

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ

**YENİDOĞAN SARILIKLARINDA
YAKLAŞIM, İZLEM VE TEDAVİ
REHBERİ
2022 GÜNCELLEMESİ**



Prof. Dr. Asuman ÇOBAN

Prof. Dr. Münevver KAYNAK TÜRKMEN

Prof. Dr. Tuğba GÜRSOY

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Asuman ÇOBAN

Prof. Dr. Münevver KAYNAK TÜRKMEN

Prof. Dr. Tuğba GÜR SOY

TÜRK NEONATOLOJİ DERNEĞİ REHBERLERİ

Copyright © 2022

Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi Rehberinin her türlü yayın hakkı Türk Neonatoloji Derneği'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

Bu klinik protokol, uygulayıcıya konusundaki son bilimsel gelişmeleri, kanıtlar doğrultusunda özetleyip sunarak, kolaylık sağlamak amacıyla öneri niteliğinde yazılmıştır. Burada belirtilen bilgi ve önerilerin yorumlanması ve uygulanması hekimin kendi sorumluluğundadır.

Bilimsel verilerle ilgili kanıtların, sürekli gelişme halinde olduğu unutulmamalıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin önerilerini içeren bu protokolün, bilimsel verilerle ilgili yeni yeterli kanıtlar doğrultusunda, ileriki yıllarda güncellenmesi planlanmaktadır.

ISBN: 978-605-68344-0-0

Bu rehberin güncellenmesi sonrasında Eylül 2022 tarihinde AAP tarafından 2004 rehberinin ve 2009 revizyonunun yeni revizyonu yayınlanmıştır. Farklılıklar veya yenilikler ileride rehberde yansıtılacaktır

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	6
A. GİRİŞ	7
A1. Genel bilgiler	7
A2. Fizyolojik –patolojik sarılık	7
A3. Klinik anlamlı hiperbilirubineminin sınıflaması	8
A4. Bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus	8
A5. Kernikterus; “asla olmaması gereken bir durum”	10
A6. Ülkemizdeki durum	11
A7. Neden farklı rehberlere gereksinim vardır?	11
A8. Rehberin amacı ve hedefleri	12
B. SARILIKLI BEBEĞE YAKLAŞIM VE SARILIĞIN ÖNLENMESİ	12
B1. Birincil koruma	12
B1a) Yeterli ve başarılı emzirme	12
B1b) Su veya şekerli su desteğinden kaçınma	13
B2. İkincil koruma	13
B2a) Kan gruplarının belirlenmesi	13
B2b) Klinik değerlendirme	13
B2c) Laboratuvar olarak değerlendirme	13
B2c.1) Yatmakta olan bebek	13
B2c.2) Sarılık tedavisi için hastaneye yeniden başvuran bebek	15
B2c.3) Bilirubin değerlendirme yöntemleri	15
B2c.3i) Kanda bilirubin ölçümü	15
B2c.3ii) Transkutan bilirubin (TcB) ölçümü	16
B2c.4) Direkt bilirubin ne zaman bakılmalı	16
B2d) Risk faktörleri	17
B2e) Sarılığın nedenine yönelik özel değerlendirmeler	17
B2f) Taburculuk öncesi risk değerlendirme	18
B2g) Taburculuk sonrası izlem	18
B2h) Uzamış sarılık	18
B2i) Sarılıklı bebeklerde kaçınılması gereken ilaçlar	20

C.TEDAVİ	20
C1. Tedavi endikasyonu gebelik haftasına mı yoksa doğum ağırlığına göre mi olmalı?	20
C2. Yenidoğanda hemoliz kriterleri	20
C3. Fototerapi	22
C3a) Amaç ve endikasyonlar	22
C3b) Fototerapinin etkinliği	23
C3b.1) Doz-yanıt ilişkisi	23
C3b.2) Fototerapi dozunun rutin ölçümü	24
C3b.3) Işık spektrumunun irradiyansı	24
C3c) Yoğun fototerapi nedir?	25
C3d) Fototerapi nasıl etkin kullanılır?	25
C3d.1) Işık kaynağı	25
C3d.2) Işığın mesafesi	25
C3d.3) Yüzeyin genişliği	25
C3e) Fototerapi bilirubini ne kadar düşürür?	25
C3f) Fototerapi aralıklı mı, sürekli mi verilmeli?	25
C3g) Fototerapi ne zaman sonlandırılmalı?	26
C3h) "Rebound" bilirubin bakılmalı mı?	26
C3 i) Profilaktik fototerapi uygulanmalı mı?	26
C3j) Fototerapi komplikasyonlar	26
C3j.1) Kısa dönem etkileri	26
C3j.2) Uzun dönem yan etkileri	27
C4. Kan değişimi	28
C4a) Amaç ve endikasyonlar	28
C4b) Serum albumin düzeyi ve B/A oranı	28
C4c) Kan değişimi hazırlığı, malzemeler	29
C4d) Seçilecek kan ürünleri ve özellikleri	29
C4d.1) Kan grupları	29
C4d.2) Işınlama ve filtreleme	30
C4d.3) Isıtma	30
C4d.4) Miktarın hesaplanması	30
C4e) Umbilikal ven kateterizasyonu	30
C4f) Kan değişimi için alınacak önlemler	31
C4g) Bebeğin hazırlanması	31
C4h) İşlem	31
C4i) Kan değişimi hızı, miktarı	32
C4j) Kan değişimi öncesi ve sonrası laboratuvar testleri	32

<i>C4k) Kan değişimi sonrası ilaçlar</i>	32
<i>C4l) Kan değişimi sonrası izlem</i>	32
<i>C4m) Kan değişimi komplikasyonları</i>	32
C5. Farmakolojik tedavi	33
<i>C5a) Bilirubin klirensinin normal metabolik yolunun hızlandırılması</i>	33
<i>C5a.1) Glukuronozil transferaz enziminin indüksiyonu (Fenobarbital)</i>	33
<i>C5a.2) Enterohepatik dolaşımın azaltılması</i>	33
<i>C5b) Bilirubin yapımının azaltılması</i>	33
<i>C5b.1) Hem oksijenazın inhibisyonu</i>	33
<i>C5b.2) Hemolizin inhibe edilmesi (İVİG)</i>	33
D. ÖZEL DURUMLAR	33
<i>D1. Rh hemolitik hastalığın yönetimi</i>	33
<i>D2. İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılıkta tedavi prensipleri</i>	34
E. İZLEM	34
F. KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
BİND	: Bilirubinindüklediği nörolojik disfonksiyon
B/A	: Bilirubinalbumine oranı
Ca	: Kalsiyum
DİK	: Disemine intravasküler koagülasyon
ETCO	: End tidal karbonmonoksit
FKU	: Fenilketonüri
FT	: Fototerapi
G6PD	: Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz
Hct	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobin
İVİG	: İntravenöz immünoglobulin
NEK	: Nekrotizan enterokolit
sT4	: Serbest tiroksin
TSB	: Total serum bilirubini
TB	: Total bilirubin
TcB	: Transkutan bilirubin
TSH	: Tiroid stimule edici hormon



YENİDOĞAN SARILIKLARINDA YAKLAŞIM, İZLEM VE TEDAVİ

A. GİRİŞ

A1. GENEL BİLGİLER

Sarılık genellikle başka sağlık sorunu olmayan yenidoğan bebeklerde tıbbi ilgi ve dikkat gerektiren en sık rastlanan klinik bulgulardan biridir. "Sarılık" terimi bilirubin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesini ifade eder; bu duruma vücutta bilirubin yükselmesi, yani "hiperbilirubinemi" neden olur. Total serum bilirubin (TSB) düzeyi ancak 5 mg/dL'yi aştığında sarılık görülür (1). Bu neden-sonuç ilişkisine rağmen "neonatal hiperbilirubinemi" ve "neonatal sarılık" sık olarak birbirinin yerine kullanılır. Yenidoğanların en az üçte ikisinin yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarardığı bilinmektedir (2). Normal fizyolojik bir durum olarak kabul edilir, genellikle selim ve geçicidir ve çoğu kez de TSB düzeyi bebek için tehlike kaynağı olmayacak düzeyde kalır. Ancak, yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişebilir. Zamanında tanı konup tedavi edilmeyen yüksek bilirubin düzeylerinin yol açacağı bilirubin ensefalopatisi ciddi nörolojik sekellere neden olur. Kernikterus olarak bilinen atetoid serebral felç gelişebilir (3). Sarılıklı bebeğe yaklaşımda amaç bilirubin düzeylerinin aşırı yükselmesini önlemek ve nörolojik hasar riskini ortadan kaldırmak, bir anlamda kernikterus vakalarını "eradike etmek"tir (4,5).

Yenidoğan sarılıkları küresel bir sağlık sorunudur. Birleşmiş Milletler'in "Sürdürülebilir Gelişme Hedefleri" arasındaki sağlık hedeflerinde tüm yenidoğanların sağ kalım şansları, büyümeleri ve uzun süreli iyiliği güçlü bir gündem oluşturmakta ve bunların arasında neonatal sarılık da önemli bir sağlık sorunu olarak gittikçe artan bir ilgi uyandırmaktadır. Yenidoğan sarılıkları 5 yaş altı her 100.000 ölümün 8'ine neden olurken bu yaşta görülen ölüm nedenleri arasında da 16. sırayı almaktadır (6).

Yenidoğan dönemi ölümlerinin nedenlerine bakıldığında yenidoğan sarılıkları erken neonatal ölümlerde 1309/100.000, geç neonatal ölümlerde ise 187/100.000 oranında görülmektedir (7).

A2. FİZYOLOJİK – PATOLOJİK SARILIK

Yenidoğanların hemen hepsinde hayatın ilk haftasında total bilirubin düzeyinin yükselmesi ve bunların üçte ikisinde de klinik olarak sarılık görülmesi nedeniyle bu geçici hiperbilirubinemiye "fizyolojik sarılık" denmektedir. Hatta son çalışmalarda miad ve miada yakın doğan bebeklerin %80'inde TSB düzeyinin 5 mg/dL üzerinde olduğu saptanmıştır; bu insan gözünün yenidoğanda konjuge olmayan hiperbilirubinemiye tanıyabildiği düzeydir (1).

"Fizyolojik sarılık" terimi TSB düzeyleri normal sınırlar içinde olan sağlıklı bebeklerdeki sarılık için kullanılmaktadır, ancak miadında veya miada yakın doğan yenidoğanlarda bilirubin düzeylerinin birbirinden çok farklı olabilmesi nedeniyle "normal veya fizyolojik" bir TSB düzeyini tanımlamak çözülmesi gereken bir sorun olmaya devam etmektedir.

Anne sütü ile beslenmenin bu kadar yaygın olmadığı ve fototerapinin mevcut olmadığı dönemlerde yapılan çalışmalarda yenidoğanların %95'inde TSB'nin 12,9 mg/dL düzeyini aşmadığı görülmüş ve bu değer "fizyolojik sarılık" sınırı olarak kabul edilmiştir. Ancak günümüzde yenidoğan sarılığının doğal seyrini belirlemek mümkün değildir; bazı yenidoğanlar ilk 24-72 saatte artan bilirubin düzeyleri veya riskleri nedeniyle bu düzeylerde fototerapi almaktadır. Yenidoğanların postnatal yaşları çok önemlidir. Fizyolojik kabul edilmiş olan bu düzey günümüzde bilirubin nomogramına göre postnatal yaşı <48 saat olanlarda >95. persentildedir; yani patolojiktir, ancak 4-5. günlerden sonra bu değerdeki bilirubin düşük risk grubuna girer. Bütün bunlardan dolayı artık "fizyolojik sarılık" sınırı farklı tanımlanmalıdır. Genel olarak Kuzey Amerika topluluğunda anne sütü ile beslenen, 4-5 günlükken TSB değeri 15 mg/dL olan bebeklerde sarılığın nedeni ile ilgili ayrıntılı tetkik yapılmamakta, ancak bu bebeklerin bilirubinin artmadığından emin olmak için izlenmesi önerilmektedir (6). Fizyolojik- patolojik sarılık terimleri sık olarak doğru kullanılmamakta ve potansiyel zararlı sonuçlara neden olmaktadır, bu nedenle kullanımı sınırlı olmalıdır. Bununla ilişkili olarak bu terimler yerine "yenidoğan sarılığı" veya "neonatal bilirubinemi" kullanılması, belli düzeyler üzerinde "hiperbilirubinemi" teriminin kullanılması önerilmektedir (9).

Sonuç olarak sağlıklı miadında doğan bir yenidoğanda TSB düzeyi, saat olarak yaşa göre bilirubinin persentil dağılımını gösteren nomogramda değerlendirilerek risk bölgesi belirlenmeli, tedavi gerektirip gerektirmediği saptanmalı; ancak bundan sonra "fizyolojik" olabileceği düşünülmelidir.

1. Yenidoğanların en az üçte ikisinde yaşamın ilk haftasında klinik olarak sarılık görülür.
2. Hiperbilirubinemi yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişebilir.
3. "Normal veya fizyolojik" bir TSB düzeyinin tanımlanması çözülmesi gereken bir sorun olmaya devam etmektedir.
4. Günümüzde yenidoğan sarılığının doğal seyrini belirlemek mümkün değildir.
5. Geçmişte TSB<12,9 mg/dL değeri "fizyolojik sarılık" sınırı olarak kabul edilmiştir; ancak bu terim artık kullanılmamalıdır.
6. Fizyolojik-patolojik sarılık tanımlaması için bebeğin gebelik haftası, postnatal yaşı, riskleri bilinmeli ve TSB saat olarak bilirubin nomogramında değerlendirilmelidir.

A3. KLİNİK ANLAMLI HİPERBİLİRUBİNEMİNİN SINIFLAMASI (6)

A3a) Anlamli hiperbilirubinemi

Postnatal yaş ve sarılık nedenine göre değişen, fototerapi gerektiren bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB \geq 12 mg/dL).

A3b) Ciddi hiperbilirubinemi

Postnatal yaş ve sarılık nedenine göre değişen, kan değişimi sınırına yakın veya sınırında bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB \geq 20 mg/dL) veya hafif derecede akut bilirubin ensefalopatisinin erken bulgularıyla seyreden herhangi bir yüksek TSB düzeyi.

A3c) Aşırı hiperbilirubinemi

Kan değişimi sınırında bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB \geq 25 mg/dL), veya hafif-orta derecede akut bilirubin ensefalopatisinin bulgularıyla seyreden herhangi bir yüksek TSB düzeyi.

A3d) Zararlı veya kritik hiperbilirubinemi

Kan değişimi sınırında bilirubin düzeyi (tipik olarak TSB \geq 30 mg/dL), veya orta-ağır derecede akut bilirubin ensefalopatisinin bulgularıyla seyreden herhangi bir yüksek TSB düzeyi

A4. BİLİRUBİN ENSEFALOPATİSİ VE KERNİKTERUS

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir ve bilirubin ensefalopatisi ile genellikle eşanlamli olarak kullanılır. Bu tanım karışıklığını önlemek amacıyla artık Amerikan Pediatri Akademisi "akut bilirubin ensefalopatisi" teriminin doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtilerini, "kernikterus" teriminin ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılmasını önermiştir (10). Günümüzde bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamada bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) teriminin kullanılması önerilmektedir. BİND hafif ve belirsiz nörolojik bozukluklardan (izole işitsel nöropati, hareket bozuklukları, distoni, bilişsel bozukluklar, hafif zeka geriliği), akut bilirubin ensefalopatisi ve post-ikterik sekelleri (nöromotor/işitsel) de içine alan geniş bir spektrum gösterir (11, 12). Geç preterm ve term bebeklerde nörolojik etkilenmenin derecesini değerlendirmek için BİND skorlaması kullanılır (Tablo 1) (11).

En sık etkilenen bölgeler bazal ganglionlar (özellikle globus pallidus, subtalamik çekirdek); hipokampus, substantia nigra, çeşitli kraniyal sinirler (özellikle okülomotor, vestibüler, koklear, fasyal sinir çekirdekleri); çeşitli beyin sapı çekirdekleri, özellikle ponsun retiküler yapısı; sere-

beller çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleridir. Patofizyolojisi ve bilirubinin özellikle beynin bazal ganglionlarına depolanmasının nedeni, bilirubinin hücre içine girdikten sonra oluşan nöron hasarının mekanizması da tam olarak bilinmemektedir (13).

Akut bilirubin ensefalopatisi (ABE): İleri derecede sarılığı olan bebek üç klinik evreden geçer. İlk birkaç günde bebek letarjik ve hipotoniktir, emmesi zayıftır. Bu bulgular özgül değildir, ancak varlığında bilirubin ensefalopatisi düşünülmelidir. İlk haftanın sonuna doğru orta derecede stupor, hipertoni, tiz sesle ağlama, ateş ve konvülsiyonlar ile ikinci evre bulguları ortaya çıkar. Ateş, diensefalik tutulma ile ilgili olabilir. Çoğu bebekte retrokollis (boynun arkaya doğru yaylanması) ve opistotonus (gövdenin arkaya yaylanması) görülür. Moro refleksi kaybolur, apne, derin stupor, koma, bazen konvülsiyon ve ölüm olabilir. Rijidite, solunum düzensizliği ve pulmoner kanamalar terminal belirtilerdir. Hayatta kalanlarda birinci haftanın sonunda, hipertoni geriler ve hastanın durumu iyileşiyor izlenimini verir, bu bebeklerde kronik bilirubin ensefalopatisinin karakteristik klinik bulguları yaklaşık bebek 6 haftalık olduğunda ortaya çıkar.

Kronik bilirubin ensefalopatisi: İlk bir yıl içinde hastalar iyi beslenemezler, hipotonikdirler, motor gelişim geridir.

Kronik bilirubin ensefalopatisinin diğer tipik bulguları bir yaştan önce görülmez, sık olarak da yıllar sonra ortaya çıkar. Klasik sekel tetradı; ekstrapiramidal bozukluklar, yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı, özellikle yukarı bakış anormalliği olmak üzere bakış anormallikleri ve dış minesini hipoplazisidir. Mental retardasyon daha az sıklıkla görülür. Bazı vakalarda tek bulgu izole sensörinöral işitme kaybıdır (14).

Son yıllarda bilirubin toksisitesinin fizyopatolojik ve klinik bulgularına dayalı bir sınıflandırması önerilmektedir. Kernikteruslu bebekler çok değişik klinik bulgular ile başvurabileceğinden akut bilirubin nörotoksitesisi de dahil bilirubin nörotoksitesisinin tüm nörolojik sekellerini içeren kapsayıcı bir terim olan Kernikterus Spektrum Bozuklukları- KSB (Kernicterus Spectrum Disorders-KSDs) teriminin kullanılması tartışılmaktadır. Bu terminolojide kernikterusun başlıca bozukluk tablolarına (motor, işitsel) göre alt sınıflamalar mevcuttur (Tablo 2). Ayrıca ciddi hiperbilirubinemi öyküsü olan ve hafif veya belli belirsiz gelişimsel gecikmeleri olanlar için de belli belirsiz KSB teriminin kullanılması önerilmektedir. Hiperbilirubineminin klinik sonuçları için böyle bir sistematik sınıflamanın uyarlanması bu alanın birleştirilmesine yardım edecek, KSB'nin hem önlenmesi ve hem de tedavisi için daha etkin araştırma imkanları oluşturabilecektir (15).

Tablo 1. Bilirubinin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) skorlaması (11)

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

A5. KERNİKTERUS: "ASLA OLMAMASI GEREKEN BİR DURUM"

Yüksek bilirubin düzeylerinin zararlı olabileceği bilincinin yerleşmesinin yanısıra fototerapi ve kan değişimi ile hiperbilirubineminin kontrol altına alınması sonucu bilirubin ensefalopatisi vakalarının sıklığı önemli oranlarda azalmıştır. Önleyici tedavinin kernikterusu önlemede en etkin yöntem olduğu bilinmektedir (16,17). Ancak özellikle 1990'lı yıllardan sonra kernikterus vakalarında yeniden artış bildirilmektedir (18).

Bu vakalar incelendiğinde kernikterusun sarılığı fark edilmeyen, ya da yaşa göre derecesi değerlendirilmeyen ve çoğunlukla, hemoliz, prematürite, hipoalbuminemi, emzirme ile ilgili sorunlar gibi riskleri olan yenidoğanlarda geliştiği saptanmıştır. Bu faktörler de göz önüne alınarak Amerikan Pediatri Akademisi tarafından 2004 yılında yenidoğan sarılığının tanınması, önlenmesi ve tedavisi ile ilgili yeni öneriler yayınlanmıştır (10). Bu rehberde uyulduğunda bilirubin ensefalopatisinin önlenebileceğini veya sekellerin azalabileceğini ileri sürmüştür (10). Kernikterus için artık "asla görülmemesi gereken olay" ilkesi vurgulanmaktadır.

Ancak kernikterus halen dünyanın her tarafından bildirilmeye devam etmekte, hatta Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Hollanda, Danimarka, İtalya, İngiltere, Almanya gibi gelişmiş tıbbi bakımı olan ülkelerden de vakalar bildirilmektedir (19-27). Bu artışın nedenleri i) Yenidoğan sarılıklarına daha liberal yaklaşılması, ii) anne-bebek çiftinin bilirubin düzeyi tepe yapmadan erken taburcu edilme-

si, iii) anne sütü ile beslenen bebek sayısının artması, iv) yanlış bir varsayım olan kernikterus için hemoliz artışının gerekliliği, v) geç pretermelerde izlenen sarılığın term bebekler gibi yönetilmesidir (19).

Kernikterus sıklığı büyük coğrafik farklılıklar gösterir (28). Kuzey Amerika ve Avrupa'da term ve geç pretermelerde tahmini sıklık 0.4-2.7/100.000'dir (29). Hatta Kanada'da yapılan bir çalışmaya göre akut bilirubin ensefalopatisi sıklığının 1/10.000 olduğu, bunun fenilketonüri sıklığına benzer olduğu; kronik ensefalopati sıklığının ise 2/100.000 olduğu saptanmıştır (21). Danimarka'da KSB sıklığı 1.2/100.000, İsveç'te ise kernikterus sıklığı benzer şekilde 1.3/ 100.000 canlı doğum olduğu bildirilmiştir (30, 31). Japonya'da ise kernikterus sıklığı oldukça düşük olup 0.4/100.000 civarındadır (32).

Ciddi yenidoğan sarılığının verdiği zarar düşük ve orta gelirli ülkelerde daha sık görülür (33). Bazı gelişmekte olan ülkelerde ciddi neonatal sarılık sıklığı gelişmiş ülkelere yaklaşık 100 kat fazladır (34). Buna neden olan faktörler; neonatal sarılığın yetersiz taranması, TSB düzeyi ölçümü imkanların yetersiz olması, ciddi hiperbilirubinemi veya bilirubin nörotoksisite riskini artıran G6PD enzim eksikliği, Rh izoimmünizasyonu, sepsis gibi durumların sık görülmesi, sarılıklı yenidoğanların tedavi olanaklarının olduğu bölgelere sevk edilmesinde gecikme, fototerapi uygulamalarında sorun ve güvenli kan bankası uygulamalarının olmaması nedeniyle yüksek bilirubin düzeyleri olan bebeklerde kan değişiminin yapılamamasıdır (28).

Tablo 2. Kernikterus spektrum bozukluğunun evrelendirilmesi

	İşitsel kernikterus	Motor kernikterus
Yok	İşitsel semptom yok	Motor semptom yok
Hafif	Hafif işitsel nöropati spektrum bozukluğu, zamanla düzelebilir \pm hafif işitme kaybı; normal veya hafif gecikmiş konuşma	Hafif anormal kas tonusu \pm atetozis; hafif kaba motor gerilik
Orta	Kalıcı anormal ABR ile işitsel nöropati spektrum bozukluğu, hafif/orta işitme kaybı, gecikmiş konuşma veya konuşmanın olmaması	Orta derece anormal kas tonusu, atetoid serebral felç; destekle veya desteksiz ayağa kalkabilir, anormal yürüyüş, anormal tonus, el ve ayaklarda anormal postür
Ağır	ABR'de cevap alınamaması ile işitsel nöropati spektrum bozukluğu, ciddi işitme kaybı/sağırılık	Ciddi anormal tonus, atetoid serebral felç; ayağa kalkamaz, kendi kendine beslenemez, konuşamaz, hipertensiyon ve kas krampları

Skor 1-3: Hafif düzey ABE, total bilirubin düzeyine göre fototerapi gerekir. Bu bebeklerde işitsel beyin sapı cevabı ("Auditory Brainstem Response"-ABR) testi yapılması önemlidir; anormal sonuç orta düzeyde ABE varlığını destekler. Seri ABR izlemi akut işitsel hasarın ilerlemesi, sabit kalması veya geri dönmemesinin objektif bir ölçütü olarak kullanılabilir ve bilirubin düşürme stratejilerinin etkinliğinin yorumlanmasını sağlayabilir.

Skor 4-6: Orta düzey ABE, acil girişim gerekir (yoğun fototerapi ve gerekirse kan değişimi).

Skor 7-9: İleri düzey ABE, acilen kan değişimi yapılmalıdır.

1. "Akut bilirubin ensefalopatisi" terimi doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtirelerini, "kernikterus" terimi ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekellerini tanımlamak için kullanılmalıdır.
2. Günümüzde bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikleri tanımlamada daha geniş kapsamlı olan bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyon (BIND) teriminin kullanılması önerilmektedir. Fiziopatolojik ve klinik kriterlere dayalı, bilirubin nörotoksitesinin tüm nörolojik sekellerini içeren, kapsamlı Kernikterus Spektrum Bozuklukları (KSB) teriminin kullanılması tartışmalıdır.
3. Konjüge olmamış serbest bilirubin kan-beyin bariyerini geçebilir.
4. Bilirubin ensefalopatisi vakalarının sıklığı önemli oranlarda azalmıştır; ancak son yıllarda, kernikterus vakalarında yeniden artış bildirilmektedir.
5. Gelişmiş tıbbi bakımı olan ülkelerde tahmini kernikterus sıklığı 0.4-2.7/100.000; akut bilirubin ensefalopatisi sıklığı 1/10.000'dir.
6. Bazı gelişmekte olan ülkelerde ciddi neonatal sarılık sıklığı gelişmiş ülkelere göre yaklaşık 100 kez fazladır.

A6. ÜLKEMİZDE DURUM

Ülkemizde yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili net veriler yoktur. Ülkemizde 2018 yılında yapılan çalışmada toplum bazlı olmasa da ciddi hiperbilirubinemi, tedavi gerektiren hiperbilirubinemi, kan değişimi sıklığı belirlenmiştir (35). Çok merkezli yapılan bu çalışmada bebeklerin %6,4'ünde bilirubin düzeyi >25 mg/dL saptanmış, %0,23'ünde akut bilirubin ensefalopatisi bulguları, %0,2'sinde ise işitme kaybı tespit edilmiştir (35). Kan değişimi yapılan bebeklerde akut bilirubin ensefalopatisi sıklığı %9,8 olarak rapor edilmiştir (36). TSB>25 mg/dL saptanan bebeklerde 2006 yılında yapılan çalışmada kernikterus oranı %6,5 olarak bildirilirken (37), 2018 yılında ise akut bilirubin ensefalopatisi oranı %3,6 saptanmıştır (35). Mortalite istatistiklerinde akut bilirubin ensefalopatisine bağlı ölüm bildirilmemektedir (38).

Ülkemizde yenidoğan bakımında geleneksel uygulamalar yaygındır (39). Bu uygulamalar sarılıklı bebeklerin sağlık kurumlarına başvurusunu geciktirmekte veya engellemektedir. Yenidoğan sağlığı konusunda son yıllardaki ilerlemelere rağmen halen bazı sağlık sistemi temelli sorunlar devam etmektedir. Sezaryen doğum oranlarının yüksekliği, doğumdan sonra çok erken (<24 saat) taburculuk uygulamaları, taburculuktan sonraki 48 saat içinde kontrol edilme sisteminin yeterince uygulanmaması, kontrollerin yenidoğan sağlığı konusunda donanımlı ol-

mayan aile hekimlerince yapılması bunlardan bazılarıdır. Ayrıca gene neonatal sarılığa neden olabilecek bazı hastalıkların sık görülmesi (G6PD enzim eksikliği), akraba evlilik oranının yüksek olması ve bunun sonucu genetik geçişli hastalıkların yüksek oranı (ör. galaktozemi, G6PD enzim eksikliği vs.) neonatal hiperbilirubinemi sıklığını artıran faktörlerdir. Rh uyuşmazlığına bağlı hemolitik hiperbilirubinemi de halen maternal profilaksidedeki aksamalar nedeniyle azalmakla birlikte devam etmektedir.

A7. NEDEN FARKLI REHBERLERE GEREKSİNİM VARDIR?

Başka sağlık sorunu olmayan term ve geç pretermelerde sarılığın tanısı ve tedavisi halen çözülmesi gereken bir sorun olarak devam etmektedir (16). Son yıllarda önceki yıllara göre bu durum hakkında farkındalık daha fazladır. AAP tarafından yayınlanan hiperbilirubinemi yönetimi ile ilgili öneriler yaygın olarak kullanılmaktadır (10). Bununla beraber hiperbilirubineminin yönetimindeki uygulamalarda belirgin farklılıklar vardır ve bu rehberle uyum yeterli değildir (40). Hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi ile ilgili çabalar sadece Amerika Birleşik Devletleri'ne özgü değildir. Birçok ülke son uygulamalarını değerlendirme, prognoz ilişkili verilerini toplama ve ulusal klinik uygulama rehberlerini oluşturma girişimindedirler (41). Konuyla ilgili olarak ülkemizde 2002 yılında Türk Neonatoloji Derneği dernek bülteninde tanı ve tedavi protokolleri arasında bir rehber hazırlamıştır (42).

Ayrıca çeşitli ülkelere de rehberler yayınlanmıştır. Norveç (2011) (43), Kanada (2007) (44), İsviçre (2007) (45), İsrail (2008) (19), Hollanda (2011) (46), İngiltere (2011) (47), İtalya (2014) (48), Almanya (2010) (49), ve Çin (2010) (50) gibi ülkeler rehberlerini hazırlamışlardır. Son yıllarda İspanya (2017) (51) ve ilki 1992 yılında hazırlanmış olan Kobe kriterlerinin düzenlendiği Japonya rehberleri (2018 ve 2021) yayınlanmıştır (32, 52). AAP ise 2004 rehberi (10) ile ilgili bir açıklamayı en son 2009 yılında yayınlamıştır (8). Bu rehberlerden İngiltere 2016 yılında (53) ve Avustralya 2019 (54) ve Yeni Zelanda ise 2020 yılında (55) kendi sitelerinde rehberlerini güncellemişlerdir. Bizim 2014 yılında hazırladığımız rehber de 2018 yılında İngilizce kaynaklarda yer almıştır (56).

Dünyada yenidoğanlar ve sorunlarının fiziopatolojisi ve bunlardan etkilenme durumları aynı olmasına rağmen ülkeler kendi rehberlerini oluşturmuşlardır. Aslında çeşitli rehberlere bakıldığında amaç ve ana prensiplerde fark yoktur. Ancak rehberlerin önerileri arasında farklar olduğu görülmüştür (57). Farklı ülke veya coğrafi bölgelerde hiperbilirubinemi artırma veya azaltma potansiyeli taşıyan lokal gelenekler veya göreneklerin olmasının yanı-

sıra sağlık sistemlerinin de farklı özellikleri olabilir (58). Bu nedenle o ülkelerde mevcut durumlara uygun yeni rehberler hazırlanmaktadır.

A8. REHBERİN AMACI VE HEDEFLERİ

Hastanede yattığı sürede neonatolog/çocuk hekimi sarılığın izlenmesinden ve gerektiğinde tedavisinden sorumludur ve bebek taburcu olduğunda izlem planını yapmalıdır. Bundan sonra izlendiği kurumdaki çocuk hekimleri/aile hekimleri sorumluluğu üstlenir. Artık günümüzde hastane yatış süreleri kıaldığından hiperbilirubineminin yönetimindeki sorumluluk neonatolog, çocuk hekimi, aile hekimleri tarafından paylaşılmaktadır. Bu rehber hastanede çalışan neonatologlara olduğu kadar tüm kamu ve özel sağlık kurumlarında çalışan çocuk hekimi ve aile hekimlerine yöneliktir.

AMAÇ neonatal sarılığın yönetimi için klinik deneyimler, tıbbi raporlar ve bireysel katkılarla değiştirilebilecek genel prensipleri içeren bir rehber hazırlamaktır. Ancak her yenidoğan kendine has özellikler taşır, bu nedenle her yenidoğana uygun olabilen bir rehber olması mümkün değildir. Rehberler sadece yönlendirici özellik taşırlar. Tedaviye yaklaşımda risk faktörleri ve bireysel özellikler dikkate alınmalıdır.

HEDEF tüm oluşturulan prensipleri neonatologların, çocuk ve aile hekimlerinin dikkate almaları ve böylece ciddi hiperbilirubineminin (TSB > 25 mg/dL) önlenmesi, zamanında uygun ve doğru tedavi edilmesidir.

1. AAP tarafından yayınlanan hiperbilirubinemi yönetimi ile ilgili öneriler yaygın olarak kullanılmakla beraber uygulamalarda belirgin farklılıklar vardır ve bu rehberle uyum düşük kalmaktadır.
2. Son yıllarda önceki yıllara göre bu durum hakkında farkındalık daha fazladır ve ülkeler kendi rehberlerini hazırlama gayretindedirler.
3. Bunun nedeni farklı ülke veya coğrafi bölgelerde hiperbilirubinemi artırma veya azaltma potansiyeli taşıyan lokal gelenekler veya göreneklerin olması ve sağlık sistemlerinin özellikleridir.
4. Ülkemizde yenidoğanlarda hiperbilirubinemi sıklığı ile ilgili net veriler yoktur.
5. Rehber neonatologlara olduğu kadar tüm kamu ve özel sağlık kurumlarında çalışan çocuk hekimi ve aile hekimlerine yönelik olarak hazırlanmıştır.

B. SARILIKLI BİR BEBEĞE YAKLAŞIM VE SARILIĞIN ÖNLENMESİ

B1. BİRİNCİL KORUMA

B1a) Yeterli ve başarılı emzirme

Hiperbilirubinemi riski ile bebeğin tek başına anne sütü ile beslenmesi arasında güçlü bir ilişki belirtilmiştir (59). Bu nedenle başlıca birincil önleme girişimi yeterli ve başarılı bir emzirmenin sağlanmasıdır. Anne sütünün faydaları iyi bilinmektedir ve anneler bebeklerini emzirmeleri için desteklenmelidir. Mümkün olduğu kadar erken, tercihen doğumdan sonraki ilk saat içinde emzirme başlatılmalıdır. Herhangi bir nedenle bebek annesini direkt memeden ememiyorsa, yeterli süt üretimini uyarmak için anneler sütlerini pompa ile sağmalıdır. Sağılan süt en kısa sürede bebeğe verilmelidir.

Emzirme sıklığının artması anlamlı hiperbilirubinemi gelişme olasılığını azaltır. Bu nedenle yaşamın ilk günlerinde annelere günde en az 8-12 kez emzirmeleri önerilir (10). Tek başına anne sütüyle beslenme desteklenmelidir. Bunun için her anneye emzirme danışmanlığı verilmesi önemlidir.

Tek başına anne sütü ile beslenen bebekler 3. gün civarında doğum ağırlıklarının %6-8'ini kaybederler. İlk üç günde doğum ağırlığının %10'undan fazla veya günde %3'den fazla tartı kaybı varsa yeterli beslenme açısından bebek değerlendirilmelidir. Yeteri kadar beslenen bir bebek ilk 72 saat içinde günde 5 veya daha fazla bez ıslatır (60). Koyu renk idrar direkt bilirubin yüksekliğine bağlı olabilir. Yeterince beslenemeyen bebeğin bezinde urat kristalleri görülebilir.

Yetersiz beslenme bulguları varsa, bebek dehidratasyon açısından klinik ve biyokimyasal olarak (emmeme, letarji, yüksek sodyum düzeyi vs.) değerlendirilmelidir. Öncelikle emzirme danışmanlığı gözden geçirilmeli, hipernatremi mevcutsa sık emzirmeyle birlikte sağılmış süt/formül mama verilmelidir. Mama verilecekse hidrolize proteinli mamalar tercih edilebilir, çünkü inek sütü proteinine maruziyet önlenir ve bilirubin düzeyleri daha hızla düşebilir (60). Hidrasyonu düzelmiyor, tartı kaybı devam ediyor ve hipernatremi varsa veya oral beslenemiyorsa intravenöz sıvı verilebilir.

Geç preterm bebekler (34-37 gebelik haftası) yeterli beslenememe ve hiperbilirubinemi açısından risklidir. Bu nedenle bu bebekler beslenme ve sarılık yönünden yakın izlenmelidir.

B1b) Su ve şekerli su desteğinden kaçınma

Anne sütü ile beslenen bebeğe su, dekstrozu mayı verilmesi hiperbilirubinemiye önlemez veya bilirubin düzeyini düşürmez (61). Bu uygulama yeterli beslenme sağlamaz ve hiponatremiye neden olabilir. Bu nedenle sarılıklı yenidoğan bebeklere su veya şekerli su desteği verilmesine gerek yoktur. (60, 61).

1. Hiperbilirubinemiye önlemek için tüm yenidoğanların emzirilmesi desteklenmelidir.
2. Bebekler yaşamın ilk günlerinde günde en az 8-12 kez emzirilmelidir.
3. Yenidoğan bebeklere su ve şekerli su verilmemelidir. Bu uygulama hiperbilirubinemiye önlemez.
4. Taburcu öncesi aileler uygun beslenme ve sarılık konusunda bilgilendirilmelidir.
5. Geç preterm bebekler beslenme yetersizliği ve sarılık açısından yüksek risk taşırlar.

B2. İKİNCİL KORUMA

B2a) Kan gruplarının belirlenmesi

Yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişme riskinin belirlenmesi açısından bazı önlemler alınmalıdır (10).

1. Tüm gebe kadınların ABO ve Rh (D) kan gruplarına ve olağan dışı izoimmün antikorlarına bakılmalıdır.
2. Anne kan grubu bilinmiyor veya anne kan grubu O veya Rh (-) ise, kordon kanında direkt Coombs testi, ABO ve Rh (D) kan grubuna bakılmalıdır.

B2b) Klinik değerlendirme

Tüm yenidoğanlar sarılık gelişmesi açısından izlenmelidir. Doğumdan sonra ilk muayene sırasında cilt rengi kontrol edilmelidir. Vital bulgularla birlikte 8-12 saat ara ile cilt ve

konjunktivada sarılık varlığı değerlendirilmelidir. Sarılığın gözle değerlendirilmesi bebek çıplak iken, aydınlık ortamda tercihen doğal ışıktaki yapılmalı, cilde parmakla basılıp soldurduktan sonra cildin rengine bakılmalıdır. Sarılık önce yüzde görülür, daha sonra gövde ve ekstremitelere yayılır. Ancak sarılığın yayılımından bilirubin düzeyinin tahmini güvenilir değildir (10). Sarı görünen bebeğin total bilirubinine mutlaka bakılmalıdır.

Sklera ve üzerini kaplayan konjunktivada melanin pigmenti yoktur ve bu dokuların bilirubine afinitesi fazladır. Kanda bilirubin yükselirken gözün bu beyaz dokuları sarıya boyanır ve konjunktival sarılık olarak adlandırılır. Konjunktival sarılığın olmaması önemli hiperbilirubinemiye dışlamada yararlı olabilir (62).

İlk 24 saatte gelişen sarılık aksi kanıtlanana kadar patolojik kabul edilmelidir. Bu bebeklerin serum bilirubin düzeyleri değerlendirilmeli ve bebekler hemolitik hastalık ve diğer patolojik nedenler açısından araştırılmalıdır.

B2c) Laboratuvar olarak değerlendirme

B2c.1) Yatmakta olan bebek

Sararan her bebekte bilirubin düzeyine bakılmalıdır. Tedavi gerektiren düzeyde hiperbilirubinemi gelişen, tekrarlanan bilirubin ölçümlerinde persentil atlayan ve öykü ya da fizik muayenede sarılığı açıklayacak bir neden bulunamayan bebekler Tablo 3'e göre değerlendirilir (10).

Her bilirubin değeri bebeğin saat olarak yaşına göre hazırlanmış olan "bilirubin nomogramına" göre yorumlanmalıdır (Şekil 1) (63). Postnatal yaşa göre nomogramın kullanımı tekrarlanan bilirubin değerlerinin seyrinin izlenmesi ve daha sonra hiperbilirubinemi gelişecek bebeğin öngörülmesini sağlar. "Bhutani nomogramı" olarak bilinen ve 1999 yılından beri yaygın olarak kullanılan bu

Tablo 3. Hiperbilirubinemili yenidoğanda değerlendirme

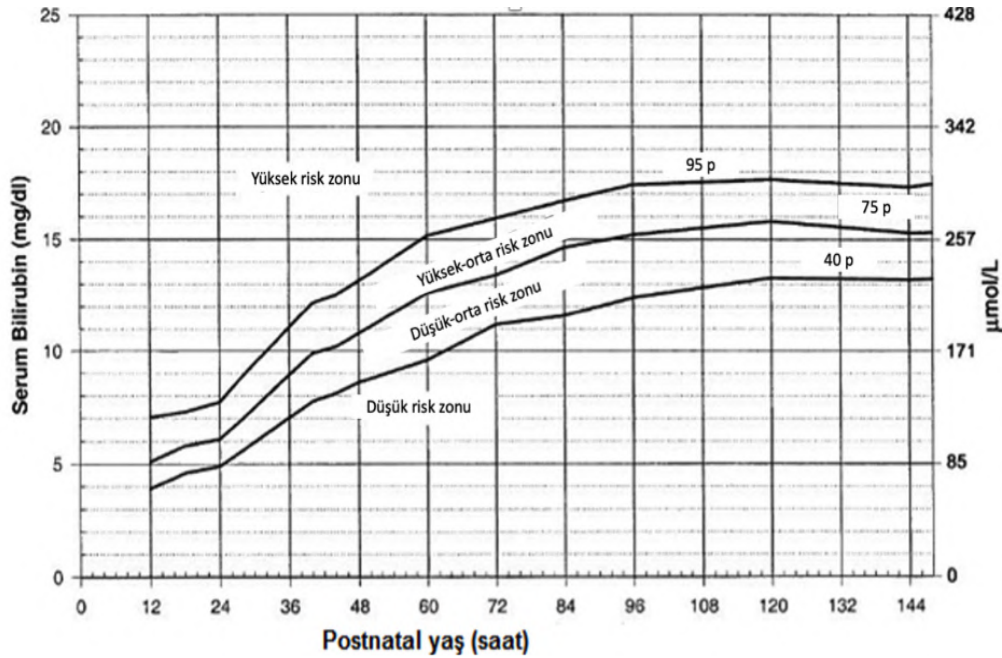
Endikasyonlar	Değerlendirme
İlk 24 saatte ortaya çıkan sarılık	TSB ölçün
Bebeğin normalden daha sarı görülmesi	TcB ve/veya TSB ölçün
Fototerapi alan veya TSB hızla yükselen ve öykü ve fizik muayene ile nedeni açıklanamayan sarılık	Kan grubu ve direkt Coombs testi Tam kan sayımı ve periferik yayma Direkt bilirubin ölçümü Retikülosit sayısı, G6PD enzimi, idrarda redüktan madde Bebeğin yaşı ve TSB'ye göre 4-24 saat içinde tekrarla
Kan değişimi gerektirecek düzeyde olan veya fototerapiye yanıt vermeyen TSB	Albumin
Direkt hiperbilirubinemi	İdrar tetkiki ve idrar kültürü, sepsis araştırması (öykü ve fizik muayene düşündürüyorsa)

TSB: Total Serum Bilirubin, TcB: Transkutan Bilirubin

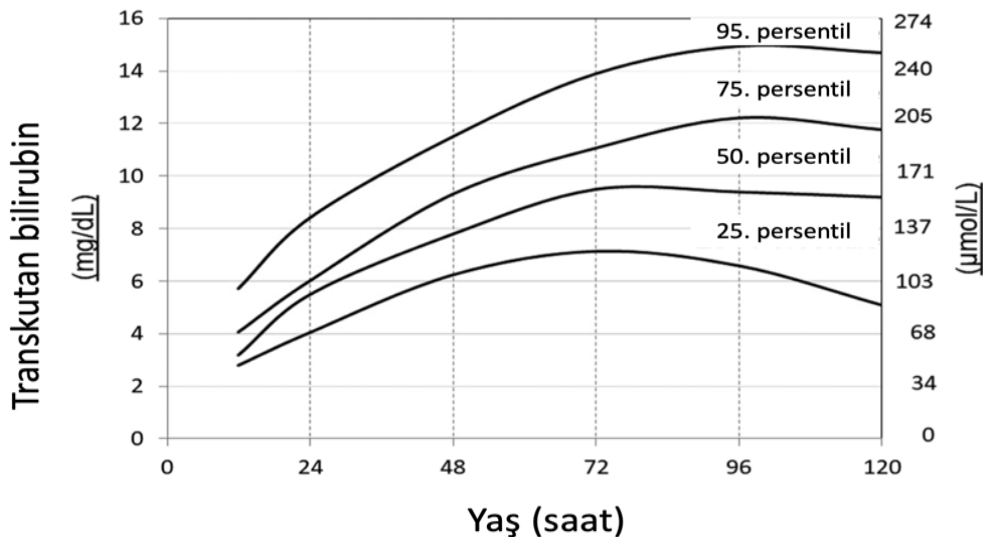
nomogramın günümüzde kullanımı tartışılmaktadır. Bu nomogramın zayıf yönleri nedeniyle daha büyük örneklerle yapılan ikinci bir Bhutani nomogramında yaşamın ilk 12 saatine ait veriler de elde edilmiş; cinsiyet, etnik grup ve yaş gruplarına göre alt gruplar oluşturulmuştur. İkinci nomogramda total bilirubin değerleri ilk 60 saatte ilk nomogram ile uyumlu ancak 75. ve 95. persentil TSB değerleri daha yüksek bulunmuştur (64). Bu nomogramların erken neonatal bilirubineminin doğal seyrini yansıtmayacağından kullanılmasının uygun olmadığını ileri süren bir başka çalışmada 12 farklı ülkeden transkutan bilirubin (TcB) eğri verileri kullanılarak yeni bir nomogram oluşturulmuştur. Transkutan bilirubin değerleri ile oluşturulan bu nomogram postnatal ilk 5 günde, gebelik yaşı ≥ 35 haf-

ta olan, sağlıklı görünen ve daha çok anne sütü ile beslenen bebeklerde bilirubineminin doğal seyrini gösteren ilk TcB eğrileridir. (Şekil 2) (65). Günümüzde daha güvenli sınırlarda kalmak için henüz daha kullanımının yeterince denenmemiş olan yeni Bhutani eğrisi yerine, şimdilik ilk eğrilerin kullanılması daha uygun olabilir.

Bebek anne yanında izlenirken TSB veya TcB düzeyleri risk faktörleri ile birlikte değerlendirilerek hiperbilirubini gelişme riski öngürülebilir. Kan örneği metabolik tarama ile birlikte alınabilir. TSB veya TcB'nin bilirubin nomogramında değerlendirilmesi ciddi hiperbilirubini gelişme riskinin belirlenmesini sağlar. Risk bölgeleri ve klinik risk faktörleri ile sarılığın gelişme riski değerlendirilerek izlem planı oluşturulur (Şekil 1, Tablo 4). Birden fazla farklı



Şekil 1. Postnatal yaş ve total bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumunu belirlemek için oluşturulan nomogram



Şekil 2. Gebelik yaşı ≥ 35 gebelik haftasından büyük, anne sütü ile beslenen, sağlıklı yenidoğanların postnatal bilirubin düzeylerinin doğal seyrini gösteren transkutan bilirubin nomogramı. Farklı 12 ülkede yapılan 20 nomogramdan elde edilmiştir (65).

zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persentil eğrilerine doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre araştırılır ve izlenir (8, 63).

B2c.2) Sarılık tedavisi için hastaneye yeniden başvuran bebek

Sarılık nedeniyle başvuran ve tedavi gerektiren hastalarda aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır (10).

1. Anne ve bebek kan grupları
2. Direkt Coombs testi
3. Tam kan sayımı ve periferik yayma
4. Retikülosit sayısı
5. Total, direkt, indirekt bilirubin düzeyleri
6. G6PD enzim düzeyi
7. İdrarda redükta madde
8. TSB kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa serum albumin düzeyi
9. Patolojik tartı kaybı varsa serum elektrolitleri
10. Direkt bilirubin artışı veya geç başlangıçlı sarılık varsa tam idrar incelemesi, idrar kültürü, sepsis göstergeleri
11. Uzamış sarılıkta yukarıdaki testlere ek olarak tiroid fonksiyon testleri, direkt bilirubin artışı varsa kolestaz incelemeleri

B2c.3) Bilirubin değerlendirme yöntemleri

B2c.3i) Kanda bilirubin ölçümü

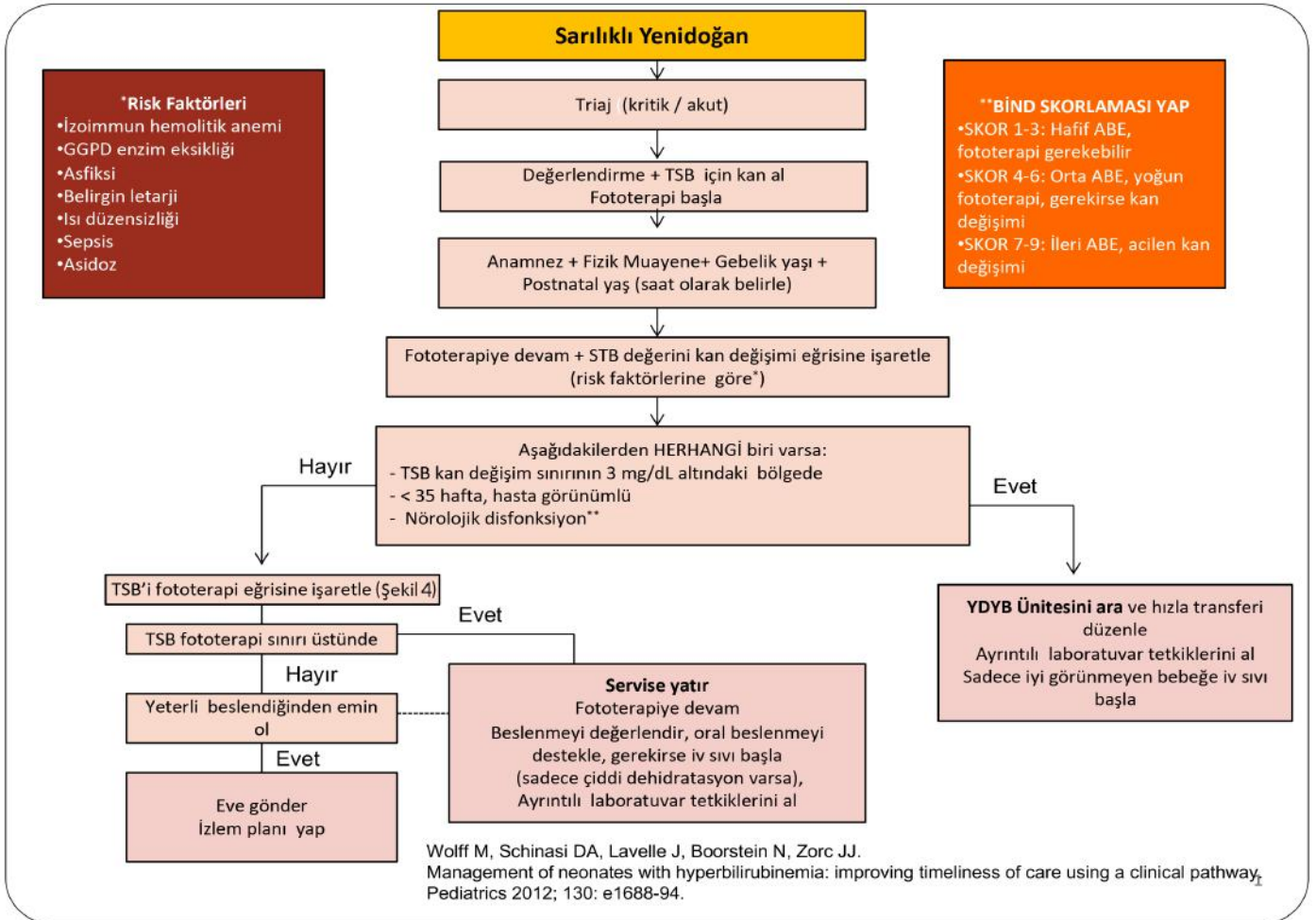
a. Kimyasal laboratuvar analizi

Serum ya da plazmada kimyasal reaksiyonla (diazotasyon) ya da spektrofotometrik olarak TB düzeyi direkt olarak ölçülür. Bu ölçümler altın standart olarak kabul edilir, diğer bilirubin ölçüm yöntemlerini değerlendirmek için kullanılır. Ancak venöz kan alınma ihtiyacı vardır ve yenidoğanda ağırlı bir işlem olup yeterli kan alınması her zaman mümkün olmayabilir. Ayrıca TB ölçümlerinde laboratuvarlar ve analizörler arasında büyük farklılıklar tespit edilmiştir (67).

b. Kimyasal olmayan fotometrik yöntem

Hasta başında özel ölçüm cihazları ile bilirubin düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülür ve az miktarda kan (topuktan kapiller kan örneği) gerekir. Maliyeti çok düşüktür, dezavantajı örneğin ölçüm öncesi santrifüje edilme gereksinimidir. Bu nedenle kan gazı ölçüm aletleri daha ön plana geçmiştir. Özellikle başka nedenlerle kan gazı analizi gerekli olduğunda bu yöntemle bilirubin tayini ilk tercih olmalıdır. Fotometrik cihazlar ile ölçülen bilirubin değerleri ile standart kimyasal bilirubin ölçümleri arasında yakın bir bağıntı vardır. Ancak bilirubin düzeyleri 15 mg/dL'yi aştığında bu uyum bozulur, TB değerleri daha düşük olarak ölçülür. Bu durumda bilirubin standart laboratuvar yöntemi ile değerlendirilmelidir (68).

Acil servise sarılık ile getirilen yenidoğan bebeklerde uygulanacak akış şeması



B2c.3ii) Transkutan bilirubin (TcB) ölçümü

TcB ölçüm cihazı cilt yüzeyinden total serum veya plazma bilirubinini ölçer. TcB ölçümünün kullanımı gözle değerlendirme ile sarardığı fark edilen bebeklerin bilirubin değerlerinin belirlenmesi için kan alımı sayısını azaltmıştır. Ayrıca TcB ölçümünün hastanede ve hastane dışında yaygın kullanımı ağır hiperbilirubinemi sıklığını ve fototerapi için hastaneye tekrar başvuru sıklığını, fototerapi alan bebek sayısını ve süresini de azalttığını gösteren çalışmalar vardır (69-71). Ancak fototerapi alan bebeklerde kullanılmamalıdır (72). Cilt rengi koyu olan bebeklerde TcB ölçümü güvenilir değildir.

Dünyanın farklı bölgelerinde değişik etnik gruplarda TcB nomogramları geliştirilmiş, term ve geç preterm bebeklerde TcB ile TB ölçümleri arasında yakın korelasyon gösterilmiştir (73-77). Kullanılan TcB ölçen aletleri arasında farklılıklar belirlenmiştir. Bu nedenle klinikte farklı cihazlar kullanılıyorsa aynı bebek aynı cihazla takip edilmelidir. Yüksek bilirubin düzeylerinde TcB ölçümleri TSB ölçümlerinden düşük sonuç verebileceği için de standart laboratuvar yöntemleri ile doğrulanmalıdır (77). Klinikte TSB ölçümü yerine TcB kullanılacaksa yeni cihazın ölçtüğü değerlerin TSB değerleri ile uygunluğu karşılaştırılarak doğruluğundan emin olunmalıdır (8).

Aşağıdaki durumlarda TSB bakılması önerilmektedir (8,78):

1. TcB > 13 mg/dL olan bebekler
2. İlk 24 saatte sarılığın görüldüğü bebekler
3. Tedavi kararı verilen bebekler
4. Fototerapi tedavisi alan bebekler
5. Bhutani eğrisine göre 75. persentilin üzerinde bilirubin değeri olanlar
6. TcB düzeyi, önerilen FT değerinin %70'i kadar olan bebekler

Son yıllarda dijital fotoğraf makinaları kullanılarak çekilen fotoğraflar ile skleral konjunktival bilirubin ölçüm cihazları geliştirme, akıllı telefonlarla yenidoğan sarılığının ölçülmesi çalışmaları mevcuttur (79-81). Bu çalışmalarda skleral konjunktival bilirubin ile TSB arasında iyi korelas-

yon bulunmuştur. Ancak rutin kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

B2c.4) Direkt bilirubin ne zaman bakılmalı?

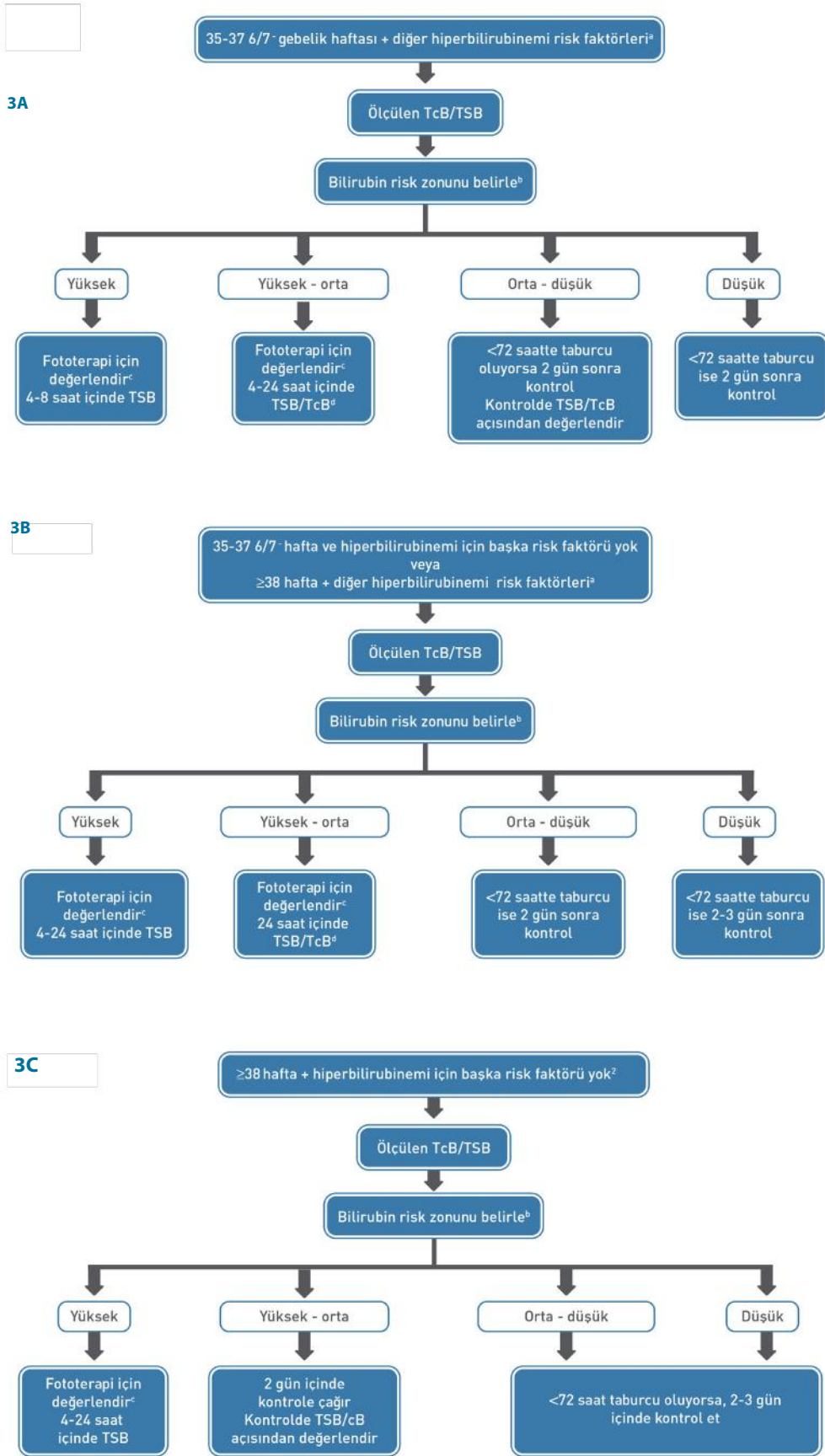
Tedavi gerektiren tüm sarılıklı bebeklerde kontrol amaçlı, hasta ve/veya uzamış sarılığı olan bebeklerde kolestazi değerlendirmek amacıyla total bilirubin ile birlikte direkt bilirubin bakılmalıdır.

TSB 5 mg/dL'nin altında olduğunda direkt bilirubin 1 mg/dL'nin üzerinde ise veya TSB 5 mg/dL'nin üzerinde olduğunda direkt bilirubin total bilirubin %20'sinden fazla ise direkt (konjuge) hiperbilirubinemi tanısı konur (10). Ancak son yıllarda ESPGAN ve SNAPGAN direkt bilirubin düzeyinin 1 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumların patolojik olarak değerlendirilmesini ve tanısal araştırma yapılmasını önermektedir (82).

1. Tüm gebelerde ABO ve Rh (D) kan gruplarına ve olağan dışı izoimmün antikorlara bakılmalıdır.
2. Anne kan grubu bilinmiyorsa veya anne kan grubu O veya Rh (-) ise kordon kanında direkt Coombs testi, ABO ve Rh (D) kan grubuna bakılmalıdır.
3. Doğumdan sonra 8-12 saat ara ile vital bulgularla birlikte sarılık varlığı değerlendirilmelidir.
4. Sarılığın gözle değerlendirilmesi güvenilir değildir. Sarı görünen bebekte bilirubin tayini yapılmalıdır.
5. İlk 24 saatte gelişen sarılık aksi kanıtlanana kadar patolojik kabul edilmelidir. Bu bebeklerde hemolitik hastalık ve diğer patolojik nedenler araştırılmalıdır.
6. TSB düzeyleri bebeğin yaşına göre bilirubin nomogramında (Şekil 1) yorumlanmalıdır.
7. Tedavi gerektiren düzeyde hiperbilirubinemi gelişen, TSB düzeyindeki artış persentil atlayan ve öykü ya da fizik muayenede sarılığı açıklayacak bir neden bulunamayan bebeklerde ayrıntılı laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.
8. Bilirubin farklı yöntemlerle ölçülebilir.
9. TcB ile TSB ölçümleri arasında yakın bağlantı gösterilmiştir. Ancak TcB >13 mg/dL, ilk gün görülen sarılık, fototerapi alan bebek ve tedavi kararı verilirken TcB güvenilir değildir.
10. Tedavi gerektiren tüm sarılıklı bebeklerde total bilirubin ile birlikte direkt bilirubin ölçülmez.
11. Direkt hiperbilirubinemi her zaman patolojiktir.

Tablo 4. Ağır hiperbilirubinemi için önemli risk faktörleri

Taburcu olmadan önceki TSB veya TcB düzeyi yüksek veya yüksek –orta risk bölgesinde olması
Düşük gebelik haftası (<38)
Anne sütü ile beslenme, özellikle iyi ememeyen aşırı ağırlık kaybı olan bebekler
İlk 24 saatte sarılık gözlenmesi
İzoimmün hemolitik hastalık, diğer hemolitik hastalıklar (G6PD enzim eksikliği, vs.)
Kardeşinde sarılık öyküsü
Sefal hematoma veya yaygın ekimoz
Asya kökenli olmak



Şekil 3. Taburculuk öncesi TcB ve TSB düzeylerine, gebelik haftası ve risk faktörlerine göre önerilen izlem ve tedavi akış şeması (8).

a) Risk faktörleri: 1) pozitif direkt Coombs testi, kan grup uyumsuzluğu, hemolitik hastalık (herediter sferositoz, G6PD enzim eksikliği vs.) 2) kardeşlerde sarılık öyküsü, 3) sefal hematom veya belirgin ekimoz, 4) anne sütü ile beslenme [emzirme iyi değil, tartı kaybı fazla (>%8-10)]

b) Şekil 1

c) Fototerapi sınırlarına göre değerlendir (Şekil 4)

d) Hastanede veya ayaktan izlenebilir

B2d) Risk faktörleri

Tüm yenidoğanlar taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir (8). Her yenidoğan ünitesinde risk değerlendirme protokolleri oluşturulmalıdır. Ağır hiperbilirubinemi için önemli risk faktörleri Tablo 4'te sıralanmıştır (8).

B2e) Sarılığın nedenine yönelik özel değerlendirmeler

G6PD enzim eksikliği akut hemoliz ile ilişkili olup ciddi hiperbilirubinemi ve bilirubin ensefalopatisi ile sonuçlanabilir. Ülkemizde G6PD enzim eksikliği sık görülür. Bir çalışmada kan değişimi yapılan bebeklerde sıklık %2,2 oranında bildirilmiştir (83). Ülkemizdeki çalışmaların özetlendiği bir başka derlemede de çalışma yöntemine göre sıklığın çok değişken olduğu, % 18'e kadar çıkabildiği ve sonuç olarak G6PD enzim eksikliğinin nadir olmadığı bildirilmiştir (84). Bu nedenle hiperbilirubinemili yenidoğanlarda G6PD enzim düzeyine bakılmalıdır.

Hemoliz varlığında enzim düzeyleri yüksek çıkabilir, üç ay sonra tekrarlanmalı ve bebek hemoliz yapıcı ajanlardan uzak tutulmalıdır (16). G6PD enzim eksikliği olan yenidoğanların çoğunda anemi ve retikülositoz gibi belirgin hemoliz bulguları yoktur. Daha duyarlı testler yapıldığında bu bebeklerde hem döngüsünde bir hızlanma olduğu gösterilebilir ancak bu tek başına hiperbilirubinemiye açıklamaz. G6PD enzim eksikliği olan ve ciddi hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde aynı zamanda bilirubin konjugasyonunda da defekt olduğu öne sürülmektedir (UGT promotör gen mutasyonu) (85).

Galaktozemi için ciddi sarılığı olan bebeklerde bir tarama testi olarak idrarda redüktan madde mutlaka bakılmalıdır. Galaktozemili hastalarda yaşamın ilk günlerinde indirekt bilirubin hakimiyeti olabileceği akılda tutulmalıdır.

B2f) Taburculuk öncesi risk değerlendirme

Her yenidoğanda taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi gelişim riski değerlendirilmeli, risk değerlendirme protokolleri oluşturulmalıdır. Risk değerlendirmesi özellikle 72 saatten önce taburcu olan yenidoğanlar için önemlidir.

Risk belirlenmesi için tüm bebeklerden hastaneden taburcu olmadan önce TSB veya TcB ölçümü yapılmalıdır. Bu yaklaşım ciddi hiperbilirubinemi gelişim riski olan bebeklerin belirlenmesinde yardımcı olur (10). Yenidoğan metabolik hastalıklarının taranması esnasında TSB için alınan kan örneği tekrar kan alma ihtiyacını ortadan kaldırır. Bilirubin ölçümlerinin yanı sıra risk faktörlerinin de belirlenmesi (bakınız B2d ve Tablo 4) ve bunların birlikte kullanılması önerilmektedir (8).

Taburculuk öncesi alınan bilirubin düzeyi yüksek risk bölgesinde (>95 persentil) olan yenidoğanlar taburcu edilmemelidir. Bilirubin düzeylerine göre izlem şeması Şekil 3'de verilmiştir.

B2g) Taburculuk sonrası izlem

Her yenidoğana taburcu olurken hiperbilirubinemi risk faktörleri göz önünde bulundurularak sarılık için uygun izlem planı yapılmalıdır ve bir sonraki sayfada yer alan Yenidoğan Sarılığının Taburculuk Formunun doldurulması önerilir. Ailelere sarılık hakkında bilgi ve yazılı rehberler verilmelidir. İlk randevudan önce tıbbi konularda (sarılık, beslenme yeterliliği) ne zaman kiminle temas edeceği konusunda da aileler bilgilendirilmelidir.

İzlem randevularının zamanı bebeğin taburcu oldu-

ğundaki yaşına ve risk faktörlerinin olup olmamasına bağlıdır. TSB'nin tepe yaptığı dönemden önce taburcu edilen bebekler yükselme döneminde sarılık açısından izlenmeli gerekirse bilirubin ölçümü yapılmalıdır.

Taburculuğu 72 saatten önce olan bebekler taburcu olduktan sonraki 2 gün içinde görülmeli, sarılığı ve bilirubin ölçümüne ihtiyacı değerlendirilmelidir. Bazı risk faktörleri olan bebeklerin 24 saat içinde görülmesi gerekirken, risk faktörü olmayanlar daha uzun aralıktan sonra görülebilir (Şekil 3).

Genel olarak erken taburcu olan bebeklerin daha erken görülmesi gerekir (10).

- 24 saatten önce taburcu olanlar, yaşamlarının 72. saatinde,
- 24-47,9 saat arasında taburcu olanlar, yaşamlarının 96. saatinde,
- 48-72 arasında taburcu olanlar yaşamlarının 120. saatinde görülmelidir.

Eğer hiperbilirubinemi için risk faktörü varsa ve uygun izlem yapılamayacaksa hiperbilirubinemi riskinin en yüksek olduğu zaman dilimi geçinceye kadar bebeğin taburculuğu ertelenmelidir.

Her kontrolde yenidoğanın ağırlığı, ağırlık kaybı yüzdesi, beslenmesi yanında idrar, gaita sayısı ve rengi, sarılık olup olmadığı değerlendirilmelidir.

B2h) Uzamış sarılık

Term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanır (19). Uzamış sarılıklarda öncelikle direkt-indirekt bilirubin yüksekliği değerlendirilmelidir. Direkt bilirubin yüksekliği her zaman patolojiktir ve kolestaz nedenleri araştırılmalıdır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde formül mama ile beslenenlere göre sarılık daha uzun sürer. Anne sütü ile beslenen bebeklerin %15-40'ında uzamış sarılık görülür (86). Uzamış sarılıkların büyük çoğunluğu anne sütü sarılığıdır. Ancak emzirmenin kesilmesi önerilmez ve anne sütü sarılığı demek için diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Bazen 12 haftaya kadar uzayabilir.

Daha önce sarılığı olmayan, 7 günden sonra ortaya çıkan sarılık da dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.

Uzamış sarılığı olan bebekte doğumdan itibaren büyüme ve beslenme etraflıca değerlendirilmeli, gaita rengi (açık renk) ve idrar rengi sorulmalı (koyu idrar rengi), ayrıntılı fizik muayene yapılmalı ve aşağıdaki başlangıç testleri istenmelidir:

1. Direkt, indirekt bilirubin tayini
2. Anne-bebek kan grubu, direkt Coombs testi (bebek anemik değilse, öyküde erken sarılık yoksa, tam kan sayımında hemoliz bulguları yoksa direkt Coombs testine gerek olmayabilir)
3. Tam kan sayımı, periferik yayma (eritrosit morfolojisi, hemoliz ve enfeksiyon bulgularının değerlendirilmesi), retikülosit sayısı
4. G6PD enzim düzeyi
5. Tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4)
6. İdrar tetkiki, idrar kültürü
7. İdrarda indirgen madde
8. Direkt bilirubin yüksekliği yoksa karaciğer enzim düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur.

Uzamış sarılıkta fototerapi sınırlarının geçerliliği kesin olmamakla birlikte beşinci gündeki tedavi sınırlarının bu bebeklerde de kullanılması önerilir. Ailelere tedavi gerek-

YENİDOĞAN SARILIĞININ TABURCULUK SONRASI İZLEM FORMU

Adı soyadı:

Doğum tarihi - saati:

Gebelik haftası:

Doğum tartısı:

Anne kan grubu:

Bebek kan grubu:

Hematokrit:

Retikülosit

Direkt Coombs testi:

G6PD enzim düzeyi:

Taburculuk tarihi:

Postnatal saat olarak yaşı:

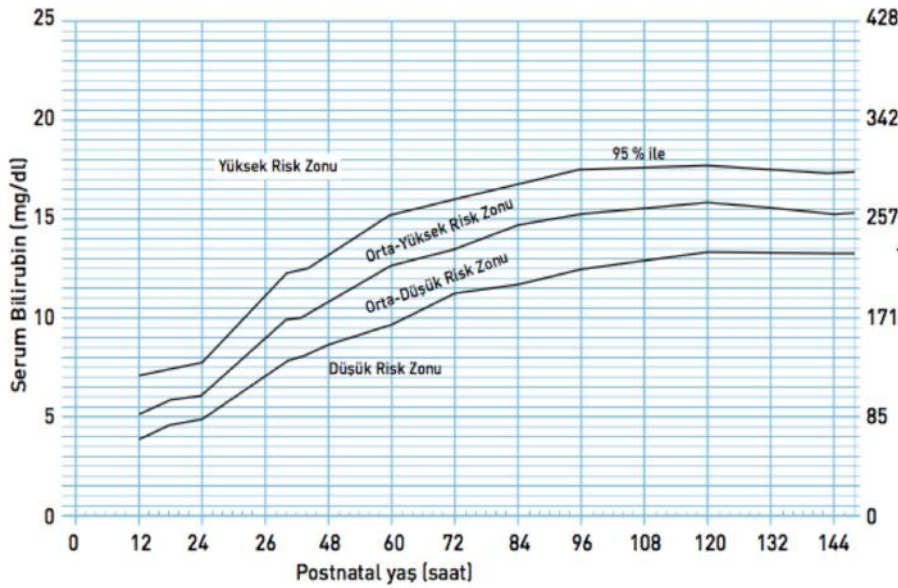
TSB/ TcB:

Persentil:

Sonraki ölçümler (ayaktan izlem)

Tarih:

Yer:



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

Transkutan (TcB): x Total serum biliburin (TSB): o

Risk faktörleri:

- Gestasyon yaşı < 38 hafta
- İzimmün hemolitik hast, G6PD eksikliği
- Sefalhematom, yaygın ekimoz
- Sadece anne sütü ile beslenme ve aşırı tartı kaybı

NOT: Risk faktörleri varlığında daha kısa aralıklarla kontrol/TSB izlemi

tirmeyen anne sütü sarılığının tehlikeli olmadığı anlatılmalı, endişeleri giderilmelidir.

B2i) Sarılıklı bebeklerde kaçınılması gereken ilaçlar

Hiperbilirubinemili bebeklerde sulfanamidler, dikloksasilin, sefoperazon ve seftriakson kullanılmasından kaçınılmalıdır (87, 88). Sulfisoksazol, indometasin, ibuprofen, salisilatlar, hatta ampisilin de hızlı verilirse bilirubinle albumine bağlanma açısından yarışmaya girer ve bu maddelerin varlığında serumda serbest/bağlı bilirubin oranı artar (89, 90). Bu nedenle bu ilaçlar kullanılırken dikkat edilmelidir. Ciddi hiperbilirubinemisi olan prematüre bebeklerde lipid solüsyonlarının verilmesi serbest bilirubin düzeyini artıracığından özellikle 28 haftanın altındaki bebeklerde dikkatli kullanılmalıdır (91, 92).

1. Sarılıklı bebekler risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.
2. Düşük gebelik haftası ve tek başına anne sütü ile beslenme en önemli hiperbilirubinemi risk faktörleridir.
3. G6PD enzim eksikliği akut hemoliz ile ilişkili olup ciddi hiperbilirubinemi ve bilirubin ensefalopatisi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle tedavi gerektiren tüm sarılıklı bebeklerde bakılmalıdır.
4. Her yenidoğan taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi gelişim riski için değerlendirilmeli, risk değerlendirme protokolleri oluşturulmalıdır.
5. Bilirubin ölçümleri nomogramda değerlendirilmeli ve izlem planı risk faktörleri de dikkate alınarak yapılmalıdır.
6. Taburculuk öncesi alınan bilirubin düzeyi yüksek risk bölgesinde (>95 persentil) olan yenidoğanlar taburcu edilmemelidir.
7. Kontrol randevuları bebeğin taburcu olduğundaki yaşına ve risk faktörlerinin olup olmamasına göre düzenlenir.
8. Her kontrolde bebeğin ağırlığı, ağırlık kaybı yüzdesi, beslenmesi yanında idrar, gaita sayısı ve rengi, sarılık olup olmadığı değerlendirilmelidir.
9. Term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanır.
10. Uzamış sarılığı olan bebeklerde öncelikle direkt ve indirekt bilirubin tayini yapılmalıdır.

C. TEDAVİ

C1. TEDAVİ ENDİKASYONU GEBELİK HAFTASINA MI YOKSA DOĞUM AĞIRLIĞINA GÖRE Mİ OLMALI?

Yenidoğan sarılığında en korkulan komplikasyon kernikterusdur. Kernikterus bilirubine bağlı olmayan serbest bilirubin düzeyine ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğine bağlıdır. Gebelik haftası kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkiler. Ayrıca gebelik haftası arttıkça bilirubin albumine bağlanmasının da arttığına dair yayınlar vardır (93, 94). Gebelik haftası her zaman doğru tespit edilemeyebilir. En iyi koşullarda bile gebelik haftası ± 1 hafta değişir (43). Doğum ağırlığı bu açıdan daha pratiktir ve çoğu

bebekte doğum ağırlığı maturasyonla koreledir. Zamanında doğan bebeklerin doğum ağırlığı 2500 g civarında olabilir, ancak sarılık açısından term bebeklere göre daha riskli olan geç preterm bebekler de bu ağırlıkta olabilirler. Bu nedenle bu sınırdaki bebeklerde gebelik haftası daha önemlidir. Hem gebelik haftası hem de doğum ağırlığının kullanıldığı tedavi eşiklerinin belirlendiği eğriler veya tablolar vardır (34, 43-45). Gebelik yaşı 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde ise hem gebelik haftasını hem de risk faktörlerini değerlendirme kapsamına alan AAP eğrileri yaygın olarak kullanılmaktadır. (10).

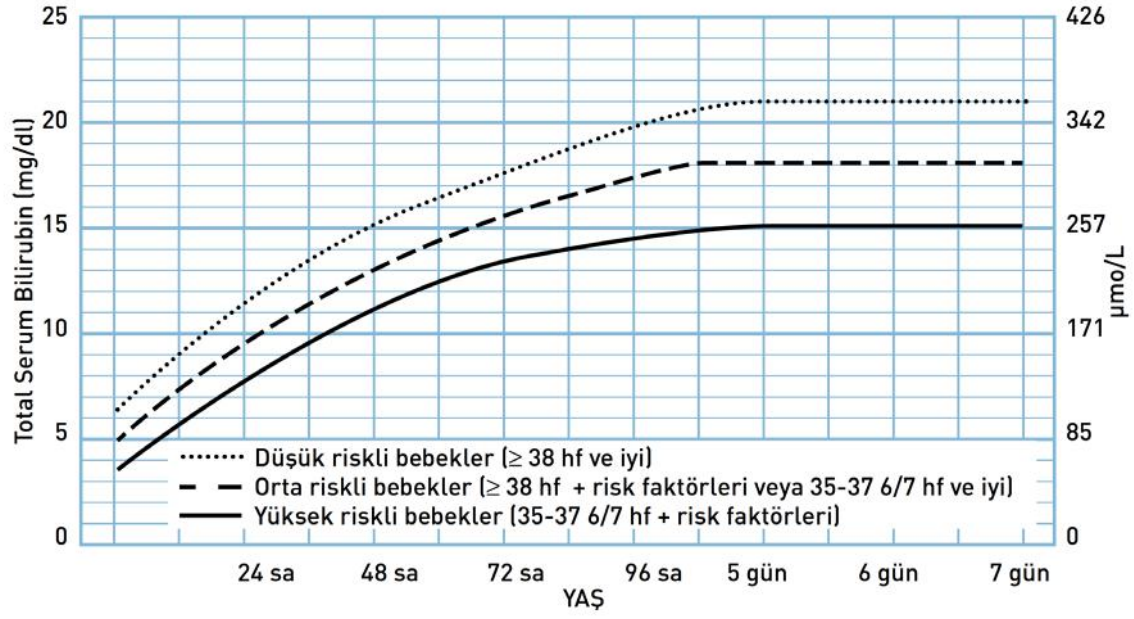
Yenidoğan sarılığı olan bebeklerde tedavi kararı TSB, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve risk faktörlerini içine alan eğriler veya tablolar kullanılarak verilir.

C2. YENİDOĞANDA HEMOLİZ KRİTERLERİ

İlk 24 saatte sarılık görülen ve bilirubin düzeylerinde hızlı yükselme gözlenen bebekler hemoliz açısından değerlendirilmelidir. End tidal karbon monoksit (ETCO₂) ölçümü hem katabolizmasını ve bilirubin üretimini direkt gösteren bir testtir (95). Ancak rutin olarak kullanılmamaktadır. Karboksihemoglobin düzeyinde artış (kan gazında >%1,5-2), idrarda eritrosit olmaksızın hemoglobüri varlığı, serum haptoglobulin düzeylerinde düşüklük ve normoblast sayısında artış (>3000/mikrolitre) hemoliz göstergesi olarak kullanılabilir diğer laboratuvar bulgularıdır (96). Bilirubin düzeylerini değerlendirirken saatlik artış hızı önemlidir. Bilirubin saatlik artış hızının 0,2 mg/dL'nin üzerinde olması hemoliz göstergesi olarak kabul edilir (19). Hemoliz düşünülen hastada kan grubu, direkt Coombs testi, tam kan sayımı, periferik yayma, retikülosit sayısı, G6PD enzim düzeyi de değerlendirilmelidir. Periferik yaymada eritrosit morfolojisi mikrosferositoz (hereditör sferositoz, ABO uyuşmazlığı), eliptositoz, kabarcık ve yenik eritrositler (G6PD enzim eksikliği), ekinositler (pirüvat kinaz eksikliği) ve şistositler (DİK, perinatal asfiksi), Heinz cisimciği (hemolitik anemi) açısından değerlendirilir

Hemoliz göstergeleri

1. İlk 24 saatte sarılık
2. Direkt Coombs testi pozitifliği ve eşlik eden laboratuvar bulguları
 - a. Periferik yaymada hemoliz bulguları
 - b. Retikülosit sayısında yükseklik
 - c. Hemoglobin ve hematokrit düzeyinde düşme
3. Artan TSB düzeyi ile birlikte G6PD enzim eksikliği
4. Bilirubin düzeyinde saatte > 0,2 mg/dL artış
5. FT'ye rağmen artan veya düşmeyen TSB



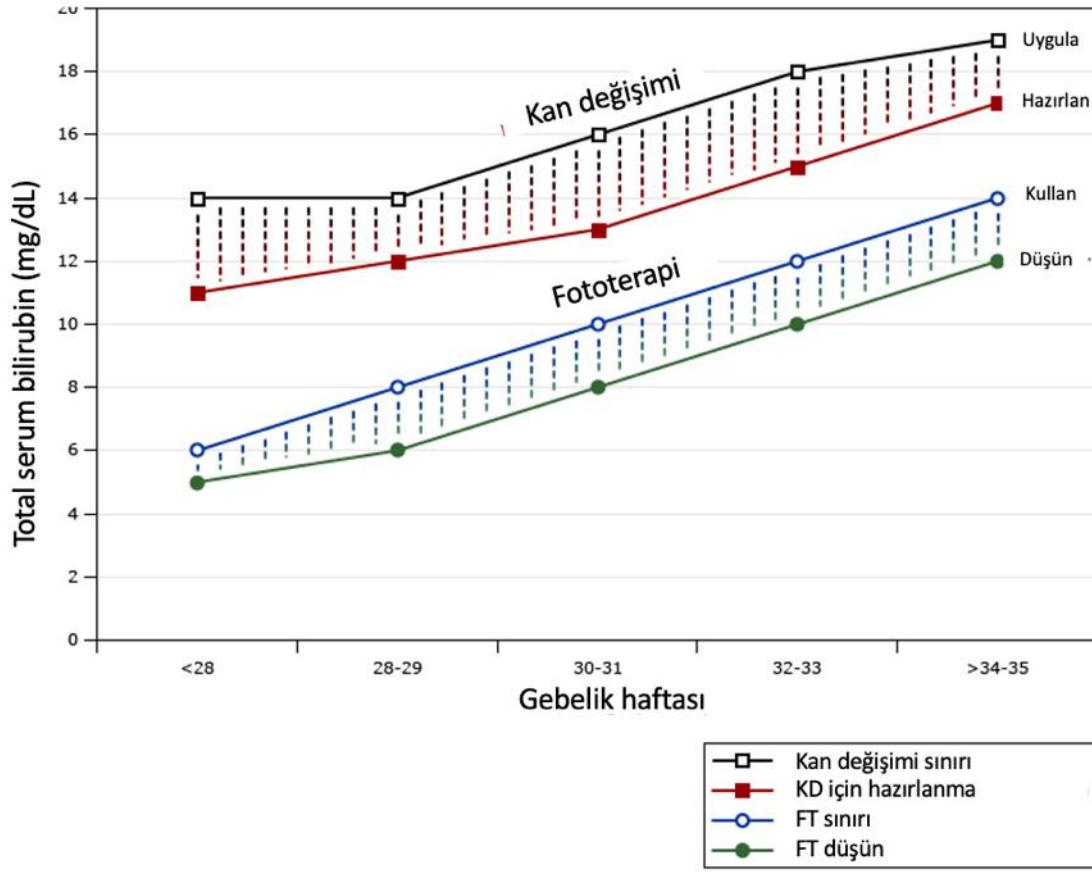
Şekil 4. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları (10). Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 gr/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.

Tablo 5. Gebelik yaşı < 35 hafta olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları

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

*İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dL). NICE rehberinden adapte edilmiştir (NICE rehberinde fototerapi ve kan değişimi sınırları yenidoğan ünitelerindeki bildirilen bakım uygulamalarına ve uzlaş görüşlerine dayandırılmıştır) (53).

Postnatal yaşı 72 saatin üzerinde olan bebeklerde fototerapi başlama eşiği gebelik haftasına göre aşağıdaki formül ile hesaplanır (53): Total bilirubin (mg/dL) = (Gebelik haftası $\times 0,6$) - 6



Şekil 5. Gebelik yaşı <35 hafta olan bebekler için fototerapi ve kan değişimi sınırları (97)

*Alttağı eğriyi risk faktörü olan bebeklerde kullanın

Risk faktörleri olan bebeklerde tedavi için daha düşük bilirubin değerleri kullanılır. Bilirubin nörotoksitesini artıracak risk faktörleri (99):

1. Serum albumin < 2,5 g/dL
2. Hemolitik hastalığı düşündürecek hız ile yükselen bilirubin düzeyleri
3. Klinik olarak stabil olmayan bebekler
 - a. Kan pH <7,15
 - b. Son 24 saat içinde kan kültür pozitifliği
 - c. Son 24 saat içinde müdahale gerektiren apne /bradikardi (pozitif basınçlı ventilasyon ve/veya entübasyon)
 - d. Son 24 saat içinde inotrop tedavi gerektiren hipotansiyon
 - e. Kan alındığı sırada mekanik ventilasyon desteği alıyor olma

C3. FOTOTERAPİ

C3a) Amaç ve endikasyonlar

Fototerapinin amacı indirekt bilirubin düzeyini düşürüp kan değişimi ihtiyacını azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini engellemektir. Kan değişimi yerine kullanılmaz. Fototerapi bilirubin düzeylerinin izlenebildiği ve risk faktörleri açısından bebeğin değerlendirilebileceği merkezlerde uygulanmalıdır. FT'nin hangi bilirubin düzeyinde başlanması gerektiğine dair kesin bilimsel veriler yoktur. Tedavi kararı total serum bilirubin düzeyi, serum bilirubin

düzeyinin artış hızı, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası ve postnatal yaşı ve risk faktörlerinin varlığına göre verilir. Serum bilirubin düzeyi bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesini açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında fototerapi başlanır. Gebelik yaşı 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde Şekil 4 (10), 35 haftanın altındaki bebeklerde ise Tablo 5 (53) veya Şekil 5 (97) kullanılır. Gebelik haftası bilinmeyen erken doğan bebeklerde doğum tartısını esas alan Tablo 6 kullanılabilir (98).

Tablo 6. Bilirubin albumin oranına göre fototerapi ve kan değişim kriterleri* (98)

Doğum ağırlığı, g	Fototerapi				Kan değişimi			
	Standard risk		Yüksek risk		Standard risk		Yüksek risk	
	TSB	B/A**	TSB	B/A**	TSB	B/A**	TSB	B/A**
<1000	5,8	2,3	5,8	2,3	9,9	3,9	9,9	3,9
1000-1250	8,7	3,5	5,8	2,3	12,8	5,1	9,9	3,9
1250-1500	11,1	3,7	8,7	2,9	15,2	6,1	11,8	5,1
1500-2000	12,8	4,2	11,1	3,7	16,9	6,8	15,2	6,1
2000-2500	14	4,6	12,8	4,2	18,1	7,2	16,9	6,8

*Doğum yaşı 48 saat ve üzeri

Yüksek risk: asfiksi, hipoksemi, asidoz, hemoliz, nörolojik kötüleşme (sepsis, menenjit, intrakraniyal kanama > grade 2)

TSB mg/dL ve B/A** mg/g

C3b) Fototerapinin etkinliği

Fototerapi etkinliğini ışığın dalga boyu ve yoğunluğu/gücü ve ışığa maruz kalan vücut yüzeyi belirler (100). Fototerapide en az 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ gücünde cihazlar kullanılır (101). Fototerapi sırasında bebeğin ışığa maruz kalan yüzey alanı mümkün olduğu kadar geniş tutulur.

Fototerapinin klinik etkinliği tedavi başladıktan 4-6 saat sonra bilirubin düzeyinin ölçümü ile değerlendirilir. Bilirubin düzeyinde 2-3 mg/dL'nin üzerinde düşüş beklenir (10). Etkinlik sadece ışık dozuna değil, hiperbilirubinemi düzeyine ve nedenine göre değişir.

C3b.1) Doz-yanıt ilişkisi

Doz yanıt ilişkisi cildin optik özelliklerine ve bilirubin üretimi ve eliminasyonu arasındaki orana bağlıdır. Klinik cevap enterohepatik dolaşımın düzeyine, bilirubinün eliminasyonuna, dokuda depolanan bilirubin miktarına ve bilirubinün fotokimyasal dönüşüm hızına bağlıdır (102, 103). Serum bilirubin düzeylerinde doğrusal bir düşüş izlenmez. TSB 20 mg/dL'nin üzerindeyse bilirubin düzeyle-

rinde daha hızlı düşüş elde edilir. Başlangıç düzeyi ne kadar yüksekse o kadar hızlı düşüş beklenir. Serum bilirubin düzeylerinde düşüşün irradyans 30-35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'ye ulaştığında doygunluk noktasına geldiği, bunun üzerindeki değerlere ulaşıldığında düşüş hızında daha fazla artış olmadığı ileri sürülmektedir (10). FT'nin en yüksek etkin dozu bilinmemektedir (10). Ciddi hiperbilirubinemi durumunda yoğun FT kullanımı ("crash-cart" yaklaşımı) kan değişimi ihtiyacını azaltmakla kalmaz, bilirubin nörotoksitesinin ciddiyetini de azaltır (104).

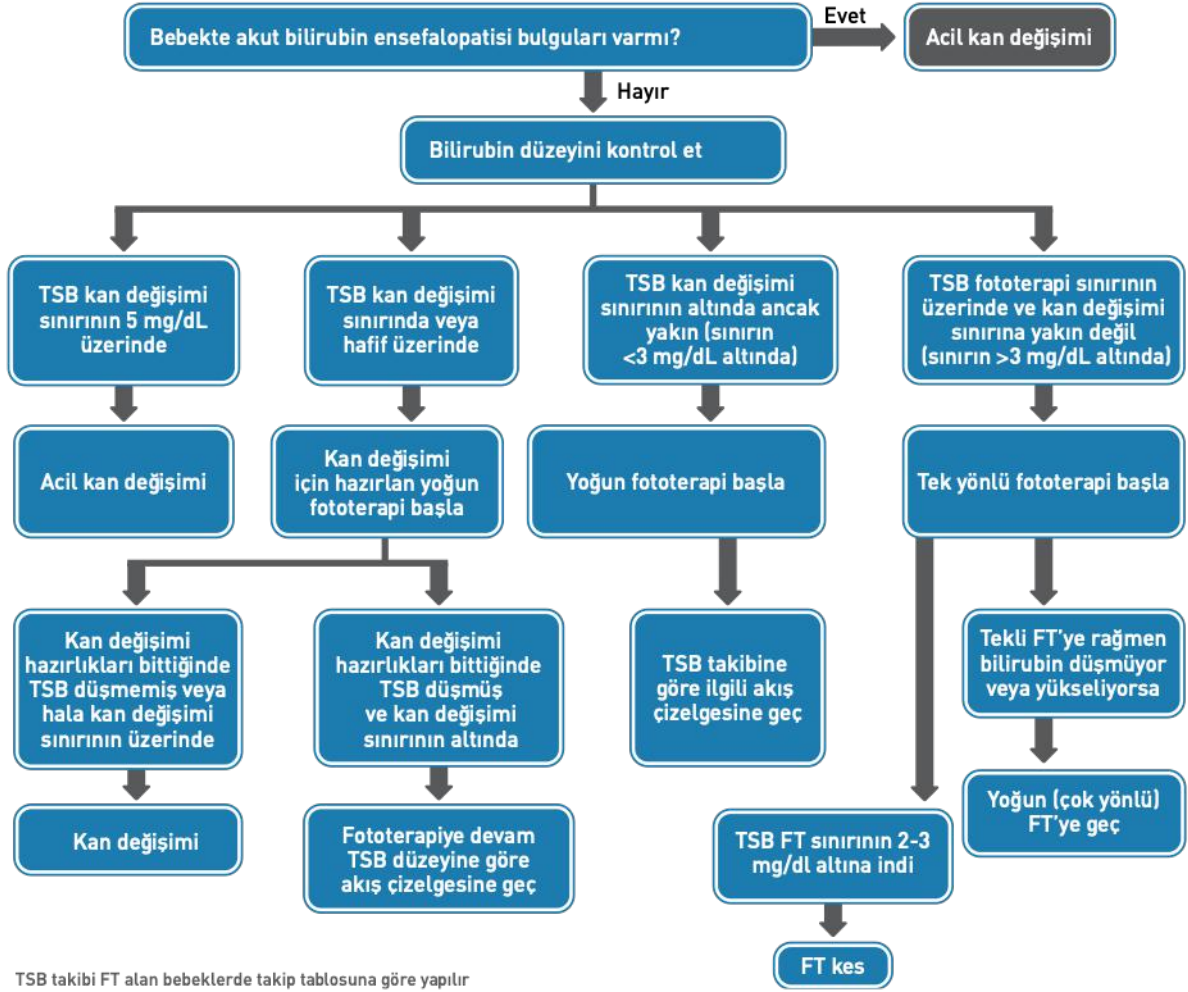
Bilirubin düzeylerinin tekrarlayan ölçümleri FT'ye verilen yanıtı ölçmek için kullanılır. Bilirubin üretimi ve atılımında görülebilecek değişiklikler ve FT kesildikten sonra bilirubin düzeyinde oluşabilecek ani yükselme ("rebound") açısından dikkat etmek gerekir. Seri ölçümlerin zaman aralıkları klinik değerlendirmeye bağlı olmakla birlikte Tablo 7'nin kullanılması önerilir. Hiperbilirubinemili bebeklerde tedavi yaklaşımı Şekil 6'da verilmiştir.

Tablo 7. Fototerapi alan bebeklerde izlem

TSB = 20-25 mg/dL	3-4 saatte tekrar
TSB < 20 mg/dL	4-6 saatte tekrar
TSB düşüyor	8-12 saatte tekrar
TSB aynı ve KD yakın	Kan değişimini düşün
TSB < 13-14 mg/dL	Fototerapiyi kes
Fototerapi sonrası	12-24 saat sonra TSB bak*

TSB: Total serum bilirubini, KD: kan değişimi

* Hemoliz, direkt Coombs pozitifliği, gebelik yaşı <37 hafta, ilk 3 günde FT alan bebeklerde FT kesildikten sonra TSB kontrol edilir ("Rebound"). Ancak bunun için bebeğin hastanede kalması gerekmez.



şekil 6. Hiperbilirubinemide tedavi yaklaşımı (53)

Akut bilirubin ensefalopatisi bulguları: Letarji, hipotoni, emmede azalma, tiz sesle ağlama, opistotonus, retrokollis, n¼bet.

C3b.2) Fototerapi dozunun rutin ölçümü

Dozun her tedavi uygulamasından önce rutin ölçümü önerilmez. Ancak yeterli dozun verildiğini gösterebilmek için periyodik ölçüm yapılması gerekir (10). Işık gücü veya enerji çıkışı, irradyans ile belirlenir ve birim alana (cm²) ulaşan foton sayısı (spektral enerji) ile ölç¼lür (100). Fototerapi dozu belirli bir sürede verilen irradyansın ölç¼m¼dür ve maruz kalan v¼cut y¼zey alanına g¼re ayarlanır. İrradyans belirli bir dalga boyu aralığında radyometre (W/cm²) veya spektoradyometre (µW/cm²/nm) ile ölç¼lür (100). Halihazırda FT dozunu ölçmek için genel kullanımda olan tek bir yöntem yoktur. Ayrıca kalibrasyon yöntemleri ve dalga boyu cevapları standart değildir (100). Aynı ışık kaynağının doz ölç¼m¼nde değişik radyometreler değişik sonuçlar verebilir (105).

Doz ölç¼m¼nde klinikte üretici tarafından önerilen cihazların kullanılması gerekir. Cihaz bebeğe ne kadar yaklaştırılırsa irradyans o kadar yüksek ölç¼lür. Ayrıca ölç¼m yapılan yer de önemlidir. Işığın d¼řtüę¼ alanın merkezin-

den yapılan ölç¼mlerde periferinden yapılan ölç¼mlere g¼re daha yüksek değerler elde edilir ve fototerapi cihazından cihazına da fark eder (10). Bu y¼zden ölç¼m bebeğin y¼zey alanının birden fazla noktasından yapılır (100). Lambalar kullanıldıķça irradyansları d¼řer. Bu y¼zden üretici tarafından belirtilen maksimum lamba öm¼rlерinin üzerinde kullanılmamalıdır.

C3b.3) Işık spektrumunun irradyansı

En etkin ışık mavi-yeşil ışık olup dalga boyu 460-490 nm arasındadır. Daha geniş spektruma sahip ışık kaynakları da etkili olmakla beraber bu dalga boyu kadar etkili değildir. Özel mavi florasan lambaları en etkin lambalardır, ancak beyaz florasan lambalarının maviye boyanması veya mavi bir plastikle kaplanması aynı etkiyi yapmaz ve bu şekilde hazırlanan lambalar kullanılmamalıdır. Yüksek güçlü galyum nitrit içeren, emisyonu 460-490 nm arasındaki LED ("light emitted diodes") lambaları da etkin, yarı öm¼rleri daha uzun (20 000 saat) ve infrared emisyonları daha d¼řüktür.

C3c) Yoğun fototerapi nedir?

Yoğun FT vermek için bebeğin fototerapiye maruz kalacak olan vücut yüzeyi artırılır veya yüksek yoğunluklu lambalar içeren cihazlar kullanılır. Konvansiyonel FT'de 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ gücünde cihazlar kullanılırken (101), AAP yoğun FT için en az 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ gücünde cihazların kullanılmasını önerir. Gücü 65 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ üzerindeki cihazların yan etkileri olabilir (100). Bu değerlerin üzerine çıkmak yerine fototerapiye maruz kalan vücut yüzeyi artırılır. Altan üstten olmak üzere iki ayrı fototerapi cihazı kullanarak veya tünel FT cihazları kullanılarak yoğun FT verilir.

Prematüre bebeklere FT uygulanırken daha dikkatli olmak gerekir. Cilt yapılarından dolayı yan etkiler daha fazla görülebilir. Bu bebeklerde hedef FT gücü 15-40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'dir. Daha güçlü cihazların kullanımlarından kaçınılır (97). Prematüre bebeklerde 26-28 hafta arasında 25-30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, 26 hafta altında ise 15-25 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ irradiyans önerilmektedir. Özellikle 1000 gr altındaki bebeklerde daha yüksek değerlerin mortaliteyi arttırdığına dair veriler vardır (97).

C3d) Fototerapi nasıl etkin kullanılır?

Fototerapiyi etkin kullanmak için bilirubin düzeyine göre bebekler değerlendirilir. Bilirubin düzeyi kan değişimi sınırının 3 mg/dL altına kadar olan vakalarda yoğun FT, bilirubin düzeyi daha düşük olanlarda ise tek yönlü FT kullanılır. Eskiden etkinliğin artırılması için 2-3 saatte bir bebeğin yönünün değiştirilmesi önerilirken son çalışmalarda etkisi tartışılmaktadır (106-107). Ancak AAP ışığa maruz kalan alanın artırılması için 2-3 saat arayla bebeğin postürünün değiştirilmesini halen önermektedir (100). Son Cochrane derlemesi FT sırasında, vücut pozisyonunun araklıkları değiştirilmesinin bilirubin düzeyinde düşüşe belirgin etkisinin olmadığı gibi yan etkisinin de gözlenmediğini belirtmiştir (108). Bu nedenle uygulamanın sürdürülmesi uygundur.

Bebek kuvözde FT alıyorsa, yansıma ve etkinlik kaybını en aza indirmek için fototerapi ışınları kuvöz yüzeyine dik gelecek şekilde ayarlanır (10, 105). Işığın bebeğin vücut yüzeyine geliş açısı da önemlidir. İrradiyans ışık vücut yüzeyine 45° açıyla geldiğinde, dik gelişine göre %40 azalır. TSB seviyesi kan değişimi sınırında ise bebeğin içinde bulunduğu yatağı alüminyum folyo veya beyaz materyal gibi ışığı yansıtan material ile kaplamak da FT etkinliğini artırabilir (109).

Fototerapi sırasında bebeğin vücuduna herhangi bir krem, yağ vs. sürülmemelidir. Bebeğin bezi mümkün olduğunca küçük tutulmalı ve ışığa maruz kalan vücut yüzey alanı artırılmalıdır.

FT etkinliğini ışık kaynağının özelliği (en etkin mavi florasan veya LED ışıklar), ışık kaynağı ile bebek arasındaki mesafe ve ışığa maruz kalan yüzey alanı belirler.

C3d.1) Işık kaynağı

Fototerapi cihazları ışık kaynaklarına göre [florasan lamba (gün ışığı, mavi, özel mavi, turkuaz, yeşil), U veya spiral şekilli lamba, metal halojen lamba (spot ve kuvöz) ve LED lamba] sınıflandırılırlar (100). Evde FT veya hastanede anne yanında FT vermek için "biliblanket", fiberoptik cihazlar kullanılabilir, ancak term bebeklerin akut tedavilerinde kullanımları önerilmemektedir (47).

C3d.2) Işığın mesafesi

Cihaz bebeğe ne kadar yaklaştırılırsa etkinlik o kadar artar (10). Işığın irradiyansı ışık kaynağı ve bebek arasındaki mesafenin karesiyle ters orantılıdır (44). Ancak halojen ve tungsten lambalar kullanıldığında lambalar yanığa neden olabileceği için bebeğe çok yaklaştırılmamalıdır (100). Bebek ve bu cihazlar arasında 35-40 cm mesafe bırakılır (44). Mesafeyi azaltmak ışığa maruz kalan yüzey alanını daraltabilir (100). Florasan lambalar bebeğe mümkün olduğu kadar yaklaştırılır. Mavi florasan ışıklar bebeğe 10-15 cm yaklaştırıldığında 35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'ye ulaşan irradiyans sağlayabilir. Bebeğe mümkünse hem aradaki mesafeyi azaltmak hem de kuvöz duvarının irradiyans üzerinde yapabileceği azaltıcı etkiyi dışlamak için kuvöz yerine beşikte tedavi verilebilir.

C3d.3) Yüzeyin genişliği

Fototerapi sırasında bebeğin ışığa maruz kalan yüzey alanını mümkün olduğu kadar geniş tutulur. Vücut yüzeyinin %100'ünün ışıkla temas etmesi mümkün değildir. Özellikle preterm bebeklerde başın vücuda göre orantısız büyük olması FT'ye maruz kalacak alanı kısıtlar. Tek yönlü FT kullanılırken bebeğin ışığa maruz kalan vücut yüzeyi %35 iken, çevresel maruziyet (farklı yönlerden vücut yüzeyinin ışık alması) bu oranı %80'lere ulaştırır (100).

C3e) Fototerapi bilirubini ne kadar düşürür?

Bilirubin düzeylerinde düşüş kullanılan lambanın spektrumuna, irradiyansına, gücüne, sarılığın etiyolojisine ve FT başlandığındaki TSB düzeyine bağlıdır (10). Bilirubin düzeyinde saatte 0,5 mg/dL'nin üzerinde düşüş elde edildiğinde FT etkin kabul edilir (bkz. C3b).

Gebelik yaşı 35 hafta ve üzerinde ve yoğun FT verilen bebeklerde tedavi başladıktan sonraki ilk 24 saatte bilirubin düzeylerinde %30-40'lık düşüş beklenir. En belirgin düşüş tedavinin ilk 4-6 saatinde olur (10). Standart FT kullanıldığında ise 24 saatlik düşüş %6-20 arasında değişir (110, 111).

C3f) Fototerapi aralıklı mı, sürekli mi verilmeli?

Bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yakınsa FT sürekli uygulanır. Aralıklı uygulamanın bilimsel bir açıklaması yoktur. Bilirubin düzeyinde düşme gözlemlendikten sonra

anne bebek bağlanmasını sağlamak ve beslenmeye izin vermek için fototerapiye yarım saat ara verilip bebek emmesi için anneye verilir. Bu sırada göz maskesi çıkarılır (10).

C3g) Fototerapi ne zaman sonlandırılmalı?

Total serum bilirubini term ve risk faktörü olmayan bebekte 13-14 mg/dL'nin altına düştüğünde veya fototerapi başlama sınırının 2-3 mg/dl altına düştüğünde FT kesilir (10).

C3h) "Rebound" bilirubin bakılmalı mı?

"Rebound" bilirubin FT kesildikten sonra total serum bilirubin düzeyinde gözlenen artmadır. Genelde tekrar FT başlanmasını gerektirmez. Bebeklerin sadece %5'inde FT kesildikten sonraki 72 saat içinde tekrar FT başlamak gerekir (45). Bu durum için risk faktörleri; gebelik yaşının 38 haftanın altında olması, anne sütü ile beslenme, direkt Coombs testinin pozitif olması ve yaşamın ilk 72 saatinde FT gerekmesidir (45). Bu bebeklerde FT kesildikten sonra "rebound" bakılır. Ancak "rebound" bilirubin takibi için bebeği hastanede tutmaya gerek yoktur, taburcu edilip ayaktan takip yapılır.

C3i) Profilaktik fototerapi uygulanmalı mı?

Profilaktik FT, eşik düzeyin altındaki bilirubin düzeylerinde FT uygulanmasıdır. Sıklıkla doğum sonrası izlem sırasında tekrar hastaneye yatışı engellemek için kullanılır. Tekrar yatış riskini azaltmasına rağmen, gereksiz fototerapi maruziyetine, anne bebek bağlanmasının olumsuz etkilenmesine ve doğum sonrası yatışın uzamasına yol açabilir ve muhtemel yan etkileri nedeniyle de kullanılması önerilmez (112). Profilaktik fototerapi yerine yakın takip önerilir.

Preterm veya düşük doğum tartılı bebeklerde de profilaktik FT serum bilirubin düzeyinin düşmesini sağlayarak kan değişimi sıklığını ve nörogelişimsel bozukluk riskini azaltabilir, ancak bu bebeklerde de yan etkileri, etkinliği ve uzun vadeli prognozu bilinmediği için kullanımı önerilemez (113).

C3j) Fototerapi komplikasyonlar

C3j.1) Kısa dönem etkileri

Fototerapi alan yenidoğan bebeğin bakımında deneyimli kişiler yer almalıdır. Bu bebeklerde insensibl sıvı kaybı artar ve gaita kıvamında yumuşama görülür. Ciltte döküntüler olur ve tedavi kesildikten sonra düzelir. Yeterli hidrasyon, beslenme ve ısı kontrolü önemlidir. Nötral çevre ısı sağlanır. FT'nin serum bilirubin düzeylerinde düşüşü sağladığı ana mekanizma idrarla lumirubin atılımı olduğu için yeterli idrar çıkışı, dolayısıyla yeterli hidrasyonu sağlamak önemlidir. Ancak bu amaçla intravenöz sıvı verilmesi önerilmez, bebeğin günlük vücut ağırlığı ve ıslak bezleri

izlenir. Ayrıca bu bebeklerde anne bebek bağlanması etkilenebilir (114).

Klinik iyileşme veya sarılığın ilerlemesi, uyku paterni, beslenme veya ağlama paterninde değişiklikler gibi erken bilirubin ensefalopatisi bulguları değerlendirilmelidir (10). FT hemolizi artırmaz.

Mavi ışıklar %0,3 oranında UV radyasyon içerir (115). LED lambaları ısı üretmez. LED lambalı cihazlar kullanıldığında sıvı ve ısı kontrolü daha güvenli olur. Ayrıca bu lambalar çok daha düşük oranda UV ışık içerirler.

Fototerapi Cry1 gen ekspresyonunu artırıp, plazma melatonin düzeylerini düşürerek gece gündüz sirkadiyan ritmini bozabilir, sık ağlama ve jitterinese yol açabilir (116).

Retina hasarını engellemek için gözler kapatılır. Retina hasarı gözleri kapatılmamış yenidoğan maymunlarda tespit edilmiştir. Ancak gözler her zaman kapalı tutulduğu için yenidoğan bebeklerde benzer bir veri yoktur (100). Göz bantlarının uzun süreli kullanımına bağlı olarak gözlerde pürülan konjunktivit bildirilmiştir (117).

Üreme organlarının uzun süre FT'ye maruz kalması endişe nedeni olmuş ancak kanıtlanmamıştır (118-120). Hijyen açısından bezin iyice küçültülerek kullanılması önerilir.

Konjenital porfirisi olan veya fotosensitizan ilaçlar kullanan bebeklerde FT kullanımı kontraendikedir (10). Uzun süreli FT kullanımı oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu ve riboflavin eksikliğini artırır (121,122). DNA hasarı ve sitokin düzeylerinde azalma bildirilmiştir (123).

Preterm bebeklerde idrarda kalsiyum atılımının artmasına bağlı hipokalsemi görülebilir (126). Ayrıca fototerapi ışığı pineal bezden melatonin salınımını inhibe ederek kalsiyum homeostazını etkileyebilir (127). Hipokalsemi klinik olarak çok nadiren bulgu verir ve FT kesildikten sonra 24 saat içinde kendiliğinden düzelir (123, 128).

Özellikle doğum tartısı 1500 gramın altındaki preterm bebeklerde yüksek güçte FT cihazları kullanıldığında PDA insidansı artabilir (85), bu bölgenin kapatılması tartışmalıdır (123). Mezenterik kan akımında değişikliklere yol açabilir (129), gebelik yaşı 28 haftanın altında doğan preterm bebeklerde mortalite riskini artırabileceği bildirilmiştir (130).

Bronz bebek sendromu: Cilt ve idrar renginde koyu gri-kahverengi renk değişikliği ile seyreden bir durumdur. Fotoizomerlerine bağlı bronz renkli pigmentlerin birikmesi sonucu, genelde FT uygulanan kolestatik sarılığı (direkt bilirubin > 2 mg/dL) olan bebeklerde görülür (124). Zararsızdır ve FT kesildikten sonra normale döner. Hem direkt hem de indirekt hiperbilirubinemisi olan hastalarda FT kontrendike değildir. Ancak direkt bilirubin total bilirubin %50'sinden fazlasını oluşturuyorsa uzman görüşü

alınmalıdır (97). Direkt bilirubin albumine bağlanmak için indirekt bilirubin ile yarışacağından serbest bilirubin artışına ve nörotoksisite gelişimine katkıda bulunabilir (125). Tedavi gerektiren bronz bebeklerde FT'nin kesilmesi kesinlikle önerilmez.

C3j.2) Uzun dönem yan etkileri

Fototerapinin uygun kullanıldığında uzun dönem sorunlara yol açtığı kesin kanıtlanmamıştır.

Nöbet: FT'nin erkeklerde daha fazla olmak üzere yenidoğan ve çocukluk çağı nöbetleri açısından düşük risk oluşturduğu bildirilmiştir (131, 132). Ancak, bu risk artışının yüksek bilirubin düzeylerine mi, yoksa FT'ye mi bağlı olduğu açık değildir.

Alerji: FT'nin immün sistem ve Th2/Th1 dengesini etkileyerek astım, allerjik rinit ve konjunktivit riskini artırdığına dair veriler öne sürülmüştür (115). Hiperbilirubineminin çocukluk çağı astımına yol açabileceği, ancak FT'nin bu riski etkilemediği bildirilmiştir (133).

Çocukluk çağı kanserleri: Fototerapi ve çocukluk çağı kanserleri arasında direkt bir ilişki varlığını kanıtlamak kolay değildir. Kullanılan ışık kaynağının değişkenliği (bazıları UV ışığını filtrelemiyor), ayrıca güneş ışığına maruz kalma gibi faktörlerin eliminasyonunun zorluğu direkt bağın kurulmasını zorlaştırır. Retrospektif bir kohort çalışmasında lösemi ve karaciğer kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Ancak bilirubin düzeyleri, kromozom bozuklukları, konjenital anomaliler açısından düzeltmeler yapıldığında bu risk artışları istatistiksel olarak anlamını yitirmiştir (134). İlk yaş içinde FT ve kanser arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada ise FT alan bebeklerde ilk bir yıl içinde kanser riskinde artış 9,4/100 000 olarak hesaplanmıştır ve FT'nin bebeklik döneminde kanser riskini hafifçe yükseltebileceği bildirilmiştir (135).

Cilt lezyonları: Melanositik nevus sayısını artırdığı, atipik nevus oluşumuna yol açtığı bildirilmekle birlikte, melanoma veya diğer cilt kanserlerinde artışa yol açtığı gösterilememiştir. Ancak yapılan çalışmaların izlem süresi 30 yılı geçmemiştir ve cilt kanseri 30 yaş altında nadiren görülür (115).

Diyabet: Çocukluk çağı diyabet riskini arttırdığı ileri sürülmüş olsa da (136), daha sonraki yayınlarda bu risk artışı gösterilememiştir (137, 138).

Tüm bu yan etkileri nedeniyle profilaktik FT kullanımı önerilmemektedir.

1. FT'nin amacı indirekt bilirubin düzeyinin nörotoksik düzeylere ulaşmasını engellemektir.
2. TSB risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında FT başlanır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.
3. FT etkinliğini ışığın dalga boyu ve yoğunluğu/gücü, ışığa maruz kalan vücut yüzeyi ve bilirubin düzeyinde düşüş hızı belirler.
4. TSB ne kadar yüksekse o kadar hızlı düşüş beklenir.
5. FT'nin en yüksek etkin dozu bilinmemektedir.
6. FT'ye verilen yanıtı ölçmek için bilirubin düzeylerinin tekrarlayan ölçümleri kullanılır.
7. Cihazların etkin çalıştığını kontrol etmek için periyodik irradyans ölçümü yapılması gerekir.
8. Yoğun FT en az 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ gücünde cihazların kullanılması ve fototerapiye maruz kalan vücut yüzeyinin artırılmasıdır.
9. Bilirubin düzeyi kan değişimi sınırının 3 mg/dL altına kadar olan vakalarda yoğun FT, bilirubin düzeyi daha düşük olanlarda ise tek yönlü FT kullanılır.
10. Cihaz bebeğe ne kadar yaklaştırılırsa etkinlik o kadar artar.
11. Halojen ve tungsten lambalar kullanıldığında lambalar yanığa neden olabileceği için bebeğe çok yaklaştırılmamalıdır.
12. Bilirubin düzeylerinde düşüş kullanılan lambanın spektrumuna, irradyansına, gücüne, sarılığın etiyojisine ve FT başlandığındaki TSB düzeyine bağlıdır.
13. Bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yakınsa FT sürekli uygulanır. Daha düşük düzeylerde beslenme sırasında fototerapiye ara verilip bebeğin annesini emmesine izin verilir.
14. TSB fototerapi başlama sınırının 2-3 mg/dL altına düştüğünde FT kesilir.
15. FT esnasında nötral çevre ısı sağlanır ve hidrasyon için bebeğin günlük vücut ağırlığı ve ıslak bezleri takip edilir.
16. Profilaktik FT kullanımı önerilmez.
17. Uygun kullanıldığı takdirde FT'nin uzun dönem sorunlara yol açması konusunda kesin veriler yoktur.

C4. KAN DEĞİŞİMİ

C4a) Amaç ve endikasyonlar

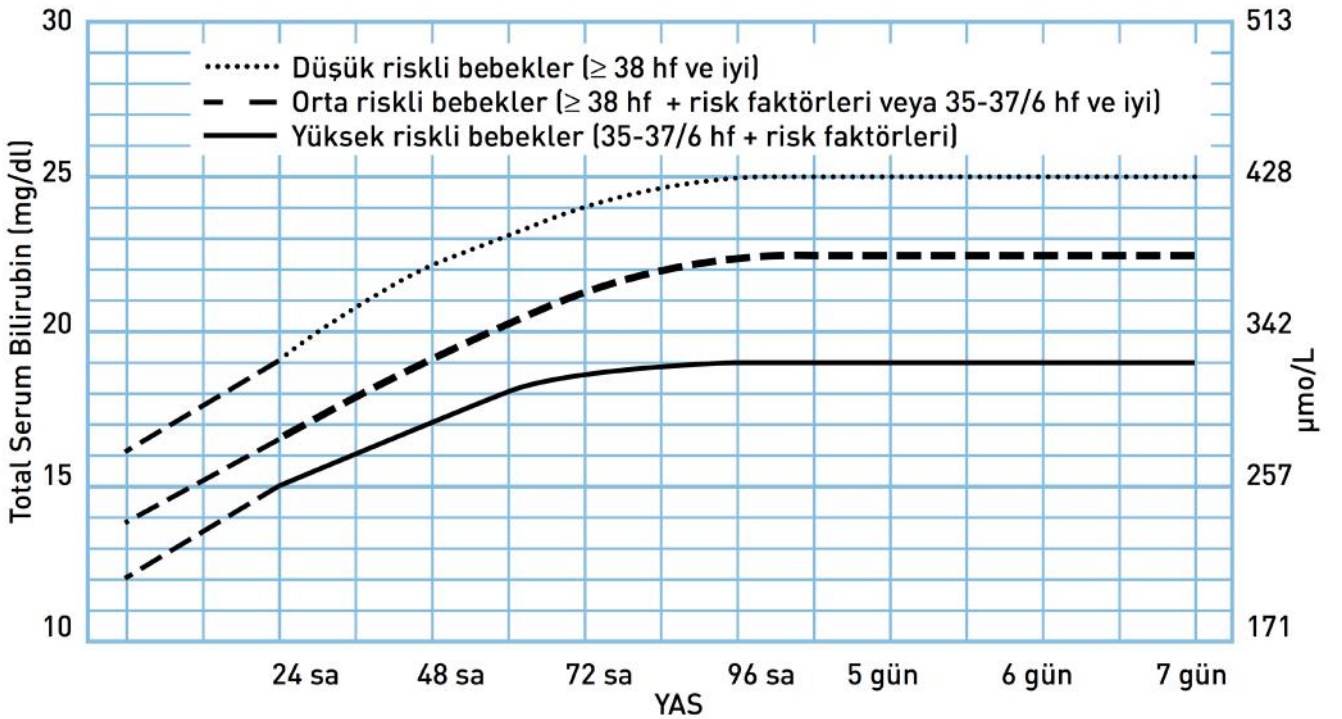
Kan değişimi erken ve etkin fototerapi kullanımı sayesinde uygulanması gün geçtikçe azalan bir yöntemdir. Amaç kernikterus gelişimini engellemektir. Bebekte bilirubin ensefalopatisi bulguları varsa veya serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda İVİG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine (Şekil 5 ve 7, Tablo 5 ve 6) ulaştığında kan değişimi uygulanır (10).

Evden gelen bebeklerde, bilirubin değeri kan değişimi için belirlenen düzeylerin üzerinde ise kan değişimi için hazırlanırken, yoğun fototerapi başlanır, 2-3 saatte bir bilirubin düzeyi ölçülür ve yoğun fototerapiye rağmen, 6 saat boyunca bu düzeylerin üzerinde olmaya devam ederse kan değişimi yapılır. Doğum sonrası hastanede yatmakta olan ve yoğun fototerapiye rağmen bilirubin değeri kan değişimi için önerilen bu düzeylere çıkan bebeklerde kan değişimi önerilir.

C4b) Serum albumin düzeyi ve B/A oranı

Lipofilik özelliği nedeniyle konjüge olmamış serbest bilirubin (albumine bağlı olmayan veya gevşek olarak bağlı olan bilirubin) kan-beyin bariyerini geçebilir. Albumin düzeyleri düşük olduğunda serbest bilirubin düzeyi artacağından daha düşük bilirubin düzeylerinde kernikterus gelişme riski vardır.

Serum albumin düzeyi 3 gr/dL'nin altında ise bebek riskli kabul edilir ve tedavi sınırı ona göre belirlenir. B/A oranı tek başına kan değişimi kararı vermek için kullanılmaz ancak, kan değişimi kararı verilen bebeklerde TSB düzeyleri ile birlikte, tedavi kararını desteklemek için kullanılır (Tablo 6, 8 ve 9) (10, 98, 139). Rutin albumin infüzyonu önerilmez (53). Zamanında doğan bebeklerde B/A oranı tablodaki değerlerin üzerinde olduğunda tüm albumin bağlanma noktaları dolu demektir. Bu değerlerin üzerindeki her yükselme serbest bilirubin düzeyini yükselterek kernikterus riskini artıracaktır (140).



Şekil 7. Gebelik yaşı ≥ 35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişimi sınırları (10). Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 gr/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır.

Tablo 8. Bebeğin bulunduğu risk kategorisine göre kan değişimi planlanması gereken bilirubin/albumin oranları (10)

Risk kategorisi	Kan değişimi planlanması gereken B/A oranı
Gebelik yaşı >38 hafta ve iyi	8
Gebelik yaşı 35 0/7–36 6/7 hafta ve iyi Gebelik yaşı >38 hafta ve riskli bebek	7,2
Gebelik yaşı 35 0/7–36 6/7 hafta ve riskli bebek	6,8

Tablo 9. Preterm bebeklerde kan değişimi kararına destek kriteri olarak kullanılması önerilen bilirubin/albumin (mg/g) oranları (139).

Doğum ağırlığı (g)	B/A oranı (mg/g)
<1250	4 – 5,2
1250-1499	5,2 – 6
1500-1999	6 – 6,8
2000-2499	6,8 – 7
≥ 2500	≥ 7

C4c) Kan değişimi hazırlığı, malzemeler

Kan değişimi sınırında bilirubin düzeyi ile yatan tüm yenidoğanların ebeveynlerine bebeğin yatışında kan değişimi gereksinimi olasılığı hakkında bilgi verilmelidir. Bebek hemen yoğun fototerapiye alınır ve kan değişimi için gerekli kan ürünleri hazırlatılır (bkz. C4d). Kan değişimi bu konuda deneyimli kişilerce yapılmalıdır.

Malzemeler: Kan değişimi seti olan merkezlerde, direkt bu steril setler kullanılır. Bunların içinde 5 - 8F göbek kateterleri, "Luer - Lock" 10-20 mL enjektörler, 2 adet serum seti, bebekten alınan kanın atılacağı torba veya boş şişe, 2 adet üçlü musluk, ölçüm için cetvel, umbilikal kordon şeridi, kan değişimi öncesi ve sonrası kan örneklerinin alınması için 5 mL enjektörler bulunur.

C4d) Seçilecek kan ürünleri ve özellikleri

C4d.1) Kan grupları

Genellikle kan bankası tarafından eritrosit ile plazma, hematokrit düzeyini %50-60'a indirecek şekilde karıştırılır. Rh

uyuşmazlıklarında düşük anti-A ve anti-B titrelili O negatif eritrosit süspansiyonu ve AB plazma, ABO uyuşmazlıklarında ise anne ve bebeğin Rh grubuna uyumlu O eritrosit süspansiyonu ve sıklıkla AB plazma kullanılır. Bebeğin kan grubuna göre A veya B grubu plazma da kullanılabilir (141,142,142a). ABO uyuşmazlıkları haricinde plazma yerine serum fizyolojik veya albumin eklenebilir. Uyuşmazlık yoksa kan değişimi çocuğun kan grubu ile aynı gruptan kanla yapılmalıdır. Subgrup uyuşmazlığı olan vakalarda uyuşmazlığa neden olan antijen yönünden negatif kan kullanılır.

Kan değişimi için tam kan kullanılacaksa taze tam kan olmalıdır (<24 saatlik). Verici kan ile eşleştirme ("cross-match"), bebeğe kan değişimi acil olarak doğum odasında yapılacaksa ve intrauterin transfüzyon yapılmışsa anne kanı ile, diğer tüm durumlarda bebeğin kanı ile yapılır (10). Mümkün olan en taze eritrosit süspansiyonu kullanılır (<5 gün) (142, 142a).

Bebeğin ve annenin kan gruplarına göre, değişim için uygun kan Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Kan değişimi sırasında kullanılacak ABO eritrosit süspansiyonu ve plazma grupları

Bebek kan grubu	Anne kan grubu	İlk seçilecek eritrosit süspansiyonu/tam kan	İkinci seçilecek eritrosit süspansiyonu	Plazma
A	O	O		A, AB
A	A	A	O	A, AB
A	B	O		A, AB
A	AB	A /tam kan	O	A, AB
B	O	O		B, AB
B	A	O		B, AB
B	B	B	O	B, AB
B	AB	B/tam kan	O	B, AB
O	O	O/tam kan		O, A, B, AB
O	A	O/tam kan		O, A, B, AB
O	B	O/tam kan		O, A, B, AB
AB	A	A	O	AB
AB	B	B	O	AB
AB	AB	AB/tam kan	A, B, O	AB
A, B, O, AB	?	O		AB

C4d.2) Işınlama ve filtreleme

Kan değişimi için kullanılacak kan ışınlanıp filtrelenir (10, 141).

C4d.3) Isıtma

Kan değişiminde kullanılacak kan, kan ısıtıcısında veya oda ısısında ısıtılır (10, 141).

C4d.4) Miktarın hesaplanması

Hiperbilirubinemi tedavisinde çift hacimli kan değişimi yapılır (10, 141).

Term bebekte tahmini kan volumü 85 mL/kg, pretermde 100 mL/kg'dır. Bu nedenle řu şekilde hesaplanır:

- Term bebekte: 2x 85 mL x tartı (kg)
- Preterm bebekte: 2x 100 mL x tartı (kg)

Çift hacim ile bebek kanının %86'sı değiştirilir.

C4e) Umbilikal ven kateterizasyonu (143)

1. Yan delikleri olan umbilikal kateterler tercih edilir. Doğum ağırlığı 750 gramın altında 3.5 F, 750-1250 g arasında 3.5-5 F, 1250-3500 g arasında 5-6 F, 3500 gramın üzerinde 8 F kateter kullanılır. İşlem asepsi kurallarına uygun olarak yapılır.
2. Kateter takılmadan önce bebeğin göbek-omuz mesafesi ölçülür ve Tablo 11'den kateterin ilerletileceği uzunluk belirlenir veya aşağıdaki bebeğin ağırlığına göre olan formül kullanılarak hesaplanır.

$$\text{Kateterin ilerletileceği uzunluk (cm)} = \frac{3 \times \text{ağırlık (kg)} + 9}{2} + 1$$

3. Göbek kordonu gevşek olarak şerit ile bağlanır ve cilt üzerinden yaklaşık 1-2 cm kalacak şekilde bistüri ile kesilir.
4. Kateterin ucu veya iris forsepsi ile venin ağzı bir miktar dilate edilir ve kateter sokulup hesaplanan uzunlukta ilerletilir.
5. Daha sonra 5 mL'lik enjektör ile kateterden kan gelip gelmediği kontrol edilir. Kan gelmiyorsa ya pıhtı vardır ya da kateter portal sisteme veya umbilikal venin intrahepatik dallarından birine girmiştir. Pıhtı olup olmadığı enjektörle negatif basınç uygulanarak kontrol edilip çıkartılmaya çalışılır. Gerekiyorsa kateter çıkartılır ve yeni kateter takılır.
6. İşlem sonrası direkt grafi ile radyolojik kontrol yapılır. Anatomik olarak kateterin ucu vena kava inferiorun sağ atrium girişine denk gelmelidir. Kateter kalp gölgesi içerisinde olmamalı ancak diyafragmanın hemen üzerinde olmalıdır (T9-T10). Kateter karaciğere doğru dönmüşse bir miktar geri çekilir.
7. Omfalit, omfalosel gibi kordon malformasyonları ve patent urakus, peritonit, nekrotizan enterokolit gibi göbek kateterinin takılmasının kontrendike olduğu durumlar veya kateter takmanın zor olabileceği bebeğin yaşının 1-2 haftayı geçmesi gibi durumlarda umbilikal vene girilemiyorsa "cut-down" açılır veya periferik büyük bir venden kan değişimi yapılır (141).

Tablo 11. Omuz göbek mesafesine göre kateterin ilerletilmesi gereken uzunluk (cm)

Omuz göbek uzaklığı (cm)	Alt düzey arter kateterizasyonu	Üst düzey arter kateterizasyonu	Ven kateterizasyonu
9	5,0	9,0	5,7
10	5,5	10,5	6,5
11	6,3	11,5	7,5
12	7,0	13,0	8,0
13	7,8	14,0	8,5
14	8,5	15,0	9,5
15	9,3	16,5	10,0
16	10,0	17,5	10,5
17	11,0	19,0	11,5
18	12,0	20,0	12,5

C4f) Kan değişimi için alınacak önlemler

Kan değişimi öncesi bebek stabilize edilir. Monitörizasyon ve gerektiğinde destek olacak personel belirlenir. Bebeğin işlem sırasında genel durumu kötüleşirse, işlem durdurulur veya klinik stabil hale gelene kadar yavaşlatılır. Bebekten kan alınması zorlaşırsa aşırı negatif basınç uygulanmaz, gerekirse kateter yeri kontrol edilir, enjektör veya üçlü musluklar değiştirilir. İşleme ara verilmesi gerekirse kateterlerin içi heparinize serum fizyolojik ile yıkılarak beklenir (143).

C4g) Bebeğin hazırlanması

Isı kaybının engellenmesi için bebek açık yatağa alınır. Prematüre bebeklere ısı regülasyonu daha kolay olacağı steril ortamın sağlanması koşuluyla kuvöz içinde işlem yapılabilir. Bebek aç bırakılmaz, gerekirse uygulama öncesi mide nazogastrik sonda ile boşaltılır. Canlandırma malzemeleri hazırlanır. Bebek işlem boyunca monitörize edilir ve kan değişimi öncesi, işlem sırasında ve sonrasında yoğun FT'ye devam edilir. İşlem öncesi aileden mutlaka onam alınır. Bebeğin kolları ve bacakları, işlemi aksatmayacak şekilde sabitlenir. Sedasyon veya ağrı kesiciye gerek olmaz. Sakinleştirmek için emzik verilebilir. Bebek monitörize edilir ve ilk değerler (vücut ısısı, solunum ve kalp hızı, satürasyon) kaydedilir. Bankadan gelen kanın kan grubu, bebek ile uygunluğu ("cross-match"), kanın üretim ve son kullanım tarihi, alıcı ve verici bilgileri kontrol edilir.

C4h) İşlem

Ameliyathane koşullarındaki gibi yıkanılır ve steril giyilir. Maske ve bone takılır. İki farklı teknik uygulanabilir. Birincisi umbilikal ven kateteri aracılığıyla önce bir miktar kan (en fazla 5 mL/kg) alınır ve bu kan kurulan sistem ara-

cılığıyla boş şişe veya torbaya boşaltılır, ardından kan bankasından sağlanan kan ürününden aynı miktar kan alınır ve bebeğe verilir. İkinci bir yöntem hem artere hem de vene kateter yerleştirip, aynı anda arterden bebeğin kanının alınması ve venden kan ürününün bebeğe verilmesi şeklinde uygulanır (141). İzovolumetrik kan değişimi olarak adlandırılan bu teknik hasta veya genel durumu stabil olmayan bebeklerde kan basıncı ve serebral hemodinamide daha az dalgalanmaya yol açarak daha iyi tolere edilebilir. Pratikte genellikle tek kateter yerleştirilmesi yeterli olduğu için ilk yöntem kullanılır. Göbek kateteri ucuna iki adet üçlü musluk yerleştirilir. İlk üçlü musluğun bir çıkışı bebekten gelen katetere, diğeri atık kanın boşaltılması için kullanılan sete ve üçüncüsü ikinci musluğa bağlanır, ikinci üçlü musluk enjektör ve kan ürününe bağlanır. Aşağıdaki sırada işlemler yapılır.

1. Bebekten kan alınırken üçlü musluklar bebekten enjektöre kanın ulaşacağı şekilde ayarlanır. Bu işlem en az bir dakikada tamamlanır.
2. Ardından alınan kan atık torbasına yönlendirilecek şekilde üçlü musluk ayarlanır.
3. Kan bankası ürününden enjektöre ürün çekilecek şekilde üçlü musluk ayarı değiştirilir, ürün çekilir.
4. Çekilen ürünün bebeğe verilmesini sağlayacak şekilde üçlü musluk tekrar ayarlanır ve kan ürünü bebeğe verilir. Bu işlem en az bir dakikada tamamlanır.

Dört basamaktan oluşan bu döngü yaklaşık 2-4 dakika sürer. Kan değişimi sırasında işlemi yapan kişi dışında kayıt tutacak bir kişi daha bulunmalıdır. İşlem sırasında, alınan kan miktarı, verilen kan miktarı, ateş, nabız, solunum, satürasyon ve kanın alınma ve verilme zamanları ve eğer uygulandıysa uygulanan ilaçlar not edilir. Bu basamaklar

verilmesi planlanan kan miktarı bitene kadar tekrarlanır. Sistem içine hava girmemesine özen gösterilir. Kan torbası 10-15 dakikada bir eritrositlerin çökmesini önlemek için karıştırılır. Rutin olarak kalsiyum verilmez, hipokalsemi varsa ve kalsiyum uygulanacaksa, kateter öncesinde ve sonrasında serum fizyolojik ile yıkanır.

Geçmiş yıllarda her kan değişiminde umbilikal ven kateterinden santral venöz basınç (CVP) ölçümü yapılırken artık günümüzde yakın kan basıncı, kalp hızı, apne ve oksijenizasyon izlemi yapıldığı için önerilmemektedir (141). Olası bir kan değişimi tekrarı riskine karşı kateter güvenli bilirubin düzeyleri elde edilene kadar yerinde bırakılır.

C4i) Kan değişimi hızı, miktarı

Kan değişim süresi 1-2 saattir. Bir seferde alınıp verilecek kan miktarı en fazla 5 mL/kg'dır. Kan basıncında ve dolayısıyla intrakraniyal basınçta dalgalanmaların engellenmesi için kan değişim hızı dakikada 2 mL/kg'ın üzerine çıkmaz.

C4j) Kan değişimi öncesi ve sonrası laboratuvar testleri

Değişim öncesi: İlk alınan kandan tam kan sayımı, periferik yayma, Coombs testi, total ve direkt bilirubin, kalsiyum, kan şekeri bakılır. G6PD enzim düzeyi, rutin yenidoğan tarama testleri için kan alınır.

Eğer gerekiyorsa idrar-kan aminoasitleri ve nedeni belli olmayan sarılıklarda enfeksiyon yönünden endişe varsa, kan kültürü alınmalıdır.

Değişim sonrası: Total bilirubin alınır. İkinci bir kan değişimi ihtimaline karşı tekrar kan istemi yapılır (Kan merkezinde kan ayırılır). 2-4 saat sonra bilirubin, Hct/Hb, trombosit sayısı, kalsiyum, kan şekeri bakılır. Kalsiyum ve kan şekeri değerlerinde sorun varsa izlenmelidir takibi yapılır. Bazı hasta bebeklerde kan değişimi sonrasında trombosit transfüzyonu ihtiyacı olabilir.

C4k) Kan değişimi sonrası ilaçlar

Kan değişimi ilaçların vücuttan atılmasına yol açacağı için dozun tekrarlanması veya ilaç düzeylerinin izlemi gerekir. Kan değişimi sonrasında enfeksiyon şüphesi yoksa antibiyotik tedavisine gerek yoktur (141).

C4l) Kan değişimi sonrası izlem

Kan değişimi sonrasında vital bulguların yakın izlemine 4-6 saat daha devam edilir. Bebek 3 saat beslenmez ve beslenme başladığında bebek, batında distansiyon, kusma ve nekrotizan enterokolit açısından yakın takip edilir (141). Trombositopeni, hipokalsemi, hipoglisemi açısından izlenir ve gerekirse tedavi edilir.

C4m) Kan değişimi komplikasyonları (143)

1. Ölüm: sağlıklı bebeklerde işleme bağlı %1'den az iken hasta bebeklerde bu oran daha yüksektir
2. Apne, bradikardi, aritmi
3. Hipotansiyon, hipertansiyon
4. Hipokalsemi, hipo/hiperglisemi, hiperkalemi
5. Trombositopeni (değişim sonrası değişim öncesi değerlerin yaklaşık %50'sine düşebilir), nötropeni, koagülopati, disemine intravasküler koagülasyon
6. Metabolik asidoz
7. Vasküler spazm, tromboz, emboli, portal ven trombozu
8. Beslenme intoleransı, iskemik hasar, nekrotizan enterokolit
9. Omfalit, sepsis
10. Graft versus host hastalığı

1. Serum bilirubin düzeyi yoğun fototerapi ve gerekli durumlarda IVIG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesisi açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine ulaştığında kan değişimi uygulanır.
2. Kan değişimi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz.
3. B/A oranı kan değişimi kararı verilen bebeklerde TSB düzeyleri ile birlikte, tedavi kararını desteklemek için kullanılır. Rutin albumin infüzyonu önerilmez.
4. Kan değişimi öncesi ve sonrasında yoğun FT'ye devam edilir.
5. Kan değişiminde kullanılacak kan, kan bankası tarafından uygun eritrosit süspansiyonu ve plazmanın eritrositin hematokrit düzeyini %50-60'a indirecek şekilde karıştırılması ile hazırlanır.
6. Kan değişimi için tam kan kullanılacaksa taze tam kan olmalıdır (<24 saatlik).
7. Kan değişimi için kullanılacak kan ışınlanıp filtrelendir.
8. Hiperbilirubinemi tedavisinde çift hacimli kan değişimi yapılır.
9. Kan değişim süresi 1-2 saattir. Bir seferde alınıp verilecek kan miktarı en fazla 5 mL/kg'dır.
10. Kan değişimi sırasında rutin kalsiyum infüzyonu yapılmaz.
11. Kan değişimi sonrası kullanılan ilaçların dozu tekrarlanır veya ilaç düzeyleri izlenir.

C5. FARMAKOLOJİK TEDAVİ

C5a) Bilirubin klirensinin normal metabolik yolunun hızlandırılması

Kan yağlarını düşürmek için kullanılan fenofibrat veya klofibrat gibi fibratlar aynı zamanda glukuronozil transferaz enzimini uyarır ve bilirubin klirensini hızlandırır. Term ve preterm bebeklerde etkinliği gösterilmiştir (144, 145). Rutin kullanımı önerilmez (146).

C5a.1) Glukuronozil transferaz enziminin indüksiyonu

Fenobarbital mikrozomal enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir. Bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını artırır. Crigler Najjar tanısı ve tedavisinde kullanılabilir (147). Hiperbilirubinemi tedavisinde rutin kullanımı önerilmez.

C5a.2) Enterohepatik dolaşımın azaltılması

Oral agar bilirubinün enterohepatik dolaşımını engeller (148). Zamanında doğan bebeklerde bilirubin düzeylerini düşürmede ve FT süresini kısaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (149). En iyi yöntem erken ve sık aralıklarla, anne sütü ile beslenmedir.

C5b) Bilirubin yapımını azaltılması

C5b.1) Hem oksijenazın inhibisyonu

Metalloporfirinler bilirubin üretiminde hız kısıtlayıcı basamak olan hem oksijenaz enzimini inhibe ederler ve aşırı bilirubin oluşumunu engellerler (150). Bilirubin düzeyini düşürebilir, FT ve hastaneye yatış ihtiyacını azaltabilirler (151, 152). Kalay (Sn)- ve çinko (Zn)- protoporfirin ve mezoporfirin hem oksijenaz enzimini ve hem metabolizmasını kompetitif olarak inhibe ederek bilirubin yapımını azaltırlar. Tedavide 6 µmol/kg tek doz halinde kullanılır. Sn- mezoporfirinle birlikte fototerapi uygulanan bazı bebeklerde geçici eritemler gözlenmiştir. Ancak halen rutin kullanımda değildir (147).

C5b.2) Hemolizin inhibe edilmesi (İVİG)

İntravenöz immünoglobulin (İVİG): Retikuloendotelial sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. İVİG etkinliği konusunda çelişkili yayınlar vardır. Cochrane analizi İVİG'in kan değişimini azalttığını gösteren çalışmaların yanlı olduğunu ("bias"), yanlı olmayan çalışmalarda ise faydasının olmadığını bildirmiştir (153). İVİG uygulaması tartışmalı olmakla birlikte çeşitli rehberler verilmesini halen önermektedir (32, 43, 44, 52-54). Coombs (+) Rh veya ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde yoğun fototerapiye rağmen yükselen serum bilirubin düzeyi veya kan değişimi sınırına yakın (2-3 mg/

dL) bilirubin düzeyi varlığında standart İVİG (0.5-1 g/kg 2 saatte) verilebilir ve gerekirse 12 saat sonra tekrarlanır (10, 43, 44, 52-54).

Ateş, alerjik reaksiyon, sıvı yüklenmesi ve "rebound" hemolize sebep olabilir.

1. Hiperbilirubinemi tedavisinde farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaz.
2. En iyi yöntem erken ve sık aralıklarla, anne sütü ile beslenmedir.
3. İVİG yoğun fototerapiye rağmen yükselen serum bilirubin düzeyi, kan değişimi sınırına yakın bilirubin düzeyi olup Coombs (+) Rh veya ABO uyumsuzluğu olan bebeklerde verilebilir.

D. ÖZEL DURUMLAR

D1. Rh HEMOLİTİK HASTALIĞIN YÖNETİMİ

Gelişmiş ülkelerde yenidoğanın Rh hemolitik hastalığı artık hemen hemen hiç görülmediğinden, bu durumun yönetimiyle ilgili kaynaklar sınırlıdır.

O Rh (-) eritrosit süspansiyonu ve AB plazma karışımı ile O (-) eritrosit süspansiyonu hazırlatılır. Doğum odasında kan değişimi yapacak şekilde hazırlanır ve İVİG temin edilir. Canlandırma konusunda deneyimli bir ekip ile doğuma girilir.

Bebek doğar doğmaz acilen kordonda kan grubu, direkt Coombs testi, TB ve Hb tayini yapılır. Kordon Hb < 10 g/dL ve TB > 5 mg/dL ciddi hemolizi gösterir (154).

Kordon Hb < 10 g/dL ise dolaşım sisteminde sıvı yüklenme riski ve miyokard fonksiyonlarının iyi olmaması nedeniyle çoğu kez basit transfüzyon yerine parsiyel kan değişimi yaparak aneminin izovolümetrik olarak düzeltilmesi tercih edilir (154). Aşağıdaki formüle göre anemi için kan değişimi yapılır (155). Kalp yetmezliği bulgusu olan bebeklerde daha yüksek Hb değerlerinde de (10-11 g/dL) parsiyel kan değişimi düşünülmelidir.

$$\text{Eritrosit süp (mL)} = \frac{\text{Kan hacmi (ml)} \times (\text{istenen Hct} - \text{ölçülen Hct})}{(\%75 - \text{ölçülen Hct})}$$

Kan hacmi: 85 mL/kg İstenen Hct: %45 Eritrosit süsp Hct: %75

Kordon kanında Hb 10-13 g/dL ile birlikte TSB'nin artış hızı > 0,5 mg/dL/st olduğunda kan değişimi gerekir. Bu bebeklere TSB değerini dikkate almaksızın doğumdan itibaren FT başlanır. ABO veya Rh izoimmünizasyonu olan bebeklerde İVİG etkili olur (43).

Tablo 12. Gebelik yaşı 38 haftanın altındaki bebeklerde ilk 24 saat içinde kan değişimi sınırları için bilirubin değerleri (mg/dL) (53)

Hafta	6. saat	12. saat	18. saat
23 - 28	5	6	7
29 - 33	6.5	9.5	12.5
34 - 37	8.5	11.5	13.5

1. İntrauterin dönemde etkilenmiş Rh uyuşmazlığı olan bebeklerde, doğum öncesinde O Rh (-) eritrosit süspansiyonu ve AB plazma ile O (-) eritrosit süspansiyonu hazırlanır. Gerekirse doğum odasında kan değişimi yapılır.
2. Kordondan hemoglobin ve bilirubin düzeyi gönderilir.
3. Hemoglobin, bilirubin düzeyi ve saatlik bilirubin düzeyi artış hızına göre kan değişimine karar verilir.
4. İlk 24 saatte kan değişimi kararına bilirubin düzeyinin saatlik artış hızına göre karar verilir.
5. Yoğun FT'ye rağmen bilirubinün saatlik artış hızı 0.5 mg/kg/dL'nin üzerinde olan bebeklere kan değişimi uygulanır.
6. Endikasyonu olan bebeklerde İVİG uygulanır.

D2. İLK 24 SAATTE ORTAYA ÇIKAN SARILIKTA TEDAVİ PRENSİPLERİ

İlk 24 saatte çıkan sarılık her zaman patolojiktir. TSB düzeyi alınır ve FT başlanır.

Bu bebeklerde kan değişimi endikasyonları:

- a. Gebelik yaşı 38 hafta ve üzeri bebeklerde: Kordon bilirubini bakılmış ve bilirubin düzeyi > 5 mg/dL ise kan değişimi için hazırlık yapılırken yoğun fototerapi başlanır ve bilirubin artış hızı izlenir. Bu sınır 6. saatte 9 mg/dL, 12. saatte 12 mg/dL, 18. saatte 15 mg/dL'nin üzeridir (53).
- b. Gebelik yaşı 38 haftanın altındaki bebeklerde: Tablo 12'deki değerler esas alınır.
- c. Yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi saatte 0.5 mg/dL'nin üzerinde yükseliyorsa kan değişimi yapılır.
- d. Bilirubin yükselme hızı 0.5 mg/dL'nin altındaysa yoğun fototerapiye devam edilir.
- e. Gerekirse İVİG verilir (bkz. farmakolojik tedavi)

E. İZLEM

Yüksek bilirubin düzeyleri nedeniyle tedavi alan yenidoğanlar taburcu olduktan sonra riskli bebek polikliniklerinde izlenmelidir. Bu bebekler işitme, görme ve nörogelelişimsel açıdan takip edilmelidir. Kan değişimi yapılan bebeklerde yenidoğan işitme taraması (ABR: işitsel beyin sapı uyarılmış cevapları) yapılsa bile taburculuk öncesi tekrar edilmelidir (156). Hiperbilirubinemisi olan bebekler altıncı aydan önce klinik ABR ile değerlendirilmelidir (156).

KAYNAKLAR

1. Hansen TWH, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012: 65-95.
2. Schwarz HP, Haberman BE, Ruddy RM. Hyperbilirubinemia. Current guidelines and emerging therapies. *Pediatr Emerg Care* 2011; 27: 884-889.
3. Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110: e47.
4. Davidson L, Thilo EH. How to make kernicterus a "never event". *Neoreviews* 2003; 4: e308-e314.
5. Bhutani VK. Kernicterus as a "never event": A newborn safety standard? *Indian J Pediatr* 2005; 72: 53-56.
6. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2: 610-620.
7. Olusanya BO, Teeple S, Kassebaum N. The contribution of neonatal jaundice to global child mortality: Findings from the GBD 2016 study. *Pediatrics* 2018; 4: e20171471.
8. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-1198.
9. Maisels MJ. What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics* 2006; 118: 805-807.
10. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
11. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND—a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics Suppl* 1999; 104: 746-747.
12. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-59.
13. Shapiro SM. Kernicterus. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012: 229-242.
14. Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. In: Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil J, Perlman JM eds. *Volpe's Neurology of the Newborn*. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier. 2018: 730-762.
15. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The neurological sequelae of neonatal hyperbilirubinemia: Definitions, diagnosis and treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev* 2017; 13: 199-209.
16. Stevenson DK, Fanarof AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-39.
17. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-565.
18. Johnson L, Bhutani VK, Karp K, Sivieri EM, Shapiro SM. Clinical report from the pilot kernicterus registry (1992 to 2004). *J Perinatol* 2009; 29: 25-45.
19. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-397.
20. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels JM, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol* 2004; 24: 650-662.
21. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006; 175: 587-590.
22. Govaert P, Lequin M, Swarte R, et al. Changes in globus pallidus with (pre)term kernicterus. *Pediatrics* 2003; 112: 1256-1263.
23. Ebbesen F, Andersson C, Verder H, et al. Extreme hyperbilirubinaemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2005; 94: 59-64.
24. Bertini G, Dani C, Fonda C, Zorzi C, Rubaltelli FF. Bronze baby syndrome and the risk of kernicterus. *Acta Paediatr* 2005; 94: 968-971.
25. Manning D, Todd P, Maxwell M, Jane Platt M. Prospective surveillance study of severe hyperbilirubinaemia in the newborn in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F342-F346.
26. Stanley TV. A case of kernicterus in New Zealand: a predictable tragedy? *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 451-453.
27. Bartmann P, Schaaf F. Kernicterus in Germany 2003-2005. *Pediatric Academic Societies*. Online abstract number: E-PAS2007:7936.
28. Watchko JF, Tribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage-mechanisms and management approaches. *N Engl J Med* 2013; 369: 2021-2030.
29. Maisels MJ, Newman TB. Prevention, screening and post-natal management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill, 2012: 175-194.
30. Donneborg ML, Hansen BM, Vandborg PK, Rodrigo-Domingo M, Ebbesen F. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus spectrum disorder in Denmark during the years 2000-2015. *J Perinatol* 2020; 40: 194-202
31. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden. *JAMA Network Open* 2019; 2: e190858.
32. Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: New treatment criteria. *Pediatr Int* 2018; 60: 684-690.
33. Slusher TM, Zamora TG, Appiah D, et al. Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open* 2017; 1: e000105.
34. Slusher TM, Olusaniya BO. Neonatal jaundice in low-and middle-income countries. In: Stevenson DK, Maisels MJ,

- Watchko JF, eds. Care of Jaundiced Neonate. New York: McGraw-Hill, 2012: 263-273.
35. Erdeve O, Okulu E, Olukman O, et al. Turkish Neonatal Jaundice Registry Collaborators. The Turkish Neonatal Jaundice Online Registry: A national root cause analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0193108.
 36. Okulu E, Erdeve neonatal Hyperbilirubinemia Ö, Tuncer O, et al. Exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinemia: A multicenter, prospective study of Turkish Neonatal Society. *Turk Arch Pediatr* 2021; 56: 121-126.
 37. Tiker F, Gulcan H, Kilicdag H, Tarcan A, Gurakan B. Extreme hyperbilirubinemia in newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2006; 45: 257-261.
 38. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Ankara-Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü: 2009.
 39. Şenol V, Ünal D, Çetinkaya F, Öztürk Y. Kayseri ilinde halk ebeliği ile ilgili geleneksel uygulamalar. *Klinik Gelişim* 2004; 17: 47-55.
 40. Atkinson LR, Escobar GJ, Takayama J et al. Phototherapy use in jaundiced newborns in a large managed care organization: do clinicians adhere to the guideline? *Pediatrics* 2003; 111: e555-e561.
 41. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: e130-153.
 42. Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No. 1. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Sayı: 6 – Güz 2002.
 43. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatrica* 2011; 100: 499-505.
 44. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks' gestation) - Summary. *Paediatr Child Health* 2007; 12: 401-418.
 45. Arlettaz R, Blumberg A, Buetti L, Fahnenstich H, Mieth D, Roth-Kleiner M. Assessment and treatment of jaundice newborn infants 35 0/7 or more weeks of gestation. *Swiss Soc Neonatology* 2007: 1-4.
 46. van Imhoff DE, Dijk PH, Hulzebos CV, Bartrial study group NNRN: Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: background and synopsis of a national guideline. *Early Hum Dev* 2011, 87: 521-525.
 47. Atkinson M, Budge H. Review of the NICE guidance on neonatal jaundice. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2011; 96: 136-140.
 48. Romagnoli C, Barone G, Pratesi S, et al. Italian guidelines for management and treatment of hyperbilirubinemia of newborn infants ≥ 35 weeks' gestational age. *Italian J Pediatr* 2014; 40: 11.
 49. Berns M, Bühler C. Leitlinie zur Hyperbilirubinaemie des Neugeborenen. Diagnostik und Therapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010; 158; 1117-1124.
 50. Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics; Subspecialty Group of Neonatology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2010; 48: 685-686.
 51. Sánchez-Redondo Sánchez-Gabriel MD, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, et al. Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional [Guidelines for prevention, detection and management of hyperbilirubinaemia in newborns of 35 or more weeks of gestation]. *An Pediatr (Barc)* 2017; 87: 294.
 52. Morioka I, Nakamura H. Treatment criteria for infants with hyperbilirubinemia in Japan. *Semin Perinatol* 2021; 45: 151352.
 53. National Institute of Child Health and Clinical Excellence: Jaundice in newborn babies under 28 days. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>
 54. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Neonatal Jaundice. 2019 https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0018/142038/g-jaundice.pdf
 55. Management of neonatal jaundice. <https://starship.org.nz/guidelines/jaundice-management-of-neonatal-jaundice>
 56. Çoban A, Türkmen MK, Gürsoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. *Turk Pediatr Ars* 2018; 53: S172-S179.
 57. Zhang M, Tang J, He Y, et al. Systematic review of global clinical practice guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. *BMJ Open* 2021; 11: e040182.
 58. Kaplan M, Hammerman C. American Academy of Pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinaemia and preventing kernicterus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F448-F449.
 59. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F461-F466.
 60. Flaherman VJ, Maisels MJ. Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation-revised 2017. *Breastfeed Med* 2017; 12: 250-257.
 61. Smith HA, Becker GE. Early additional food and fluids for healthy breastfed full-term infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2016(8): CD006462.
 62. Azzuqa A, Watchko JF. Conjunctival Icterus - An important but neglected sign of clinically relevant hyperbilirubinemia in jaundiced neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2017; 13: 169-175.
 63. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
 64. Bahr TM, Henry E, Christensen RD, Minton SD, Bhutani VK. A new hour-specific serum bilirubin nomogram for neonates ≥ 35 weeks of gestation. *J Pediatr* 2021; 236: 28-33
 65. Kaplan M, Maisels MJ. Natural history of early neonatal bilirubinemia: a global perspective. *J Perinatol* 2021; 41: 873-878.

66. Wolff M, Schinasi DA, Lavelle J, Boorstein N, Zorc JJ. Management of neonates with hyperbilirubinemia: improving timeliness of care using a clinical pathway. *Pediatrics* 2012; 130: e1688-94.
67. Vreman HJ, Verter J, Oh W et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996; 42: 869-873.
68. Grohman K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-1183.
69. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in first 96 hours in normal newborn population of >or =35 weeks gestation. *Pediatrics* 2006; 117: 169-173.
70. Kuboi T, Kusaka T, Kawada K, et al. Hour-specific nomogram for transcutaneous bilirubin in Japanese neonates. *Pediatr Int* 2013; 55: 608-611.
71. Kaur S, Chawla D, Pathak U, Jain S. PredischARGE non-invasive risk assesment for prediction of significant hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *J Perinatol* 2012; 32: 716-721.
72. Gothwal S, Singh N, Sitaraman S, et al. Efficacy of transcutaneous bilirubinometry as compared to serum bilirubin in preterm newborn during phototherapy. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2629-2636.
73. Türkmen M, Aydoğdu S, Gökbulut C, Çiğdem Yenisey, Ömer Söz, Çetinkaya-Çakmak B. Transcutaneous measurement of bilirubin in Turkish newborns: comparison with total serum bilirubin. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 67-74.
74. Okwundu IC, Saini SS. Noninvasive methods for bilirubin measurements in newborns: A report. *Semin Perinatol* 2021; 45: 151355.
75. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischARGE newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 106: E17.
76. Kaplan M, Bromiker R. Variation in transcutaneous bilirubin nomograms across population groups. *J Pediatr* 2019; 208: 273.
77. Taylor JA, Burgos AE, Flaherman V, Chung EK, Simpson EA, Goyal NK, et al. Better outcomes through research for newborns network. Discrepancies between transcutaneous and serum bilirubin measurements. *Pediatrics* 2015; 135: 224-231.
78. Maisels MJ. Use TcB as ascreening tool for jaundiced newborns. *AAP News* 2004; 25: 9-13.
79. Outlaw F, Nixon M, Odeyemi O, MacDonald LW, Meek J, Leung TS. Smartphone screening for neonatal jaundice via ambient-subtracted sclera chromaticity. *PLoS One* 2020; 15: e0216970.
80. Leung TS, Outlaw F, MacDonald LW, Meek J. Jaundice Eye Color Index (JECI): quantifying the yellowness of the sclera in jaundiced neonates with digital photography. *Biomed Opt Express* 2019; 10:1250-1256.
81. Althnian A, Almanea N, Aloboud N. Neonatal jaundice diagnosis using a smartphone camera based on eye, skin, and fused features with transfer learning. *Sensors (Basel)* 2021; 21: 7038.
82. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et. al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN* 2017; 64: 154-168.
83. Bülbül A, Okan F, Ciğerci N, Nuhoğlu A. Hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi uygulanan zamanında doğmuş bebeklerin klinik özellikleri ve kan değişimi nedenleri. *Türk Ped Arş* 2007; 42: 107-111
84. Altay Ç, Gümrük F. Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Turkey. Türkiye’de eritrosit glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliği. *Turk J Haematol* 2008; 25: 1-7.
85. Maisels MJ. Jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* (5th ed). Philadelphia: JB, Lippincott, 1999: 765-819.
86. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694-697.
87. Wadsworth SJ, Suh B. In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoilglycine in newborns. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1571-1575.
88. Martin E, Fanconi S, Kälin P, et al. Ceftriaxone-bilirubin-albumin interactions in the neonate: an in vivo study. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 530-534.
89. Brodersen R, Ebbesen F. Bilirubin-displacing effect of ampicillin, indomethacin, chlorpromazine, gentamicin, and parabens in vitro and in newborn infants. *J Pharm Sci* 1983; 72: 248-253.
90. Gal P, Ransom JL, Davis SA. Possible Ibuprofen-induced kernicterus in a near-term infant with moderate hyperbilirubinemia. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2006; 11: 245-250.
91. Amin SB, Harte T, Scholer L, Wang H. Intravenous lipid and bilirubin-albumin binding variables in premature infants. *Pediatrics* 2009; 124: 211-217.
92. Hegyi T, Kleinfeld A, Huber A, et al. Unbound bilirubin levels in phototherapy-treated preterm infants receiving soy-based lipid emulsion. *Pediatr Int* 2020; 62: 1357-1363.
93. Cashore WJ, Oh W, Brodersen R. Reserve albumin and bilirubin toxicity index in infant serum. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 415-419.
94. Ebbesen F, Nyboe J. Postnatal changes in the ability of plasma albumin to bind bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72: 665-670.
95. Herschel M, Karrison T, Wen M, Caldarelli L, Baron B. Evaluation of the direct antiglobulin (Coombs’) test for identifying newborns at risk for hemolysis as determined by end-tidal carbon monoxide concentration (ETCOc); and comparison of the Coombs’ test with ETCOc for detecting significant jaundice. *J Perinatol* 2002; 22: 341-347.
96. Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic disorders causing severe neonatal hyperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 2015; 42: 515-527.
97. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the

- preterm infant less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol*. 2012; 32: 660-664.
98. Watchko JF, Maisels MJ. Treatment of hyperbilirubinemia in newborns. In: Buonocore G, Bracci R, Weindling M eds. *Neonatology*. Second edition. Springer International Publishing; 2018: 1185-1206.
 99. Palma JP, Arain YH. Development of a web-based decision support tool to operationalize and optimize management of hyperbilirubinemia in preterm infants. *Clin Perinatol* 2016; 43: 375-383.
 100. Bhutani VK; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2011; 128: e1046-e1052.
 101. Raimondi F, Maffucci R, Milite P, et al. Why should we care about neonatal hyperbilirubinemia in 2011? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 83-84.
 102. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatr Res* 1982; 16: 670-674.
 103. Jährig K, Jährig D, Meisel P. Dependence of the efficiency of phototherapy on plasma bilirubin concentration. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71: 293-299.
 104. Hansen TW, Nietsch L, Norman E, et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1689-1694.
 105. McDonagh AF, Agati G, Fusi F, Pratesi R. Quantum yields for laser photocyclization of bilirubin in the presence of human serum albumin: dependence of quantum yield on excitation wavelength. *Photochem Photobiol* 1989; 50: 305-319.
 106. Chen CM, Liu SH, Lai CC et al. Changing position does not improve the efficacy of conventional phototherapy. *Acta Paediatr Taiwan* 2002; 43: 255-258.
 107. Shinwell ES, Sciaky Y, and Karplus M. Effect of position changing on bilirubin levels during phototherapy. *J Perinatol* 2002; 22: 226-229.
 108. Thukral A, Deorari A, Chawla D. Periodic change of body position under phototherapy in term and preterm neonates with hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 3: CD011997.
 109. Van Rostenberghe H, Ho JJ, Lim CH, Abd Hamid IJ. Use of reflective materials during phototherapy for newborn infants with unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7: CD012011.
 110. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics*. 1995; 95: 914-916.
 111. Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1994; 125: 607-612.
 112. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. Efficacy of subthreshold newborn phototherapy during the birth hospitalization in preventing readmission for phototherapy. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 378-385.
 113. Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 18: CD007966.
 114. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8(8): CD011891.
 115. Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1247-1255.
 116. Chen A, Du L, Xu Y et al. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bmal1* and *cryptochrome 1* in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res* 2005; 58: 1180-1184.
 117. Fok TF, Wong W, Cheung KL. Eye protection for newborns under phototherapy: comparison between a modified headbox and the conventional eyepatches. *Ann Trop Paediatr* 1997; 17: 349-354.
 118. Koç H, Altunhan H, Dilsiz A, et al. Testicular changes in newborn rats exposed to phototherapy. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2: 333-336.
 119. Wurtman RJ. The effects of light on the human body. *Sci Am* 1975; 233: 69-77.
 120. Cetinkursun S, Demirbag S, Cincik M, Baykal B, Gunal A. Effects of phototherapy on newborn rat testicles. *Arch Androl* 2006; 52: 61-70.
 121. Lightner DA, Linnane WP, Ahlfors CE. Bilirubin photooxidation products in the urine of jaundiced neonates receiving phototherapy. *Pediatr Res* 1984; 18: 696-700.
 122. Sisson TR. Photodegradation of riboflavin in neonates. *Fed Proc*. 1987; 46: 1883-1885.
 123. Wang J, Guo G, Li A, Cai WQ, Wang X. Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Exp Ther Med* 2021; 21: 231.
 124. De Luca D, Picone S, Fabiano A, Paolillo P. Images in neonatal medicine. Bronze baby syndrome: pictorial description of a rare condition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: F325.
 125. Hochwald O, Borenstein-Levin L, Dinur G, Kugelman A. Is there a "direct" answer: should we perform exchange transfusion for neonatal predominantly conjugated hyperbilirubinemia? *Clin Pediatr (Phila)*. 2021; 60: 221-225.
 126. Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1363-1364.
 127. Eghbalian F, Monsef A. Phototherapy-induced hypocalcemia in icteric newborns. *Iran J Med Sci* 2002; 27: 169-171.
 128. Karamifar H, Pishva N. Prevalence of phototherapy induced hypocalcemia. *Iran J Med Sci* 2002; 27: 166-168.
 129. Yao AC, Martinussen M, Johansen OJ, Brubakk AM. Phototherapy-associated changes in mesenteric blood flow response to feeding in term neonates. *J Pediatr* 1994; 124: 309-312.

130. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol* 2020; 40: 180-193
131. Maimburg RD, Olsen J, Sun Y. Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Res* 2016; 124: 67-72.
132. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE. Childhood Seizures After Phototherapy. *Pediatrics* 2018; 142: e20180648.
133. Kuzniewicz MW, Niki H, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Hyperbilirubinemia, phototherapy, and childhood asthma. *Pediatrics* 2018; 142: e20180662.
134. Newman TB, Wickremasinghe AC, Walsh EM, Grimes BA, McCulloch CE, Kuzniewicz MW. Retrospective cohort study of phototherapy and childhood cancer in Northern California. *Pediatrics* 2016; 137: e20151354.
135. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal phototherapy and infantile cancer. *Pediatrics* 2016; 137: e20111353.
136. Dahlquist G, Kallen B. Indications that phototherapy is a risk factor for insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 247–248.
137. Robertson L, Harrild K. Maternal and neonatal risk factors for childhood type 1 diabetes: a matched case– control study. *BMC Public Health* 2010; 10: 281.
138. Newman TB, Wickremasinghe AC, Walsh EM, Grimes BA, McCulloch CE, Kuzniewicz MW. Phototherapy and risk of type 1 diabetes. *Pediatrics* 2016; 138: 20160687.
139. Ahlfors CE, Amin SB, Parker AE. Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in a diverse newborn population. *J Perinatol* 2009; 29: 305-309.
140. Ahlfors CE, Wennberg RP, Ostrow JD, Tiribelli C. Unbound (free) bilirubin: improving the paradigm for evaluating neonatal jaundice. *Clin Chem*. 2009; 55: 1288-1299.
141. Falciglia HS, Greenwood CS. Double volume exchange transfusion: a review of the “ins and outs”. *Neoreviews* 2013; 14: e513-e520.
142. Girelli G, Antoncetti S, Casadei AM, Vecchio AD, Isernia P, Motta M, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Review Blood Transfus*. 2015 Jul;13(3):484-97.
- 142 a. diye yeni bir kaynak eklenecek aşağıdaki kaynak EKLENECEK: 142a. Chang TT. Transfusion therapy in critically ill children. *Pediatr Neonatol* 2008;49(2):5-12.
143. Ramasethu J. Exchange transfusion. In: MacDonald MG, Ramasethu J, Rais-Bahrami K eds. *Atlas of Procedures in Neonatology*. Fifth edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer. 2013: 315-322
144. Sharafi R, Mortazavi Z, Sharafi S, Parashkoush RM. The effect of clofibrate on decreasing serum bilirubin in healthy term neonates under home phototherapy. *Iran J Pediatr* 2010; 20: 48-52.
145. Awad MH, Amer S, Hafez M, Nour I, Shabaan A. Fenofibrate as an adjuvant to phototherapy in pathological unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a randomized control trial. *J Perinatol* 2021; 41: 865-872.
146. Gholitabar M, McGuire H, Rennie J, Manning D, Lai R. Clofibrate in combination with phototherapy for unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12(12): CD009017.
147. Denney PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol* 2002; 7: 111-119.
148. Caglayan S, Candemir H, Aksit S, Kansoy S, Asik S, Yaprak I. Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1993; 92: 86-89.
149. Abdel-Aziz Ali SM, Mansour Galal S, Srour SM, Hussein O, Abd-El-Haseeb Ahmed AO, Hamed EA. Efficacy of oral agar in management of indirect hyperbilirubinemia in full-term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 1-6.
150. Stevenson DK, Wong RJ. Metalloporphyrins in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 164–168.
151. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004207.
152. Bhutani VK, Poland R, Meloy LD, Hegyi T, Fanaroff AA, Maisels MJ. Clinical trial of tin mesoporphyrin to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2016; 36: 533-539.
153. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD003313.
154. Kaplan M, Hammerman C. Hemolytic disorders and their management. In: Stevenson DK, Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Care of Jaundiced Neonate*. New York: McGraw-Hill; 2012: 145-165.
155. Fasano RM, Luban NLC. Transfusion practices. In: de Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD, eds. *Neonatal Hematology*. New York: Cambridge University Press; 2013: 303-327.
156. American Academy of Pediatrics, Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007; 120: 898-921.