



Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi

Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice

Asuman Çoban¹, Münevver Kaynak Türkmen², Tuğba Gürsoy³

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Turkish Neonatal Society guideline to the approach, follow-up, and treatment of neonatal jaundice. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): S172-S179.

Öz

Sarılık yenidoğan bebeklerde sık görülen bulgulardan biridir. Normal fizyolojik bir durum olarak kabul edilir; genellikle selim, geçici bir durumdur. Ancak yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişebilir. Zamanında tanı konup tedavi edildiğinde akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus önlenir. Kernikterus her zaman önlenir bir durum olmasına rağmen halen görülmektedir. Bu kılavuzun amacı ciddi hiperbilirubinemi sıklığını ve bilirubin ensefalopatisini azaltmaktır. Bundan dolayı bu kılavuzun önerilerinin tüm doğum yapılan kurumlarda ve taburcu etme sonrası izlemde kullanılmasını sağlamak önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Bilirubin ensefalopatisi, fototerapi, hiperbilirubinemi, kan değişimi, kernikterus yenidoğan

Abstract

Jaundice is one of the most common problems in the newborn. It is generally accepted as a physiologic condition; most cases are benign and transient. However, in a small portion of jaundiced newborn infants, serum bilirubin concentrations increase to a level at which irreversible brain damage can occur. The timely diagnosis and management of severe hyperbilirubinemia is essential to prevent acute bilirubin encephalopathy and kernicterus. Kernicterus still occurs although it is almost always preventable. The focus of this guideline is to reduce the incidence of severe hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy. Therefore, a system-based approach using the recommendations of this guideline should be implemented in all birthing facilities and continued in ambulatory care of the newborn infants.

Keywords: Bilirubin encephalopathy, exchange transfusion, hyperbilirubinemia, kernicterus, newborn, phototherapy

Giriş

Sarılık vücutta bilirubinün yükselmesi (hiperbilirubinemi) sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesidir. Serum total bilirubin (TSB) düzeyi ancak 5 mg/dL'yi aştığında sarılık görülür (1). Genellikle selim, geçici bir durum olmasına rağmen, yenidoğanların küçük bir bölümünde geri dönüşümsüz ciddi beyin hasarı için tehdit oluşturabilen düzeylere erişip bilirubin ensefalopatisine yol açarak ciddi nörolojik sekillere neden olabilir (2).

Kernikterus

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir. Doğumdan sonraki ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtileri için "akut bilirubin ensefalopatisi", bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekelleri için "kernikterus" terimi kullanılır (3). Son yıllarda bilirubin ensefalopatisi ile ilişkili değişiklikler bilirubinün indüklediği nörolojik disfonksiyon (BİND) olarak tanımlanır. Bilirubinün indüklediği nörolojik disfonksiyon hafif ve

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Tuğba Gürsoy E-posta / E-mail: tugbagursoy@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01816

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 (4).

Kılavuzun amacı ve hedefleri

Başka sağlık sorunu olmayan bebeklerde sarılığın tanısı ve tedavisi halen çözülmesi gereken bir sorun olarak devam etmektedir (5). Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından yayınlanan hiperbilirubinemi yönetimi önerileri yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Bununla beraber farklı coğrafik bölgelerde hiperbilirubinemi artırma ya da azaltma potansiyeli taşıyan lokal geleneklerin yanı sıra sağlık sistemlerinin de farklı özellikleri olabilir (6). Bu nedenle birçok ülkede var olan durumlara uygun yeni kılavuzlar hazırlanmıştır.

Günümüzde hastane yatış süreleri kıaldığından hiperbilirubineminin yönetimindeki sorumluluk yenidoğan dışında çocuk hekimi ile aile hekimleri tarafından paylaşılmaktadır. Bu kılavuz hastanede çalışan yenidoğan hekimlerine olduğu kadar tüm sağlık kurumlarında çalışan çocuk hekimi ve aile hekimlerine yönelik olmalıdır.

Sarılıklı bebeğe yaklaşım ve sarılığın önlenmesi

Birincil koruma

Hiperbilirubinemi riski ile bebeğin tek başına anne sütü ile beslenmesi arasında güçlü bir ilişki belirtilmiştir (7). Dolayısıyla yeterli ve başarılı bir emzirme sağlanmalıdır. Mümkün olduğu kadar erken, doğumdan sonraki ilk saat içinde emzirme başlatılmalıdır. Emzirme sıklığının artması anlamlı hiperbilirubinemi gelişme olasılığını azaltır. İlk günlerinde annelere günde en az 8-12 kez emzirmeleri önerilir (3).

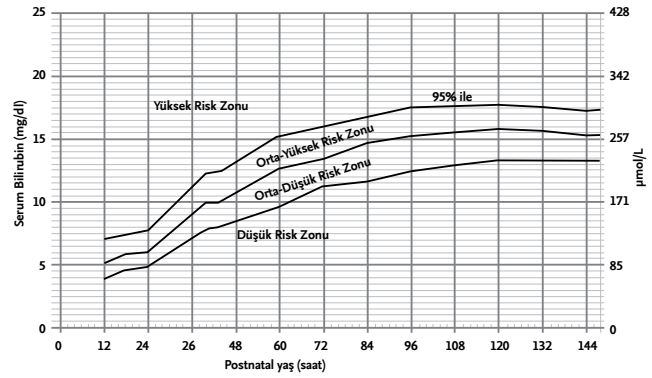
Geç preterm bebekler yeterli beslenememe ve hiperbilirubinemi açısından risklidir, beslenme ve sarılık yönünden yakından izlenmelidir.

Yenidoğan bebeklere hiçbir koşulda su ya da şekerli su verilmez (8).

İkincil koruma

Kan gruplarının belirlenmesi: (3)

1. Tüm gebe kadınların ABO ve Rh(D) kan gruplarına ve olağan dışı izoimmun antikorlarına bakılmalıdır.
2. Anne kan grubu bilinmiyor ya da anne kan grubu 0



Şekil 1. Postnatal yaş ve transkutan ya da serum total bilirubin değerlerine göre bebeklerin risk durumu. ≥ 2 farklı zamanda bilirubin düzeyi alınan bebeklerde, bu değerler nomogram üzerine işaretlenip, bilirubin yükselme hızı değerlendirilir. Eğer bilirubin düzeyi üst persantil eğrilere doğru yükseliyorsa hemoliz düşünülür ve buna göre izlenir ve tetkik edilir (16)

veya Rh(-) ise, kordon kanında direkt Coombs testi, ABO ve Rh(D) kan grubuna bakılmalıdır.

Klinik değerlendirme: Tüm yenidoğanlar sarılık gelişmesi açısından izlenmelidir. Doğumdan sonra ilk muayene sırasında cilt rengi kontrol edilmeli, 8-12 saat ara ile vital bulgularla birlikte sarılık varlığı değerlendirilmelidir. Sarılığın gözle değerlendirilmesi bebek çıplak iken, aydınlık ortamda tercihen doğal ışıkta yapılmalı, cilde parmakla basılıp soldurduktan sonra cildin rengine bakılmalıdır.

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

Laboratuvar değerlendirmesi

Sararan her bebekte bilirubin düzeyine bakılmalıdır. Her bilirubin değeri, saat olarak yaşa göre hazırlanmış olan "bilirubin nomogramına" göre yorumlanmalıdır (Şekil 1) (9). Bu nomogramların kullanımı bilirubin değerlerinin seyrinin izlenmesi ve daha sonra hiperbilirubinemi gelişecek bebeğin öngörülmesini sağlar. Tedavi gerektiren düzeyde hiperbilirubinemi gelişen, tekrarlanan bilirubin ölçümlerinde persantil atlayan ve öykü ya da fizik bakıda sarılığı açıklayacak bir neden bulunamayan bebeklerde aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır (3);

1. Anne ve bebek kan grupları
2. Direkt Coombs testi
3. Tam kan sayımı ve periferik yayma
4. Retikülosit sayısı
5. Total, direkt bilirubin düzeyleri

6. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeyi
7. İdrarda redüktan madde
8. Serum total bilirubin kan değişimi sınırına yaklaşıyorsa serum albumin düzeyi
9. Patolojik tartı kaybı varsa serum elektrolitleri
10. Direkt bilirubin artışı ya da geç başlangıçlı sarılık varsa tam idrar incelemesi, idrar kültürü, sepsis göstergeleri
11. Uzamış sarılıhta yukarıdaki testlere ek olarak tiroid işlevleri, direkt bilirubin artışı varsa kolestaz incelemeleri

Bilirubin değerlendirme yöntemleri

Altın standart laboratuvarlarda analizörler ile STB düzeyini ölçmektir. Ancak kan alınması gerekir ve işlem ağırlı olup yeterli kan alınması her zaman mümkün olmayabilir (10).

Kimyasal olmayan fotometrik cihazlar hasta başında bilirubin düzeyini ölçerler ve az miktarda kapiller kan örneği gerekir. Serum total bilirubin düzeyleri 14,6 mg/dL'yi aştığında TSB değerleri daha düşük olarak ölçülür. Bu durumda bilirubin standart laboratuvar yöntemi ile değerlendirilmelidir (11).

Transkutan bilirubin (TcB) ölçümü: Cilt yüzeyinden total serum bilirubini ölçülür. Kan alımı sayısını azaltır. Yaygın kullanımı ağır hiperbilirubinemi sıklığını ve fototerapi (FT) için hastaneye tekrar başvuru azaltır (12). Ancak FT alan bebeklerde ve cilt rengi koyu olan bebeklerde TcB ölçümü güvenilir değildir (13).

Yüksek bilirubin düzeylerinde ölçümler STB'yi düşük gösterdiğinden bilirubin nomogramında TcB 75. persantili aştığında serum bilirubini ölçülmelidir (14).

Aşağıdaki bebeklerin TcB ile değerlendirilmesi önerilmemektedir:

1. TcB >12 mg/dL olanlar
2. İlk 24 saatte sarılık görülenler
3. Tedavi kararı verilenler
4. Fototerapi tedavisi alanlar

Direkt bilirubin ölçümü: Tedavi gerektiren tüm sarılıklı bebeklerde, ayrıca hasta olan, uzamış sarılığı olan bebeklerde kolestazı değerlendirmek amacıyla total bilirubin ile birlikte direkt bilirubin bakılmalıdır.

Serum total bilirubin 5 mg/dL'nin altında olduğunda direkt bilirubin 1 mg/dL'nin üzerinde ise ya da STB 5 mg/dL'nin üzerinde olduğunda direkt bilirubin total

bilirubinin %20'sinden fazla ise direkt (konjuge) hiperbilirubinemi tanısı konur (3). Bunun dışında direkt bilirubin düzeyinin 2 mg/dL üzerinde olması her zaman patolojiktir (15).

Sarılığın nedenine yönelik özel değerlendirmeler

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği akut hemoliz ile ilişkili olup ciddi hiperbilirubinemi ve bilirubin ensefalopatisi ile sonuçlanabilir. Hemoliz varlığında enzim düzeyleri yüksek çıkabilir, üç ay sonra tekrarlanmalı ve bebek hemoliz yapıcı ajanlardan uzak tutulmalıdır (5). Bu yenidoğanların çoğunda anemi ve retikülositoz gibi belirgin hemoliz bulguları yoktur. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olan ve ciddi hiperbilirubinemi gelişen bebeklerde aynı zamanda bilirubin konjugasyonunda da defekt olduğu bildirilmektedir (UGT promoter gen mutasyonu) (16).

Ciddi sarılığı olan bebeklerde galaktozemi için tarama testi olarak idrarda redüktan madde bakılmalıdır. Galaktozemili hastalarda yaşamın ilk günlerinde indirekt bilirubin hakimiyeti olabileceği akılda tutulmalıdır.

Taburcu etme öncesi risk değerlendirme

Her yenidoğan taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi gelişim riski açısından değerlendirilmelidir, bu özellikle 72 saatten önce taburcu olan yenidoğanlar için önemlidir. Tüm bebeklerde hastaneden taburcu olmadan önce STB ya da TcB ölçümü yapılmalıdır (3). Metabolik hastalıklarının taranması sırasında STB için alınan kan örneği tekrar kan alma gereksinimini önler. Bilirubin ölçümlerinin yanı sıra risk etmenlerinin de belirlenmesi [düşük gebelik haftası (<38), anne sütü ile beslenme, özellikle iyi ememeyen bebeklerde aşırı ağırlık kaybı olması, ilk 24 saatte sarılık gözlenmesi, izoimmün hemolitik hastalık, diğer hemolitik hastalıklar (G6PD eksikliği), daha önce FT almış kardeş öyküsü, sefal hematoma ya da yaygın ekimoz] ve bunların birlikte kullanılması önerilmektedir (17).

Ailelere sarılık hakkında bilgi ve yazılı kılavuzlar verilmelidir. Taburcu etme öncesi alınan bilirubin düzeyi yüksek risk bölgesinde (>95 persantil) olan yenidoğanlar taburcu edilmemelidir.

Taburcu etme sonrası izlem

İzlem randevularının zamanı bebeğin taburcu olduğundaki yaşına ve risk etmenlerinin olup olmamasına bağlıdır. Serum total bilirubinin tepe yaptığı dönemden önce taburcu edilen bebekler yükselme döneminde izlenmeli, gerekirse bilirubin ölçümü yapılmalıdır.

Genel olarak, erken taburcu olan bebekler daha erken görülmelidir (3).

1. 24 saatten önce taburcu olanlar, yaşamlarının 72 saatinde,
2. 24-48 saat arasında taburcu olanlar, yaşamlarının 96. saatinde,
3. 48-72 arasında taburcu olanlar yaşamlarının 120. saatinde görülmelidir.

Hiperbilirubinemi için risk etmeni varsa ve uygun izlem yapılamayacaksa hiperbilirubinemi riskinin en yüksek olduğu zaman dilimi geçinceye kadar taburcu etme ertelenmelidir.

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

Tedavi gerektiren sarılığı olan bebeklerde işitme değerlendirmesi için yapılan işitsel beyin sapı cevabı (ABR) testi bebek 3-4 aylık olduğunda tekrarlanmalıdır.

Uzamış sarılık

Term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanır (15). Uzamış sarılıklarda direkt bilirubin yüksekliği her zaman patolojiktir ve kolestaz nedenleri araştırılmalıdır.

Anne sütü ile beslenen bebeklerde formül mama ile beslenenlere göre sarılık daha uzun sürer (18). Uzamış sarılıkların büyük çoğunluğu anne sütü sarılığıdır. Ancak anne sütü sarılığı demek için diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Uzamış sarılığı olan bebekte öykü ve fizik bakıdan sonra sarılıklı bebeklerde yapılması gereken yukarıda belirtilen testlerin yanında, tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4), idrar tetkiki ve kültürü yapılmalıdır. Direkt bilirubin yüksekliği yoksa karaciğer enzim düzeylerinin bakılmasına gerek yoktur.

Tedavi

Tedavide amaç bilirubin düzeyinin beyne zarar verecek düzeye yükselmesini engellemek ya da yüksek olan düzeyleri hızla düşürmektir. Sıklıkla FT, bazı durumlarda da kan değişimi ya da intravenöz immunoglobulin (IVIG) kullanılır. Tedavi endikasyonları bebeğin gebelik haftasına, postnatal yaşına, bilirubin düzeyine, hemoliz olup olmamasına göre değişir. Gebelik haftası 35 haftanın üzerinde olan bebeklerde hem gebelik haftasını, hem de risk etmenlerini değerlendirme kapsamına

alan AAP eğrilerinin (3), 35 haftanın altında olan bebeklerde ise doğum ağırlığına göre hazırlanan tabloların kullanılması uygundur (19).

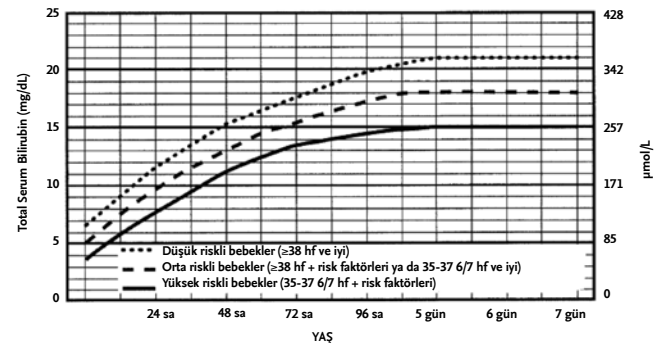
İlk 24 saatte sarılık görülen ve bilirubin düzeylerinde hızlı yükselme gözlenen bebekler hemoliz açısından değerlendirilmelidir.

Hemoliz göstergeleri aşağıda sıralanmıştır (15, 20):

1. İlk 24 saatte sarılık
2. Direkt Coomb's testi (+) ve eşlik eden laboratuvar bulguları
 - a. Periferik yaymada hemoliz bulguları
 - b. Retikülosit sayısında yükseklik
 - c. Hemogloblin ve hematokrit düzeyinde düşme
3. Artan serum total bilirubin düzeyi ile birlikte G6PD eksikliği
4. Bilirubin düzeyinde saatte >0,2-0,5 mg/dL artış
5. Fototerapiye rağmen artan ya da düşmeyen STB düzeyleri

Fototerapi

Fototerapinin amacı bilirubin düzeyini düşürüp kan değişimi gereksinimini azaltmak ve bilirubin ensefalopatisi gelişmesini engellemektir. Kan değişimi yerine kullanılmaz. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, TSB düzeyi, serum bilirubin düzeyinin artış hızı, bebeğin doğum ağırlığı, gebelik haftası ve postnatal yaşı ve risk etmenlerinin varlığına göre tedaviye başlanır. Fototerapiye başlama tedavi eşikleri için 35 haftanın üzerindeki bebeklerde Şekil 2, 35 haftanın altındaki bebeklerde Tablo 1 kullanılır (3, 19).



Şekil 2. ≥35 hafta bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları (3). Risk etmenleri: İzomimün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 gr/dL (eğer ölçülürse). Tüm risk etmenleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı verilirken direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz, total bilirubin düzeyi kullanılır

Tablo 1. Gebelik haftası 35 haftanın altında olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları

Doğum ağırlığı (g)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
<1 000	4 (10) ^a	5 (11)	6 (12)
1 000-1 499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1 500-1 999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥2 000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

^aİlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dL). Risk etmeni varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk etmenleri: İzomimün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin <3 g/dL (eğer ölçülürse) (18)

Fototerapinin etkinliği: Etkinliği ışığın dalga boyu ve yoğunluğu/gücü, ışığa maruz kalan vücut yüzeyi ve bilirubin düzeyinde düşüş hızı belirler (21). En etkin ışık mavi-yeşil ışık olup dalga boyu 460-490 nm arasındadır. Yarı ömürleri daha uzun ve infrared emisyonları daha düşük olan LED lambaları da etkindir.

Fototerapide en az 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ gücünde cihazlar kullanılır (22). Yoğun FT için en az 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ gücünde cihazların kullanılması önerilir, 65 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ üzerinde güce sahip cihazların yan etkileri olabilir (21). Bu değerlerin üzerine çıkmak yerine FT'ye maruz kalan vücut yüzeyi artırılır. Alttan üstten olmak üzere iki ayrı FT cihazı kullanarak ya da tünel FT cihazları kullanılarak yoğun FT verilir.

Prematüre bebeklerde 15-40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'den daha güçlü cihazların kullanımlarından kaçınılır (23). Özellikle 1 000 g altındaki bebeklerde daha yüksek değerlerin mortaliteyi arttırdığına dair veriler vardır (23).

Fototerapinin etkin sayılabilmesi için tedavi başladıktan 4-6 saat sonra ölçülen bilirubin düzeyinde saatte 0,5 mg/dL'nin üzerinde düşüş elde edilmelidir. Serum bilirubin düzeylerinde doğrusal bir düşüş izlenmez. Başlangıç düzeyi ne kadar yüksekse o kadar hızlı düşüş beklenir. Ciddi hiperbilirubinemi durumunda yoğun FT kullanımı kan değişimi ihtiyacını azaltmakla kalmaz, bilirubin nörotoksisitesinin ciddiyetini de azaltır (24).

Hemoliz ya da direkt Coombs pozitifliği olan, gebelik haftası <37 hafta ya da ilk 3 günde FT alan bebeklerde FT kesildikten sonra STB kontrol edilir ("Rebound" bakılır). Ancak bunun için bebeğin hastanede kalması gerekmez.

Fototerapinin kullanımı: Bilirubin düzeyi kan değişimi sınırının 3 mg/dL altına kadar olan olgularda yoğun FT, bilirubin düzeyi daha düşük olanlarda ise tek yönlü FT

kullanılır. Bebek küvözde FT alıyorsa, yansıma ve etkinlik kaybını en aza indirmek için FT ışınları küvöz yüzeyine dik gelecek şekilde ayarlanır (3). Serum total bilirubin düzeyi kan değişimi sınırında ise bebeğin içinde bulunduğu yatağı alüminyum folyo ya da beyaz materyal ile kaplamak FT etkinliğini artırır (25). Fototerapi sırasında bebeğin vücuduna herhangi bir krem, yağ vs. sürülmemelidir. Ayrıca cihaz bebeğe ne kadar yaklaştırılırsa etkinlik o kadar artar (3). Ancak halojen ve tungsten lambalar kullanıldığında lambalar yanığa neden olabileceği için bebeğe çok yaklaştırılmamalıdır (25). Bebek ve bu cihazlar arasında 35-40 cm mesafe bırakılır (26).

Bilirubin düzeyleri kan değişimi sınırına yakınsa FT sürekli uygulanır. Bilirubin düzeyinde düşme gözlemlendikten sonra anne bebek bağlanmasını sağlamak ve beslenmeye izin vermek için FT'ye yarım saat ara verilip bebek emmesi için anneye verilir (3).

Serum total bilirubini term ve risk etmeni olmayan bebekte 13-14 mg/dL'nin altına düştüğünde ya da fototerapi başlama sınırının 2-3 mg/dL altına düştüğünde FT kesilir (3).

Fototerapi komplikasyonları: Fototerapi alan bebeklerde insensibile 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 ısısı sağlanır ve hidrasyon için bebeğin günlük vücut ağırlığı ve ıslak bezleri takip edilir. Ayrıca anne bebek bağı etkilenebilir.

Retina hasarını engellemek için gözler kapanmalıdır. Göz bantlarının uzun süreli kullanımına bağlı olarak gözlerde pürülan konjunktivit bildirilmiştir (27).

Prematüre bebeklerde idrarda kalsiyum atılımının artmasına bağlı hipokalsemi görülebilir (28). Klinik olarak çok nadiren bulgu verir ve FT kesildikten sonra 24 saat içinde kendiliğinden düzelir (29).

Fototerapi gece gündüz sirkadiyan ritmini bozabilir, sık ağlama ve jitteriness yol açabilir (30).

Direkt bilirubin düzeyi yüksek olan bebeklerde bronz bebek sendromu görülür (31). Zararsızdır ve FT kesildikten sonra normale döner.

Doğuştan porfirisi olan ya da fotosensitizan ilaçlar kullanan bebeklerde FT kullanımı kontraendikedir (3). Uzun süreli FT kullanımı oksidatif stresi, lipid peroksidasyonunu ve riboflavin eksikliğini artırır (32, 33).

Özellikle 1 500 g altındaki prematüre bebeklerde yüksek güçte FT cihazları kullanıldığında patent duktus arteriozus (PDA) insidansı artabilir (34).

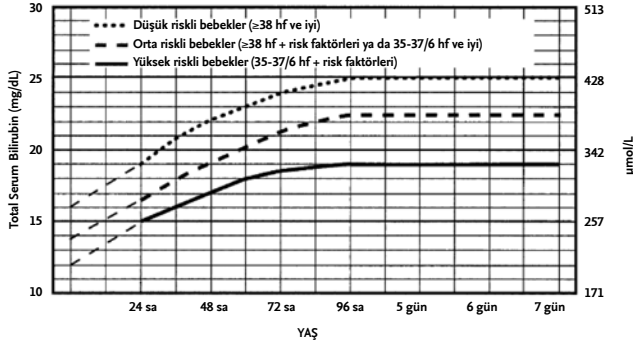
Fototerapinin olası uzun dönem yan etkileri: İmmün sistem ve Th2/Th1 dengesini etkileyerek astım, allerjik rinit ve konjunktivit riskini artırdığına dair veriler vardır (34).

Melanositik nevus sayısını artırdığı, atipik nevus oluşumuna yol açtığı bildirilmekle birlikte, melanoma ya da diğer cilt kanserlerinde artışa yol açtığı gösterilememiştir (34). Malign melanom, DNA hasarı, cilt değişiklikleri gibi yan etkiler hakkında çalışmalar yetersizdir (21).

Bu yan etkileri nedeniyle profilaktik FT kullanımı önerilmemektedir.

Kan değişimi

Serum bilirubin düzeyi yoğun FT ve gerekli durumlarda IVIG tedavisine rağmen bebeğin postnatal yaşı ve bilirubin nörotoksitesi açısından taşıdığı potansiyel risk etmenlerine göre belirlenen tedavi eşiklerine (Şekil 3,



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

Tablo 2) ulaştığında ya da STB kan değişimi sınırları üzerinde ve 6 saatlik yoğun FT'ye rağmen hala bu sınırın üzerinde seyrediyorsa ya da bebekte akut bilirubin ensefalopatisi bulguları varsa kan değişimi uygulanır (3, 19). Postnatal yaşı bir haftadan büyük olan bebeklerde STB'de saatte 0,2 mg/dL'nin üzerinde bir hızla akut artış olduğunda öncelikle G6PD eksikliği düşünülmeli ve yoğun FT başlanıp, kan değişimi için de hazırlıklı olunmalıdır .

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

Serum albumin düzeyi 3 g/dL'nin altında ise bebek riskli kabul edilir ve tedavi sınırı ona göre belirlenir. Bilirubin/albumin oranı tek başına kan değişimi kararı vermek için kullanılmaz ancak, kan değişimi kararı verilen bebeklerde STB düzeyleri ile birlikte, tedavi kararını desteklemek için kullanılır (Tablo 2) (3). Albumin infüzyonu önerilmez (20).

Kan değişimi bu konuda tecrübeli kişilerce yapılmalıdır. Isı kaybının engellenmesi için işlem açık yataklarda gerçekleştirilir. Bebek aç bırakılmaz, gerekirse uygulama öncesi mide nazogastrik sonda ile boşaltılır. Resüsitasyon malzemeleri hazırlanır. Bebek işlem boyunca monitorize edilir ve kan değişimi öncesi, işlem sırasında ve sonrasında yoğun FT'ye devam edilir. İşlem sonrası 2 saat içinde STB düzeyi bakılır. İşlem öncesi aileden mutlaka onam alınır.

Seçilecek kanın özellikleri

Genellikle kan bankası tarafından eritrosit ile plazma, hematokrit düzeyini %50-60'a indirecek şekilde karıştırılır. ABO uyumsuzluğu varsa 0 eritrosit, AB plazma kullanılır (35), yoksa plazma yerine serum fizyolojik ya da albumin kullanılabilir. Uyuşmazlık yoksa kan değişimi çocuğun kan grubu ile aynı gruptan kanla yapılmalıdır. Subgrup uyumsuzluğu olan olgularda uyumsuzluğa ne-

Tablo 2. Bebeğin bulunduğu risk kategorisine göre kan değişimi planlanması gereken bilirubin/albumin oranı

Risk kategorisi	Kan değişimi planlanması gereken B/A oranı STB mg/dL/Alb, g/dL
Gebelik haftası >38 hafta	8
Gebelik haftası 35 0/7-36 6/7 hafta ve iyi	7,2
Gebelik haftası >38 hafta ve riskli bebek	6,8
Gebelik haftası 35 0/7-36 6/7 hafta ve riskli bebek	6,8

B/A: bilirubin/albumin; STB: serum total bilirubin

den olan antijen yönünden negatif kan kullanılır. Kan değişimi için tam kan kullanılacaksa taze tam kan olmalıdır (<24 saatlik). Verici kan ile eşleştirme ("cross"), kan değişimi acil olarak bebeğe doğum odasında yapılacaktır ve intrauterin transfüzyon durumunda anne kanı ile diğer tüm durumlarda bebeğin kanı ile yapılır (3). Bebeğin ve annenin kan gruplarına göre, değişim için uygun kan bulunur.

Kan ışınlanıp filtrelendir, kan ısıtıcısında ya da oda ısısında ısıtılır (3, 35). Umbilikal ven kateterize edilir. 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 2 mL/kg/dk'nin üzerine çıkılmaz. Çift hacimli kan değişimi yapılır (3, 35). Bu şekilde bebek kanının %86'sı değiştirilir. Kan değişimi sırasında rutin kalsiyum infüzyonu önerilmez (20,36).

Kan değişim hacmi (mL)=2xTotal kan hacmi [(100 mL/kg (prematüre bebek), 85 mL/kg (term bebek)]

Eritrosit hacmi (mL)= $\frac{\text{Kan değişim hacmi} \times \text{istenen hematokrit}}{\text{Eritrosit süspansiyonunun hematokriti}}$

Taze donmuş plazma hacmi=kan değişim hacmi-eritrosit süspansiyonu hacmi

İşlem ilaçlarının vücuttan atılmasına yol açacağı için dozun tekrarlanması ya da ilaç düzeylerinin monitorizasyonu gerekir. Kan değişimi sonrasında enfeksiyon şüphesi yoksa antibiyotik tedavisine gerek yoktur (35).

İşlemin komplikasyonları arasında apne, bradikardi, hipotansiyon, hipertansiyon, hipokalsemi, hipo/hiperglisemi, hiperkalemi, trombositopeni, nötropeni, koagülopati, disemine intravasküler koagülasyon, metabolik asidoz, vasküler spazm, tromboz, emboli, beslenme intoleransı, iskemik hasar, nekrotizan enterokolit, omfalit, sepsis ve ölüm (sağlıklı bebeklerde %1 iken hasta bebeklerde %12) riski vardır(37).

Intravenöz immünoglobulin (IVIG)

Coombs (+) Rh ya da ABO uyumsuzluğu, subgrup uyumsuzlukları, intrauterin transfüzyon yapılmış bebeklerde kullanılabilir. Retikuloendotelial sistemde Fc reseptörlerini bloke ederek hemolizi engellediği düşünülmektedir. Intravenöz immünoglobulin bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi en yüksek bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi gereksinimini azaltır (3).

Tablo 3. Gestasyon yaşı 38 haftanın altındaki bebeklerde ilk 24 saat içinde kan değişimi sınırları (19 nolu kaynaktan modifiye edildi)

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

Yoğun fototerapiye rağmen STB düzeyi yükselen, kan değişimi sınırına yakın (2-3 mg/dL) ya da kan değişimi sınırında STB düzeyi olan bebeklerde standart IVIG (0,5-1 g/kg 2 saatte) mümkün olan en kısa zamanda verilir, gerekirse 12 saat sonra tekrarlanır. Kan değişimi yapılan bebeklerde değişim sonrası IVIG aynı dozda tekrarlanır (3).

Özel durumlar

Rh hemolitik hastalığın yönetimi

Doğum öncesi; 0 Rh (-) eritrosit süspansiyonu ve AB plazma + 0 (-) eritrosit hazırlanır. Doğum odasında kan değişimi yapacak şekilde hazırlanır ve IVIG temin edilir. Canlandırma konusunda deneyimli bir ekip ile doğuma girilir.

Doğar doğmaz; yoğun fototerapi başlanır, IVIG verilir. Kordondan hemoglobin (Hb) ve STB düzeyi gönderilir, 38 haftanın üzerinde doğan bebeklerde kordon bilirubin düzeyi 6 mg/dL'nin üzerinde ve kordon kanı Hb <10 g/dL ise kan değişimi için hazırlık yapılırken yoğun fototerapi başlanır. Yoğun fototerapiye ve IVIG'e rağmen STB artış hızı saatte 0,5 mg/dL'nin üzerinde ise kan değişimi yapılır (38). Hb 10 g/dL'nin altında, ancak STB normale anemi için parsiyel kan değişimi yapılır (38).

Otuz sekiz haftanın altında doğan bebeklerde ise kan değişimi kararı Tablo 3'e göre verilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

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.p. 65-95.
- Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, et al. Inbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110: e47.
 - 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.
 - Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. BIND-a clinical score for bilirubin induced neurologic dysfunction in newborns. *Pediatrics Suppl* 1999; 104: 746-7.
 - Stevenson DK, Fanarof AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-9.
 - Kaplan M, Hammerman C. American Academy of Pediatrics guidelines for detecting neonatal hyperbilirubinemia and preventing kernicterus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F448-9.
 - Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F461-6.
 - De Carvalho M, Holl M, Harvey D. Effects of water supplementation on physiological jaundice in breast-fed babies. *Arch Dis Child* 1981; 56: 568-9.
 - Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
 - Vreman HJ, Verter J, Oh W, et al. Interlaboratory variability of bilirubin measurements. *Clin Chem* 1996; 42: 869-73.
 - Grohman K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. *Pediatrics* 2006; 117: 1174-83.
 - Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubin levels in first 96 hours in normal newborn population of >or =35 weeks gestation. *Pediatrics* 2006; 117: 169-73.
 - Kuzniwicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. *Pediatrics* 2009; 124: 1031-19.
 - Maisels MJ. Use TcB as ascreening tool for jaundiced newborns. *AAP News* 2004; 25: 9.
 - Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-97.
 - Maisels MJ. Jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, (eds). *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: JB, Lippincott, 1999.p. 765-819.
 - 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: 1193-8.
 - Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694-7.
 - Türk Neonatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Protokolleri No. 1. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Sayı: 6–Güz 2002.
 - National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Neonatal Jaundice*. London: NICE, 2010.
 - 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: e1046-52.
 - Raimondi F, Maffucci R, Milite P, Ferrara T, Borrelli AC, Sodano A, Capasso L. Why should we care about neonatal hyperbilirubinemia in 2011? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 83-4.
 - 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: 660-4.
 - Hansen TW, Nietsch L, Norman E, et al. Reversibility of acute intermediate phase bilirubin encephalopathy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1689-94.
 - Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004; 28: 326-33.
 - Barrington KJ, Sankaran K; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and preterm newborn infants. *Paediatr Child Health* 2007; 1B-12.
 - Paludetto R, Mansi G, Rinaldi P, Saporito M, De Curtis M, Ciccimarra F. Effects of different ways of covering the eyes on behavior of jaundiced infants treated with phototherapy. *Biol Neonate* 1985; 47: 1-8.
 - Hooman N, Honarpisheh A. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in newborns. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1363-4.
 - Karamifar H, Pishva N. Prevalence of phototherapy induced hypocalcemia. *Iran J Med Sci* 2002; 27: 166-8.
 - Chen A, Du L, Xu Y et al. The effect of blue light exposure on the expression of circadian genes: *bm11* and *cryptochrome 1* in peripheral blood mononuclear cells of jaundiced neonates. *Pediatr Res* 2005; 58: 1180-4.
 - 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.
 - Lightner DA, Linnane WP, Ahlfors CE. Bilirubin photo-oxidation products in the urine of jaundiced neonates receiving phototherapy. *Pediatr Res* 1984; 18: 696-700.
 - Sisson TR. Photodegradation of riboflavin in neonates. *Fed Proc* 1987; 46: 1883-5.
 - 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: 1247-55.
 - Horacio S. Falciglia and Corryn S. Double Volume Exchange Transfusion: A Review of the "Ins and Outs". *Neoreviews* 2013; 14: e513.
 - Ogunlesi TA, Lesi FE, Oduwole O. Prophylactic intravenous calcium therapy for exchange blood transfusion in the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10: CD011048.
 - MacDonald MG, Ramasethu J. *Atlas of procedures in neonatology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business, 2007.
 - 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.p. 145-73.