirubin yenidoğanlarda antioksidan savunma sistemine en büyük katkıyı yapan moleküllerden biridir. Reaktif oksijen ürünlerinin plazmadan temizlenmesini sağlayarak ve vücudu peroksil radikalının uyardığı yağ asidi oksidasyonundan koruyarak antioksidan etkide bulunmaktadır (301, 302). Çalışma grubumuzda indirekt bilirubin ortalama düzeyi  $18.5 \pm 1.6$  (17-22) mg/dl idi ve doğal olarak kontrol grubuna göre yüksekti. Ancak çalışma grubunda ek olarak ortalama TAC (Total antioksidan kapasite) düzeyleri de kontrol grubundan yüksekti ( $p < 0.05$ ). Bilirubinin antioksidan durum üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, serum total bilirubin düzeyi  $< 20$  mg/dl olan sarılıklı bebeklerde TAC kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, kernikterus olan grupta düşük bulunmuştur ve bilirubinin  $20$  mg/dl altında antioksidan etki gösterdiği,  $20$  mg/dl üzerinde ise antioksidan etkisinin yetersiz olduğu öne sürülmüştür (303). Çalışmamızdaki bulgular da bu çalışmanın sonuçları ile uyumludur. Ancak aynı çalışmada bilirubin düzeyi  $< 20$  mg/dl olan grupta bilirubin düzeyleri ile TAC düzeyleri arasında anlamlı

bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Çalışmamızda ise ortalama indirekt bilirubin düzeyi 20 mg/dl altında olmakla birlikte bilirubin düzeyleri ile TAC konsantrasyonları arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

İndirekt hiperbilirubinemili bebeklerde, serbest radikaller tarafından tetiklenen lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan malondialdehit (MDA) (304) düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemili bebeklerde MDA düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yiğit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hiperbilirubinemili yenidoğanlarda MDA düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak hemolitik sarılığı olan grupta serum bilirubini ile MDA arasında korelasyon varken, non-hemolitik sarılığı olan grupta korelasyon saptanmamış ve bu durum hemolizin oksidatif stresi artıran etkisine bağlanmıştır (305). Bu nedenle bizim çalışmamızda da serum bilirubin düzeyi ile MDA konsantrasyonu arasında korelasyon olmamasının, çalışma grubundaki yenidoğanların indirekt hiperbilirubinemilerinin non-hemolitik nedeni olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde Öztüre ve arkadaşlarının çalışmasında da non-hemolitik hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda MDA düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve serum bilirubin konsantrasyonu ve MDA arasında korelasyon saptanmamıştır.

Bilirubin artışına eşlik eden MDA düzeyinde artış bildiren bu çalışmalar yanında, aksine düşük olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Kumar'ın çalışmasında, MDA düzeyinin sarılıklı yenidoğanlarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve MDA'nın bilirubinle negatif korelasyon gösterdiği bulunmuş ve hiperbilirubineminin azalmış oksidan stres ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (306).

Yenidoğan döneminde antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliği yenidoğanları oksidan strese karşı dayanıksız kılmaktadır. Oksidan stres sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin bronkopulmoner displazi, premature retinopatisi, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, hipoksik iskemik ensefalopati, patent duktus arteriosus gibi birçok yenidoğan hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (19). Oksidatif stresin öneminin anlaşılması, fototerapinin tartışılmasının ve oksidatif hasar ve antioksidan sistemler üzerine etkisini araştıran çalışmaların önünü açmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Atıcı ve arkadaşlarının, fototerapinin oksidan sistemler üzerine etkilerini inceledikleri bir araştırmada; ortalama 40 saat fototerapi uygulaması sonrasında TAC ve glutatyon peroksidaz düzeyinin daha düşük; MDA düzeyinin ise daha yüksek olduğu bulunmuş ve bu sonuçlar ışığında yine benzer bir yaklaşımla fototerapinin oksidan bir strese yol açabileceği ileri sürülmüştür (307). Dahiya ve arkadaşlarının çalışmasında ise 48-96 saat arasında bir süre ile fototerapi uygulanan 30 term indirekt hiperbilirubinemili hastada, fototerapi sonrasında oksidatif stres göstergelerinden MDA ve antioksidan yanıt göstergelerinden SOD (superoksit dismutaz) düzeyleri yüksek bulunurken, vitamin C, redükte glutatyon ve total thiol düzeyleri düşük bulunmuştur. Sonuç olarak SOD düzeyininin artmış oksidatif strese yanıt olarak yükselmiş olabileceği ileri sürülmüştür (308).

Ayçiçek ve arkadaşlarının 57 indirekt hiperbilirubinemili yenidoğana 48 saat süre ile fototerapi uyguladıkları çalışmalarında ise, fototerapi sonrasında antioksidan durum göstergelerinden TAC düzeylerinde değişiklik olmazken, serum ürik asit, C vitamini, ve total bilirubin düzeyleri düşük bulunmuş; buna karşılık oksidatif stres göstergeleri olan, serum TOS (total oksidatif stres), OSİ (oksidatif stres indeksi), lipid hidroperoksit düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada fototerapi sonrasında MDA düzeyleri düşük bulunmuş ve bu durum MDA ölçümünün lipid peroksidasyonu için spesifik bir metod olmadığı, lipid hidroperoksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın oluşmasına kadar olan süreçteki basamakların bilirubin ve aldehit yapılar tarafından etkilenebileceği dolayısıyla MDA'nın düşük bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır (233). Benzer şekilde Öztüre ve ark'nın çalışmasında da fototerapi sonrası sonuçlar değerlendirilmiş ve hiperbilirubinemi grubunda artmış olan MDA düzeylerinin fototerapi sonrasında azaldığı gösterilmiş ve bu durum fototerapinin oksidatif stresi azalttığı yönünde yorumlanmıştır (309).

Çalışmalarda birbiri ile çelişen sonuçlar elde edilmesinin nedenlerinin seçilen hasta popülasyonunun farklılığı, hiperbilirubinemi etyolojisi ve farklı bilirubin düzeyleri ile ilişkili olabileceği gibi, aşamalara göre değişiklik gösteren bir süreç incelenmekte olduğu için ölçümü yapılan parametrelerin ölçüm zamanları yani zamanlama ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Fototerapinin oksidan strese ilişkin etkileri yanında DNA üzerinde de olumsuz etkileri olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (1). Fototerapi



lambalarının yaydığı ışıkların spektrumunda görünür ışık yanında, görünmeyen ultraviyole (UV) ışıkları da bulunmaktadır ve DNA, UV ışınlanmasında birinci dereceden biyolojik bir hedefdir (218). 48-72 saat süreyle konvansiyonel fototerapi ve yoğun fototerapi uygulanmış term bebeklerle kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, periferik mononükleer hücrelerde DNA hasarı ve oksidatif stresle olan ilişkisi araştırılmış; konvansiyonel fototerapi ve sürekli yoğun fototerapi alan grupta kontrol grubuna göre TOS ve OSI’de artışla birlikte mononükleer hücrelerde anlamlı oranda artmış DNA hasarı bulmuşlardır. Ancak bu çalışmada TOS düzeyi ve DNA hasarı arasında anlamlı korelasyon olmaması nedeniyle bu hasarın fototerapinin DNA ile direkt etkileşimine bağlı olabileceği düşünülmüştür (230).

İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde yeni bir teknolojik ürün olan LED fototerapinin floresan ve halojen lambalardan daha etkin olduğunu gösteren invitro ve invivo çalışmalar bulunmaktadır (21,22,23) ve son zamanlarda kullanıma giren galyum nitrit LED fototerapi cihazları mavi ve mavi-yeşil spektrumunda yüksek irradyansa sahip cihazlardır (157). LED fototerapinin konvansiyonel fototerapiye olan üstünlükleri bilinmekle birlikte literatürde LED fototerapi ve konvansiyonel fototerapinin oksidatif stres üzerine olan etkilerini karşılaştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda LED fototerapi ve konvansiyonel fototerapilerin oksidan ve antioksidan sistemler üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı ve bu etkileri fototerapi kesildikten sonra da değerlendirmek amacıyla fototerapi kesildikten 24 saat sonraki değerlere de bakıldı.

Çalışma grubumuzdaki hastalarda 24 saatlik fototerapi sonrasında öncesine göre TOS’ta anlamlı bir artış gözlenmekteydi. Uygulanan fototerapi türlerine göre bakıldığında ise LED fototerapi verilen grupta TOS’ta anlamlı değişiklik görülmezken, konvansiyonel fototerapinin 24.saatinde ve fototerapi kesildikten 24 saat sonraki TOS düzeyleri, fototerapi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak her iki grupta da TAC ve MDA düzeyleri açısından farklılık gözlenmedi. Benzer şekilde, Demirel ve ark’nın, indirekt hiperbilirubinemili term ve geç preterm bebeklerde yaptığı çalışmada konvansiyonel fototerapi sonrası gözlenen TOS’taki artış LED fototerapi sonrasında gözlenmemiştir. Bu çalışmada fototerapi sonrasında her iki grupta da TAC düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (24). Bu bulgular ışığında LED fototerapinin oksidan/antioksidan denge üzerinde herhangi bir etkisi yokken, konvansiyonel fototerapinin oksidatif stresi artırdığı ve bu dengeyi

oksidatif tarafa kaydirdığı görülmüştür. Ayrıca konvansiyonel fototerapinin oksidatif stres üzerine olan etkisinin fototerapi kesildikten sonra da devam ettiği düşünülebilir. Fototerapi sonrasında TAC ve MDA düzeylerinde değişiklik bulunan çalışmalarda, uygulanan fototerapi süresi ortalama 40-96 saat arasında değişmekte olup bu süre bizim çalışmamızdakine göre daha uzundur. Bu nedenle, fototerapi süresinin fotooksidasyon üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, TAC ve MDA düzeylerinin fototerapinin erken dönemlerinde etkilenmemiş olabileceği düşünülmüştür.

Bildiğimiz kadarıyla konvansiyonel fototerapi ve LED fototerapinin inflamasyon üzerine olan etkilerini karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda fototerapinin oksidan ve antioksidan sistemler üzerine olan etkileri yanında inflamatuvar yanıtla ilişkin aracı moleküllerin konsantrasyonlarının da karşılaştırılması amaçlandı. Ancak ilginç olarak çalışmamızda kontrol grubundaki IL-6 ve IL-8 düzeyleri çalışma grubuna göre anlamlı olarak yüksek iken, TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Hayatın ilk günlerinde yenidoğanın immun cevabı doğum stresi, çevresel etkenler, postnatal yaş gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Doğum şekli ve/veya doğum sırasında anneye verilen ilaçlar da yenidoğanın immun sistemini etkileyen nedenlerdendir. Yapılan bir çalışmada postnatal 1.günde serum IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ , umbilikal kord düzeylerine göre yüksek bulunmuş, postnatal 5.günde IL-1 $\beta$ , IL-6'da azalma görülürken TNF- $\alpha$ 'da artış devam etmiştir. Doğum şekline göre bakıldığında ise IL-1 $\beta$ , acil sezaryen ile doğum yapılanlarda NSVY ve elektif sezaryene göre yüksek bulunmuştur (310). Başka bir çalışmada ise term ve preterm bebeklerde doğum şekline göre karşılaştırılan IL-8 düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (311). Bessler ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada sezaryenle doğan bebeklerde IL-2 üretimi azalırken TNF- $\alpha$  üretiminin arttığı, doğum sırasında anneye epidural analjezi uygulanan bebeklerde IL-1 $\beta$  sekresyonunun arttığı ve genel anestezi veya epidural analjezi uygulanan annelerin bebeklerinde de spontan IL-6 sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (312). Chiesa ve ark.'nın çalışmasında ise preterm bebeklerde gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak artmış olan IL-6 düzeyleri termlerde anlamlı olarak düşük bulunmuş ve bu durum erken eylemin fetusta fizyolojik stresi artırması ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (313). Fetal

distrese maruz kalan bebeklerde ise kordon kanında artmış IL-6 ve IL-8 seviyeleri ile azalmış TNF- $\alpha$  düzeyi tespit edilmiştir (314).

Çalışmamıza fetal distress öyküsü bulunmayan ve asfiktik olmayan term bebekler dahil edilmişti. Ayrıca, çalışma ve kontrol gruplarının postnatal yaşları (5.0 $\pm$ 1.6 / 4.3 $\pm$ 0.9) ve doğum şekilleri de benzerdi. Bu nedenle kontrol grubundaki IL-6 ve IL-8 düzeylerinin çalışma grubuna göre yüksek bulunmasının asfiksi, doğum şekli ve postnatal yaş ile ilişkili olduğu düşünülmedi. Ancak, tanımlayamadığımız maternal veya intrauterin nedenlerin artmış düzeylerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Oksidatif strese bağlı olarak gelişen inflamasyon birçok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynarken, fotooksidasyonun inflamasyonu tetiklediğini gösteren az sayıda çalışma vardır (315). Birçok araştırmada ultraviyole B ışınları ile sitokin üretiminin in vivo veya in vitro olarak değişebileceği gösterilmiştir (20). Kimbauer ve ark.'nın çalışmasında ise sitokinler için bir üretim yeri olan epidermis hücrelerinde ultraviyole B ışınlarına (280-320nm) maruziyet sonucunda IL-6 üretiminin arttığı gösterilmiştir (316). Araeno ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise kobaylara düşük dozda ultraviyole ışını verildiğinde T hücrelerinin aktive olarak lenfokin salgılanmasında değişiklikler olduğu görülmüş, Tip 1 T hücreleri tarafından salgılanan IL-2 ve IFN- $\gamma$  düzeyleri selektif olarak azalırken tip 2 T hücreleri tarafından üretilen IL-4 düzeyinde de artış meydana gelmiştir (317).

TNF-a, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10 gibi sitokinlerin kaynağı olan keratinositlerin ve periferik mononükleer hücrelerin UV radyasyon maruziyeti sonrası immün sistem uyarılmakta ve cevap olarak immün mediyatörler salınmaktadır (15,20). Kurt ve ark.'nın fototerapi uygulanmış 21 term bebeği kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmalarında fototerapi sonrasında; IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığı gösterilmiş ancak IL-6' da anlamlı bir değişiklik olmamıştır (15). Sirota ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fototerapi sonrasında mononükleer hücreler tarafından üretilen IL-2, IL-10 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde belirgin yükselme ve IL-1 $\beta$  sekresyonunda azalma gözlenmiştir. Aynı çalışmada IL-3 ve IL-6 düzeylerinde ise değişiklik olmamıştır (20).

Çalışmamızda LED fototerapi ve konvansiyonel fototerapinin inflamatuvar yanıt üzerine olan etkileri karşılaştırıldığında, LED fototerapi uygulanan grupta inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı bir fark bulunmazken, konvansiyonel fototerapi uygulanan grupta fototerapinin 24. saatinde, fototerapi öncesine göre IL-6

ve IL-8 düzeylerinde yükselme ve TNF- $\alpha$ 'da düşüş gözlemlendi ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gözlenen farkın istatistiksel olarak desteklenememesinin örneklem sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrıca yine konvansiyonel fototerapi grubunda fototerapi kesildikten 24 saat sonra IL-8 düzeyinde anlamlı azalma olması dolaylı olarak da olsa konvansiyonel fototerapinin inflamatuvar süreçle ilişkili olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızın LED ve konvansiyonel fototerapinin oksidatif stres ve inflamatuvar yanıt üzerine olan etkisini birlikte değerlendirmesi açısından literatürde önemli bir yeri olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak çalışma grubundaki hasta sayımızın azlığı çalışmamızın sonuçları açısından kısıtlanmaya neden olmuştur. Bu nedenle sonuçlarımızın daha geniş çalışma gruplarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda LED fototerapinin oksidatif stres, antioksidan savunma sistemleri ve inflamatuvar yanıt üzerinde herhangi bir etkisi olmazken; konvansiyonel fototerapinin oksidatif stresi artırdığı ve inflamatuvar yanıtın bazı aşamalarında değişikliğe neden olabileceği görülmüştür.

## 6. KAYNAKLAR

1. Piazza A.J., Stoll B.J., Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In:Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) Nelson Textbook of Pediatrics.Saunders Comp. Philadelphia (18th edition) 2007;756-765
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Pediatrics. 2004;114:297-316.
3. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS (2010) Neonatal jaundice:summary of NICE guidance. BMJ 340:c2409
4. London IM, West R, Shemin D *et al.* (1950) On the origin of bile pigment in normal man. *J Biol Chem* 184, 351–358.
5. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. Clin Perinatol. 1991 Sep;18(3):423-39
6. McDonagh AF, Lightner DA: Phototherapy and the photobiology of bilirubin. Semin Liver Dis 8:272-283, 1988
7. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. Neonatoloji İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2007(50);517-536.
8. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. AdvNeonatal Care. 2006;6:303-312.
9. Knobloch E, Hodr R. Metabolism of bilirubin and riboflavin in the course of phototherapy for hyperbilirubinemia in the newborns. *Czech Med* 1989;12:134-44.
10. Sisson TR: Photodegradation of riboflavin in neonates. Fed Proc 46: 1883-1885, 1987
11. Kehyayan E, Galdi I, Pellicciotta G, Girardi AM, Caviezel F. Effect of phototherapy on plasma levels of GH, LH and FSH in the newborn. J Endocrinol Invest. 1985;8:561-565.
12. Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. Pediatr Nurs. 2006;32:202-208.

13. Koç H, Altunhan H, Dilsiz A, Kaymakçı A., Duman I., Oran B., Erkul I., Testicular Changes in Newborn Rats Exposed to Phototherapy *Pediatric and Developmental Pathology* 2, 333–336, 1999
14. Wang CH., Ma FT., Li YZ., The study advancement about oxidative stress reaction induced by phototherapy. *Chin J Birth Healty Heredity* 2006;12:13-15
15. Kurt A, Aygun AD, Kurt AN et al Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production and lymphocyte subsets. *Neonatology* 2009;95:262–266
16. Benders M.J, Van Bel F. Van de Bor M., Cardiac output and ductal reopening during phototherapy in preterm infants *Acta Paediatrica* 1999;88:1014-1019.
17. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 1996;85:277-9
18. Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian J Pediatr.* 2000;67:805-8
19. A Saugstad OD. Oxygen toxicity in the neonatal period. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 881-892.
20. Sirota L, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Bessler H. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. *Eur JPediatr.* 1999; 158: 910-913
21. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK, et al: Light-emitting diodes: A novel light source for phototherapy. *Pediatr Res* 44:804-809, 1998
22. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al: A new blue light-emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 136:771-774, 2000
23. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al: A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy. *J Perinatol* 23:123-127, 2003
24. Demirel G, Uras N, Celik IH Comparison of total oxidant/antioxidant status in unconjugated hyperbilirubinemia of newborn before and after conventional and LED phototherapy: A prospective randomized controlled trial. *Clin Invest Med.* 2010 Oct 1;33(5):E335-41.

25. Gürsoy T, Yigit S: Yenidogan sarılığı. Hacettepe Tıp Dergisi 35: 143-153, 2004
26. Alpay F. Sarılık. Türk Neonatoloji Derneği, Yurdakök M., Erdem G.(ed) Neonatoloji (ikinci baskı) 2004: 559-579
27. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C: Molecular basis of bilirubin induced neurotoxicity. *Tr Mol Med* 10(2):65-71, 2004
28. Robertson A, Karp W, Borderson R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Pediatr Scand* 1991;1119-1127.
29. Notronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:20-36.
30. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Eng J Med* 344(8):581-590, 2001
31. Ahlfors CE, Wennberg RP Bilirubin-albumin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatol* 28:334-339, 2004.
32. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. In: Maisels M.J., Watchko J.F.(eds). *Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics*. Singapore:Harward Academic Publishers 2000; 3-20
33. <http://www.emedicine.com/med/topic227.htm> (Bilirubin, Impaired conjugation)
34. Özalp. Yenidogan Sarılıkları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 667- 744
35. Stevenson D.K. Dennery P.A., Hintz S.R. Understanding newborn jaundice. *Perinatol* 2001; 21: 521-524.
36. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop, April 6-8, 1989 Trieste, İtaly. *Hepatology* 11:303-313, 1990
37. Koolman J, Röhm KH. *Color atlas of biochemistry*, New York, Thieme Flexibook 1996; 181
38. Cowford JL, House SC, Gollan JL. Formation, hepatic metabolism and transport of bile pigments: A status report. *Sem Liver Dis* 1998;8: 105-118

39. Sarıcı Ü., Serdar M.A., Korkmaz A. et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-780.
40. Madan A, MacMahon JR. Neonatal hyperbilirubinemia. In Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005:1226-1256
41. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:455-458
42. Bracci R, Buonocore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1989;360: 87-92
43. Macmillan JA, De angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics In: Cashore JW. *Jaundice* lippincott Co 2000;197-206.
44. Setia S., Villaveces A., Dhillon P., Mueller B.A. Neonatal jaundice in Asian, white and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(3): 276-279
45. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75: 770-778.
46. Johnson JD, Angelus P, Aldrich M, Skipper BJ. Exaggerated jaundice in Navajo neonates; the role of bilirubin production. *Am J Dis Child* 1986;140:889-891
47. Kaplan M., Hammerman C., Maisels M.J. Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* 2003; 111: 886-893
48. Akaba K., Kimura T., Sasaki A. et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate glucuronyl transferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 46: 21-26
49. Newman T.B., Xiong B., Gonzales V.M., Escobar G.J. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(11):1140-1147.



50. Chou S.C., Palmer R.H., Ezhuthachan S. et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112: 1264-1273
51. Jahrig D., Jahrig K., Stiete S., et al. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989; 360: 101-107.
52. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberk V, Valuck Z. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 1989; 83: 1029-34.
53. Newman T.B., Escobar G.J., Gonzales V.M. et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics* 1999; 104; 1198-1203
54. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin. In: Taeusch HM, Ballard RA,(eds). *Avery's Diseases of the Newborn*, 7th ed, Philadelphia: A Division of Horcourt Brace Company, 1998,pp 995-1020
55. Johnson C.A., Liese B.S., Hassanein R.E. Factors predictive of heightened third-day bilirubin levels: a multiple stepwise regression analysis. *Fam Med* 1989; 21(4): 283-287.73
56. Oral E., Gezer A., Çağdas A., Pakkal N. Oxytosin infusion in labor: the effect different indications and the use of different diluents on neonatal bilirubin levels. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267(3): 117-120
57. Friedman L, Lewis PJ, Clifton P, Bulpitt CJ. Factors influencing the incidence of neonatal jaundice. *Br Med J* 1978;1:1235-1237
58. Maisels MJ. Jaundice. In. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. MacDonala MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds Philadelphia:Lippincot williamas and Wilkins, 2005:68-784
59. Ding G., Zhang S., Yao D. et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *China Med J(Engl)* 2001; 114(4); 344-347
60. Sarıcı Ü., Serdar M.A., Korkmaz A. et al. Incidence, course and prediciton of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns.*Pediatrics* 2004; 113: 775-780.

61. Cotterell BH, Anderson GC. Rectal or axillary temperature measurement effect on plasma bilirubin and intestinal transit of meconium. *J Pediatr Gastroenterology and Nutr.* 1984;3:734-739
62. Weismann LE., Meremstein GB, Digirol M, Collins J., Frank G, Hudgins C. The effect of early meconium evacuation on early onset hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1983;137:66-69
63. Maisels JM, Giffort K. Neonatal jaundice in fullterm infants. *Am J Dis Child* 1983;137:561-562
64. Gourley R, Gourley MD, Kreamer B. Neonatal jaundice and diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:184-188
65. Maisels M.J., King E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-998
66. Seidman D.S., Stevenson D.K, Ergaz Z. Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96: 727-729.
67. McDonagh AF, Chem C. Is bilirubin good for you? *Perinatol* 1990;17:359-367.
68. Gartner L.W. Breastfeeding and jaundice. *Perinatol* 2001; 21: 525-529. 1986;255:3270-3278
69. Gourley R.G. Breastfeeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7: 135-141
70. Schreider AP. Breast milk jaundice in the newborn A real entity. *JAMA* 1986; 255: 3270-3274.
71. Poland R.L. Breast-milk jaundice. *J Pediatr* 1981; 99(1): 86-88.
72. Gourley R.G. Breastfeeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002; 7: 135-141
73. Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, Li Volti S, Mollica F, Salemi I, Din Z, Cassidy A, Hume R, Burchell B. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr.* 1999; 134:441-6.
74. Wong RJ, Desandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Neonatal-Perinatal*

Medicine.Diseases of the Fetus and Infant, 8th edition Mosby Elsevier 2006,pp1419-65

75. Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss 2(7): 689-697, 2004
76. Pintov S., Kohelet D., Arbel E., Goldberg M. Predictive inability of cord zinc, magnesium and copper levels on the development of benign hyperbilirubinemia in the newborn. *Acta Paediatr* 1992; 81(11): 868-869
77. Can G, İnce Z, Çoban A. Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (edi)..*Pediatri*, 3.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002,s 402-420
78. Meredith L. Hyperbilirubinemia in the Term Newborn. *Am Fam Physician* 65:599-606, 2002.
79. V.K. Bhutani, L. Johnson, E.M. Sivieri Predictive Ability of a Predischage Hour-specific Serum Bilirubin for Subsequent Significant Hyperbilirubinemia in Healthy Term and Near-term Newborn *Pediatrics* 1999;103:6-14
80. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In:Taeusch HW, Ballard RA, eds.*Avery's Disease of the Newborn*, Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1033-1043.,
81. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice.In: Fanaroff AA, Martin RJ,eds,*Neonatal Perinatal Medicine.Disease of the fetus and infants*, St.Louis,Mosby-Year Book, 1997,pp 1345-1389
82. Gartner LM. Neonatal Jaundice. *Pediatr Rev* 1994; 15:442-432.
83. Le van Kim C., Mouro I, Cherif-Zahar B. et al. Molecular cloning and primary structure of the human blood group RhD polypeptide.*Proc Natl Acad Sci USA*.1992; 89(22): 10925-10929
84. Fisk N.M., Bennett P., Warwick R.M. et al. Clinical utility of fetal RhD typing in alloimmunized pregnancies by means of polymerase chain reaction on amniocytes or chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1): 50-54.
85. Harkness UF, Spinnato JM. Prevention and management of RhD isoimmunization. *Clin Perinatol* 2004;31:721-42.

86. Urbaniak SJ, Greiss MA. Rh D hemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Reviews* 2000; 14:44-61
87. Bowman JM. Hemolytic disease (erythroblastosis fetalis). In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-fetal medicine*. 4th edition. Philadelphia: 7 WB Saunders;1999.p736-67
88. Moise Jr KJ. Management of Rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:600-11
89. Gruslin-Giroux A., Moore T.R. Erythroblastosis fetalis. In: Fanaroff A.A.,Martin R.J. (eds). *Neonatal perinatal medicine, Disease of the fetus and infant (sixth ed)* St Louis: Mosby Year Book, 1997; 300-311.
90. Zipusky A, Bowman JM. Isoimmun hemolytic disease. In:Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 44-74.
91. Falterman CG, Richardson CJ. Transfusion reaction due to unrecognized ABO hemolytic disease of the newborn infant. *J Pediatr*. 1980;97:812
92. Kornstad L. New cases of irregular blood group antibodies other than anti-D in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol* 1983;62:431-6
93. Merlob P., Reisner S.H., Zaizov R. Neonatal anti-Kell isoimmune hemolytic disease with spherocytes. *Pediatr Hematol Oncol* 1986;3(2): 175-178
94. Ruoslahti E, Estes T, Seppala M. Binding of bilirubin by bovine and human alpha-fetoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1979; 578(2): 511-519
95. Kawade N, Onishi S. The prenatal and postnatal development of UDPglucuronyl transferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on this activity in the human liver *Biochem J* 1981;15: 196(1): 257-60.
96. Narlı N, Satar M, Özlü F, Yapıcıoğlu H, Özcan K. Çukurova Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesi'ne yatırılan hiperbilirubinemili bebeklerin etiyolojik yönden değerlendirilmesi. *Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;29:51-55
97. Haberal Ş, Özkan H, Oğuz A, Gülay H, Sarıgül F. Neonatal indirek hiperbilirubinemili olguların retrospektif incelenmesi. *D.E.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi* 1996;10:86-89.

98. Say B, Ozand P, Berkel I, Çelik N. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. *Acta Paediatr* 1965;54:319
99. Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate deficiency. In: Orkin SH, Nathan D, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). *Hematology of Infancy and Childhood*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 2009: 883-907.
100. Beutler E. The red cell. In: *Hemolytic Anemia in Disorders of Red Cell Metabolism*. New York: Plenum, 1978: 1-21
101. Wolfe L, Manley PE. Disorders of erythrocyte metabolism including porphyria. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds). *Pediatric Hematology*. Third ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006: 171-212.
102. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood* 1994; 84: 3613-3636.
103. Vales T. Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Maisels M.J., Watchko J.F. *Neonatal jaundice monographs in clinical pediatrics*. Singapore: Harward Academi Publishers, 2000; 62-72
104. Nair P.A., Al Khusaiby S.M. Kernicterus and G6PD deficiency-a case series from Oman. *J Trop Pediatr* 2003; 49(2): 74-77
105. MacDonald M.G. Hidden risks: early discharge and bilirubin toxicity due to glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 734-738
106. Washington E.C., Ector W., Abboud M., Ohning B., Holden K Hemolytic jaundice due to G6PD deficiency causing kernicterus in a female newborn. *South Med J* 1995; 88(7): 776-779
107. Jacqueline HC, Bernadette FR. *Clinical Hematology Atlas*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1999; 127.
108. Maisels MJ. Neonatal jaundice. In: Avery GB, ed. *Neonatology, pathophysiology and Management of the Newborn*, 2 th ed. Philadelphia JB Lippincott, 1999, pp 765-819
109. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley Gr. Gilbert syndrom accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1998;132:656-60

110. Yiğit Ş. İndirekt hiperbilirubinemiler ve sarılıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım, *Katkı Pediatri Dergisi* 16:680-700, 1995
111. Linder N, Yatsiv I, Tsur M, et al. Unexplained neonatal jaundice as an early diagnostic sign of septicemia in the newborn. *J Perinatol* 1988; 8: 325-7.
112. Hannam S, MacDonell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000;89:694-697
113. Köksal N. Hemolitik anemi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji BD, Bursa. *Türkiye Klinikleri J Ped* 2:747-753, 2004.
114. Olivieri NF. Fetal erythropoiesis and the diagnosis and treatment of hemoglobin disorders in the fetus and child. *Semin Perinatol* 21: 63-69, 1997
115. Kramer LI: Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. *Am J Dis Child* 1969 118: 454-458
116. Ip S., Chung M., Kulig J. et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114:130-153
117. Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatr.* 2006;6:6
118. Bhutani VK, Johnson LH, Schwoebel A, Gennaro S. A systems approach for neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Obstet Gynecol*
119. Çoban A. İndirekt hiperbilirubinemi tedavisi. *Güncel Pediatri Dergisi* 4(Suppl 1):114-117, 2006
120. Porter ML, Dennis BL: Hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am FamPhysician* 65:599-606, 2002
121. Knudsen A, Brodersen R: Skin colour and bilirubin in neonates. *Arch Dis Child* 64(4):605-609, 1989
122. Riskin A, Weinger MA, Bader D: How accurate are neonatologists in identifying clinical jaundice in newborns. *Clin Pediatr* 42:153-158, 2003
123. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH: Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial

- predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 106(2):e17, 2000
124. Johnson L, Bhutani VK: Guidelines for management of the management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 25(3):555-574, 1998
  125. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK: System based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernikterus. *J Pediatr* 93:488-494,2002
  126. Juretschke L.J. Kernicterus: Still a concern. *Neonatal Netw* 2005;.24(2): 7
  127. Ip S., Glicken S., Kulig J. et al Management of neonatal hyperbilirubinemia. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality; 2003. AHRQ Publication 03-E011.-19.
  128. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics*. 2006;117:474-485.
  129. Watchko JF. Neonatal hyperbilirubinemia--what are the risks? *N Engl J Med*.2006 4;354:1947-9194.
  130. Vural M. Bilirubin Nörotoksisitesi. *Güncel Pediatri* 2008;6:112-113
  131. American Academy of Pediatrics. Neonatal Jaundice and Kernicterus. *Pediatrics* 2001; 108:763-5.
  132. Volpe J.J. Bilirubin and brain injury. In: Volpe J.J. (ed). *Neurology of the newborn*: WB Saunders; 2001: 521-546
  133. Johnson L., Brown A.K., Bhutani V.K. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics* 1999;104: 746.
  134. Maisels MJ, Yeung CY: Discussion: Genetics, biochemistry and physiology of bilirubin. *J Perinatol* 21:35-39, 2001
  135. Seidman D.S., Paz I., Stevenson D.K. Laor A., Danon Y.L., Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991; 88: 828-833.
  136. Watchko J.F. Vigintiphobia revisited. *Pediatrics*. 2005; 115(6): 1747- 1753.

137. Acunaş B. Hiperbilirubinemide Tedavi. Güncel Pediatri Dergisi 6 Sayı: 1 114;118, 2008
138. Watchko JF. Exchange transfusion in the management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko (eds). Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics. Singapore: Harwood Academic Publishers; 2000.p.169-76
139. Rubaltelli FF, Griffith PF. Management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *Drugs* 1992;43:864-872
140. Trevett T.N., Dorman K., Lamvu G. Moise K.J. Jr. Antenatal maternal administration of phenobarbital for the prevention of Exchange transfusion in neonates with hemolytic disease of the fetus and newborn. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 478-482
141. Bhutani VK, Johnson L, Keren R: Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate for a safer first week. *Pediatr Clin NAm* 51: 843-861, 2004
142. Drummond GS, Kapsas A: Chemoprevention of severe neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol* 28:365-368, 2004
143. Rubo J., Albrecht K., Lasch P. et al. High-dose intravenous immune globulin therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1992; 121: 93–97
144. Hammerman C., Kaplan M., Vreman H.J., Stevenson D.K. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: Factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996; 70: 69 –74
145. Desandre G.H., Wong R.J., Morioka I, Contag C.H., Stevenson D.K. The effectiveness of oral tin mesoporphyrin prophylaxis in reducing bilirubin production after an oral heme load in a transgenic Mouse model. *Biol Neonate* 2005; 3; 89(3): 139-146 [Epub ahead of print]
146. Dennery PA. Metalloporphyrins for the treatment of neonatal jaundice. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17(2): 167-169.78
147. Martinez J.C., Garcia H.O., Otheguy L.E., Drummond G.S., Kappas A Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999;103(1): 1-5



148. Kappas A. A method for interdicting the development of severe jaundice in newborns by inhibiting the production of bilirubin. *Pediatrics* 2004; 113: 119-123
149. Lindenbaum A, Hernandorena X, Vial M, Benattar C, Janaud JC, Dehan M, Foliot A, Leluc R, Gabilan JC. Clofibrate for the treatment of hyperbilirubinemia in neonates born at term: a double blind controlled study (author's transl). *Arch Fr Pediatr* 1981; 38:867-73
150. Mohammadzadeh A, Farhat ASh, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr* 2005; 72:123-6
151. Mcdonagh AF. Phototherapy: From Ancient Egypt to the New Millennium. *Journal of Perinatology* 2001; 21:S7–S12
152. Tan KL, Boey KW. Efficacy of phototherapy in non-haemolytic hyperbilirubinemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1361-1263
153. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*. 1958; 24:094-1097
154. Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968;41:1047
155. Halomek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine Vol 2. Disease of the fetus and infant* 6th ed. St. Louis, USA; Mosby 1997;45:1365-9
156. McDonagh AF, Lightner DA. 'Like a shrivelled blood orange'--bilirubin, jaundice, and phototherapy. *Pediatrics*. 1985;75:443-455
157. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology* 2004;28(5):326-33
158. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK: Light emitting diodes for phototherapy for the control of jaundice, in Holick M (ed): *Biology of Light* 2001: Proceedings of a Symposium. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, 2002, pp 355-367
159. Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 358:920-928, 2008

160. Ebbesen F, Agati G, Pratesi R. Phototherapy with turquoise versus blue light. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:430-1.
161. Dicken P, Grant LJ, Jones S. An evaluation of the characteristics and performance of neonatal phototherapy equipment. *Physiol Meas* 2000;21:493-503
162. Tan KL: The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 16:670-674, 1982
163. Maisels, M. Jeffrey. A primer on phototherapy for the jaundiced newborn. *Contemporary Pediatrics*. 2005;6:38-57
164. Galla A, et al. Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes in newborns treated with phototherapy and vitamin E. *Acta Paediatr*. 1992;81:820-823
165. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics*. 1995;95:914-916
166. Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, Vento G, Girlando P, Latella C. Which phototherapy system is most effective in lowering serum bilirubin in very preterm infants? *Fetal Diagn Ther*. 2006;21:204-209
167. Hart G, Cameron R. The importance of irradiance and area in neonatal phototherapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005 Sep;90(5):F437-40. Epub 2005 May 4.
168. Minetti, M., C. Mallozzi, A.M. Di Stasi, et al., Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 352:2, 165-74
169. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999; 26: 892-904
170. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:459-563
171. Ente G, Klein SW: Hazards of phototherapy. *N Engl J Med* 1970;283:544-45

172. Facchini FP, Bianchi MO, Silva BA. Intensive phototherapy treatment for severe haemolytic disease of the newborn. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:387-390
173. Jackson CL, Tudehope D, Willis L, Law T, Venz J. Home phototherapy for neonatal jaundice- technology and teamwork meeting consumer and service need. *Aust Health Rev*. 2000; 23(2): 162-8
174. Sisson TR, Kendall N: Avoidance of undesirable effects of blue light in phototherapy. *J Pediatr* 82:163-164, 1973
175. De Carvalho M, De Carvalho D, Trzmielina S, et al: Intensified phototherapy using daylight fluorescent lamps. *Acta Paediatr* 88:768-771,1999
176. Gale R, Dranitzki Z, Dollberg S, et al: A randomized, controlled application of the Wallaby phototherapy system compared with Standard phototherapy. *J Perinatol* 10:239-242, 1990
177. Sarıcı U., Alpay F., Uray B.,Gökçay E.,Comparasion of the efficacy of conventional special blue light and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia *Acta paediatrica* 1999;88:1249-1253.,
178. Sarıcı U., Alpay F., Uray B.,Gökçay E.,Double versus single phototherapy in term newborn whith significant hyperbilirubinemia *J Trop ped* 2000;46;36-39
179. Hansen TW: Acute management of extreme neonatal jaundice: The potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 86:843-846, 1997
180. Tan KL: Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 125:607-612,1994
181. Vreman HJ, Seidman DS, Stevenson DK: Phototherapy of jaundiced newborns using garments containing semi-conductor light-emitting devices. US Patent #6, 596, 016B1, 2003
182. Ham WT, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from shortwavelength light. *Nature* 1976; 260: 153-5
183. Arden GB, Berninger T, Hogg CR, Perry S. A survey of colour discrimination of German ophtalmologists. *Ophtalmology* 1991; 98: 567-75

184. Hommura S, Usaki Y, Takei K, et al. Ophthalmic care of very low birth weight infants, report 4: clinical studies of the influence of light on the incidence of ROP. *Nippon Ganka Zasshi* 1988; 92: 456.
185. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572–6
186. Seiberth V, Linderkamp O, Knorz MC, Liesenhoff H. A controlled trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 492–5
187. Behrman RE, Hsia DYY. Summary of a symposium on phototherapy for hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*. 1969; 75:718-726
188. Wu PY, Moosa A. Effect of phototherapy on nitrogen and electrolyte levels and waterbalance in jaundiced preterm infants. *Pediatrics*. 1978 Feb;61(2):193-8.
189. Bakken AF: Temporary intestinal lactase deficiency in light treated jaundiced infants. *Acta Paediatr* 1977;66:91.
190. Oh W, Karecki H: Phototherapy and insensible water loss in newborn infant. *Am J Dis Child* 1972;124:230.
191. Wu PYK, Hodgman JE: Insensible water loss in preterm infants: Changes with postnatal development and non-ionizing radiant energy. *Pediatrics* 1974;54:704
192. Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L, Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol* 2001;18:393–396
193. Kumar P, Murki S, Malik GK et al. Light emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: a multi center randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2010;47:131–137
194. Boo NY, Lee HT. Randomised controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:151-155
195. McDonagh AF Bilirubin, copper-porphyrins, and the bronze-baby syndrome. *J Pediatr* 2011;158:160–164

196. [No authors listed] Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*. 1986 June 1; 134(11): 1237–1245
197. Preis O, Rudolph N. Abdominal distension in newborn infants on phototherapy the role of eye occlusion. *J Pediatr*. 1979;94:816-819
198. Raghavan K, Thomas E, Patole S, Muller R. Is phototherapy a risk factor for ileus in high-risk neonates? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18:129-131
199. Amato MM, Kilguss NV, Gelardi NL, Cashore WJ. Dose-effect relationship of bilirubin on striatal synaptosomes in rats. *Biol Neonate* 1994;66:288-93
200. Maurer HM, et al. Effects of phototherapy on platelet counts in low-birthweight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics*. 1976;57:506-512
201. Ostrea EM Jr, Cepeda EE, Fleury CA, Balun JE. Red cell membrane lipid peroxidation and hemolysis secondary to phototherapy. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74:378-378
202. Eghbalian F, Monsef A (2002) Phototherapy-induced hypocalcemia in icteric newborns. *Iran J Med Sci* 27:169–171
203. Karamifar H, Pishva N (2002) Prevalence of phototherapy induced hypocalcemia. *Iran J Med Sci* 27:166–168
204. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH. Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1998;101:25-31.
205. Scheidt PC, Bryla DA, Hoffman HJ. Phototherapy and patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1987;80:593-459
206. Cohen AN, Ostrow JD. New concepts in phototherapy: Photoisomerization of bilirubin IX alpha and potential toxic effects of light. *Pediatrics* 1980;65:740-50.
207. Bader D, Kugelman A, Blum DE et al (2006) Effect of phototherapy on cardiorespiratory activity during sleep in neonates with physiologic jaundice. *Isr Med Assoc J* 8:12–16

208. Liu GS, Wu H, Wu BQ et al (2008) Effect of phototherapy on blood endothelin and nitric oxide levels: clinical significance in preterm infants. *World J Pediatr* 4:31–35
209. Weissman A, Berkowitz E, Smolkin T, Blazer S (2009) Effect of phototherapy on neonatal heart rate variability and complexity. *Neonatology* 95:41–46
210. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B (2007) Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 18:313–319
211. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kallen B (2010) Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 21:e733–e739
212. Gloria-Bottini F, Bottini E (2010) Is there a role of early neonatal events in susceptibility to allergy? *Int J Biomed Sci* 6:8–12
213. Procianoy RS, Silveira RC, Fonseca LT et al. The influence of phototherapy on serum cytokine concentrations in newborn infants. *Am J Perinatol* 2010; 27:375–379
214. Ennever JF, McDonagh AF, Speck WT. Phototherapy for neonatal jaundice: optimal wavelengths. *J Pediatr*. 1983;103:295-299
215. Gies HP, Roy CR. Bilirubin Phototherapy And Potential UVR Hazards. *Health Phys*. 1990;58:313-320
216. Churchill ME, Peak JG, Peak MJ. Repair of near-visible- and blue-light-induced DNA single-strand breaks by the CHO cell lines AA8 and EM9. *Photochem Photobiol*. 1991;54:639-644
217. Matsumoto K, Sugiyama M, Ogura R. Non-dimer DNA damage in Chinese hamster V-79 cells exposed to ultraviolet-B light. *Photochem Photobiol*. 1991;54:389-392
218. Griggs HG, Bender MA. Photoreactivation of ultraviolet-induced chromosomal aberrations. *Science*. 1973;179:86-68,
219. Witkin EM. Ultraviolet mutagenesis and inducible DNA repair in *Escherichia coli*. *Bacteriol Rev*. 1976;40:869-907

220. Monticone RE, Schneider EL Induction of sister chromatid exchanges in human cells by fluorescent light. *Mutat Res.* 1979;59:215-221
221. Baysal V, Sahin F, Erel A, Oruk S, Menevşe S. The effect of PUVA treatment on sister chromatid exchange (SCE) values in psoriasis vulgaris patients. *J Dermatolog Treat.* 2003;14:22-25
222. Hamurcu Z, Demirtas H, Ascioğlu O, Dönmez-Altuntas H, Aktas E. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of PUVA treated patients. *Tohoku J Exp Med.* 2002;198:11-12.
223. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:69-75
224. Grossweiner LI, Jones LR, Grossweiner JB, Rogers BHG. *The Science of Phototherapy: Optical Physics And Biotechnology.* Netherland: Springer, 2005:9-47
225. Rosenstein BS, Ducore JM. Enhancement by bilirubin of DNA damage induced in human cells exposed to phototherapy light. *Pediatr Res.* 1984;18:3-6.
226. Speck WT, Chen CC, Rosenkranz HS. In vitro studies of effects of light and riboflavin on DNA and HeLa cells. *Pediatr Res.* 1975;9:150-153
227. Speck WT, Rosenkranz HS. The bilirubin-induced photodegradation of deoxyribonucleic acid. *Pediatr Res.* 1975;9:703-705
228. Santella RM, Rosenkranz HS, Speck WT. Intracellular deoxyribonucleic acid modifying activity of intermittent phototherapy. *J Pediatr.* 1978;93:106-109
229. Ennever JF, Carr HS, Speck WT. Potential for genetic damage from multivitamin solutions exposed to phototherapy illumination. *Pediatr Res* 1983;17:192-194
230. Ayçiçek A., Koçyiğit A., Erel Ö., Şentürk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leucocytes in term infants. *Journal de pediatria* 2008;84(2):141-146
231. El-Abdin MYZ et al., Phototherapy and DNA changes in full term neonates with hyperbilirubinemia, *Egypt J Med Hum Genet* (2011), doi:10.1016/j.ejmhg.2011.11.003

232. Sola A. Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:293-296
233. Ayçiçek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:319-322
234. Warner BB, Wispe JR. Free radical-mediated diseases in pediatrics. *Semin Perinatol*. 1992;16:47-57.
235. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence. *Lancet*. 1994;344:721-4.
236. Brent JA, Rumack HH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. Free radical biochemistry. *Clinical Toxicology* 31: 139–171, 1993.,
237. Davies KJA. Oxidative stress: The paradox aerobic life: Free Radicals and Oxidative stress: Environment, Drugs and Food Additives. Birinci baskı. Rice-Evans C, Hallivvell B, Lunt GG (ed) Portland Press, 1994 S. 1–35,
238. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problem and concepts. *Arch Biochem Biophys* 246: 501–514, 1986
239. Ternay LA Jr, Sorokin V. Redox, radical and antioxidants: oxidants, antioxidants, and free radical. Birinci baskı. Baskin SI, Salem H (ed) Taylor and Francis, Washington 1997, S.1-61.
240. Kılınç, K. and A. Kılınç, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33:2, 110-118
241. Akkuş, I., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri:, ed. 1. 1995, Konya: Mimoza yayınları.
242. Bast A, Haenen GRM, Doelman CJA. Oxidants and antioksidants: siate of the art. *Anı J Med.*; 91: 2-13,1991
243. Jankov RP, Negus A, Tanswell AK. Antioxidants as therapy in the newborn: Some words of caution. *Pediatr Res*. 50: 681–687, 2001
244. Dore S., M. Takahashi, C.D. Ferris, et al., Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999; 96:5, 2445-50



245. Kremer, T. and M.R.e. al., Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stres by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004, 5:16
246. Sies H. Strategies of antioxidant defense.*Eur J Biochem*. 215: 213-219, 1993
247. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*. 64: 97–112, 1995.
248. Cochrane CG. Celluler injury by oxidants. *Am J Med* 91: 23–30, 1991
249. Erenel G, Erbas D, Arıcıoglu A. Free radicals and antioxidant system. *Gazi J Med* 3: 243–250. 1992
250. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.*;91: 14-22, 1991
251. Cros, C.E. and B. Halliwell, Borish Et. Et Al: Oxygen Radicals And Human Disease. *Annals. Int. Med.*, 1987; 107, 526 – 45
252. Marnett, L.J., Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 2002; 181-182, 219-222
253. Allen, R.G. and Tresim M., Oxidative stress and gene regulaton. *Free Radical Biology & Medicine*, 2000; 28:3, 463–99
254. Crissinger, K., Understanding necrotizing enterocolitis-promising directions. *Pathophysiology*, 1999; 5:4, 247-256
255. Huertas, J. and N.P.e. al., Lipid peroxidation and antioxidants in erythrocyte membranes of full term and preterm newborns. *Biofactors*, 1998; 8, 133-137.
256. Frei, B., R. Stocker, and B.N. Ames, Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988; 85:24, 9748-52
257. Bayır, H. and V.E. Kagan, Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research*, 2002; 51, 571-578
258. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 1990; 280:1, 1-8

259. Tomaro ML and Batlle A M, Bilirubin: its role in cytoprotection against oxidative stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002; 34, 216-20
260. Qanungo, S., A. Sen, and M. Mukherjea, Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit. *Clin Chim Acta*, 1999; 285:1-2, 1-12
261. Kiely, M., P.A. Morrissey, P.F. Cogan, et al., Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53:11, 861-4
262. Korkmaz, A., M. Yurdakök, and Y.e. al, hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerde serum bilirubin ve urik asit düzeyleri arasındaki denge. *Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2001; 44, 338-41
263. Bolisetty, S. and D.N.e. al:, Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86:36-40
264. Stocker, R. and E. Peterhans, Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002:2, 238-44.
265. Gannong F.W.: *Tıbbi Fizyoloji*, 19.baskıdan çeviri, Baris Kitapevi, Ankara, 1999;550-552
266. Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L.: *Temel Patoloji, Akut ve kronik inflamasyon*, 5. baskıdan çeviri, Nobel Kitabevi & Yüce Yayınları, İstanbul,1992; 25-38
267. Guyton A.C., Hall J.E.: *Tıbbi Fizyoloji*, 9. baskıdan çeviri, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 1996;439-440
268. Neyzi Ö., Ertugrul T.: *Pediyatri, Yenidoğan Enfeksiyonları*, 3. baskı, Cilt I, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002;431-440
269. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995;189:545-55

270. Durum SK, Oppenheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.,
271. Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar- Guotemez. Cytokines and the immun response. *Pediatr Clin North Am*, 1994; 41: 597-623
272. Dinarello CA. IL-1 and TNF. In: Lachman PJ, Peters DK, Rosen FS, Walport MJ. *Clinical Aspects of Immunology*. 5th ed. Boston: Blackwell Scientific Publication 1993; 1:267-313
273. Lau AS. Cytokines in the patogenesis and treatment of infectious diseases. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Speck WT, Wald ER. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Chicago: Mosby Year Book 1994; 211-231
274. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In Sites DP, Terr AT. *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. California: Appleton and Lange 1991; 78-101.
275. Balkwill FR, Burke F. The Cytokine Network. *Immunology Today* 1989; 10: 299-304
276. Schindler R, Moncilla J. Correlation and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. *Blood* 1990; 75: 40-47
277. Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factors are multifunctional. *Nature* 1992; 37: 217-219.
278. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye Giriş*. 3. basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83
279. Felgin RD, Adcock LM, Miller DJ. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal Perinatal Medicine* 5th ed. Vol 2, Philadelphia Mosby Year Book 1992; 612-659
280. Schwarz T, Luger TA; Effect of UV irradiation on epidermal cell cytokine production. *J Photochem Photobiol B* 1989;4:1-13
281. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989;74:1-10
282. Girardin EP, Berner ME. Serum TNF in newborns at risk for infections. *J Pediatr* 1990;149:645

283. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:496-8.
284. Sullivan JS, Kilpatrick L, Castarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992;120:510-5
285. Cayabyab RG, Jones CA, Kwong KY, et al. Interleukin-1beta in the bronchoalveolar lavage fluid of premature neonates: a marker for maternal chorioamnionitis and predictor of adverse neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:205-11
286. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990;11:443-9.
287. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:805-16
288. Tsuda A, Ikegami T, Hirano H, et al. The relationship between amniotic fluid interleukin-6 concentration and histologic evidence of chorioamnionitis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77:515-20
289. Murch SH, Costello K, Klein NJ, MacDonald TT. Early production of macrophage inflammatory protein 1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. *Pediatr Res* 1996;40:490-7
290. Kotecha S, Wilson L, Wangoo A, Silberman M, Shaw RJ. Increase in interleukin (IL)-1 beta and IL-6 in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Res* 1996;40:250-6.
291. Bagchi A, Viscardi RM, Taciak V, et al. Increased activity of interleukin-6 but not tumor necrosis factor-alpha in lung lavage of premature infants is associated with the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1994;36:244-52
292. Baggiolini, M., Walz, A., Kunkel SL: Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 84:1045, 1989

293. Alam R. Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. Middleton's Allergy. 6th ed. USA: Mosby 2003; 164-165, 138-139, 205, 314
294. Baggiolini M., Dewald B., Moser B.: Human chemokines: an update, *Ann Rev Immunology*, 1997; 15; 675-700
295. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (IL-6, TNF  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:825-30
296. Köck A, Schwaz T, Kirnbauer R, Urbanski A, Perry P, Ansel JC, Luger TA: Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor alpha: evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med* 1990;172:1609-1614
297. Munker, R., J. Gasson, M. Ogawa, and H.P. Koefler. 1986. Recombinant human TNF induces production of granulocyte monocyte colony-stimulating factor. *Nature (Lond.)*. 323:79
298. Nawroth, P.P., I. Bank, D. Handely, J. Cassimeris, L. Chess, and D. Stern. 1986. Tumor necrosis factor/Cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J. Exp, Med.* 163:1363.
299. Yagi, K.: Assay for Blood Plasma or Serum. *Methods Enzymol.* 1984; 105: 328-331
300. Liesuy SF, Tomaro ML. Heme oxygenase and oxidative stress. Evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 1994;1223:9-14.
301. Mireles LC, Lum MA, Dennery PA. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes *Pediatr Res.* 1999 Mar;45(3):355-62
302. Stocker R, Glazer AN, Ames BN (1987) Antioxidant activity of albumin bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:5918–5992
303. Shekeeb Shahab M, Kumar P, Sharma N. Evaluation of oxidant and antioxidant status in term neonates: a plausible protective role of bilirubin

304. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991;11(1):81-128
305. Yigit S, Yurdakok M, Kilic K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80:F235-7.
306. Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR, Khanna HD Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr.* 2007 Feb;53(1):69-71. Epub 2006 Dec 10.
307. Atıcı A., Bozkurt A., Muşlu N., Eskanderi H.N., Turhan A.H., Oxidative Stress Under Phototherapy *Türkiye Klinikleri* 2009;18:259-263
308. Dahiya K, Tiwari AD, Shankar V, Kharb S, Dhankhar R. Antioxidant status in neonatal jaundice before and after phototherapy. *Indian J Clin Biochem* 2006; 21: 157-60.
309. Öztüre H, Duman M, Duman N, Ozkan H. How phototherapy affects the relation between serum bilirubin and plasma malondialdehyde in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F171.
310. A. Sarandakou, G. Giannaki, A. Malamitsi-Puchner Inflammatory cytokines in newborn infants *Mediators of Inflammation*, 7, 309–312 (1998)
311. Laham N, Brennecke SP, Rice GE Interleukin-8 release from human gestational tissue explants: effects of gestation, labor, and chorioamnionitis. *Biol Reprod.* 1999 Sep;61(3):823-7
312. Bessler H, Kuperman A, Beilim B, Klinger G, Gurary N, Mozes C, Sirota L. Labor affects cytokine production in newborns. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 39: 27-32
313. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry.* 2001;47:1016-1022
314. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, Levy G, Ballet JJ. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor-alpha cord blood levels in noninfected full-term neonates. *BJOG.* 2000; 107: 420-5

315. Kostyuk V, Potapovich A, Stancato A, De Luca C, Lulli D, et al. (2012) Photo-Oxidation Products of Skin Surface Squalene Mediate Metabolic and Inflammatory Responses to Solar UV in Human Keratinocytes. PLoS ONE 7(8): e444472. doi:10.1371/journal.pone.0044472
316. Kirnbauer R, Kock A, Neuner P, Forster E, Krutmann J et al. Regulation of epidermal cell interleukin-6 production by UV light and corticosteroids. J Invest Dermatol. 1991; 96: 484-9
317. Araneo BA, Dowell T, Moon HB, Daynes RA. Regulation of murine lymphokine production in vivo. Ultraviolet radiation exposure depresses IL-2 and enhances IL-4 production by T cells through an IL-1 dependent mechanism. J Immunol. 1989; 143: 1737-44