

T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**NEONATAL İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİNİN TEDAVİSİNDE  
KARYOLA TİPİ FOTOTERAPİ CİHAZLARININ  
ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ULAŞ EMRE AKBULUT**

**TEZ YÖNETİCİSİ**

**Prof. Dr. YAKUP ASLAN**

TRABZON / 2009

## İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ .....	1
2.	GENEL BİLGİLER .....	2
	2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI .....	2
	2.1.1. Bilirubin sentezi ve yapısı .....	2
	2.1.2. Bilirubinün taşınması .....	4
	2.1.3. Bilirubinün karaciğere alınması .....	5
	2.1.4. Konjugasyon .....	5
	2.1.5. Safraya atılım .....	6
	2.1.6. Enterohepatik dolaşım .....	6
	2.2. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ .....	6
	2.2.1. Genetik, ailesel ve etnik faktörler .....	7
	2.2.2. Maternal faktörler .....	7
	2.2.3. Doğuma ait faktörler .....	8
	2.2.4. Bebeğe ait faktörler .....	8
	2.3. ETYOLOJİ .....	10
	2.3.1. Fizyolojik sarılık .....	10
	2.3.2. Anne sütü sarılığı .....	11
	2.3.3. Patolojik yenidoğan sarılığı nedenleri .....	12
	2.4. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE KERNİKTERUS .....	15
	2.5. YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TEDAVİ .....	15
	2.5.1. Koruyucu önlemler .....	15
	2.5.2. Farmakolojik ajanlar .....	16
	2.5.3. Kan değişimi .....	17
	2.5.4. Fototerapi .....	18
	2.5.4.1. Fototerapinin etki mekanizması .....	19
	2.5.4.2. Fototerapinin etkinliği .....	21
	2.5.4.3. Fototerapinin komplikasyonları ve yan etkileri .....	23
	2.5.4.4. Fototerapi sistemleri .....	24
3.	MATERYAL VE METOD .....	26
4.	BULGULAR .....	29
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ .....	35
6.	ÖZET .....	43

7.	İNGİLİZCE ÖZET .....	44
8.	KAYNAKLAR .....	45



## 1.GİRİŞ

İndirekt hiperbilirubineminin neden olduğu yenidoğan sarılığı, sık görülen ve bilirubin toksik etkileri nedeniyle önemli bir sorundur<sup>1,2</sup>.Yenidoğan döneminde gerek fizyolojik gerekse patolojik nedenlerle artmış olan eritrosit yıkım hızına bağlı olarak yükselen serum bilirubin düzeyi, albüminin bağlanma kapasitesini aşarak kalıcı nörolojik hasara yol açabilmesi nedeniyle acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerektirir<sup>2-5</sup>.

Geçmişte ciddi yenidoğan sarılığının tedavisinde etkili tek yöntem olarak kan değişimi kullanılmıştır. Kan değişimi invazif bir girişim olup, komplikasyon sıklığı %1-5 ve ölüm oranı %0.3'tür<sup>6</sup>. Ayrıca kan değişimi sonrası bilirubin yeniden yükselmesi ve ikinci kez kan değişimi gereksiniminin ortaya çıkma olasılığı yüksektir<sup>2,3,7,8</sup>.

Cremer ve arkadaşlarının 1958'de güneş ışığının yenidoğan sarılığını azaltıcı etkisini fark etmelerinden ve bu etkiyi elde etmek için yapay bir ışık kaynağı kullanmalarından bu yana fototerapi, tüm dünyadaki yenidoğan ünitelerinde kabul görmüş ve yaygın kullanıma girmiştir<sup>9</sup>. Noninvazif ve kullanımının kolay olması ve sarılıklı yenidoğanlarda mortalite ve morbiditenin azalmasına olumlu katkısı, serum bilirubin düzeyini dengeli azaltmasından dolayı bilirubin yeniden yükselme olasılığının daha düşük olması, fototerapiyi hiperbilirubinemi tedavisinde ilk ve ideal seçenek haline getirmiştir<sup>10</sup>.

Fototerapi ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda kullanılan ışığın dalga boyu ve aydınlatma gücü (irradiation), bebekten uzaklığı, fototerapiye maruz kalan vücut yüzey alanı karşılaştırılmıştır. Işığa maruz kalan yüzey alanı arttırıldığında etkinliğin artacağı düşünülmüş, iki yönlü fototerapi uygulamaları denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Uygulaması geleneksel sistemden daha pratik olan, anne-bebek ayrılığını önleyerek evde de fototerapiye imkan sağlayan fiberoptik fototerapi cihazlarının kullanıma girmesinin ardından, etkinliği açısından bir çok çalışma yapılmış, ancak geleneksel fototerapiye üstünlüğü gösterilememiştir.

Yakın geçmişte kullanıma girmiş olan, ışık kaynağı olarak alttan mavi ışık veren karyola tipi fototerapi cihazları ile ilgili az sayıda çalışma rapor edilmiş olup bu çalışmalar, tek ışık kaynağına sahip karyola tipi cihazlarla yapılmış ve bu cihazların geleneksel cihazlara göre etkinliği daha az bulunmuştur.

Bu çalışmada tekli, ikili ve üçlü lamba içeren karyola tipi fototerapi cihazları ile geleneksel fototerapi cihazları etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırılmıştır

## 2. GENEL BİLGİLER

Sarılık, yenidoğanlarda en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin %80'inde fizyolojik sarılık gelişmektedir. Bazı yenidoğanlarda ise bilirubin metabolizmasında meydana gelen anormal değişiklikler, aşırı bilirubin birikimine ve patolojik sarılığa neden olmaktadır.

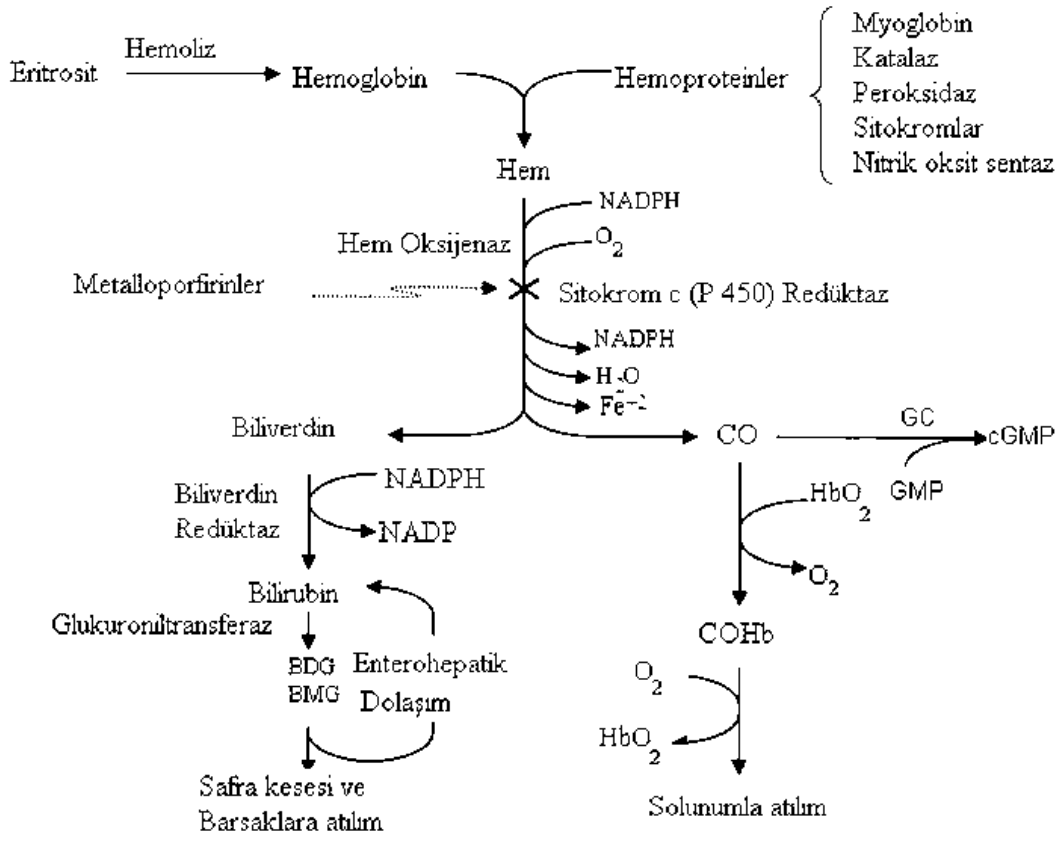
Bilirubin, hemoglobin ve myoglobin gibi hem içeren proteinlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan son üründür. Bilirubin yapım hızı arttığında veya karaciğer tarafından alımı ya da konjugasyonu yetersiz kaldığında serum unkonjuge bilirubin düzeyi artar ve klinik olarak sarılık görülür<sup>11</sup>. Yenidoğan sarılığını doğru değerlendirebilmek için bilirubin metabolizmasının hepatobilier, enzimatik ve hormonal yönleriyle iyi bilinmesi gerekir.

### 2.1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI

#### 2.1.1. Bilirubin sentezi ve yapısı:

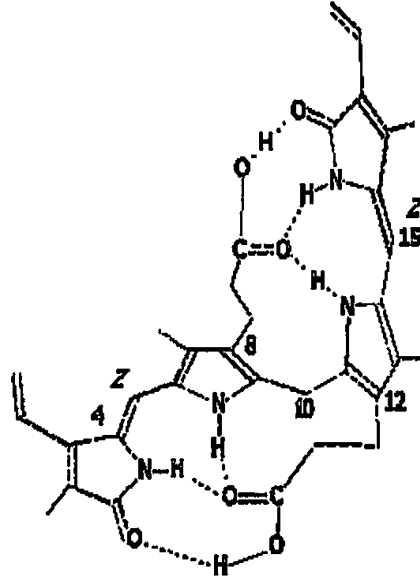
Büyük kısmı yaşlı eritrositlerin parçalanmasıyla oluşan, kalanı ise immatür eritrosit öncülleri olan sitokrom, miyoglobin, peroksidaz ve katalaz gibi doku proteinlerinin yıkımıyla ortaya çıkan hem, bilirubin metabolizmasının ilk basamağını oluşturur. Eritrositlerin dalak, karaciğer ve kemik iliğindeki retikuloendotelial hücreler tarafından parçalanmaları sonucunda ortaya çıkan hemoglobin, hem ve globin şeklinde yıkıma uğrar. Daha sonra globin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi enzimatik reaksiyona uğrar<sup>12</sup>.

Bilirubin oluşumundaki ilk reaksiyon, aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak olan hemin mikrozomal 'hem oksijenaz' enzimi ile biliverdine dönüşümüdür. Hem oksijenazın etkisiyle gerçekleşen bu basamakta hemin alfa meten halkası açılır ve vücutta tekrar kullanılabilen demir ve solunum yoluyla uzaklaşabilen karbon monoksit (CO) açığa çıkar. Bilirubin meydana gelirken eşit miktarda CO olduğundan, akciğerden atılan CO ölçümü hem yıkımı ve bilirubin sentezi hakkında fikir verebilir. Oluşan biliverdin, suda eriyebilen ve vücuttan kolayca atılabilen bir moleküldür. Sitokrom P450 redüktaz (NADPH-sitokrom c redüktaz) hemin biliverdine yıkılmasında rol alan esansiyel bir kofaktördür ve hemin ferrik ( $Fe^{+3}$ ) durumdan ferröz ( $Fe^{+2}$ ) duruma indirgenmesine katkıda bulunur. Biliverdin, 'biliverdin redüktaz' enzimi ile bilirubine dönüşür<sup>13</sup>. Hem yıkımı ve bilirubin oluşumunun metabolik yolu Şekil 1'de verilmiştir.



**Şekil I.** Hem yıkımı ve bilirubin oluşumunun metabolik yolu

Tetrapirrol halkası içeren protoporfirin IXa yapısında olan bilirubin, oldukça dengesiz bir moleküldür, farklı pH ve elektriksel yük etkisinde kaldığında değişik şekiller alabilir. Dengeli yapısı Şekil 2’de görülmektedir. Bu özel yapı hidrojen bağlarıyla sağlanır. Hidrofilik polar COOH ve NH<sub>2</sub> grupları çok yakın olup ortamdaki polar gruplarla reaksiyona girmez. Bu nedenle bilirubin su ve mentolde çözünmez. Molekülün ucundaki hidrokarbon grupları ise lipid ve kloroformda çözülmesinden sorumludur<sup>14</sup>.



**Şekil II.** Bilirubin molekülünün yapısı

Biliverdinin, toksik olmayan ve suda çözünme özelliği nedeniyle özel bir taşıma sistemi gerektirmeden böbreklerden veya karaciğerden atılabilen bir madde olduğu halde, neden toksik ve suda erimeyen bir madde olan bilirubine dönüştürüldüğü, kesin olarak bilinmemele birlikte, iki nedeni olabileceği düşünülmektedir. İlki, intrauterin dönemde yağda eriyebilen bilirubinin transplasental transportunun mümkün olabilmesidir. İkincisi de, eğer bilirubin oluşmadan, bütün biliverdin böbrekle atılacak olsaydı, bunun böbrek tübülleri ve toplayıcı kanallarda tıkanıklık yapması söz konusu olurdu. Bunlara ek olarak son zamanlarda, bilirubinin antioksidan etkisiyle, akciğerleri ve hatta intestinal dokuları oksijen radikallerinin hasarından koruduğu gösterilmiştir<sup>12,15</sup>.

Bir gram hemoglobinin katabolizması 34 mg bilirubin oluşumuna neden olur. Sağlıklı term yenidoğanlarda günde 6-8 mg/kg/gün bilirubin üretilir. Bilirubin unkonjuge (indirekt), monoglukronid ve diglukronid şeklinde konjuge (direkt) ve delta bilirubin olmak üzere dört yapıda bulunur. Delta bilirubin, bilirubinin albumine irreversibl kovalan bağlanan şeklidir ve yenidoğan sarılığında total bilirubinin %2'sinden azını oluşturur<sup>16</sup>.

### **2.1.2. Bilirubinin taşınması:**

Hem yıkımının ilk basamağının tamamlanması ile retiküloendotelial sistem veya hepatik parankim hücrelerinde oluşan bilirubin dolaşıma salınır. Bağlı olmayan bilirubin serumda taşınamaz ve karaciğer ya da böbrek tarafından atılamaz. Bilirubin zayıf asidik

olduğu ve suda çözünemediği için safraya atılmadan önce konjuge edilmesi gerekir. İndirekt bilirubin, plazma albumini veya hepatik ligandin gibi proteinlere bağlandığında plazma gibi su içeren solüsyonlarda taşınabilir hale gelir<sup>13</sup>.

İndirekt bilirubini taşıyan asıl molekül albumindir. Bağlanma geri dönüşümlü olup, özellikle yüksek bağlanma afinitesi olan 240. lizin bölgesinden olur. Bu bölge hidrofobik olduğundan, hidrofilik anyonlar ve 6-10 arasındaki pH değişiklikleri buradan olan bağlanmayı etkilemez. Daha düşük afiniteli diğer bağlanma noktalarında gerçekleşen bağlar kolayca ayrılabilirdiği için fonksiyon olarak anlamlı bir rolleri yoktur. Bir gram albumin bu yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8.3 mg bilirubin bağlar. Normal albumin sınırlarına sahip (3.5-5 mg/dl) term bir yenidoğanın, maksimum 25-30 mg/dl seviyesindeki bilirubini taşıyacak bağlanma bölgesi vardır<sup>16</sup>.

Plazmada çok düşük düzeyde bulunan serbest bilirubinin fizyolojik rolü çok önemlidir. Kan beyin bariyeri, karaciğer sinüzoidal membranı gibi biyolojik membranlardan geçen bu kısım kernikterus oluşumundan sorumludur. Albumine bağlanmayı etkileyen faktörler: pH düşüklüğü, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, bazı antibiyotikler (penisilin, oksasilin, sefalotin gibi), analjezikler, antiinflamatuvarlar, diüretikler (furosemid) ve heparin kullanımındır. Bu maddeler serbest bilirubinin kandaki düzeyini arttırdıkları için kernikterus riskini arttırmaları. Bazı ilaçların albumine bağlanma afiniteleri bilirubinden çok daha az olduğundan, bilirubini albuminden ayıramazlar, ancak bağlanmak üzere açıkta kalan bölgeleri kapatarak, serbest bilirubinin artmasına yol açarlar<sup>17,18,19</sup>.

### **2.1.3. Bilirubinin karaciğere alınması:**

Karaciğere gelen albumine bağlı bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin ligandin veya Y protein adı verilen intrasellüler reseptöre bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteininin bilirubin afinitesi zayıftır. Yenidoğandaki ligandin düzeyi erişkine göre düşüktür. Ancak, bu düşüklüğün klinik önemi bilinmemektedir. Ligandinin bilirubin bağlama kapasitesi albuminden düşük olmakla birlikte, toplam bilirubin bağlama kapasitesi fazla olduğundan, hepatosit içine alımda da etkisi vardır.

### **2.1.4. Konjugasyon:**

Bilirubinin safraya atılabilmesi için, önce konjuge edilerek suda çözünür hale getirilmesi gerekir. Bilirubinin konjugasyonu, endoplazmik retikulumda Üridindifosfat-glukronil transferaz (UDPGT) enziminin katalizörlüğü ile oluşur. Bu enzim özellikle karaciğer, daha az miktarda da böbrek, mide, ince bağırsak ve deride bulunur. Bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda Üridindifosfat-Glukronik asitten (UDPGA) bilirubine



glukronil asit transfer edilir ve bilirubin monogluklorid (BMG) veya bilirubin digluklorid (BDG) safraya atılır. Safradaki bilirubinin %80'i diglukronid yapıdadır. Yenidoğanda UDPGT düzeyleri düşüktür. Doğumdan sonra enzimin aktivitesi hızla artar ve 1-2 hafta içinde erişkin düzeye ulaşır. UDPGT'nin total konjugasyon kapasitesi karaciğerin bilirubin yükünün 100 katıdır. Bu nedenle enzim kapasitesi %1'e indiği zaman indirekt bilirubin birikimi olur. Bu durumun klinik örneği Crigler-Najjar hastalığıdır<sup>20</sup>.

#### **2.1.5. Safraya atılım:**

Bilirubin enerji gerektiren aktif bir süreçle safraya atılır. BMG ve BDG aynı yolu kullanarak, muhtemelen bir protein yardımı ile direkt olarak safra kanaliküllerine ulaşırlar. İndirekt bilirubin ise, endoplazmik retikulumda glukuronize olduktan sonra, mikrotübüler bir sistemden geçmektedir<sup>21</sup>. Bilirubin safra yapısına katılmasa da ekskresyonu safra atılımı ile bağlantılıdır. Safra akım hızının düşmesi, bilirubin atılımını azaltır. İndirekt bilirubin atılımı, bilirubin metabolizmasının hız kısıtlayıcı basamağıdır.

#### **2.1.6. Enterohepatik dolaşım:**

Bağırsağa ulaşan direkt bilirubin geri emilmez. Yenidoğanlarda barsak duvarında direkt bilirubini hidrolize eden ve erişkinlere oranla daha fazla konsantrasyonda olan "beta glukronidaz" enzimi bulunur. Bu enzim sayesinde bilirubin kolayca geri emilebilen indirekt hale çevirilir. Bağırsak lümenindeki E.coli ve C.perfiringens gibi bakterilerce konjuge bilirubin; sterkobilin, sterkobilinojen, ürobilin ve ürobilinojene indirgenir. Ancak hayatın ilk günlerinde yenidoğanın bağırsağının steril olması bu dönüşümü geciktirir. Ayrıca duodenum ve jejunumdaki hafif alkali ortam bilirubinin kolay hidroliz olmasını ve enterohepatik dolaşıma geçişini arttıran bir faktördür<sup>13,22,23</sup>.

Geri emilen bilirubin portal dolaşım ile tekrar karaciğere gelmektedir. Erişkinlerde pek önemli olmayan bu durum, yenidoğanlarda zaten tam olgun olmayan karaciğerin bilirubin yükünü arttırmaktadır.

## **2.2. YENİDOĞAN SARILIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ**

Yenidoğan sarılığının çoğu fizyolojik olmasına karşın süresini ve şiddetini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunların belli başlıları coğrafi bölge, genetik, gebelik yaşı, anneye verilen ilaçlar, annenin hastalıkları gibi faktörlerdir (Tablo 1). Bu normal varyasyonların patolojiklerden ayırt edilmesi gereksiz tetkik ve tedaviden kaçınılması açısından önemlidir.

### 2.2.1. Genetik, ailesel ve etnik faktörler:

Pek çok yenidoğan fizyolojik sarılık geçirmesine rağmen bunun derecesi değişik etnik gruplarda farklı olabilir. Siyah ve beyaz ırkla karşılaştırıldığında, asya ırkında fizyolojik sarılık daha belirgin ve daha uzamıştır<sup>24</sup>. Hayatın ilk haftasında 20 mg/dl'yi aşan serum bilirubin konsantrasyonu görülme sıklığı Asyalı term yenidoğanlarda %2 iken, beyaz ve siyah ırkta %1 olduğu ve yapılan biyopsilerde kern ikterus sıklığının Asya toplumlarında anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>13,24</sup>. Rodos ve Midilli adalarında hemoliz olmaksızın yenidoğan sarılığı ve kernikterus insidansı fazladır. Bu farklılıklar, G6PDH eksikliğinden bağımsız ortaya çıkmaktadır. Zencilerde ise tam tersine G6PDH eksikliği daha fazla olmasına rağmen sarılık beyazlara göre daha az görülür<sup>25</sup>.

Term yenidoğanlarda sarılıklı kardeş öyküsünün hiperbilirubinemi riskini anlamlı derecede arttırdığı bilinmektedir. Önceki kardeş ya da kardeşlerinde sarılık öyküsü olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi riskinin, sarılıklı kardeş öyküsü olmayanlara göre 3.1 kat arttığı gösterilmiştir<sup>26</sup>.

İrk ve sarılıklı kardeş öyküsünün sarılık gelişiminde önemli risk faktörleri olduğunun anlaşılması üzerine genetik etkenler üzerinde durulmuş ve araştırılmaya başlanmıştır. Bilirubin konjugasyonunda anahtar enzim olan UGT1A1 genindeki mutasyonların yenidoğan sarılığı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir<sup>27,28</sup>.

### 2.2.2. Maternal faktörler:

**Diabet:** İnsülin bağımlı diabetik annelerin makrozomik bebeklerinde sarılık riski kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin büyük oranda eritropoetin düzeylerindeki yüksekliğe bağlı kırmızı seri hücrelerinin artmış yapımına bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>29,30</sup>. Ek olarak diabetik annelerin sütlerindeki  $\beta$  glukuronidaz enzim aktivitesinin nondiabetiklerden 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir.

**İlaçlar:** Epidural anestetikler (özellikle bupivakain) ve indüksiyon için kullanılan oksitosinin neonatal hiperbilirubinemi arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Anneye yeterli dozda fenobarbital verilmesi bebeğin ilk haftadaki bilirubin düzeylerini düşürür<sup>18</sup>.

**Sigara içme:** Gebelikte sigara içimi ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda sigara içen anne bebeklerinde hiperbilirubinemi riskinin içmeyenlere göre daha düşük olduğu, bazı çalışmalarda ise aralarında fark olmadığı gösterilmiştir<sup>29,31,32</sup>. Bu farkın, sigara içen annelerin bebeklerini anne sütü yerine mama ile beslemeyi tercih etmelerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

### 2.2.3. Doğuma ait faktörler:

Normal spontan vajinal yol ile doğanlarda sezeryanla doğanlara göre daha yüksek bilirubin düzeyleri tespit edilmiştir<sup>33</sup>. Forceps veya vakum uygulamasının fototerapi ihtiyacında artışa neden olmadığı gösterilmiştir<sup>18</sup>.

### 2.2.4. Bebeğe ait faktörler:

**Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı:** Doğum ağırlığı ve prematürel hiperbilirubinemi için yüksek risk teşkil eden faktörlerdir<sup>29,32,34</sup>. Otuzsekiz haftadan küçük sınırdaki prematürler bile zamanında doğanlara göre belirgin artmış hiperbilirubinemi riski taşırlar. 40 haftalık doğanlarla kıyaslandığında 36-38 haftalık doğanlar 7-8 kat, 36 haftadan erken doğanlar ise 13 kat artmış ciddi hiperbilirubinemi riski taşırlar<sup>35</sup>.

**Cinsiyet:** Erkek bebekler kızlara göre daha yüksek bilirubin düzeylerine sahiptir<sup>36</sup>.

**Mekonyum Pasajı:** Rektal termometre ya da supozituarla erken mekonyum pasajının uyarıldığı bebeklerde tepe total bilirubin düzeylerinin 1mg/dl daha az olduğu gösterilmiştir<sup>18</sup>.

**Anne sütü alımı:** Anne sütüyle beslenme ile hiperbilirubinemi arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerde serum bilirubin düzeyinin 12 mg/dl'nin üzerine çıkma oranı %12.9 iken, formül mama ile beslenen bebeklerde %4 olarak rapor edilmiştir<sup>25,36,37,38</sup>.

**Beslenme şekli:** Kazein hidrolizatlı formüllerle beslenen bebeklerde 10-18 günlerdeki bilirubin düzeyleri, standart kazeinli veya whey proteinlerini içeren formüllerle beslenen bebeklere göre daha düşük bulunmuştur<sup>39</sup>.

**Kord bilirubin düzeyi:** Bir çalışmada, başı plasenta düzeyinden 30 cm aşağıda tutulan ve kordu geç klemplenen bebeklerde 72. saatteki ortalama total serum bilirubini 7.7 mg/dl, başı plasenta düzeyinde tutulan ve erken klemplenen bebeklerde ise 3.2 mg/dl bulunmuştur<sup>40</sup>. Yaklaşık 70 yıl önce kord bilirubin düzeyinin sonraki bilirubin düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş, daha sonraki çalışmalarda da bu sonuç desteklenmiştir<sup>41</sup>.

Yüksek hematokrit değerinin hiperbilirubinemi için risk faktörü olduğu kabul edilmekle birlikte, yapılan çalışmalarda hipervizkozitesi nedeniyle parsiyel kan değişimi yapılan semptomatik yenidoğanlarla, yapılmayanlar arasında fototerapi gereksinimi açısından fark bulunmamıştır<sup>42,43</sup>.

**Tablo I.** Yenidoğan sarılığının epidemiyolojisi<sup>18</sup>

<b>Etkileyen Faktörler</b>	<b>Arttıran</b>	<b>Azaltan</b>
<i>Irk</i>	Doğu asyalı Amerika yerlisi	Zenci
<i>Genetik</i>	İlk çocukta sarılık öyküsü	
<i>Maternal</i>	İleri anne yaşı Annede diabet, hipertansiyon Oral kontraseptif kullanımı İlk trimester kanamaları Çinko eksikliği	Sigara
<i>Anneye verilen ilaçlar</i>	Oksitosin Diazepam Epidural anestezi Prometazin	Fenobarbital Meperidin Rezerpin Aspirin Kloral hidrat Eroin Fenitoin Alkol
<i>Doğuma ait faktörler</i>	Erken membran rüptürü Forseps veya vakum kullanımı Kordun geç klemlenmesi Makat gelişi	
<i>Bebeğe ait faktörler</i>	Düşük doğum ağırlığı Prematürelilik Erkek cinsiyet Mekonyum çıkartmada gecikme Anne sütü ile beslenme	
<i>Bebeğe verilen ilaçlar</i>	Kloral hidrat	
<i>Diğer faktörler</i>	Rakım	

## 2.3. ETYOLOJİ

### 2.3.1. Fizyolojik sarılık:

Yenidoğanda sarılık, plazma bilirubin düzeyinin deri ve skleralarda gözle görülebilir sarı renge neden olacak kadar yükselmesidir. Birçok bebekte sarılığın farkedilir hale gelmesi bilirubin düzeyinin 5 mg/dl veya üzerine çıktığı durumlarda görülür. Yenidoğanda karaciğerin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonunda olgunlaşma eksikliği vardır. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeyinde artışa neden olur. Ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik sarılık olarak isimlendirilir<sup>18,25,44</sup>. Term yenidoğanın, kordon kanı bilirubin düzeyi 1.1-2.1 mg/dl düzeyindedir. Doğumdan sonra bilirubin düzeyi yükselerek 3-5. günlerde ortalama 6-7 mg/dl'lik pik düzeyine ulaşır ve sonra düşerek normal seviyelere iner. Fizyolojik sarılık iki fazda gözlenir. Faz I, ilk üç gün içinde pik değerine ulaşan ve beşinci güne kadar bilirubin azaldığı dönemi kapsar. Bu dönemden sonra, bilirubin iki hafta süre ile 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönem olan faz II gelmektedir. Faz I'den karaciğer bilirubin yükünün fazla olması ve UDPGT aktivitesinin azlığı sorumludur. Faz II'den bilirubin karaciğere alımındaki yetersizlikle beraber devan eden aşırı bilirubin yükü, ligandin eksikliği ve enterohepatik dolaşımın artması sorumludur. Anne sütü ile beslenenlerde özellikle faz II, formüle ile beslenenlere göre daha uzun olmaktadır<sup>13</sup>.

Kliniklerde artık eskisine nazaran daha çok sarı bebekle karşılaşmakta ve normal popülasyondaki serum bilirubin düzeyleri eskisine oranla belirgin olarak yüksek saptanmaktadır. 2840 bebeğin total serum bilirubin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 95. persantil değerinin 17.5 mg/dl civarında olduğu belirlenmiştir<sup>45</sup>. Bu bilgilere göre total serum bilirubini için normalin üst düzeyi 17-18 mg/dl olarak kabul edilebilir. Bilirubin düzeyi 15-16 mg/dl olan bir bebeğin ileri tetkik gerektirmediği ve izlemin yeterli olabileceği iddia edilmektedir<sup>45</sup>. Amerikan Pediatri Akademisi, tedavinin zarardan çok yarar getireceğinin düşünüldüğü bilirubin düzeylerinde müdahaleyi önermekte, bu değerlendirme yapılırken bebeğin yaşı ve klinik durumunun göz önüne alınması gerektiğini bildirmektedir<sup>46</sup>.

#### **Yenidoğanda sarılık görülmesinin fizyolojik nedenleri:**

##### **A.Karaciğer hücresinde artmış bilirubin yükü:**

**a. Bilirubin yapımında artma:** Sağlıklı term bir yenidoğanda günde 8-10 mg/kg bilirubin üretilir. Bu oran yetişkindeki bilirubin yapım hızının iki katından fazladır. Yenidoğan dolaşımında eritrosit volümünün fazla ve ortalama eritrosit yaşam süresinin kısa olması artmış bilirubin yapımının nedenidir.

**b. Enterohepatik dolaşımında artma:** Yenidoğanda bağırsakta daha az bakteri olması ve dekonjuge edici enzim olan beta glukronidaz enzim aktivitesinin fazla olması nedeniyle erişkinlere göre daha fazla miktarda bilirubin enterohepatik dolaşım ile geri emilmektedir<sup>18,24,47</sup>.

### **B. Bilirubinin barsaktan temizlenmesinde azalma:**

**a. Bilirubinin karaciğere alınmasındaki azlık:** Karaciğerde bilirubin bağlayıcı protein olan ligandinin yenidoğanlardaki miktarı azdır ve erişkin düzeyine yaşamın beşinci günü ulaşmaktadır. Fenobarbital verilmesi ligandin düzeyini arttırmaktadır<sup>34</sup>.

**b. Konjugasyonda yetersizlik:** Yenidoğanda fizyolojik sarılığın en önemli nedenlerinden biri konjugasyonda rol oynayan enzim olan UDPGT enzim aktivitesinin düşük olmasıdır. Postnatal ilk günlerde UDPGT aktivitesinin erişkin düzeyinin %0.1'i kadar olduğu gösterilmiştir. Doğumdan sonra enzim aktivitesi giderek artar ve 6-14 haftada yetişkin düzeyine ulaşır<sup>18,24</sup>.

**c. Safraya atılımın azlığı:** Fizyolojik sarılıkta konjuge bilirubin düzeyinin yüksek olmaması, yenidoğan karaciğerinin konjuge bilirubini safraya atabildiğini gösterir. Ancak karaciğerin atım kapasitesi erişkine oranla sınırlıdır ve konjuge bilirubinün fazla üretildiği durumlarda serum konjuge bilirubin düzeyinde yükselme olur.

### **2.3.2. Anne sütü sarılığı:**

Asya ırkında belirgin olmak üzere tüm ırklarda, anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılığın süresi ve şiddeti formül mama ile beslenenlere göre yüksektir<sup>24,35,48,49</sup>. Bu konuda yapılmış 12 çalışmanın meta analiz sonuçları, anne sütü ile beslenenlerde formüle ile beslenenlere göre bilirubinün 12 mg/dl üzerine yükselme riskinin 3 kat, 15 mg/dl üzerine yükselme riskinin ise 6 kat arttığı şeklindedir<sup>50</sup>. Tamamen veya kısmen anne sütü ile beslenen yenidoğanların %90'ı ilk 2 haftada sarılık nedeniyle hastaneye tekrar başvurmuşlardır<sup>36</sup>. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı, hayatın ilk günlerinde ortaya çıkan anormal bir durumdur. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı, hayatın beşinci gününden sonra başlayan, birkaç hafta süren ve yenidoğanın fizyolojik sarılığının varyasyonu olarak kabul edilen bir durumdur<sup>24,49,51</sup>.

**a. Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı:** Bu tip sarılık sütün özelliklerinden ziyade, emzirme tekniklerindeki yanlışlara bağlıdır. Özellikle ilk çocuklarını doğuran kadınlarda anne sütü miktarı ilk 2 gün az olabilir. Bu dönemde aç kalacak korkusuyla bebeğin formül ile beslenmesi, süt miktarının daha da azalmasına yol açar. Sonuçta bebek yalnızca formülle beslenen bebeğe kıyasla daha az beslenerek dehidratasyona girer ve mekonyum pasajı gecikir. Artmış intestinal geri emilim ve azalmış kalorik alım sarılığa yol açar<sup>52</sup>.

**b. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı:** Geç tip anne sütü sarılığı, 3-5. günden sonra ortaya çıkar. Bilirubin 2-3. haftalarda pik düzeye ulaşır, daha sonra yavaş yavaş azalarak birkaç ay içinde normale döner. Bebeklerde hemoliz bulgusuna veya herhangi bir hastalık belirtisine rastlanmaz. Tartı alımı ve bağırsak fonksiyonları normaldir. Tanı, ancak diğer patolojik nedenleri ekarte edilerek konulur<sup>53,54</sup>. Anne sütü sarılığı ilk olarak 1963 yılında Aries ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve %1-2'den daha az görüldüğü gösterilmiştir. Ancak, sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda sıklığın %10-30 arasında olduğu gösterilmiştir<sup>24</sup>.

Anne sütü sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan bir çalışmada anne sütü içinde bulunan pregnan-3 $\alpha$ , 20 $\beta$  diol isimli maddenin UDPGT enzimini inhibe ettiği gösterilmiş, ancak bu bulgu daha sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir<sup>52,55</sup>. İkinci teori anne sütündeki serbest yağ asitlerinin bebeğin karaciğerindeki glukronil transferazı inhibe etmesidir. Ancak bu teori de daha sonraki çalışmalarla doğrulanmamıştır<sup>56</sup>. Üçüncü teori, anne sütünün bilirubinün bağırsaktan emilimini artırdığıdır<sup>25,54,57</sup>. Ancak bu teoride tam olarak kanıtlanamamıştır. Bağırsak florasının anne sütü alanlarda ve formüle ile beslenenlerde farklı gelişmesi ve böylece bilirubinün ürobilinojene dönüşmesindeki farklılıklar, enterohepatik dolaşımı etkileyerek sarılık gelişmesine katkıda bulunabilir<sup>25</sup>. Son yıllarda anne sütü sarılığı ile genetik faktörlerin ilişkisi belirtilmiştir<sup>27</sup>. Sonuç olarak anne sütü sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamış ve neden anne sütü ile beslenen bütün bebeklerde sarılığın ortaya çıkmadığı gösterilememiştir.

### **2.3.3. Patolojik yenidoğan sarılığı nedenleri:**

Patolojik sarılığın yapılan ilk tanımı; sarılığın hayatın ilk 24 saatinde ortaya çıkması, bilirubin artış hızının günde 5 mg/dl'yi geçmesi, serum direkt bilirubin düzeyinin 1,5-2 mg/dl'nin üzerinde olması ve sarılığın term bebeklerde bir, preterm bebeklerde iki haftadan uzun sürmesi idi<sup>58</sup>. Ancak daha sonra bu tanımlara uyan tüm durumların patolojik sarılık olmayabileceği görüldü. Anne sütü sarılığı olan term bebeklerin bilirubin düzeyinin ve süresinin bu sınırları aşması buna en güzel örnek olmuştur. Günümüzde anne sütü ile beslenen sağlıklı term bebeklerin serum bilirubin düzeyinin 17 mg/dl'den yüksek olduğu durumlarda fizyolojik olmadığının düşünülmesi ve sarılık süresinin iki haftadan daha uzun sürdüğü durumların uzamış olarak kabul edilmesi önerilmektedir<sup>52,59</sup>.

Patolojik sarılık gelişiminde bazı faktörler tanımlanmakla beraber olguların %50'sinde neden bulunamamaktadır.

Patolojik yenidoğan sarılığının en sık nedeni kan grubu uyumsuzluklarıdır. En sık sarılık yapan immün hemolitik hastalık Rh kan grubu uyumsuzluğudur. ABO sisteminden sonra en önemli kan grubu sistemi Rh sistemidir. Rh sisteminde 40'dan fazla antijen

tanımlanmış olmasına rağmen sadece 5 tanesi yaygın olarak kullanılmaktadır (D,C,c,E,e). Rh antijeni sadece eritrosit membranında yer alır. Yenidoğan hemolitik hastalığı vakalarının %30-35'i Rh uyuşmazlığı sonucu oluşur<sup>61-63</sup>. Rh negatif annenin, 0.1 ml Rh pozitif eritrositle karşılaşmasıyla duyarlılık gelişir. Maternal duyarlılığın en sık görülen şekli %50 oranla doğum eylemi sırasında oluşandır. Gebeliğin birinci trimesterinde %7, ikinci trimesterinde %16, üçüncü trimesterinde %15 oranında duyarlılık oluşabilmektedir<sup>64</sup>.

Rh pozitif eritrositlerle annenin ilk karşılaşmasında, önce IgM yapısında antikorlar oluşur ki bunlar plasentayı geçemez. İkinci kez Rh pozitif eritrositlerle karşılaşılınca oluşan immün cevap çok daha hızlı ve güçlü olup, oluşan antikorlar plasentayı geçebilecek özellikte olan IgG yapısındadır. Fetal dolaşıma geçen IgG tipi antikorlar Rh pozitif eritrositleri hemolize ederek fetusta hemolitik hastalığa yol açarlar<sup>61,65,66</sup>. Anti-D immunglobulin uygulamasının yaygınlaşmasından sonra gelişmiş ülkelerde Rh hemolitik hastalığı çok az görülmektedir. Bu uygulama Rh hemolitik hastalığından kaynaklanan ölü doğum ve yenidoğan ölümlerini belirgin olarak azaltmıştır<sup>65</sup>.

Klinik olarak bebeklerde sarılıktan ağır hidropsa kadar uzanan değişik bulgu ve belirtiler ortaya çıkar. Anti-D antikorların etkisiyle eritrositlerin yıkılması fetal anemiye, bu da daha fazla eritrosit yapımına neden olur. Kemik iliğindeki eritrosit yapımı, yıkımı karşılayamaz hale geldiğinde başta karaciğer ve dalak olmak üzere ekstramedüller hematopoez başlar. Ekstramedüller hematopoezde eritrosit maturasyonu tam olmadığı için periferik dolaşıma çekirdekli eritroid seri elemanları geçmeye başlar. Bu durumda hastalık '*eritroblastosis fetalis*' adını alır. '*Hidrops fetalis*' te ise anemi ile beraber asit, yaygın ödem, plevral veya perikardiyal efüzyon bulunabilir. Fetal dönemde oluşan bilirubin plasenta tarafından temizlendiği için doğumdaki bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin altındadır, ancak ilk yarım saat içinde hızla yükselir. Coombs testi pozitifdir ve retikülosit sayısı artmıştır. Kord kanındaki bilirubin ve hemoglobin düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında paralellik vardır<sup>65</sup>.

Hemolize yol açan kan grubu uyuşmazlıkları içinde en sık görüleni ABO uyuşmazlığıdır. Sık görülmesine rağmen ciddi sorunlara yol açmaz. Daha önce duyarlanmamış bir annenin ilk gebeliğinde de ortaya çıkabilir<sup>25</sup>. Klinik bulguları Rh uyuşmazlığına benzer, ancak gelişim hızı ve seyri farklıdır. Sarılık genellikle 36. saat civarında ortaya çıkar, ancak bilirubin yükselme hızı Rh uyuşmazlığına göre yavaştır. Nadiren ağır hemoliz, sarılık ve kernikterusa yol açar. Bunun nedenleri şunlardır<sup>25,64</sup>: 1- Fetal A ve B antijenlerinin antijenik özelliklerinin zayıf olması, 2- Annede var olan antikorların plasentadaki A ve B antijenleri tarafından tutulmasından dolayı fetal dolaşıma girmemesi, 3- Eritrositler üzerinde bulunan A ve B antijenlerinin diğer doku hücreleri üzerinde ve dolaşımda



serbest olarak bulunmasından dolayı, antikorların eritrositlere ulaşmadan diğer antijenler tarafından tutulması. Hemoglobinin normal veya normale yakın bulunur. Coombs testi vakaların %33'ünde pozitif bulunur. Hafif bir retikülositoz olabilir<sup>61</sup>.

Subgrup uygunsuzluğu, annedeki özel antikorların plasental transferi sonucu bebeğin eritrosit ömrünün kısaltıldığı özel bir durumdur. Vakaların çoğu anti-c, anti-E veya anti Kell'e bağlıdır. Diğer antijenler çok daha az sıklıkla görülmektedir. Klinik tablo hafif anemiden, şiddetli hemolitik hastalığa kadar değişebilir. Tanı ve tedavisi Rh uyumsuzluğuna benzer şekildedir<sup>20</sup>.

Eritrosit enzim eksiklikleri arasında en sık görülen Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği, X'e bağlı resesif geçiş gösterir ve vakaların yaklaşık %30'unda patolojik sarılık gelişir. Akdeniz, Afrika ve Asya toplumlarında sık görülür<sup>60</sup>. Sıklığı çeşitli etnik gruplarda farklı olmak üzere %0-27 arasında bildirilmiştir<sup>67</sup>. Türkiye'deki sıklığı ise %11 olarak belirtilmiştir<sup>68</sup>. Diğer önemli eritrosit enzim eksikliği otozomal resesif geçişli, yenidoğan döneminde hemolitik sarılıkla bulgu veren piruvat kinaz eksikliğidir. Hemolitik hiperbilirubinemi olan hastalarda enzim tayini yapılarak tanı konulabilir<sup>61</sup>.

Yenidoğan sepsisinin erken döneminde %25-30 oranında sarılık görülür<sup>20</sup>. Sarılık hızlı gelişen hemoliz ve oksidan stres ile hem oksijenaz enziminin indüklenmesi sonucu gelişebilir. Sepsise bağlı hemoliz özellikle B grubu streptokok ve E.coli endotoksinlerine bağlı gelişir<sup>20,69</sup>.

Hipotiroidizm uzamış sarılığın önemli sebeplerindendir. Hipotiroidide UDPGT enzim aktivitesinin azalması sonucunda bilirubinin konjugasyonu ve atılımı etkilenir. Ratlarda yapılan bir çalışmada hepatik alımın bozulduğu ve hepatik ligandin miktarının azaldığı gösterilmiştir<sup>13</sup>. Olguların yaklaşık %10'unda uzamış sarılık ve patolojik sarılık gelişir<sup>25,70</sup>. Tiroid hormonu tedavisi ile sarılık hızla düzelir.

Patolojik yenidoğan sarılığının bir diğer nedeni Gilbert ve Crigler Najjar sendromu tip 1 ve tip 2'dir. Bu hastalarda hem bilirubinin karaciğere alımında yetersizlik, hem de bilirubin UDPGT enzim aktivitesinde azlık veya yokluk söz konusudur<sup>13</sup>. UGT1A1 genindeki delesyonların bu sendroma neden olduğu bilinmektedir<sup>27,28</sup>. Lucey-Driscoll Sendromu nadir görülür ve geçici ailevi hiperbilirubinemi olarak bilinir<sup>71</sup>. Bu sendromda, hem annenin hem de bebeğin serumlarında konjugasyonu inhibe eden gestasyonel bir hormonun rol oynadığı düşünülmektedir<sup>22,60</sup>.

## 2.4. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE KERNİKTERUS

Yenidoğan sarılıkları tamamen selim seyirli bir durum olabileceği gibi, indirekt bilirubinin bazal ganglionlar ve beyin nükleuslarında birikip, nörolojik tabloya yol açabilecek kadar ciddi bir hastalığın ilk bulgusu da olabilir.

İlk olarak 1875'te Orth ciddi sarılığı olan bir yenidoğanın otopsisinde beyinde bilirubin molekülünün varlığını göstermiştir. Bazal ganglionlar ve diğer beyin nükleuslarında görülen sarı renk değişikliği nedeniyle bu durum kernikterus olarak isimlendirilmiştir. Nöronal hasarın sıklıkla görüldüğü bölgeler bazal ganglionlar, beyin sapı, okülomotor nükleus, beyin sapı işitme yolları ve kohlear nükleustur.

İndirekt bilirubinin artışıyla ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulgular, bilirubin ensefalopatisi olarak tanımlanır. Klinik olarak bu vakalarda letarji, beslenme bozukluğu, hipertoni, opistotonus, tiz sesle ağlama ve konvülzyon görülür. Atetoz, sıklıkla 18. aydan sonra ortaya çıkar, ancak görülmesi 8-9. yaşlara kadar gecikebilir. Kernikteruslu infantlarda değişik derecelerde işitme problemleri görülür, ayrıca yukarı bakış kısıtlılığı ve diğer bakış anormallikleri görülebilir. Bazı çalışmalarda bilirubin ensefalopatisinin yenidoğan döneminde belirtisiz olabileceği belirtilmektedir. Aylar ya da yıllar sonra nörolojik, psikolojik veya entellektüel değişiklikler ortaya çıkabilir ki bu vakalar 'subtle tip' olarak tanımlanır<sup>72</sup>.

## 2.5. YENİDOĞAN SARILIKLARINDA TEDAVİ:

Yenidoğan sarılıklarının tedavisinde amaç santral sinir sisteminde bilirubin toksisitesine bağlı oluşabilecek kalıcı bozuklukları önlemektir. Ancak hangi bilirubin düzeyinde hangi tedavinin uygulanacağı günümüzde netleşmemiştir<sup>29</sup>.

Son yıllarda bilirubinin antioksidan özelliğinin saptanması, bu özelliğin antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlardaki önemini anlaşılması ve bilirubinin, virulan pnömokoklar üzerinde toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan sarılıklarında uygulanan tedavi rejimleri yeniden gözden geçirilmeye başlanmıştır<sup>30</sup>.

Yenidoğan sarılığının tedavisinde dört yöntem vardır:

1. Koruyucu önlemler
2. Farmakolojik tedavi
3. Kan değişimi
4. Fototerapi

### 2.5.1. Koruyucu önlemler:

Yenidoğanın erken ve sık beslenmesi intestinal motilitenin artmasına, normal intestinal bakteriyal floranın oluşmasına ve enterohepatik dolaşımın azalmasına katkıda bulunur. Nötral çevre ısısının sağlanarak hipotermi önlenmesi, bilirubinin albumine

bağlanmasını engelleyen serbest yağ asitleri miktarını azaltır. Doğum ve travay esnasında travmadan kaçınılması hematom ve ona bağlı hemoglobin yıkım riskini azaltır. Rh (+) bebek doğuran Rh (-) anneye Anti D immünglobin uygulanması da koruyucu bir yöntemdir<sup>18</sup>.

### **2.5.2. Farmakolojik ajanlar:**

Yenidoğan sarılığında kullanılan farmakolojik ajanlar, bilirubin atılımını hızlandırmaya (enterohepatik dolaşımı azaltıcı) veya bilirubin oluşumunu engellemeye yöneliktir.

#### *A- Bilirubin atılımını hızlandıran ajanlar:*

1. Fenobarbital
2. Etanol
3. Klorokin
4. Antihistaminikler
5. Klofibrat
6. Antipirin

#### *B- Bilirubin oluşumunu engelleyen ajanlar:*

1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

#### *C- Enterohepatik dolaşımı engelleyen ajanlar:*

1. Agar
2. Aktif kömür
3. Kolestramin
4. Polivinil pironidil
5. Bilirubin oksidaz

#### *D-Diğer:*

İntravenöz immünglobulin

### **Fenobarbital**

Karaciğerde mikrozomal enzim indikasyonu yaparak, bilirubin konjugasyonunu arttırmakla birlikte, bilirubin karaciğere alınmasını da kolaylaştırır ve safra akımını hızlandırır. Yapılan çalışmalarda yaşamın 4-5. gününden sonra oral veya intramüsküler olarak 5-10 mg/kg verilen fenobarbitalin hemoliz ve diğer nedenlere bağlı hiperbilirubinemiye, dolayısıyla da kan değişimi gereksinimini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir<sup>75</sup>. Ancak fototerapiye ek olarak verilen fenobarbitalin bilirubin eliminasyonunu daha fazla arttırmadığı bilinmektedir<sup>3</sup>. Fenobarbital, doğuracağı bebekte hiperbilirubinemi sorunu olacağı bilinen veya düşünülen annelerde de antenatal olarak kullanılabilir. Anneye verilen fenobarbitalin

fetusun karaciğeri üzerine etkili olduğu ve doğan bebeklerin kord kanında direkt bilirubin düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir<sup>75</sup>. Ancak deneysel çalışmalarda, fenobarbitalin büyüme, cinsiyet hormonları ve puberte üzerine olumsuz etkileri olabileceği gösterildiği için gebelerde rutin kullanımı önerilmez<sup>25</sup>.

### **Bilirubin oluşumunu azaltan ajanlar**

Bilirubin oluşumunda, hem'in hem oksijenaz enzimi ile biliverdine dönüşmesi önemli bir basamaktır. Hem analogları olan çeşitli metalloporfirinler (kalay protoporfirin ve çinkoprotoporfirin) hem oksijenaz enzimine hem'den daha kuvvetli bağlanarak, onu kompetitif olarak inhibe ederler. Böylece hem yıkımı, dolayısıyla bilirubin oluşumu azalır<sup>3,75</sup>.

### **İntravenöz immünglobulin**

Rh izoimmünizasyonu olan yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra yüksek doz (0.5 g/kg) intravenöz immünglobulin (İVİG) uygulanması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır. ABO uyuşmazlığı vakalarında da İVİG uygulamasının yaralı olabileceği bildirilmiştir. İVİG tedavisi kan değişimi gibi invazif bir uygulamayı azalttığı için Rh izoimmünizasyonu vakalarında giderek daha çok tercih edilmektedir<sup>25</sup>.

### **2.5.3.Kan değişimi:**

Kan değişimi ciddi yenidoğan sarılığının ilk başarılı tedavisidir<sup>76</sup>. Amaç serumdaki toksik bilirubini hızlı bir şekilde elimine etmek, anneden geçen IgG tipi antikorları uzaklaştırmak, dolaşımda bulunan duyarlı eritrositleri uzaklaştırarak aşırı bilirubin oluşumunun devamını önlemek ve hemolizin yol açtığı anemiyi düzeltmektir<sup>7,8</sup>. Kan değişiminde bir veya iki santral katater yerleştirilir ve bebekten alınan küçük kan volümleri yerine donörden alınmış aynı miktarda tam kan şeklinde verilir. İşlem bebeğin kan volümünün iki katı değiştirilene kadar sürdürülür.

Kan elemanlarının canlı ve fonksiyonel bir şekilde saklanması ve pıhtılaşmayı engellemek için antikoagülanlar kullanılır. Antikoagülan olarak kullanılan sitrat-fosfat-dekstroz'daki sitratın bebeğin kalsiyum iyonları ile şelat oluşturması, hipokalsemiye neden olabileceği için, kan değişimi esnasında kalsiyum glukonat infüzyonu gerekebilir. Ayrıca işlem sırasında verilen sıvılardaki yüksek glukoz konsantrasyonlarına bağlı artmış insülin üretimi ciddi hipoglisemilere neden olabilir<sup>77</sup>. Bankada 4 günden fazla bekletilmiş kanların aşırı potasyum yüküne sahip olduğu unutulmalıdır<sup>60</sup>.

Kan değişiminden 1-4 saat önce 1 g/kg dozunda tuzdan fakir albumin verilmesi ortalama uzaklaştırılan bilirubin miktarını, doğum ağırlığı kilogramı başına 8.7 mg/dl'den 12.3 mg/dl'ye arttırabilir. Bu durum bilirubin bağlanmasında albuminin önemini

göstermektedir<sup>78</sup>. Ancak albumin verilmesinden sonra geçici olarak bilirubin düzeyinde yükselme olur ve teorik olarak kern ikterus riskini azaltmaktan ziyade arttırabilir. Bu nedenle rutin olarak uygulanması önerilmemektedir<sup>13</sup>.

Kan değişiminin; trombositopeni, portal ven trombozu, nekrotizan enterokolit, elektrolit bozukluğu, graft versus host hastalığı ve enfeksiyon gibi çok sayıda komplikasyonu bildirilmiştir<sup>79,80</sup>. İşleme bağlı morbidite kan değişimi yapılan bebek sayısına göre %0.2-7.6 oranında değişmektedir<sup>6</sup>. Düşük doğum ağırlığı, asfiksi, solunum güçlüğü, sepsis, metabolik hastalık gibi ek sorunları olan bebeklerde mortalite ve morbidite artmaktadır. Onbeş yılı kapsayan retrospektif bir çalışmada değişik hastalıkları olan 106 bebeğin %2'si kan değişiminden sonra ölürlen, %12'sinde ciddi komplikasyonlar geliştiği gösterilmiştir<sup>81</sup>. Bunların içinde diğer yönlerden sağlıklı olan 81 bebeğin tümü yaşamış, sadece birinde nekrotizan enterokolit gelişmiştir. Yüksek morbidite riskinden dolayı kan değişiminin, yoğun fototerapinin etkisiz kaldığı veya serum bilirubin konsantrasyonunun 48 saat içinde 25 mg/dl'ye ulaşması beklenen, yani işleme bağlı komplikasyon ve ölüm riskinin bilirubin ensefalopati riskinden az olduğu durumlarda yapılması önerilmektedir<sup>52</sup>. Bu önerilerin uygulanmasıyla birlikte kan değişimi azaldığı için yan etkilerin kaybolduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>82</sup>.

#### **2.5.4.Fototerapi:**

1958 yılında Cremer ve ark.<sup>9</sup> kan değişiminden önce aldıkları kan örneğinin, güneş ışığı alan bir pencerenin yanında bıraktıklarında bilirubin düzeyinin önemli derecede azaldığını görünce, ışığın bilirubin üzerine etkisi olabileceğini düşünerek, hiperbilirubinemi tedavisinde ilk olarak fototerapi kullandılar. O günden bu yana fototerapinin etki mekanizması ve uygulama teknikleri hakkında çok şey öğrenildi. Ancak hala standart bir fototerapi yöntemi oluşturulmadı<sup>84</sup>.

Fototerapi indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde en sık kullanılan yöntemdir. Hemen hemen tüm yenidoğanlarda serum bilirubin konsantrasyonunun yükselmesini durdurur veya azaltır. Bunu hemoliz varlığından, matüriteden veya derinin pigmantasyon derecesinden bağımsız olarak yapar. Fototerapi profilaksi amacıyla küçük prematür bebeklerde kullanılır. Bu bebeklerde eşlik eden hipoksi, sepsis, asidoz gibi hastalıklar nedeniyle, düşük serum bilirubin düzeylerinde kernikterus riskinin fazla olmasının yanı sıra kan değişiminin mortalite ve morbitasının yüksek olması profilaktik fototerapi uygulamasını gündeme getirmiştir. Bazı merkezlerde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere serum bilirubin düzeyine bakılmaksızın, yaşamın 1. gününden başlayıp, 3-4 gün süreyle profilaktik fototerapi uygulanmaktadır. Diğer bazı merkezlerde ise fototerapiye, bilirubin düzeyi kan değişimi sınırının yarısına ulaşınca

başlanmaktadır. Her iki yaklaşımın etkinliği açısından aralarında fark bulunmamakla birlikte profilaktik uygulama yapılanlarda fototerapi süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Zamanında doğan bebeklerde de fototerapinin erken başlanması bilirubin düşüşüne fazla etkisi olmadığı gösterilmiştir<sup>5,13,85,86</sup>.

#### **2.5.4.1. Fototerapinin etki mekanizması:**

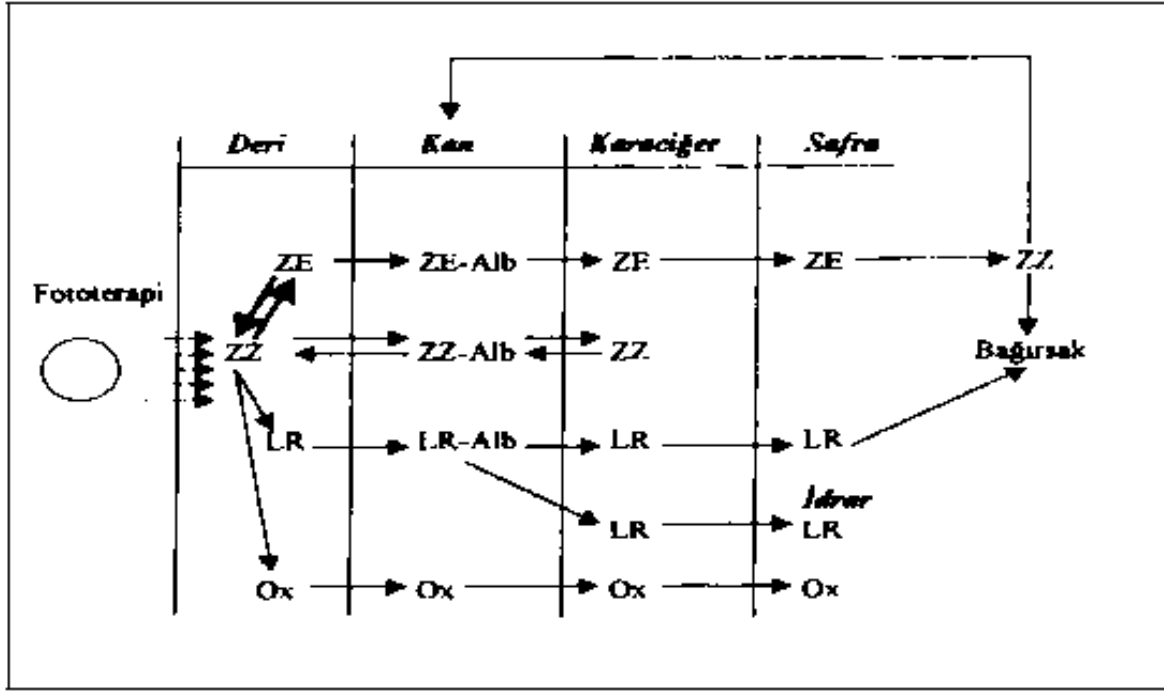
Fototerapide esas meydana gelen olay, bilirubin bir foton absorbe etmesidir. En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlardır. Daha sonra, 510 nm dalga boyundaki yeşil fotonlar gelir. Kırmızı fotonlar hiç absorbe edilmez. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu halde fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı 3 şekilde olabilir:

1. Foton emisyonu (floresans): Çok nadir olur.
2. Isı üretimi: En sık olan olaydır.
3. Fotokimyasal reaksiyon.

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

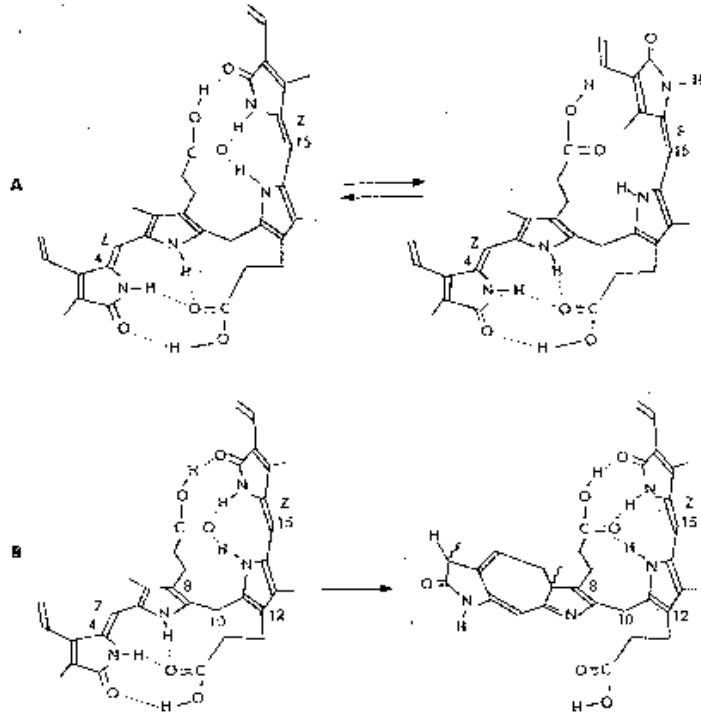
1. Konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon.
2. Yapısal izomerizasyon.
3. Foto oksidasyon.

Geometrik izomerizasyon sırasında, dış pirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri çözülür, dıştaki halka 180° döner ve yeniden çift bağ oluşur (Şekil III). Bu şekilde oluşan izomere E izomeri denir. İzomerize olabilecek 2 çift bağ bulunduğu ve her biri de Z ve E konumunda olabileceği için 4 değişik izomer oluşabilir: 4Z 15Z esas form olup diğerleri 4Z 15E, 4E 15Z ve 4E 15E olarak adlandırılır. Bu izomerler fotokimyasal olarak geri dönüşebilir ve birbirlerine dönüşebilirler<sup>25</sup>. İzomerlerin hemen hepsi deri ve derialtı dokusu ve kapillerler içinde oluşur<sup>9</sup>. 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. Serumdaki 4Z 15E izomerin miktarı, kullanılan ışığın rengi ile ilişkili olup yoğunluğuyla ilişkili değildir. Diğer bir deyişle ışığın rengini değiştirmeden, yoğunluğunu arttırarak dangedeki serum 4Z 15E izomer miktarı değiştirilemez. Bilirubin eliminasyonu %80 geometrik izomerizasyon yolu ile olur<sup>25,87</sup>.



Şekil III. Fototerapinin etki mekanizmaları

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 2' denir (Şekil IV). Daha polar olan bu izomerin de suda çözünürlüğü fazladır. Lumirubinin önemli bir özelliği irreversibil olması, yani esas bilirubine geri dönmemesidir. Bu özelliği nedeni ile 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<sup>25,87</sup>



**Şekil IV.** Fototerapi esnasında bilirubin izomerizasyon yolları

A- Bilirubin Z-E çift bağli konfigürasyonel izomerizasyonu

B- Bilirubin lumirubine dönüştüğü intramoleküler siklizasyonu

Fotooksidasyon, *in vitro* ortamda oldukça etkili olmasına rağmen sarılıklı bir yenidoğanda etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bir reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmaksızın karaciğer ve böbrekten atılır.

#### 2.5.4.2. Fototerapinin etkinliği:

Fototerapinin etkinliği şu faktörlerden etkilenir;

**Işığın dalga boyu:** Bilirubin maksimum olarak 420-500 nm arasında dalga boyu olan mavi ışığı absorbe eder. Albumine bağlı bilirubin 460 nm’de pik absorpsiyon yaparken, bağlı olmayan bilirubin 440 nm’de pik absorpsiyon yapar<sup>87</sup>. Gün ışığının dalga boyu 550-600 nm arasında olduğundan etkisi daha azdır. Yeşil ışığın fototerapi özelliği mavi ışığa göre daha azsa da deriden geçişi deha iyidir. Yapılan bir çalışmada yeşil ışığın da mavi ışık kadar etkili olduğu gösterilmiştir<sup>25</sup>. Ancak halen kabul edilen görüş mavi ışığın daha etkili olduğudur. Bilirubin E-izomerleri oluşumunda en çok mavi, en az yeşil ve orta derecede beyaz ışık etkili olursa da lumirubin oluşumunda mavi ışıkla, yeşil ve beyaz ışık arasında fark bulunmamıştır<sup>94</sup>. Yapılan bir çalışmada pretermelerde turkuaz renginde florasan lambaların bilirubin miktarını düşürmede mavi renkteki florasan lambalara göre daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>88</sup>. Mavi ışık kaynağı olarak 420-480 nm arasında ışık yayan özel mavi lambalar



kullanılır. F20T12/BB olarak adlandırılan bu lambalar, F20T12/B olarak tanınan normal mavi lambalardan daha etkilidir. Mavi ışık altındaki yenidoğanların cilt rengini değerlendirmenin zor olduğu ve bazen mavi ışığın sağlık personelinde başdönmesi ve bulantı gibi yan etkilere yol açabileceği göz önüne alınarak fototerapi ünitelerine beyaz ışık da eklenmiştir. Böylece bir fototerapi ünitesi 2 mavi, 2 beyaz veya 4 mavi, 4 beyaz lambadan oluşmuş olur.

**Fototerapinin enerji yoğunluğu veya irradyasyon miktarı (m/cm<sup>2</sup>/nm):** Etkatif fototerapi için enerji yoğunluğu, bilirubin yıkımı için minimal etkili düzeyin üstünde olmalı ve aynı zamanda belli bir seviyeyi de aşmamalıdır. Böylece potansiyel yan etkilerden biri olan ateş önlenebilir. Sekiz beyaz ışık lambası içeren optimal durumdaki fototerapi ünitesi klinik olarak anlamlı fakat fototerapi için minimal etkili düzeyi sağlarlar (5mW/cm<sup>2</sup>/nm). Şu anki bilgilere göre bilirubin yıkımındaki saturasyon noktası standart fototerapi ünitelerinde bulunan 4 beyaz ve 4 mavi lamba ile sağlanır (11mW/cm<sup>2</sup>/nm). Fototerapi lambalarının yenidoğana uzaklığı 30-40 cm olmalıdır. Fototerapi lambalarının yenidoğanın cilt yüzeyine olan uzaklığı arttırıldığında meydana gelen irradyasyon azalma oranı, uzaklığın karesi ile doğru orantılıdır. Bu uzaklığın 1 cm değişmesi aydınlanmayı %3 oranında azaltır. Halojen fototerapi lambalarının ısı yanıklarına yol açma riski daha fazla olduğu için hastaya olan uzaklığına dikkat etmek gerekir<sup>25,87</sup>. Son 10 yılda optimal fototerapi için önemi en fazla vurgulanan faktörler ışığın dalga boyu ve irradyansıdır<sup>89</sup>.

**Fototerapiye maruz kalan yüzey alanı:** Fototerapide ışığın dozu arttıkça tedaviye verilen yanıt da artmaktadır. Doz artımına bağlı etkinlik artışı belli bir saturasyon değerine ulaşıncaya kadar devam eder. Bu saturasyon değerine ulaşmak için infanta hem üstten hem de alttan mavi ışık veren fototerapi sistemleri geliştirilmiştir. Işığın dozu yalnızca ışığın gücüne bağlı olmayıp aynı zamanda ışığa maruz kalan yüzey alanınada bağlıdır. Bir çalışmada ışığın gücü yarıya indirilip, ışığa maruz kalan vücut yüzeyi iki katına çıkarıldığında etkinliğin değişmediği gösterilmiştir<sup>95</sup>. Tedavinin tam olarak etkili olabilmesi için bebeğin tamamen çıplak olması gerekir. Derinin rengi fototerapinin etkinliğini değiştirmez. Yatağa beyaz örtü serilmesi bebeğin ışık almayan bölgelerine ışığı yansıtma yardımcı olabilir<sup>87</sup>.

Fototerapinin başlangıcındaki serum bilirubin düzeyi ne kadar yüksek ise tedaviye yanıt da o kadar fazla olmaktadır. Fototerapinin bilirubin düşürücü etkisi serum bilirubini 5.9 mg/dl'ye düşünceye kadar devam etmektedir<sup>2,5</sup>. Genel olarak prematürelilik arttıkça ve vücut ağırlığı düştükçe fototerapinin etkinliği artmaktadır. Ancak düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fototerapinin etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Fototerapi ile oluşan suda çözünür izomerlerin safra ile atılımı, idrar ile atılımından daha fazladır. Bu nedenle hepatosellüler hastalıkta ve safra yollarının atrezisinde fototerapinin etkinliği azalır.

Bazı çalışmalarda aralıklı fototerapinin etkinliği gösterilememiştir, ancak bunun, ışığın kapatıldığı aralıkların süresinden kaynaklanabildiği düşünülmektedir. Bilirubin fotoizomerizasyonu primer olarak deride olur ve deriden uzaklaştırılan bilirubin yerine yeni bilirubin oturması için 1-3 saat gerekir. Beslenme ve ziyaret saatlerinde bebeğin gözlerinin açılarak fototerapiye 1 saatten az bir süre ara verilmesi, fototerapinin etkinliğini azaltmaz<sup>9,25,87</sup>.

#### **2.5.4.3. Fototerapinin komplikasyonları ve yan etkileri:**

Kırk yılı aşkın bir süreden beri çok yaygın olarak kullanılan fototerapi genel olarak etkili ve güvenilir bir tedavi olarak kabul edilmekle beraber, bazı yan etkilere de sahiptir. Bu yan etkiler şunlardır:

**1. Retinal dejenerasyon:** Yüksek yoğunlukta ışığın yenidoğanların gözündeki etkileri halen tam olarak bilinmemekle beraber, uzun süre parlak ışık altında kalan hayvanlarda rod ve koni hücre sayılarında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden fototerapi uygulanan tüm yenidoğanların gözleri opak materyalle hasara karşı kapatılmalıdır. Retina sarı-yeşil ışığa, mavi-mor ışıktan daha hassastır<sup>93</sup>.

**2. Dehidratasyon ve ishal:** Fototerapi sırasında deriden fark edilmeyen su kaybı artar. Ayrıca dışkı miktar ve kıvamının artması bebeklerin sıvı kaybını artırır. Dışkıda meydana gelen değişikliklerin nedeni olarak, fototerapi alan bebeklerde vazoaaktif intestinal peptid (VIP) sekresyonunun artmış olduğu öne sürülmüştür. Bebek sulu ve hafif yeşil dışkı (fototerapi dışkısı) yapabilir. Bunda bebeğin besinlerindeki laktoz ve sükrozun önemi yoktur<sup>9,87</sup>. Konjuge bilirubin suda çözünür ve vücuttan idrar, safra ve gaita yolu ile atılır. Uygun hidrasyon yeterli idrar, safra ve gaita çıkışını sağladığı için indirekt olarak konjuge olmayan bilirubin atılımını da artırır. Enteral olarak verilen sıvı gastrointestinal motiliteyi uyararak, bilirubin enterohepatik reabsorbsiyonunu engeller<sup>87</sup>.

**3. Bronz bebek sendromu:** Fototerapi alan bebeklerde çok nadir olarak ortaya çıkan bu durumda, tedavi başladıktan sonraki birkaç saat içinde serumda, deride ve idrarda kahverengi siyah renk değişikliği olur. Konjuge hiperbilirubinemi, safra asitlerinde retansiyon ve obstruktif tipte karaciğer hastalığı bulguları vardır. Kolestaz nedeniyle atılımın yetersiz kaldığı durumlarda, bilirubin fotoizomerlerinin ve safra pigmentinin yıkım ürünlerinin retansiyonu nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır. Lumirubin yıkılmasıyla oluşan kahverengi pigmentler, tipik deri döküntüsünü verir. Derideki renk değişikliği birkaç ay sürebilse de herhangi bir komplikasyon oluşturmadan kendiliğinden düzelir.

**4. Döküntü:** Fototerapi alan bebeklerde iğne başı büyüklüğünde geçici, eritamatoz döküntüler oluşabilir. Bu döküntüler fotosensitizasyon hasarı sonucu deri mast hücrelerinden

salınan histamin nedeniyle meydana gelir ve tedavinin kesilmesinden sonra düzelirler. Bunun dışında kolestatik sarılığı olan bebeklere fototerapi uygulandığında, purpurik ve büllöz döküntüler görülmektedir.

**5.Diğer yan etkiler:** Mavi ışığın tek başına kullanıldığı fototerapi sırasında bebekte siyanozun gözlenmesi zorlaşmaktadır. Ayrıca mavi ışık servis personelinde bulantı, baş dönmesi ve geçici bulanık görme gibi bozukluklara yol açabilir<sup>85,96</sup>.

Fototerapi alan bebeklerin uzun süreli izlemlerinde, fototerapinin bebeklerin büyümesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>9</sup>. Endokrin ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi olabileceği ileri sürülmüşse de, insanda bu etkileri kanıtlanmamıştır. Deride şiddetli büllöz lezyonlara, hemolize ve ölüme neden olabildiğinden konjenital eritropoietik porfirili bebeklerde fototerapi kontrendikedir<sup>18</sup>.

#### **2.5.4.4. Fototerapi sistemleri:**

**1. Konvansiyonel (Geleneksel) fototerapi sistemleri:** Geleneksel olarak kullanılan lambalar çeşitli sayıda floresan lambadan oluşan üniteler veya tungsten-halojen lamba içeren projektörler olmak üzere iki tiptir. Floresan lambalar geniş spektrumlu (beyaz, mavi, mor) veya dar spektrumlu (özel mavi, yeşil) olabilir. Lambalar yenidoğana 30-50 cm uzakta olacak şekilde yerleştirilir<sup>1,2,85</sup>. Üstten uygulanan fototerapi esnasında, gözleri korumak için kullanılan göz bantları, yenidoğanın gözlerinden aşağıya kayıp solunum yolunu tıkayabilir. Bu göz bantları ayrıca gözleri irrite edebilir, anne bebek ilişkisi ve yenidoğanın sirkadyen ritmini bozabilir. Üstten uygulanan fototerapi esnasında yenidoğanın ısı dengesinin sağlanması ve takibi de sorun olabilir. Mavi ışık içeren lambalar bebekte siyanozun gözlenmesini zorlaştırmakta, personelde bulantı, baş dönmesi ve geçici bulanık görme gibi bozukluklara yol açabilmektedir.

**2. Yeni geliştirilmiş fototerapi sistemleri:** Konvansiyonel sistemlerin yukarıda anlatılan dezavantajlarından dolayı daha kullanışlı yeni sistemler geliştirilmiştir<sup>4,96</sup>. Bu amaçla geliştirilen alttan ışık kaynağına sahip fototerapi cihazları, fiberoptik fototerapi sistemleri ve fototerapi karyoları olmak üzere iki çeşittir.

**Fiberoptik fototerapi sistemleri:** Tungsten-halojen lambadan gelen ışık, fiberoptik bir kablo içinden geçerek plastik bir minderin içindeki fiberler tarafından yansıtılır ve içinde hastanın da bulunduğu fiberoptik ışık demetleri bulunan battaniyeye yayılır. Bebek minderinin üzerinde yatarken alttan fototerapi uygulanır. Bu sistemde göz bandı kullanılmasına gerek yoktur ve bebeğin ısı dengesini sağlamak daha kolaydır<sup>96,97</sup>. Bir çalışmada fiberoptik fototerapi alan term yenidoğanların vücut ısısında, konvansiyonel fototerapi alanlara göre daha az artış tesbit edildiği rapor edilmiştir<sup>90</sup>. Ancak periferik dolaşımı bozuk olan hidropslu

bebeklerde veya prematürelde termal yanık olabilir<sup>87</sup>. Fiberoptik fototerapi ile geleneksel fototerapi sistemleri sıvı kaybı açısından karşılaştırıldığında, fiberoptik fototerapi alan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha az insensible sıvı kaybı olduğu, renal kan akımındaki azalmanın daha düşük düzeyde kaldığı ve bu nedenle bu bebeklerin daha fazla idrar çıkardığı görülmüştür<sup>91</sup>. Pretermelerde geleneksel fototerapi ile fiberoptik fototerapinin serebral kan akımı üzerine etkileri açısından fark bulunmamış ve ikisinde de fototerapi uygulaması sonrasında serebral kan akımında artma saptanmıştır<sup>92</sup>.

**Fototerapi karyolaları:** Lambalar bir karyolanın içinde yatak yerine yerleştirilmiştir. Bebek, ışık kaynağı üzerine yerleştirilmiş ışık geçirgen bir battaniye üzerinde tedavi edilir. Işık sadece gövdenin bir yönü ve ekstremitelere etki ettiği için göz bandı kullanılmasına gerek kalmaz. Yenidoğan ünitesi dışında evde de tedaviye imkan sağladığı için anne-bebek ilişkisini bozmaz. Işık kaynağı bebeğin altında kaldığı için mavi ışığın bebeğin takip edilmesini zorlaştırıcı ve personeli rahatsız edici etkisi yoktur<sup>1,85</sup>.

Şimdiye kadar kullanılan fototerapi karyolaları, tek lambalı olup, 40-52  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  ışık gücüne sahiptir ve yapılan çalışmalarda klasik fototerapi cihazlarına göre etkinliklerinin daha az olduğu gösterilmiştir. Yakın geçmişte ülkemizde üretilen iki ve üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazlarının etkinliği ve yan etkilerinin, tek lambalı karyola tipi fototerapi cihazları ve geleneksel fototerapi cihazları ile karşılaştırılmasını amaçlayan bir çalışma rapor edilmemiştir. Bu çalışmada, iki ve üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazlarının etkinliği ve yan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Bu prospektif çalışma, tekli ve çoklu lambalı karyola tipi fototerapi cihazlarını kendi içinde ve konvansiyonel (geleneksel) fototerapi cihazları ile etkinlikleri ve yan etkiler açısından karşılaştırmak amacıyla, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde, Ekim 2008 ile Ekim 2009 tarihleri arasında, hiperbilirubinemi tanısı ile takip ve tedavi edilen 80 matür yenidoğan bebek üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya, gebelik yaşları 38-42 hafta, vücut ağırlıkları 2500-4000 gram ve postnatal yaşları 48 saat ile 7 gün arasında olan, fototerapi gerektirecek düzeyde nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemisi bulunan, major konjenital malformasyon, kontüzyon, hematoma, dehidratasyon, hipotiroidi ve enfeksiyon gibi hiperbilirubinemiye ağırlaştırıcı patolojik durumları bulunmayan ve anne sütü ile beslenen yenidoğan bebekler alındı.

Çalışmaya dahil edilecek yenidoğanlar rastgele örnekleme ile dört gruba ayrıldı. Grup I'e geleneksel fototerapi cihazı ile, grup II'ye üç lamba içeren, grup III'e iki lamba içeren ve grup IV'e bir lamba içeren karyola tipi fototerapi cihazı ile tedavi uygulandı. Çalışmaya alınmadan önce bütün bebeklerde tam kan sayımı ve retikülosit sayımı, periferik yayma, kan grubu, direkt Coombs testi, direkt ve indirekt bilirubin, total protein ve albumin, tiroid stimulan hormon (TSH), glukoz 6 fosfat dehidrogenaz ve pirüvat kinaz enzimleri ve idrar kültürü tetkikleri yapıldı ve yukarıda belirtilen çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan bebekler çalışmaya dahil edildi.

Geleneksel fototerapi cihazı (Draeger Photo-Therapy 4000®, Lübeck. Germany), dört adet 20 w ışık gücüne sahip mavi ışıklı ve iki adet 20 w ışık gücüne sahip beyaz ışıklı olmak üzere toplam altı adet flöresan lambadan (4x18 W mavi ve 2x18 W beyaz) oluşmakta idi. Bu cihazlarla yenidoğanın sırt derisine 30 cm mesafeden, 400-550 nm dalga boyunda ve irradyasyon miktarı 24 mW/cm<sup>2</sup>/nm olan ışın uygulandı. Karyola tipi fototerapi cihazlarında (Bilicot®, Medical Electronic Systems, Ankara, Türkiye) ışık kaynağı olarak, 420-470 nm dalga boyunda ve irradyasyon miktarı bir lambalıda 40 mW/cm<sup>2</sup>/nm, iki lambalıda 60 mW/cm<sup>2</sup>/nm, üç lambalıda 80 mW/cm<sup>2</sup>/nm olan floresan lambalar kullanıldı. Işık kaynağı bebeğin derisinden 6.5 cm uzakta olan bu sistemlerde bebekler, ışık kaynağının pleksiglası üzerinde (ultraviyole ışını filtre eden) ve ışık geçirgen bir battaniye içinde (bebeğin aydınlanma alanı üzerinde uygun pozisyonda kalması ve ısı dengesinin sağlanmasına yardımcı olan) yatarak tedavi edildi.

Fototerapiye, Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından fototerapi için önerilen kriterlere göre başlandı<sup>97</sup>. Beslenme, bakım, fizik muayene ve kan alma gibi kısa süreli işlemler dışında bebeklere sürekli fototerapi uygulandı. Serum total bilirubin düzeyi 12 mg/dl'nin altına indiğinde tedavi sonlandırıldı ve tüm bebeklerden tedavi bitiminden 12 saat sonra rebound bilirubin kontrolü yapıldı.

Fototerapi uygulanan tüm bebeklere gonadları koruyacak şekilde uygun çocuk bezi takıldı. Standart fototerapi uygulanan bebeklerin gözlerini ışıktan korumak için özel göz bantları kullanıldı.

Fototerapi esnasında bebeğin aldığı sıvı ve kalori miktarının bilirubin azalma hızına etki edebileceği göz önüne alınarak, bütün bebekler 3 saat ara ile anneleri tarafından emzirilerek beslendi.

Tedavi süresince yenidoğanlar kalp hızı, vücut ısısı, cilt rengi, ağırlık, idrar miktarı ve dışkı sayısı yönünden izlendi. Gastrointestinal sistem fonksiyonlarında değişiklik, aktivite ve davranış değişiklikleri kaydedildi. Vücut ısısının 37.5°C'yi geçmesi, günlük dışkılama sayısının 10'un üzerine çıkması durumunda fototerapiye ara verilmesi planlandı.

Tedaviye başladıktan sonra bütün vakalardan 12 saat ara ile venöz kan örneği alınarak serum bilirubin düzeyleri ölçüldü. Total ve direkt bilirubin değerleri Jendrassik yöntemi ile Roche-Hitachi 216 otoanalizator cihazı kullanılarak ölçüldü. Hemoglobin, hematokrit, lökosit ve trombosit sayımları otomatik kan sayım cihazı (Beckman Coulter, USA) ile yapıldı. Direkt coombs testi, microtyping gel diffusion yöntemi (DiaMed AG Morat, Switzerland) ile gerçekleştirildi. Periferik kan yaymaları Wright yöntemi ile boyanarak eritrosit morfolojisi, retikülosit boyası ile boyanarak retikülosit sayısı mikroskop altında değerlendirildi.

Fototerapinin etkinliğini belirlemek için; fototerapi süresi, ilk 24 saatlik tedavi sonrasında bilirubindeki azalma (toplam, saatlik ve yüzde olarak azalma), bütün tedavi boyunca bilirubin azalma hızı (toplam, saatlik ve yüzde olarak azalma) ve rebound bilirubin değerleri hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler aritmetik ortalama ve bir standart sapma (Ort.±1 SD); sayımla elde edilen veriler yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi tekli karşılaştırmada  $p < 0.05$ , çoklu karşılaştırmada ise (post hoc) "0.05/karşılaştırma sayısı" olarak kabul edilmiştir. Dört grubun ölçümsel (interval) değişkenleri için verilerin parametrik koşulları taşıyıp taşımadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi kullanılarak değerlendirildi. Ölçümsel değişkenlerin ortalama değerlerinin

normal dağılıma uyanları One-Way ANOVA testi, normal dağılıma uymayanları Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmış ve gruplar arasında ortalama puan farkı olup olmadığı belirlenmiştir. Anlamlılık düzeyi çoklu karşılaştırmaları da (post hoc) Tukey HSD testi ile incelenmiştir. Cinsiyet gibi ordinal (kategorik, niteliksel) verilerin sıklığı bakımından gruplar arasındaki farklar  $\chi^2$  (chi-square) testi ile incelenmiştir.



## BULGULAR

Çalışma 4 grupta toplam 80 yenidoğan üzerinde gerçekleştirildi. Her grupta 20 yenidoğan çalışmaya alındı. Olguların tümü sarılık şikayetiyle başvurdu ve fototerapi almak için yenidoğan yoğunbakım servisine yatırıldı. Tüm olgular anne sütü ile besleniyordu, doğum öncesinde ve doğum esnasında herhangi bir sorun yaşamamışlardı ve servise yatışları esnasında hemolitik olmayan indirekt hiperbilirubinemi dışında problemleri yoktu. Gruplardaki vakaların demografik özellikleri tablo 2’de gösterildi.

Grup I’deki hastaların 8’i (%40) kız, 12’si (%60) erkekti. Bu grupta ortalama gestasyonel yaş  $38.4 \pm 0.5$  (38.1-41.2) hafta, ortalama postnatal yaş  $105.4 \pm 31.7$  (46-136) saat ve ortalama doğum ağırlığı  $3085 \pm 571$  (2560-4350) gram idi. Vakaların 7’si (%35) spontan vajinal yol ile, 13’ü (%65) ise sezeryan ile doğmuştu.

Grup II’deki hastaların 9’u (%45) kız, 11’i (%55) erkekti. Bu grupta yer alan vakaların ortalama gestasyonel yaşı  $38.4 \pm 0.7$  (38.2-40.7) hafta, ortalama postnatal yaşı  $99.5 \pm 30.4$  (56-144) saat ve ortalama doğum ağırlığı  $3310 \pm 644$  (2540-4500) gram idi. Hastaların 12’si (%60) spontan vajinal yol ile, 8’i (%40) ise sezeryan ile doğmuştu.

Grup III’teki hastaların 9’u (%45) kız, 11’i (%55) erkekti. Bu grupta yer alan vakaların ortalama gestasyonel yaşı  $38.5 \pm 0.6$  (38.2-40.1) hafta, ortalama postnatal yaşı  $96.2 \pm 30.2$  (35-144) saat ve ortalama doğum ağırlığı  $3430 \pm 515$  (2580-4550) gram idi. Hastaların 11’i (%55) spontan vajinal yol ile, 9’u (%45) ise sezeryan ile doğmuştu.

Grup IV’teki hastaların 9’u (%45) kız, 11’i (%55) erkekti. Bu grupta yer alan vakaların ortalama gestasyonel yaşı  $38.8 \pm 0.7$  (38.0-41.6) hafta, ortalama postnatal yaşı  $99.4 \pm 29.7$  (48-144) saat ve ortalama doğum ağırlığı  $3358 \pm 600$  (2550-4300) gram idi. Hastaların 10’u (%50) spontan vajinal yol ile, 10’u (%50) ise sezeryan ile doğmuştu.

Her dört grup arasında ortalama gestasyonel yaş, ortalama postnatal yaş, ortalama doğum ağırlığı, erkek/kız oranı ve doğum şekli yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).



**Tablo II.** Gruplarda yer alan vakaların demografik özellikleri (ortalama  $\pm$  SD)

	<b>Grup I (n=20)</b>	<b>Grup II (n=20)</b>	<b>Grup III (n=20)</b>	<b>Grup IV (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Postnatal yaş (saat)</b>	105.4 $\pm$ 31.7	99.5 $\pm$ 30.4	96.2 $\pm$ 30.2	99.4 $\pm$ 29.7	0.815
<b>Gestasyonel yaş (hafta)</b>	38.4 $\pm$ 0.5	38.4 $\pm$ 0.7	38.5 $\pm$ 0.6	38.8 $\pm$ 0.7	0.678
<b>Doğum ağırlığı (gram)</b>	3085.0 $\pm$ 571.7	3310.5 $\pm$ 644.3	3430.0 $\pm$ 515.9	3358.1 $\pm$ 600.4	0.285
<b>Cinsiyet [n, (%)]</b>					
<b>Kız</b>	8 (40)	9 (45)	9 (45)	9 (45)	0.973
<b>Erkek</b>	12 (60)	11 (55)	11 (55)	11 (55)	
<b>Doğum şekli [n, (%)]</b>					
<b>SVY</b>	7 (35)	12 (60)	11 (55)	10 (50)	0.347
<b>C/S</b>	13 (65)	8 (40)	9 (45)	10 (50)	

SVY: Spontan vajinal yol, C/S: Sezeryan

Başvuru anında ölçülen total ve direkt bilirubin, hemoglobin, albumin, kreatinin ve sodyum değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo III.** Grupların başvuru anındaki biyokimyasal ölçümleri (ortalama  $\pm$  SD)

	<b>Grup I (n=20)</b>	<b>Grup II (n=20)</b>	<b>Grup III (n=20)</b>	<b>Grup IV (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	18.0 $\pm$ 1.4	18.2 $\pm$ 1.4	17.9 $\pm$ 1.4	17.8 $\pm$ 1.6	0.912
<b>Albumin (g/dL)</b>	3.7 $\pm$ 0.2	3.9 $\pm$ 0.2	3.8 $\pm$ 0.3	4.0 $\pm$ 0.3	0.057
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0.4 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.535
<b>Sodyum (mEq/L)</b>	141.1 $\pm$ 3.5	139.3 $\pm$ 2.3	141.2 $\pm$ 2.8	141.7 $\pm$ 3.9	0.163
<b>Total Bilirubin (mg/dL)</b>	18.1 $\pm$ 1.3	18.5 $\pm$ 1.9	18.0 $\pm$ 1.5	17.7 $\pm$ 1.1	0.535

İlk 24 saatlik tedavi sonrasında bilirubin düzeyindeki saatlik azalma, grup I'den grup IV'e doğru sırasıyla  $0.10 \pm 0.06$  mg/dl/saat,  $0.20 \pm 0.07$  mg/dl/saat,  $0.10 \pm 0.07$  mg/dl/saat ve  $0.10 \pm 0.05$  mg/dl/saat idi. Yapılan istatistiksel analizlerde grup II'deki azalmanın grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ).

Fototerapinin ilk 24 saatinde bilirubinde meydana gelen azalmanın yüzdesi, grup I'den grup IV'e doğru sırasıyla  $\%22 \pm 8$ ,  $\%29 \pm 7$ ,  $\%24 \pm 9$  ve  $\%19 \pm 7$  olarak saptandı. Yapılan istatistiksel analizlerde, ilk 24 saatte bilirubinde yüzde olarak meydana gelen azalmanın en belirgin olduğu grubun II. grup olduğu, bu azalmanın sadece grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği görüldü ( $p < 0.05$ ).

Tüm fototerapi boyunca bilirubin düzeyinde belirlenen saatlik azalma hızı, grup I'de  $0.10 \pm 0.07$  mg/dl/saat, grup II'de  $0.20 \pm 0.07$  mg/dl/saat, grup III'te  $0.10 \pm 0.07$  mg/dl/saat ve grup IV'te  $0.10 \pm 0.06$  mg/dl/saat olarak saptandı. Grup II'de saatlik bilirubin azalma hızı en fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Tüm fototerapi boyunca bilirubin düzeyinde yüzde cinsinden meydana gelen azalma, grup I'de  $\%40 \pm 6$ , grup II'de  $\%44 \pm 7$ , grup III'te  $\%39 \pm 6$  ve grup IV'te  $\%37 \pm 6$  idi. Bilirubin düzeyinde yüzde cinsinden meydana gelen azalmanın gruplar arasında anlamlı derecede farklı olduğu saptandı ( $p = 0.049$ ). "Tukey HSD testi" ile yapılan analizlerde bu farkın grup II ile grup IV arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4).

Fototerapi süresi grup I'de  $53.5 \pm 22$  saat, grup II'de  $43.6 \pm 14.2$  saat, grup III'te  $47.6 \pm 20.4$  saat ve grup IV'te  $56.0 \pm 19.1$  saat idi. Fototerapi süresi grup II'de diğer gruplara göre daha kısa olmasına rağmen, bu açıdan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

**Tablo IV.** Uygulanan fototerapinin bilirubin üzerine etkisi (ortalama  $\pm$  SD)

	<b>Grup I</b> (n=20)	<b>Grup II</b> (n=20)	<b>Grup III</b> (n=20)	<b>Grup IV</b> (n=20)	<b>P</b>
<b>Başvurudaki bilirubin (mg/dL)</b>	18.1±1.3	18.5±1.9	18.0±1.5	17.7±1.1	0.535
<b>24.saatteki bilirubin (mg/dL)</b>	13.9±1.7	13.1±1.7	13.7±1.7	14.2±1.3	0.267
<b>İlk 24 saatteki bilirubin azalması (mg/dL/saat)</b>	0.10±0.06	0.20±0.07*	0.10±0.07	0.10±0.05*	<b>0.012</b>
<b>İlk 24 saatteki bilirubin azalması (%)</b>	0.22±0.08	0.29±0.07**	0.24±0.09	0.19±0.07**	<b>0.013</b>
<b>Tedavi sonundaki bilirubin (mg/dL)</b>	10.6±1.0	10.2±0.7	10.8±0.7	11.0±1.2	0.093
<b>Toplam bilirubin azalması (mg/dl/saat)</b>	0.10±0.07	0.20±0.07	0.10±0.07	0.10±0.06	0.053
<b>Toplam bilirubin azalması (%)</b>	0.40±0.06	0.44±0.07***	0.39±0.06	0.37±0.06***	<b>0.049</b>
<b>Tedavi süresi (saat)</b>	53.5±22.0	43.6±14.2	47.6±20.4	56.0±19.1	0.214

Fototerapinin kesilmesinden 12 saat sonra ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri, grup I'den grup IV'e doğru sırasıyla 10.1±1.3 mg/dl, 10.0±0.7 mg/dl, 10.4±1.0 mg/dl ve 10.6±1.1 mg/dl idi. Buna göre hesaplanan saatlik ortalama bilirubin artış miktarı yine grup I'den IV'e doğru sırasıyla 0.01±0.02 mg/dl/saat, 0.01±0.03 mg/dl/saat, 0.01±0.02 mg/dl/saat ve 0.003±0.008 mg/dl/saat olarak saptandı. Bilirubin artış yüzdesi grup I'de %1.44±0.34, grup II'de %1.61±0.67, grup III'de %1.40±0.45 ve grup IV'de %1.20±0.30 bulundu. Saatlik bilirubin yükselme hızı ve 12 saatlik bilirubin yükselme yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05).

**Tablo V.** Fototerapinin kesilmesinden 12 saat sonra belirlenen ribaund bilirubin değerleri(ortalama  $\pm$  SD)

	<b>Grup I</b>	<b>Grup II</b>	<b>Grup III</b>	<b>Grup IV</b>	<b>P</b>
	<b>(n=20)</b>	<b>(n=20)</b>	<b>(n=20)</b>	<b>(n=20)</b>	
<b>Ribaund bilirubin (mg/dL)</b>	10.1 $\pm$ 1.3	10.0 $\pm$ 0.7	10.4 $\pm$ 1.0	10.6 $\pm$ 1.1	0.329
<b>Bilirubinde yükselme (mg/dl/saat)</b>	0.01 $\pm$ 0.02	0.01 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.02	0.003 $\pm$ 0.008	0.490
<b>Bilirubinde yükselme (%)</b>	1.44 $\pm$ 0.34	1.61 $\pm$ 0.67	1.40 $\pm$ 0.45	1.20 $\pm$ 0.30	0.186

Fototerapinin potansiyel yan etkileri açısından yapılan inceleme ve değerlendirme sonuçları tablo 6'da gösterilmiştir. Tedavi başlangıcından taburculuk aşamasına kadar hiçbir olgunun vücut ağırlığında azalma, vital bulgularda, aktivite ve davranışta kayda değer değişiklik gözlenmedi.

Fototerapi esnasında hiçbir grupta tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeyde ısı artışı olmadı. Tedavi boyunca ölçülen en yüksek vücut ısılarının ( $^{\circ}$ C) ortalaması grup I'de 37.0 $\pm$ 0.1, grup II'de 37.0 $\pm$ 0.1, grup III'te 37.0 $\pm$ 0.1 ve grup IV'te 36.8 $\pm$ 0.1 idi. Ortalama en yüksek vücut ısısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0.0001). Gruplar "Tukey HSD testi" ile karşılaştırıldığında, grup IV vakalarının ortalama en yüksek vücut ısısının diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 6).

Fototerapi boyunca günlük ortalama dışkılama sayısı grup I'den grup IV'e doğru sırasıyla 4.9 $\pm$ 2.0/gün, 4.6 $\pm$ 1.6/gün, 3.7 $\pm$ 1.2/gün ve 3.5 $\pm$ 1.8/gün idi. Günlük ortalama dışkılama sayısı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlemlendi (p=0.036). Gruplar "Tukey HSD testi" ile karşılaştırıldığında bu farklılığın grup I ile IV arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (p<0.05) (Tablo 6). Yani geleneksel fototerapi alan bebeklerde dışkılama sayısı diğer gruplara göre daha fazla olmasına rağmen, sadece grup IV'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi.

**Tablo VI.** Fototerapi süresince vücut ısısı ve dışkılama sayısında meydana gelen değişiklikler(ortalama  $\pm$  SD)

	<b>Grup I</b> <b>(n=20)</b>	<b>Grup II</b> <b>(n=20)</b>	<b>Grup III</b> <b>(n=20)</b>	<b>Grup IV</b> <b>(n=20)</b>	<b>P</b>
<b>Vücut ısısı (°C)</b>	37.0 ± 0.1 <sup>a</sup>	37.0 ± 0.1 <sup>b</sup>	37.0 ± 0.1 <sup>c</sup>	36.8 ± 0.1 <sup>d</sup>	<b>0.0001</b>
<b>Dışkılama sayısı (sayı/gün)</b>	4.9 ± 2.0 <sup>e</sup>	4.6 ± 1.6	3.7 ± 1.2	3.5 ± 1.8 <sup>f</sup>	<b>0.036</b>

P<0.000: a-d, b-d, c-d

P<0.05: e-f



## TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık görülen ve nörotoksik etkileri nedeniyle önem arzeden bir sorundur<sup>1,2</sup>. Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisinde en önemli tedavi yaklaşımı fototerapidir<sup>3,4</sup>. Fototerapinin etkinliği gestasyonel yaş, postnatal yaş, doğum ağırlığı, sarılığın nedeni ve tedavi başlangıcındaki bilirubin düzeyi gibi bebeğe ait faktörlerin yanında, verilen ışığın gücü ve spektrumu ve ışığa maruz kalan vücut yüzey alanına da bağlıdır<sup>2,5,7,85</sup>. Fototerapide kullanılan ışığın şiddeti ile serum bilirubin konsantrasyonunun azalması arasındaki ilişkinin saptanmasından sonra, fototerapinin etkinliğini arttırmak için aydınlatma gücünü (irradiyans) arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır<sup>86</sup>. Etkili fototerapi için 40 mW/cm<sup>2</sup>/nm ve üzerinde irradasyon gücüne sahip ışık gerektiği rapor edilmiştir<sup>99</sup>. Aydınlatma gücü, ışığın şiddetiyle beraber ışığı alan vücut yüzey alanına da bağlıdır.

Bebeğe hem ön hem de arkadan fototerapi uygulayarak, ışığa maruz kalan yüzey alanını arttırmak için ikili fototerapi sistemleri geliştirilmiştir. Literatürde değişik tipte ikili fototerapi sistemlerinin etkinliğini karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Tan<sup>100</sup> tarafından nonhemolitik hiperbilirubinemisi bulunan sağlıklı yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, altta fiberoptik ve üstte beyaz ışıktan oluşan iki yönlü fototerapi uygulanan yenidoğanlarda, tekli beyaz ışıktan oluşan fototerapi uygulananlara göre fototerapi süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir.

Sarıcı ve arkadaşları<sup>97</sup> altta fiberoptik, üstte mavi ışıktan oluşan iki yönlü fototerapi uygulanan nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemili term yenidoğanlarda, geleneksel fototerapi uygulananlara göre tedavi süresinin daha kısa olduğunu rapor etmişlerdir. Nonhemolitik hiperbilirubinemisi olan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda yapılan diğer bir çalışmada ise, alttan fiberoptik üstten geleneksel fototerapi verilerek uygulanan ikili fototerapi sonrasında, sadece geleneksel fototerapi verilmesine göre bilirubin düzeylerindeki azalmanın daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>102</sup>.

Nonhemolitik indirekt hiperbilirubinemili term yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, her biri bebekten 40 cm uzakta olacak şekilde yerleştirilmiş sekiz adet mavi ve sekiz adet beyaz ışıktan oluşan çok yönlü fototerapi ile geleneksel fototerapi cihazının etkinliği karşılaştırılmış ve çok yönlü fototerapide tedavi süresini daha kısa olduğu bildirilmiştir<sup>101</sup>.

Yapılan bütün bu çalışmalarda üstten uygulanan ışığın kaynağı olarak mavi ışık veren lambalar kullanılmıştır. İki yönlü fototerapi cihazlarının etkinliklerinin yüksek olmasına rağmen, üstten fototerapi uygulaması, geleneksel cihazlarda olduğu gibi bazı zorlukları da

beraberinde getirir. Örneğin gözlerin korunması için kullanılan göz bantları yenidoğanın burnunun üzerinden kayıp bebeğin burnunu tıkayabilir. Bunun yanında göz bantları gözleri irrite edebilir, anne-bebek iletişimini ve yenidoğanın sirkadyan ritmini bozabilir. Ayrıca üstten fototerapi uygulanması esnasında yenidoğanın ısı dengesinin sağlanması ve takibi de sorun olabilir. Mavi ışık içeren lambalar, siyanoz veya solukluk gibi renk değişimlerinin anlaşılmasını zorlaştırabilir ve yenidoğan ünitesinde çalışanlarda bulantı, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi rahatsızlıklara neden olabilir. Bizim çalışmamızda üstten fototerapi uygulamada kullanılan geleneksel fototerapi cihazlarının kullanımı esnasında ısı dengesinde problem gözlenmemiş, personelde de bir yan etki tanımlanmamıştır.

Yeni geliştirilen fototerapi sistemlerinden biri olan karyola tipi (alttan fototerapi veren) cihazlarda göz bandı kullanılmasına gerek yoktur. Yenidoğan ünitesi dışında ve evde de fototerapiye imkan sağladığı için anne-bebek iletişiminin devamına katkıda bulunur. Işık kaynağının bebeğin altında kaldığı bu sistemde, mavi ışığın bebeği ve personeli rahatsız edici etkisi ortadan kalkmaktadır. Karyola tipi fototerapi cihazlarında ışık kaynağı olarak ya mavi ışık kaynağı, ya da fiberoptik sistemler kullanılmaktadır. Rapor edilen çalışmalar daha çok fiberoptik ışık kaynağı içeren karyola tipi cihazlara odaklanmıştır.

Sarıcı ve arkadaşları<sup>96</sup> tarafından rapor edilen bir çalışmada, ortalama aydınlatma gücü  $18.4 \pm 1.0$  mW/cm<sup>2</sup>/nm olan geleneksel fototerapi cihazı ile ortalama aydınlatma gücü  $9.2 \pm 1.2$  mW/cm<sup>2</sup>/nm olan fiberoptik fototerapi cihazlarının etkinlikleri karşılaştırılmış ve tedavi süresinin geleneksel fototerapi ile  $38.98 \pm 14.74$  saat, fiberoptik fototerapi ile  $61.00 \pm 13.14$  saat ( $p < 0.001$ ), saatlik bilirubin azalma hızının sırası ile  $3.30 \pm 0.86$  µmol/l/saat ve  $1.82 \pm 0.85$  µmol/l/saat ( $p < 0.001$ ) olduğu bildirilmiştir. Onlar fiberoptik tedavinin irradyasyon miktarının az olmasının, etkinliğinin daha az olmasını açıklayabileceğini iddia etmişlerdir.

Romagnoli ve arkadaşları<sup>103</sup>, aydınlatma gücü  $35$  mW/cm<sup>2</sup>/nm olan fiberoptik fototerapi cihazı, aydınlatma gücü  $24$  mW/cm<sup>2</sup>/nm olan geleneksel fototerapi cihazı ve ikisinin kombinasyonu olan iki yönlü fototerapi cihazı ile tedavi uyguladıkları yenidoğanlarda yaptıkları bir çalışmada, toplam tedavi süresi ve tedavinin 48-72. saatindeki ortalama bilirubin konsantrasyonlarını belirlemiş ve iki yönlü fototerapinin hem geleneksel, hem de fiberoptik cihazlara göre daha etkin olduğunu ( $p < 0.05$ ), ancak geleneksel ve fiberoptik fototerapi cihazlarının etkinlikleri arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirilmişlerdir ( $p > 0.05$ ). Onlar, fiberoptik cihazın irradyasyon miktarının daha fazla olmasına rağmen etkinliğinin daha az olmasının, fiberoptik cihazdaki halojen lambanın emisyonunun önemli bir kısmının yeşil spektrumda olmasından kaynaklanabileceğini iddia etmişlerdir.

Yapılan diğer bir çalışmada da irradyasyon farkına rağmen yeşil ışığın, mavi ve beyaz ışığa göre daha az fotoizomerizasyon sağladığı ve klinik olarak daha etkisiz olduğu gösterilmiştir<sup>105</sup>.

Özetle, karyola tipi fiberoptik fototerapi cihazları kullanım kolaylığına rağmen, geleneksel fototerapiden daha etkili değil, hatta bazı çalışmalarda daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

Karyola tipi fototerapilerin diğer çeşidi olan ve alttan mavi ışık veren lambaların kullanıldığı fototerapi sistemleri ile geleneksel fototerapinin etkilerinin karşılaştırıldığı sadece bir çalışmaya rastlandı. Choi ve arkadaşlarının<sup>104</sup> rapor ettiği çalışmada, her grupta 20 adet hemolitik olmayan indirekt hiperbilirubinemili term yenidoğan bulunmak üzere toplam 40 vakada, ortalama aydınlatma gücü 40-52 mW/cm<sup>2</sup>/nm olan karyola tipi fototerapi cihazı ile, ortalama aydınlatma gücü 24 mW/cm<sup>2</sup>/nm olan geleneksel fototerapi cihazının etkinliği karşılaştırılmıştır. Tedavi başlangıcındaki bilirubin düzeylerinin geleneksel fototerapide 14.85±0.84 mg/dl ve karyola tipi fototerapide 15.54±1.09 mg/dl (p>0.05) olduğu çalışmada, toplam tedavi süresi geleneksel fototerapi alanlarda 35.52±6.4 saat, karyola tipi cihaz ile fototerapi alanlarda 42.21±4.78 saat olarak belirlenmiştir (p>0.05). Saatlik bilirubin azalma hızı geleneksel fototerapide 0.13±0.04 mg/dl/saat, karyola tipi fototerapide ise 0.10±0.05 mg/dl/saat bulunmuştur (p>0.05). Grupların tedavi başlangıcındaki ortalama bilirubin düzeyleri benzer olmasına rağmen, tedavi sonunda ölçülen ortalama bilirubin düzeyleri geleneksel fototerapide 10.6±0.62 mg/dl, karyola tipi fototerapide 11.7±0.55 mg/dl tespit edilmiştir (p=0.001).

Çalışmamızda mavi ışık veren bir, iki ve üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazları ile geleneksel fototerapi cihazı (stten mavi ve beyaz ışık) karşılaştırıldı. Çalışmamızda kullanılan bir, iki ve üç lambalı fototerapi cihazlarının ortalama aydınlatma gücü sırası ile 40 mW/cm<sup>2</sup>/nm, 60 mW/cm<sup>2</sup>/nm, 80 mW/cm<sup>2</sup>/nm ve geleneksel fototerapi cihazının aydınlatma gücü ise ortalama 24 mW/cm<sup>2</sup>/nm idi. Yani bizim bir lambalı karyola tipi fototerapi cihazı ile onların karyola tipi cihazı ve bizim geleneksel cihazımız ile onların geleneksel cihazı eşit aydınlatma gücüne sahipti.

Çalışmamızda hem karyola tipi hem de geleneksel fototerapi uygulanan vakalarda ortalama tedavi süresi Choi ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha uzun olup, bu durum diğer çalışmada tedavi başlangıcındaki bilirubin değerlerinin daha düşük olması ile açıklanabilir.  lambalı karyola tipi cihazın bilirubin düşürme hızının, hem bizim çalışmamızda hem de diğer çalışmadaki geleneksel ve tek lambalı karyola tipi cihaza göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo VII).



**Tablo VII.** Çalışmamız ile benzer materyal-metoda sahip diğer çalışmanın karşılaştırılması

	Bizim çalışmamız				Choi ve ark.	
	GF	KTF-1	KTF-2	KTF-3	GF	KTF-1
<b>Başvuru bilirubini (mg/dL)</b>	18.1±1.3	17.7±1.	18.0±1.5	18.5±1.9	14.85±0.84	15.54±1.09
<b>Tedavi sonu bilirubini (mg/dL)</b>	10.6±1.0	11.0±1.2	10.8±0.7	10.2±0.7	10.6±0.62 <sup>a</sup>	11.7±0.55 <sup>b</sup>
<b>Bilirubin azalması (mg/dl/saat)</b>	0.10±0.07	0.10±0.06	0.10±0.07	0.20±0.07	0.13±0.04	0.10±0.05
<b>Tedavi süresi (saat)</b>	53.5±22.0	56.0±19.1	47.6±20.4	43.6±14.2	35.52±6.4	42.21±4.78

GF: Geleneksel fototerapi cihazı, KTF-1: Tek lambalı karyola tipi fototerapi cihazı, KTF-2: İki lambalı karyola tipi fototerapi cihazı, KTF-3: Üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazı. P<0.05: a-b

Çalışmamızda, ışık kaynakları birbirine çok benzer emisyon spektrumuna sahip olan geleneksel fototerapi ile, fototerapi karyolasının saatlik bilirubin azaltma hızları istatistiksel olarak benzer bulunmuş olmasına karşın, en hızlı düşüşün üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazı ile sağlandığı gözlemlendi. Hem ilk 24 saatte hem de toplam tedavi sonunda belirlenen bilirubin azalma yüzdeleri ve ilk 24 saatteki saatlik bilirubin azalma hızı, grup II’de en belirgin olup grup IV’e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi. Choi ve arkadaşlarının çalışmasında bu parametrelere bakılmadığı için karşılaştırma yapılamadı. Ancak, onların çalışmasında tedavi sonundaki toplam saatlik bilirubin azalma hızı geleneksel fototerapide daha yüksek ve tedavi sonundaki bilirubin düzeyi geleneksel fototerapide daha düşük olarak rapor edildi.

Bizim çalışmamızda da tedavi sonunda ölçülen bilirubin değerleri tek lambalı karyola tipi fototerapi alan grupta en yüksek idi. Ancak, tedavi sonunda ölçülen bilirubin ortalamasının en düşük olduğu grup üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazı ile tedavi alan grup idi. Çalışmamızda tedavi sonunda belirlenen ortalama saatlik bilirubin azalma hızları

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Zamanın kısıtlı olmasından dolayı, çalışmamızda daha fazla vaka incelenemedi. Eğer daha fazla bebek incelenebilseydi çok lambalı karyola tipi fototerapi cihazlarının etkinliğinin bütün parametreler açısından üstün bulunacağı tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda kullanılan iki ve üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazlarının bilirubin azaltma hızının Sarıcı ve arkadaşlarının<sup>96</sup> çalışmasında kullanılan fiberoptik fototerapiden daha fazla olduğu görüldü.

Geleneksel fototerapi ünitesinde dört mavi, iki beyaz olmak üzere toplam altı adet lamba var iken, iki ve üç lamba içeren fototerapi karyolalarında, eşit yüzeyde fototerapi uygulanmasına rağmen etkinliğin daha yüksek olması, karyola tipi cihazların aydınlatma gücünün daha yüksek olması ile izah edilebilir. Ancak ışık gücü daha az olmasına rağmen geleneksel fototerapinin etkinliğinin, tek lambalı karyola tipi cihaza göre az olmaması, hatta hafif yüksek olması ilginçtir.

Hem in vivo, hem de in vitro yapılan çalışmalarda çeşitli dalga boylarındaki ışığın etkinliği araştırılmış, bilirubin en fazla 425-475 nm'deki mavi ışığı absorbe ettiği gösterilmiştir<sup>106,107</sup>. Çalışmamızda, karyola tipi fototerapide kullanılan özel mavi lambaların emisyon spektrumları 420-470 nm iken, geleneksel fototerapide kullanılan lambaların emisyon spektrumları 400-550 nm gibi daha geniş bir spektruma sahipti. İki grup arasında klinik etkinlik farkının aydınlatma gücü farklılığının yanında mavi lambanın spektral özelliğine de bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Fototerapinin değişik yan etkileri tanımlanmış olmasına rağmen literatürde değişik cihazların karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Drew ve arkadaşlarının<sup>108</sup> geleneksel fototerapi alan 300 yenidoğan üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların %19'unda irritabilite, %12'sinde döküntü ve %23'ünde sulu dışkılama gözlemlendiği rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda hiçbir bebekte döküntü veya irritabilite görülmedi. Çalışmamızda hiçbir grupta abartılı sulu dışkılama gelişmemiş olmasına rağmen, günlük dışkılama sayısı tek lambalı karyola tipi fototerapide en az, geleneksel fototerapide ise en fazla bulundu.

Boo ve arkadaşları<sup>109</sup> geleneksel fototerapi uygulanan 106 matür yenidoğanın 6'sında 37.5°C'nin üzerine çıkan ısı artışı tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, hiçbir grupta tedaviyi sonlandıracak düzeyde ısı artışı olmamasına rağmen, maksimum vücut ısısı tek lambalı karyola tipi fototerapide diğer cihazlara göre anlamlı derecede düşüktü.

Bunların dışında yapılan bazı çalışmalarda, fototerapinin DNA hasarı ve immün sistem üzerinde baskılayıcı etkiler yapabileceği gösterilmiştir<sup>83,106,110,111,112,113</sup>. Ancak çalışmamızda bu konularda inceleme yapılmadığı için karşılaştırma yapılmamıştır.

Geleneksel mavi ışık kullanılan gruplarda en büyük sorun, mavi ışığın yenidoğan ünitesinde çalışanların gözlerini yorması, rahatsızlık yapması ve bebeklerin takibini zorlaştırmasıdır. Çalışmamızda en az geleneksel fototerapi kadar etkili olan karyola tipi fototerapide ışık ünitesi bebeğin altında kaldığı için bu tür istenmeyen etkilere rastlanmamıştır. Göz bandı kullanımına gerek olmaması, bebek takibi ve bakımının daha kolay olması, karyola tipi fototerapiyi kullanışlı hale getirmektedir.

Anne-bebek ayrılığını önlemesi, anne-bebek iletişiminin ve anne sütünün devamlılığı için, annenin bebeğin yanında kalmasını sağlamak önemlidir. Ancak ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde bebeklerin tedavileri esnasında annelerinde birlikte kalmasına imkan veren olanaklar bulunmamaktadır. Bu nedenle anne-bebek iletişimi ve anne sütü olumsuz etkilenebilmektedir. Karyola tipi fototerapi cihazları, evde fototerapi uygulamaya elverişli oldukları için, yoğun fototerapi veya kan değişimi gerektirmeyen hiperbilirubinemili yenidoğanların tedavisinde avantajlı konumdadırlar.

**Geleneksel fototerapi cihazı ile bir, iki ve üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazlarının etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada;**

- 1- İlk 24 saatte bilirubin azalma yüzdesi ve saatlik bilirubin azalma hızının en fazla olduğu grup, 3 lambalı karyola tipi fototerapi cihazı ile tedavi edilen grup idi.
- 2- İlk 24 saatte bilirubin azalma yüzdesi ve saatlik bilirubin azalma hızının en az olduğu grup, bir lambalı karyola tipi fototerapi cihazı ile tedavi edilen grup idi.
- 3- Tüm tedavinin sonunda bilirubin azalma yüzdesi ve saatlik bilirubin azalma hızının en yüksek olduğu grup, üç lambalı karyola tipi fototerapi cihazı ile, en az olduğu grup ise bir lambalı karyola tipi cihaz ile tedavi edilen grup idi.
- 4- Tedavi süresinin en kısa olduğu grup üç lambalı karyola tipi cihaz ile fototerapi alan grup idi.
- 5- Vücut ısısı ve günlük dışkılama sayısının en az arttığı grubun tek lambalı karyola tipi fototerapi cihazı ile tedavi edilen grup olduğu görüldü.
- 6- İki ve üç lambalı karyola tipi cihazları ile tedavi edilen gruplarda vücut ısısı ve günlük dışkılama sayısındaki artışın geleneksel fototerapi alanlardan farklı olmadığı görüldü.

### **Yorum ve öneriler;**

- 1- Karyola tipi fototerapi cihazları en az geleneksel fototerapi cihazları kadar etkilidir.
- 2- Karyola tipi fototerapi cihazlarında lamba sayısı arttıkça etkinlik de artmaktadır.
- 3- İlk kez çalışılmış olan 2 ve 3 lambalı karyola tipi fototerapi cihazları 1 lambalı karyola tipi ve geleneksel fototerapi cihazları kadar güvenilirdir.
- 4- İki ve üç lamba içeren karyola tipi fototerapi cihazlarının evde kullanım avantajlarının yanı sıra etkinlik ve güvenilirliklerinin en az geleneksel cihazlar kadar iyi olmasından hareketle, hiperbilirubinemili matür yenidoğanların tedavisinde geleneksel fototerapi cihazlarına tercih edilebileceği düşünülmektedir.



## ÖZET

**Amaç:** Hiperbilirubinemi yenidoğan bebeklerde sık karşılaşılan ve nörotoksisite riski nedeniyle önem arzeden bir sorundur. Neonatal indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde en güvenilir ve etkili yöntem fototerapidir. Fototerapinin etkinliğini arttırmak için değişik fototerapi cihazları geliştirilmiştir. Bu çalışma, geleneksel fototerapi ile bir, iki ve üç lamba içeren karyola tipi fototerapi cihazlarını etkinlik ve yan etki açısından karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

**Materyal ve metod:** Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ekim 2008 ile Ekim 2009 tarihleri arasında, fototerapi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemisi olan 80 matür yenidoğan bebekte gerçekleştirildi. Vakalar 4 gruba ayrılarak incelendi. Grup I'e geleneksel fototerapi cihazı ile, grup II'ye üç lamba içeren, grup III'e iki lamba içeren ve grup IV'e bir lamba içeren karyola tipi fototerapi cihazı ile tedavi uygulandı. Gruplar, ilk 24 saatteki bilirubin azalma hızı, tedavi sonundaki bilirubin azalma hızı, ribaund bilirubin ve yan etkiler açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İlk 24 saatlik tedavi sonunda grup II'de saatlik bilirubin azalma hızı ve bilirubin azalma yüzdesi grup IV'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Tedavi sonunda ise gruplar arasında saatlik bilirubin azalma hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenememesine rağmen ( $p>0.05$ ), grup II'deki bilirubin azalma yüzdesi grup IV'e göre anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Yine grup II'de 24 saatlik ve toplam bilirubin azalma hızı ve yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre yüksek idi ( $p>0.05$ ). Ribaund bilirubini açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Fototerapi süresince Grup IV'te ölçülen maksimum vücut ısı ortalaması diğer gruplara göre anlamlı derecede az idi ( $p<0.05$ ). Grup I'deki günlük dışkılama sayısı ise grup IV'e göre anlamlı ( $p<0.05$ ) diğer gruplara göre anlamsız derecede yüksek bulundu ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Term yenidoğanlardaki hiperbilirubineminin tedavisinde karyola tipi fototerapi cihazlarının lamba sayısı arttıkça etkinliklerinin arttığı ve en az geleneksel cihazlar kadar etkili oldukları, yan etkilerinin ise geleneksel cihazlara oranla daha az olduğu belirlendi. Yoğun fototerapi gerekmeyen hiperbilirubinemili vakalarda çoklu lambalı karyola tipi fototerapi cihazlarının, tek lambalı karyola tipi veya geleneksel fototerapi cihazlarına tercih edilebileceği kanısına varılmıştır.

## **EFFICIENCY OF BED-TYPE PHOTOTHERAPY DEVICES IN NEONATES WITH INDIRECT HYPERBILIRUBINEMIA**

**Aim:** Hyperbilirubinemia is a common problem encountered in neonates, and it has great importance due to its neurotoxicity. Phototherapy is the most reliable and effective method in therapy of neonatal indirect hyperbilirubinemia. Various phototherapy devices has been developed to increase the efficiency of phototherapy. Present study is performed in an attempt to compare traditional phototherapy and, bed-type phototherapy devices with one-, two-, or three-lamp(s) in terms of efficiency and side-effects.

**Materials and methods:** Study conducted at the Neonatal Intensive Care Unit, Karadeniz Technical University between October 2008 and October 2009 with 80 mature neonates with hyperbilirubinemia which requires phototherapy. Cases divided into four groups and assessed. Therapy applied with conventional phototherapy, bed-type phototherapy device with three-, two-, and one-lamp to Group I, Group II, Group III, and Group IV, respectively. Groups compared with each other in terms of bilirubin decrease velocity during the first 24 hours and at the end of the therapy, rebound bilirubin, and side effects.

**Results:** After treatment for the first 24 hours, hourly bilirubin decrease velocity and bilirubin decrease percent in Group II has been found significantly higher than Group IV ( $p < 0.05$ ). Although, no statistically significant difference among groups in hourly bilirubin decrease velocity at the end of the treatment demonstrated ( $p > 0.05$ ), bilirubin decrease percentage in Group II was significantly higher when compared with Group IV ( $p < 0.05$ ). Bilirubin decrease velocity and percentage for 24 hours and during phototherapy in Group II was higher than others, even it wasn't statistically significant ( $p > 0.05$ ). No significant differences demonstrated among all groups in terms of rebound bilirubin increase velocity ( $p > 0.05$ ). The mean of the highest body temperature measured during phototherapy was significantly lower in Group IV when compared with the other groups. Number of daily defecation in Group I, found to be significantly higher than Group IV ( $p < 0.05$ ), and it was statistically not significant higher than the other groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** It is determined that, bed-type phototherapy devices with 3-lamps, which has been used in treatment of hyperbilirubinemia in term neonates, had an increased efficiency when number of lamps increased, and they were as effective as conventional devices, and had lesser side effects. It is considered that bed-type phototherapy devices with multi-lamps would be preferable to bed-type phototherapy devices with one lamp or conventional phototherapy devices in the neonates with hyperbilirubinemia, which doesn't require intensive phototherapy

## KAYNAKLAR

1. Yurdakök M: Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 5: 722-743, 1995
2. Tan KL: Phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr*, 85: 277-279, 1996
3. Rubatelli FF: Current drug treatment options in neonatal hyperbilirubinemia and the prevention of kernicterus. *Drugs*, 56: 23-30, 1998
4. Tan KL, Lim GC, Boey KW: Phototherapy for ABO haemolytic hyperbilirubinemia. *Biol Neonate*, 61: 358-365, 1992
5. Cashae WJ, Stern L: The management of hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol*, 11:339-356, 1984
6. Kenan WJ, Novac KK, Sutherland JM, Bryla DA: Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics*, 38: 421-427, 1985
7. Hansen WR: Therapeutic approaches to neonatal jaundice: An international survey. *Clin Pediatr*, 47: 309-316, 1996
8. Tekinalp G: Kan değişimi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 5:745-759, 1995
9. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH: Influence of light on the hyperbilirubinemia of the infants. *Lancet*,1: 1094-1097, 1958
10. Valaes T, Koliopoulos C, Koltsidopoulos A: The impact of phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia: Comparison of historical cohorts. *Acta Paediatr*, 85: 273-276, 1996
11. Cowford JL, House SC, Gollan JL: Formation, hepatic metabolism and transport of bile pigments: A status report. *Sem Liver Dis*, 8: 105-118, 1998
12. McDonagh AP: Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol*, 17: 359-370, 1990
13. Halamek LP, Stevenson DK: Neonatal jaundice and liver disease. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal Perinatal Medicine: Disease of the Fetus and Newborn*. St Louis Mosby, 2002, pp.1309-1350.
14. Tribelli C, Ostrow JD: New concepts in bilirubinchemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop. *Hepatology*, 11: 3-3-313, 1999
15. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF: Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 235: 1043-1046, 1987
16. Ostrea IM, Orgtego EA, Tolia VA, Aports E: The occurrence and significance of the bilirubin species, including delta bilirubin in jaundiced infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 7: 511-516, 1988



17. Cowford JL, House SC, Gollan JL: Formation, hepatic metabolism and transport of bile pigments: A status report. *Semin Liver Dis*, 8: 105-118, 1998
18. Maisels MJ: Jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the newborn*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1998, pp. 765-820
19. Brodersen R: Bilirubin transport in the newborn infant reviewed with relation to kernikterus. *J Pediatr*, 96: 349-356, 1980
20. Whittington PF, Gartner LM: Disorder of bilirubin metabolism. In Nathan DG, Oski FA (eds). *Hematology of infancy and childhood*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1993, pp. 77-114
21. Robinson SH: The origins of bilirubin. *N Eng J Med*, 279: 143-148, 1968
22. Alpay F: Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (derl). *Neonatoloji*. Ankara, Alp Ofset 2004, s. 559-578
23. Oran O, Gürakan B. Bilirubin metabolizması. *Katkı Pediatri Dergisi*, 16: 667-679, 1995
24. Gartner LM: Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*, 15: 422-432, 1999
25. Dağoğlu T, Ovalı F: İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatoloji*. İstanbul, Nobel Tıp 2000, s. 443-460
26. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM: Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC*, 142: 1065-1069, 1988
27. 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*, 134: 441-446, 1999
28. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR: Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr*, 132: 656-660, 1998
29. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR: Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 75: 770-778, 1985
30. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S: Neonatal jaundice of infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Scand*, 360: 101-107, 1989
31. Dimon VK, Voughon TL, Yang EY: Maternal smoking in relation to the incidence of early neonatal jaundice. *Gynecol Obstet Incest*, 27: 22-26, 1989
32. Knudsen A: Maternal smoking and bilirubin concentration in the first three days of life. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 40: 123-124, 1991
33. Yamouchi Y, Yamanouchi I: Difference in TcB readings between in full term newborn infant born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand*, 79: 824-826, 1989

34. Gollan JL, Knopp AB: Bilirubin metabolism and congenital jaundice. *Hospital practise*, 32: 83-105, 1985
35. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. *Pediatrics* 1986;78:837-849
36. Maisels MJ, Kring E: Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics*, 101: 995-998, 1998
37. Seidman DS, Stevenson DK, Ergaz Z: Hospital readmission due to neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 96: 727-729, 1995
38. Maisels MJ, Kring E: Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics*, 90: 741-743, 1992
39. Gourley R, Gourley MD, Kreamer B: Neonatal jaundice and diet. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 153: 184-188, 1999
40. Saigal S, O'Neil A, Surainder Y, Chua LB, Usher R: Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature. *Pediatrics*, 49: 406-412, 1972
41. Davidson LT, Merritt KL: Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child*, 61: 958-968, 1941
42. Black VD, Lubchenco LO, Luckey DW: Developmental and neurologic sequelae in the neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics*, 69: 426-433, 1982
43. Black VD, Lubchenco LO, Koops BL, Poland RL, Fowell DP: Neonatal hyperviscosity: randomized study of effect of partial plasma exchange transfusion on long term outcome. *Pediatrics*, 75: 1048-1058, 1985
44. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A: Hematology. In Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1998, pp. 952-998
45. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM: Predictive capability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy-term and near-term newborns. *Pediatrics*, 28: 103-106, 1999
46. American Academy of Pediatrics: Provisional Committee for quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics*, 94: 558-562, 1994
47. Rosenthal P, Sinatra F: Jaundice in infancy. *Pediatr rew*, 11: 78-86, 1989
48. Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR: Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics*, 81: 505-511, 1988

49. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA: Physiologic Jaundice. In Taeusch HW, Ballard RA (eds). Avery's Disease of the Newborn, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 1003-1007
50. Schreider AP: Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. JAMA, 255: 3270-3278, 1986
51. Hamosh M: Breast milk jaundice. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 11: 145-149, 1990
52. Çoban A: Yenidoğanda sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri Cilt I, Nobel Tıp Kitabevi 2002, s 402-420
53. Maisels MJ: Clinical rounds in the well baby nursery: treating jaundiced newborns. Pediatr Ann, 24: 547-552, 1995
54. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH: Enterohapatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. J Pediatr, 118: 425-430, 1991
55. Gourley GR, Arend RA: B-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and Formula-fed babies. Lancet, 22: 644-646, 1986
56. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE: A study of the relationship between bile salts, bile salt stimulated lipase and free fatty acids in breast milk: normal infants those with breast milk jaundice. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 11: 205-210, 1990
57. Gartner LM, Lee K, Moscioni AD: Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat. Pediatr, 103: 464-471, 1983
58. Maisels MJ: Neonatal jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (eds). Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1994, pp. 473-544
59. Newman TB, Maisels MJ: Evaluation and treatment of jaundice in the term infant: a kinder, gentler approach. Pediatrics, 89: 809-818, 1992
60. Madan A, McMahon JR, Stevenson DK: Neonatal Hyperbilirubinemia. In Taeusch HW, Ballard RA, Glaesdon CA (eds). Avery's Disease of the Newborn, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005: pp. 1226-1256
61. Yiğit Ş: İndirekt hiperbilirubinemiler ve sağlıklı yenidoğan bebeğe yaklaşım. Katkı Pediatri Dergisi, 5: 680-700, 1995
62. Zipursky A, Bowman JM: Isoimmun hemolytic disease. In Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of infancy and childhood, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993: pp. 44-73

63. Marsh WL, Pedha J: Erythrocyte blood groups in humans. In Nathan DG, Oski FA (eds). Hematology of infancy and childhood, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993: pp. 1663-1691
64. Çoban A: Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hastalık. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler) Pediatri Cilt I, Nobel Tıp Kitabevi 1993, s. 288-306
65. Alpay F: Rh immunizasyonu ve hidrops fetalis oluşumu. X. Ulusal Neonatoloji Kongresi. Kongre kitabı 2000, s. 35-39
66. Foruste J: Alloimmune hemolytic anemias. In Lee GR, Bithell TC, Forester J (eds). Wintrob's clinical hematology. Philadelphia, Lea and Febiger 1993: pp.1146-1169
67. Mohanty D, Mukherjee MB, Colah RB: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in India. Indian J Pediatr, 71: 525-529, 2004
68. Oner R, Gumruk F, Acar C, Oner C, Gurgey A, Aktay C: Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Haematologica, 85: 320-321, 2000
69. Sarıcı SU, Yurdakok M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yiğit S: An early (sixth hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. Pediatrics, 53: 109-113, 2002
70. Cashore JW: Jaundice. In Macmillan JA, De Angelis CD, Feigin RD (eds). Oski's Pediatrics, Philadelphia, JB Lippincott Co 2000, pp. 197-206
71. Can G, Çoban A, İnci Z: Yenidoğan Sarılıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). Pediatri Cilt I Nobel İstanbul 2002; s. 402-420
72. Gartner LM: Management of jaundice in the well baby. Pediatrics, 89: 826-838, 1992
73. Newman TB, Maisels MJ: Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants. Clin Perinatol, 17: 331-341, 1990
74. Özmer E, Erdem G, Topçu M: Long term follow-up of indirect hyperbilirubinemia in full-term Turkish infants. Acta Paediatr, 85: 1440-1448, 1996
75. Valaes TN, Harvey-Wilkas K: Pharmacologic approaches to the prevention and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. Clin Perinatol, 17: 245-273, 1990
76. Diamond LK, Allen FH, Thomas WO: Erythroblastosis fetalis. 7. treatment with Exchange transfusion. N Engl J Med, 244: 39-49, 1951
77. Rubaltelli FF, Griffith PF: Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. Drugs, 43: 864-872, 1992

78. Odel GB, Cohen SN, Gordes EH: Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by Exchange transfusions. *Pediatrics*, 30: 613-621, 1962
79. Livaditis A, Wallgren G, Faxelius G: Necrotizing after catheterization of the umbilical vessels. *Acta Paediatr*, 63: 277-282, 1974
80. Lauer BA, Githens JH, Hayward AR, Conrad PD: Probable graft-vs-graft reaction in an infant after Exchange transfusion and marrow transplantation. *Pediatrics*, 70: 43-47, 1982
81. Jackson JC: Adverse events associated with Exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics*, 99: 724-726, 1997
82. Maisels MJ: Is Exchange transfusion for hyperbilirubinemia in danger of becoming extinct? *Pediatr Res*, 45:210 A, 1999
83. HJ, Wong RJ, Stevenson DK: Phototherapy: current methods and future directions *Semin Perinatol*, 28: 326-33, 2004
84. Yurdakök M: Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 5: 725-733, 1995
85. Tan KL: Phototherapy for neonatal jaundice. *Clinics in Perinatology*, 18: 423-438, 1991
86. Tan KL: The nature of the dose response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia. *J Paediatr*, 90: 448-452, 1997
87. Halomek LP, Stevenson DK: Neonatal Jaundice and Liver Disease. In Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Vol 2. Disease of the fetus and infant* 6<sup>th</sup> ed. St. Louis, Mosby, 1997, pp.1365-1369
88. Ebbesen F, Agati G, Pratesi :. Phototherapy with turquoise versus blue light. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88: 430-431, 2003
89. Dicken P, Grant LJ, Jones S: An evaluation of the characteristics and performance of neonatal phototherapy equipment. *Physiol Meas*, 21: 493-503, 2000
90. Pezatti M, Fusi F, Dani C, Piva D, Bertini G, Rubaltelli FF: Changes in skin temperature of hyperbilirubinemic newborns under phototherapy: conventional versus fiberoptic device. *Am J Perinatol*, 19: 439-444, 2002
91. Lin WH, Chen SJ, Tang RB, Hwang B: Comparison of conventional phototherapy and fiberoptic phototherapy in the very-low-body-weight infants. *Acta Paediatr Taiwan*, 42: 141-4, 2001
92. Dani C, Bertini G, Martelli E, Pezatti M, Filippi L, Prussi C, Tronchin M, Rubaltelli FF: Effects of phototherapy on cerebral haemodynamics in preterm infants: is fibre-optic different from conventional phototherapy? *Dev Med Child Neurol*, 46: 114-118, 2004

93. Behrman RE, Hsia DYY: Summary of a symposium on phototherapy for hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics*, 75: 718-726, 1969
94. Costarino AT, Ennever JF, Bumgart S: Bilirubin photoisomerization in premature Neonate under low and high dose phototherapy. *Pediatrics*, 73: 519-522, 1985
95. Costarino AT, Ennever JF, Bumgart S, Speck WF, Polin RA: Effect of spectral distribution and isomerization of bilirubin in vivo. *J Pediatr*, 107: 125-128, 1985
96. Sarıcı U, Alpay F, Uray B, Özcan O, Gökçay E: Comparison of the efficacy of conventional special blue light and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr*, 88: 1249-1253, 1999
97. Sarıcı U, Alpay F, Uray B, Özcan O, Gökçay E: Double single versus phototherapy term newborn with significant hyperbilirubinemia. *J Trop Ped*, 46: 36-39, 2000
98. AAP Policy Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* 114 (1): 297, 2004
99. Tan KL: The pattern of bilirubin response of phototherapy for neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatr. Res*, 16: 670-674, 1982
100. Tan KL: Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J. Pediatr*, 125: 607-612, 1994
101. Gürsoy T, Aliefendioğlu D, Aslan A, Ergül P: Neonatal indirekt hiperbilirubinemi tedavisinde çok yönlü fototerapi etkinliğinin standart fototerapi ile karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 43: 51-56, 2000
102. Holtrop PC, Ruedisueli K, Maisels J: Double single versus phototherapy in low birth weight newborns. *Pediatrics*, 90: 674-677, 1992
103. Constantino Romagnoli, Enrico Zecca, Patrizia Papacci, Giovanni Vento, Pietro Girlando, Caterina Latella: Which phototherapy system is most effective in lowering serum bilirubin in very preterm infants? *Fetal Diagn Ther*, 21: 204-209, 2006
104. Kathy MS Choi, Daniel KK, Cheung MY, Jimmy HW Liu, Dickson SF Tsang: Comparison of conventional overhead phototherapy and Bilibed® in the treatment of neonatal jaundice. *Revista de Ciência de Saúde de Macau* June, 2: 1-2, 2002
105. Tan KL: Efficacy of fluorescent daylight, blue and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J. Pediatr*, 114: 132-137, 1989
106. Ennever JF, Carr HS, Speck WT: Potential for genetic damage from multivitamin solutions exposed to phototherapy illumination. *Pediatr Res*,

- 17: 192-194, 1983
107. Gutcher GR, Yen WM, Odell GB: In vitro and in vivo photoreactivity of bilirubin: Laser-defined Wavelength dependence. *Pediatr Res*, 17: 120-123, 1983
108. Drew JH, Marriage KJ, Bayle VV, Bajraszewski E, McNamara JM: Phototherapy short and long term complications. *Archives of Disease in Childhood*, 51: 454-459, 1976
109. Boo NY, Chew EL: A randomised control trial of clingfilm for prevention of hypothermia in term infants during phototherapy. *Singapore Med J*, 47: 757-762, 2006
110. Speck WT, Chen CC, Rosenkranz HS: In vitro studies of effects of light and riboflavin of DNA and Hela cells. *Pediatr Res*, 9: 150-153, 1975
111. Santenella RM, Rosenkranz HS, Speck WT: Intracellüler DNA-modifying activity of intermittent phototherapy. *J Pediatr*, 93: 106-109, 1978
112. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Kalen B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? *Pediatr Allergy Immunol*, 18:313-319,2007
113. Aslan Y, Dereci S, Tekelioğlu Y, Orhan F, Erduran E, Ökten A. Fototerapi ve indirekt hiperbilirubineminin bazı neonatal immün sistem parametrelerine etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 44:128-134,2001