

Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi

Diagnosis and therapy of neonatal indirect hyper bilirubinemia

Özmert M. A. Özdemir

Gönderilme tarihi: 23.12.2019

Kabul tarihi: 02.03.2020

Özet

İndirekt hiperbilirubinemiye bağlı yenidoğan sarılığı term ve preterm bebeklerde çok sık görülmektedir. Yenidoğan sarılığı tedavisinde amaç bilirubin beyne zarar verecek düzeylere çıkmasını önlemek ve yüksek bilirubin düzeylerini hızla düşürmektir. Bu amaçla, yenidoğanlar taburculuk öncesi sarılık açısından değerlendirilmeli, annelere iyi bir emzirme eğitimi verilmeli ve takip planı yapılmalıdır. Sarılık saptanan bebeklerde serum total bilirubin ve/veya transkutan bilirubin ölçümü ile risk bölgesi değerlendirilmeli ve Türk Neonatoloji Derneği rehberi eşliğinde postnatal yaş ve risk faktörlerine göre serum total bilirubin düzeyi fototerapi eşik değerine ulaşmış ise fototerapi başlanmalıdır. Serum total bilirubin düzeyi kan değişim sınırına ≤ 3 mg/dl yakın veya bilirubin artış hızı saatte 0,5 mg/dl'i geçiyor ise yoğun fototerapi başlanması, fototerapi eşik değerinde ise standart fototerapi ile tedavi edilmesi uygundur. Fototerapi etkinliği için 4-6 saat sonra bilirubin düzeyi ölçülmeli, bilirubin değeri fototerapi eşik değerinin yaklaşık 3 mg/dl altına düşmüş ise fototerapi kesilmeli ve 12-24 saat sonra rebound bilirubin düzeyi ölçülmelidir. Yoğun fototerapiye rağmen bilirubin düzeyi artıyor ve postnatal yaş ve risk faktörlerine göre kan değişimi eşik değerine ulaşmışsa ya da akut bilirubin ensefalopati bulguları varsa tecrübeli kişilerce, yoğun bakım şartlarında uygun kan ile acil kan değişimi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, sarılık, tanı, tedavi.

Özdemir ÖMA. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi. Pam Tıp Derg 2020;13:463-475.

Abstract

Neonatal jaundice due to unconjugated hyperbilirubinemia is very common in term and preterm infants. The aim of the therapy of neonatal jaundice is to prevent the elevation of bilirubin levels that will be harmful to the brain and to rapidly decrease increased bilirubin levels. For this purpose, newborns should be evaluated for jaundice before discharge, a good breastfeeding education should be given to mothers and a follow-up plan should be made. Infants with jaundice should be evaluated by serum total bilirubin and/or transcutaneous bilirubinometry measurement and if bilirubin level reaches the phototherapy (PT) threshold according to postnatal age and risk factors accompanied by Turkish Neonatal Society guideline, PT should be started. If bilirubin level is close to the exchange transfusion (ET) limit of approximately 3 mg/dl or if bilirubin increase rate exceeds 0.5 mg/dl per hour, it is appropriate to start intensive PT. If bilirubin reaches the threshold of PT, treatment with standard PT is appropriate. The bilirubin level should be measured after 4 to 6 hours for PT activity, if bilirubin value has dropped to approximately 3 mg/dl below the PT threshold, PT should be discontinued and rebound bilirubin level should be measured after 12-24 hours. In spite of intensive PT, if bilirubin level increases and reaches the ET threshold according to postnatal age and risk factors, or if there are signs of acute bilirubin encephalopathy, emergency ET should be performed by individuals experienced in this field with appropriate blood in the intensive care setting.

Key words: Newborn, jaundice, diagnosis, treatment.

Özdemir ÖMA. Diagnosis and therapy of neonatal indirect hyper bilirubinemia. Pam Med J 2020;13:463-475.

Giriş

Bilirubinün üretimi ile vücuttan eliminasyonu arasında bir denge söz konusudur, bu dengenin bozulması sarılık ya da hiperbilirubinemi dediğimiz duruma neden olmaktadır [1]. Sarılık, hem katabolizmasının son ürünü olan bilirubinün cilt ve müköz membranlarda birikmesi sonucu cildin sarı renkte görülmesi ile karakterizedir [1, 2]. Serum total bilirubin

(STB) düzeyi 5-6 mg/dl'i geçmedikçe klinik olarak ciltte sarılık görülmez [1]. Yenidoğan sağlıklı term bebeklerle geç preterm bebeklerin %60-80'inde görülebilen sarılık, çoğu bebekte spontan olarak düzelir ve zararsızdır, ancak bazı bebeklerde hiperbilirubinemi ciddi düzeylere çıkabilmektedir [1, 3]. Ciddi hiperbilirubinemi (STB > 20 mg/dl) saptanan bu bebekler, zamanında ve uygun tedavi edilmezler ise bilirubinün indüklediği nörolojik

disfonksiyon [*bilirubin-induced neurologic dysfunction* (BIND)] olarak tanımlanan, akut bilirubin ensefalopatisi veya kronik bilirubin ensefalopatisi (kernikterus) ile sonuçlanabilen ciddi nörolojik sekellerle karşı karşıya kalabilmekte, hatta kaybedilebilmektedirler [1, 3]. Nörolojik hasarlanma riskinin azaltılması için yüksek bilirubin düzeylerinin hızla ve uygun şekilde düşürülmesi gerekmektedir [4, 5].

Bu çalışmada, yenidoğan sarılığında (indirekt hiperbilirubinemi) bilirubin metabolizması, sarılığın tanısı ve tedavisinde kullanacağımız test ve uygulamalar, bunların hangi bebeğe, ne zaman ve nasıl uygulanacağı literatür eşliğinde tartışılmış ve güncel uygulamalar verilmeye çalışılmıştır.

A. Bilirubin metabolizması

Bilirubinün büyük kısmı (%75-80) eritrositlerin yıkımı sonucu gelişirken, bir kısmı (%20-25) eritrosit öncülleri ve diğer hemoproteinlerin yıkımından (sitokrom, katalaz gibi) gelişir. Hemoliz sonucu ortaya çıkan hemoglobulin retikuloendotelial sistemde önce hem oksijenaz enzimi ile biliverdine, biliverdin ise biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubine dönüştürülür. Oluşan bu konjuge olmamış bilirubinün büyük bir kısmı geri dönüşümlü olarak albümine bağlanırken, albümine bağlanmayan kısmına ise serbest ya da *unbound* bilirubin (UB) denilmektedir. Bilirubinün sebep olduğu nörolojik disfonksiyona da esas olarak bu formu, yani serbest bilirubin neden olmaktadır. Dolaşım sisteminde albumine bağlı olarak karaciğer hepatositlerine gelen bilirubin burada; hepatosit zarında albüminden ayrılarak zarı bulanan organik anyon taşıyıcı proteinlerce hepatosit sitoplazmasına konjuge olmamış bilirubin olarak aktarılır. Sitoplazmada glutatyon-S-transferaz A (Y protein) ile bağlanarak düz endoplazmik retikuluma taşınan bilirubin, burada üridildifosfat glukuroniltransferaz enziminin konjuge edilerek suda eriyen mono ve diglukuronid şekline dönüştürülüp, safra ile bağırsağa aktarılır. Konjuge bilirubin bağırsaktan emilmez ancak, bilirubinün monoglukuronid ve diglukuronid formları stabil moleküller olmadığı için bağırsaktaki alkali ortamda hidrolize olabilmekte, ayrıca bağırsak mukozasında bulunan β -glukuronidaz enziminin de dekonjuge edilerek tekrar konjuge olmamış bilirubine dönüştürülebilmektedir. Konjuge olmamış bilirubin bağırsaktan emilerek

dolaşıma katılmakta ve bu durum enterohepatik dolaşım olarak adlandırılmaktadır. Bağırsağa aktarılan konjuge bilirubinün %25'i enterohepatik dolaşıma katılmak üzere konjuge olmamış bilirubin şeklinde sıklıkla duodenum ve kolondan geri emilmektedir. Bağırsağa aktarılan konjuge bilirubinün yaklaşık %10'u değişmeden bağırsaktan gayta ile atılmakta, geri kalanı ise ürobilinoide dönüştürülmekte; (ürobilinojen ve sterkobilin) bunların büyük bir kısmı gayta ile atılırken bir kısmının bağırsaktan emilerek karaciğer ve böbrekten ekskrete edildiği bilinmektedir (Şekil 1) [1, 6].

Yenidoğan sarılığı etiyopatolojik olarak bilirubin üretimindeki artış, bağırsaktan emilerek dolaşıma katılmasında artma (artmış enterohepatik dolaşım), plazmadan karaciğere alınması ve temizlenmesindeki yetersizlik sonucu gelişebilmektedir [6].

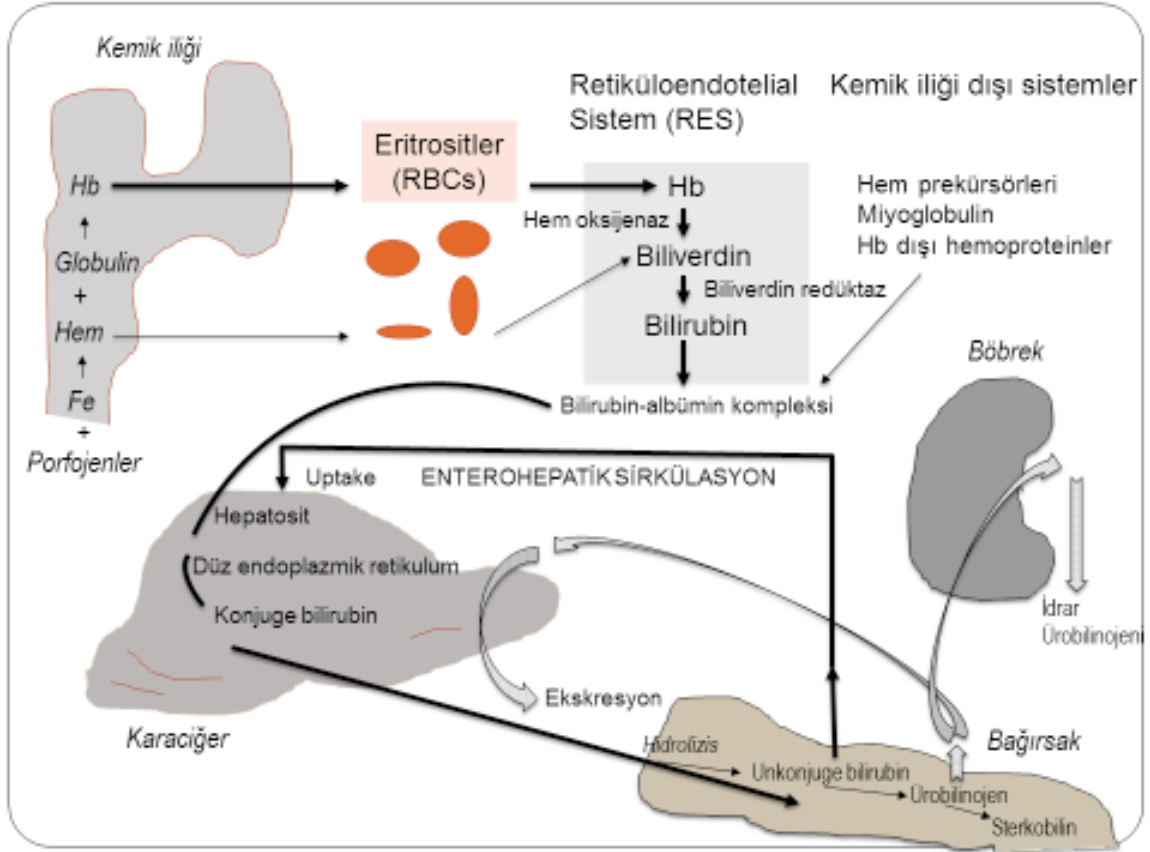
B. Yenidoğan sarılığında tanı

Klinik olarak tüm yenidoğanlar, doğumdan sonraki ilk muayenede sarılık açısından cilt rengi kontrol edilerek değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme aydınlık ortamda bebek çıplakken tercihen doğal ışık altında cildine parmakla bastırılıp soldurulduktan sonra cilt rengi değerlendirilmesi ile yapılır [2, 7]. Sarılık klinik olarak öncelikle yüzde belirir ve sefalokaudal olarak ilerler [7]. Sarılık saptanan her bebekte bilirubin düzeyi mutlaka kontrol edilmelidir [2].

Sarılıklı yenidoğanlarda bilirubin düzeyinin belirlenmesinde altın standart STB düzeyinin ölçülmesi olmakla birlikte, bu işlemin invazif ve ağrılı olması ayrıca ölçüm için yeterli kan alınması gerektiğinden; özellikle doğum haftası 35. gebelik haftası ve üzerinde olan, doğumdan sonra 24 saati geçmiş bebeklerde transkutan bilirubin (TcB) ölçümü de kullanılabilir. Ancak, 35. gebelik haftası altında doğmuş, doğum sonrası ilk 24 saati içinde olan, kliniği stabil olmayan, önceden fototerapi almış ya da almakta olan, TcB ≥ 250 micromol/L (~14,6 mg/dl) veya bilirubin nomogramında >75. persentil olan bebeklerde tedavi kararı verilirken mutlaka STB düzeyine bakılmalı ve buna göre karar verilmelidir [2, 5, 8, 9].

C. Tedavide temel yaklaşım

Tedavide amaç bilirubinün beyne zarar verecek düzeye yükselmesini engellemek ve/



Hb; hemoglobin, Fe; demir, RBCs; red blood cells

Şekil 1. Bilirubin metabolizması yolağı [1].

veya yüksek düzeylerinin hızla düşürülmesini sağlamaktır. Tedavi için sıklıkla fototerapi (FT), bazı durumlarda kan değişimi ya da intravenöz immünglobulin (İVİG) kullanılmaktadır [2]. Tedavi kararı bebeğin gebelik yaşı, postnatal yaşı, STB düzeyleri ve risk faktörlerinin varlığına göre verilmektedir [2, 5-9].

Sarılık saptanan bebeklerin yönetiminde yaklaşım olarak öncelikle her yenidoğan bebeğe doğum sonrası ilk saati içinde emzirmenin başlatılması, yeterli ve başarılı bir emzirmenin sağlanması ve sıklığının artırılması (8-12 kez/gün) önerilmektedir. Daha sonra bu bebeklerde ciddi sarılık gelişme riski bakımından taburculuk öncesi risk faktörleri değerlendirilmeli ve risk değerlendirme protokolleri oluşturulmalıdır [2, 5]. Ciddi hiperbilirubinemi gelişimine neden olabilecek önemli bazı risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörleri taburculuk öncesi STB veya TcB düzeyinin yüksek veya yüksek-orta risk bölgesinde olması, doğum sonrası ilk 24 saat içinde sarılık saptanması, prematüre doğum, direkt Coombs pozitifliği ile birlikte kan grup uyumsuzluğu ya da bilinen

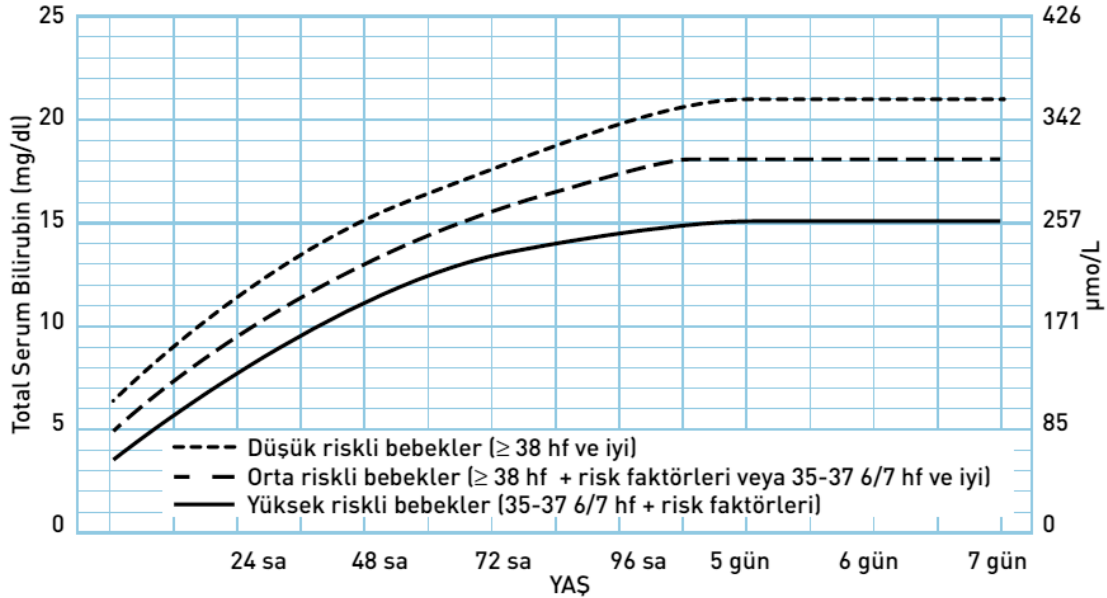
başka bir hemolitik hastalığın olması, önceden fototerapi alan kardeş öyküsü, sefalhematom ya da yaygın ekimoz saptanması, anne sütü ile beslenen ancak emmesi iyi olmayan ve aşırı tartı kaybının olması ve Asya kökenli bebekler olarak sıralanabilir. Bilirubin düzeyi yüksek risk bölgesinde olan bebekler taburcu edilmemeli, bilirubin düzeyi ve risk faktörleri varlığına göre uygun izlem planı yapılmalı ve buna göre izlenmelidir [2, 5]. Bu izlemde Türk Neonatoloji Derneği'nin hazırlamış olduğu "Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014" kılavuzu kullanılabilir [2]. Üç günden önce taburcu olan bebekler risk faktörü varsa 24 saat içinde, yoksa sonraki iki gün içinde tekrar görülmeli, sarılık ve bilirubin ölçüm ihtiyacı için değerlendirilmelidir [2, 5].

C.1. Fototerapi kararı

Fototerapi kararı STB düzeyi, artış hızı, bebeğin gebelik yaşı, doğum ağırlığı, postnatal yaşı ve risk faktörlerinin varlığına göre verilir. Serum bilirubin düzeyi bebeğin postnatal yaş ve/veya doğum ağırlığı ve bilirubin nörötoksiste

açısından taşıdığı potansiyel risk faktörlerine göre belirlenen tedavi eşik değerlerine ulaştığında fototerapiye başlanır. Ülkemizde fototerapi eşik değeri için gebelik haftası 35 ve üzerinde olan bebeklerde Şekil 2, 35 haftanın altında olanlarda ise Tablo 1'in kullanılması önerilmektedir [2, 5, 10].

Gebelik yaşı 35 hafta ve üzerinde olan bebeklerde ortak genel görüş olarak gebelik yaşının temel alındığı 2004 Amerikan Pediatri Akademisi bilirubin nomogram eğrisi kullanılmaktadır [5]. Ancak, gebelik haftası 35'in altında olan prematüre bebeklerde fototerapi eşik değeri için ortak bir konsensus bulunmayıp,



Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (ölçülmüşse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı STB düzeyi ile verilir, direkt bilirubin (STB düzeyinin %50'sini geçmedikçe [11]) total bilirubinden çıkarılmaz

Şekil 2. Gebelik yaşı ≥35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları [2, 5].

Tablo 1. Gebelik yaşı <35 hafta bebeklerde doğum ağırlığına göre fototerapi ve kan değişim sınırları [2, 10].

Doğum ağırlığı (gr)	24-48 saat	1-72 saat	>72 saat
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500-1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*İlk rakam total serum bilirubin (mg/dl) fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişim sınırını göstermektedir. Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim alt değeri kullanılır. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (ölçülmüşse)

ülkemizin de içinde olduğu birkaç ülkede (Norveç ve Hollanda) doğum ağırlığı temelli bilirubin çizelgeleri kullanılırken, çoğu ülkede gebelik haftasının temel alındığı bilirubin çizelgeleri kullanılmaktadır [2, 5, 8-16]. Ülkemizden bildirilen yakın tarihli bir çalışmada preterm bebeklerde (<35 gebelik haftası) yenidoğan ünitelerinin çoğunda (%75) Türk Neonatoloji Derneği bilirubin tablosu kullanılırken, geri kalan

ünitelerin yaklaşık %25'inde farklı rehberlerin kullanıldığı bildirilmiştir [17]. Prematüre bebeklerde gebelik haftası temelli sarılık tedavi rehberlerine bakıldığında güncel olarak 2010 yılında İngilizler tarafından NICE kriterleri ve 2012 yılında Amerikalılar tarafından güncellenen ve 35 gebelik haftası öncesi prematüre bebekler için önerilen bilirubin çizelgeleri kullanılmakta olup, Amerikalıların kullanmakta olduğu

fototerapi ve kan değişim eşik değerleri Tablo 2'de sunulmuştur [9, 16].

Bu tabloya göre postnatal yaşı 7 günden küçük bebeklerde gebelik haftasının, 7 gün

ve üzerinde olanlarda ise düzeltilmiş yaşın kullanılması, bilirubin toksisitesi için risk altındaki bebeklerde (daha düşük gestasyonel yaş, STB değeri hızlı yükselen, albümin <2,5 g/dl ve kliniği iyi olmayan) tedavi kararı verilirken

Tablo 2. Prematüre bebeklerde gebelik yaşına göre fototerapi ve kan değişim sınırları [16].

Gebelik yaşı (hafta)	Fototerapi STB (mg/dl)	Kan Değişimi STB (mg/dl)
< 28 0/7	5-6	11-14
28 0/7 - 29 6/7	6-8	12-14
30 0/7 - 31 6/7	8-10	13-16
32 0/7 - 33 6/7	10-12	15-18
34 0/7 - 34 6/7	12-14	17-19

STB; serum total bilirubin

daha düşük olan değerlerin alınması gerektiği önerilmektedir. Klinik değerlendirmede; kan gazında pH <7,15, son 24 saat içinde kan kültürü pozitif sepsis, kardiyopulmoner resüsitasyon gerektiren apne ve bradikardi varlığı, vazopressör tedavi gerektiren hipotansiyon varlığı veya kan alındığında mekanik ventilatör tedavisi uygulanıyor olması veya bu kriterlerden birini içermesi durumunda kliniğin iyi olmadığı şeklinde yorumlanması gerektiği belirtilmektedir. Serum total bilirubin değeri postmenstrüel yaş için FT başlama değerinin 1-2 mg/dl altına düşmüş ise FT'nin kesilmesi önerilmektedir [6].

Son olarak 2018 yılında Japonlar prematüre bebeklerde gebelik haftasına göre yeni tedavi kriterlerini yayınlamışlar; bu kriterlere göre standart FT, yoğun FT, kan değişim ve UB değerlerini vermişler ve buna göre tedavi rehberlerini (Tablo 3 ve Şekil 3) sunmuşlardır [18]. Bu tabloya göre STB ve UB bilirubin değerleri gebelik haftası, düzeltilmiş yaş ve postnatal yaşa (saat) göre düzenlenmiştir. Doğum sonrası ilk 7 gün için gebelik haftası, 7 gün ve üzerinde ise düzeltilmiş yaşın kullanılması önerilmektedir. Serum total bilirubin düzeylerine göre; ilk değer standart FT (30 cm'den 10-15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$), ikinci değer yoğun FT (30 cm'den 30-35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$) ve üçüncü değer de kan değişim sınırını belirtmektedir. Serum UB değerleri için de aynı durum söz konusu olmakla birlikte, eğer bir bebekte STB düzeyi kan değişim sınırı altında ancak, UB değeri kan değişim sınırı üstünde ise yoğun FT'ye ilaveten en az 2 saatte gidecek şekilde 1 g/kg albümin infüzyonu da önerilmektedir. Ayrıca STB veya UB değeri yoğun FT veya kan değişim sınırını geçen

bebeklerde mutlaka immün hemolitik hastalığın ekarte edilmesi, ciddi hemoliz varlığında İVİG (0,5 g/kg en az 2 saatte) kullanılması gerektiği bildirilmektedir (Şekil 3) [18]. Tedavi kriteri olarak UB bakılmasıyla ilgili Amerikan rehberinde herhangi bir öneri bulunmamaktadır [16].

Sarılık bakımından prematüre bebeklerin (<35 gebelik haftası) yenidoğan ünitelerinde izleminde; postnatal ilk 6 günde günlük STB ve UB ölçümü, postnatal 7-13 günde iki günde bir STB ve UB ölçümü, sonrasında üniteden taburculuğa kadar günlük TcB ölçümü yapılması (eğer TcB \geq 8 mg/dl ise STB ve UB ile doğrulanması), TcB normal olsa dahi haftada bir STB ve UB ölçümü ile değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir [18, 19].

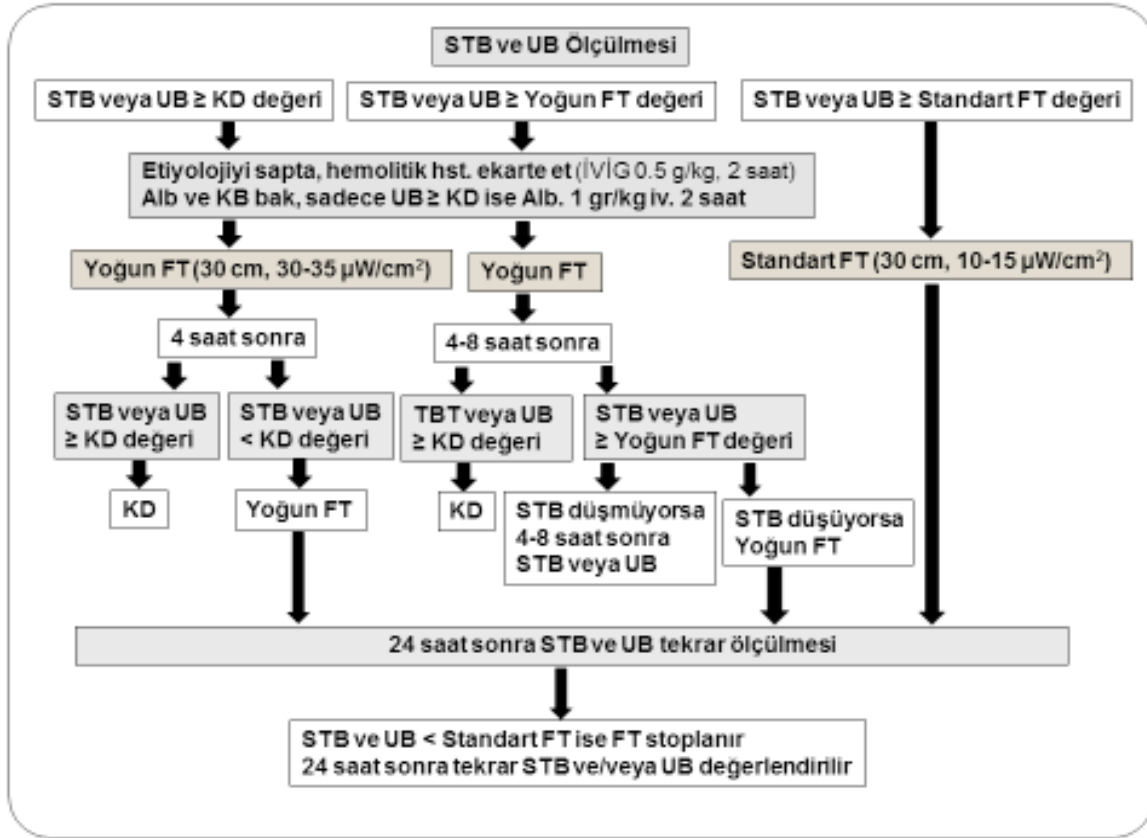
C.2. Fototerapinin etkisi

Fototerapi esas olarak bilirubinun belli dalga boyundaki ışığı (fotonu) ciltten soğurmasına ve bunun neticesinde oluşan fotokimyasal reaksiyon ile bilirubinun karaciğerde enzimatik sürece gerek kalmadan suda erir formuyla birlikte safra ve idrarla atılabilen metabolitlerine dönüşmesine neden olur [1, 3, 8]. Genellikle 460±10 nm dalga boyundaki mavi LED (*light-emitted diode*) fototerapilerin kullanılması önerilmektedir [5, 20]. Bilirubin başlıca iki yolla konfigürasyonel (geometrik) izomerizasyon (labil, Z --- E veya *Cis* --- *Trans* izomerizasyonu, yarı ömrü 13 saat ve saatte %1,5 ekskresyon oranı) ve yapısal izomerizasyon (stabil, lumirubin, yarı ömrü 1,9 saat ve saatte %1,2 ekskresyon oranı) ile suda erir ve safra ile atılabilir metabolitlerine dönüşür. Bir de fotooksidasyon ürünü oluşmakta, ancak

Tablo 3. Yeni Japonya (Kobe Üniversitesi) sarılık tedavi kriterleri [18].

Gebelik yaşı veya Düzeltilmiş yaş (hafta)	Serum Total Bilirubin (mg/dl)						UB* (µg/dl)
	<24 saat	<48 saat	<72 saat	<96 saat	<120 saat	≥120 saat	
22-24	5/6/8*	5/8/10	5/8/12	6/9/13	7/10/13	8/10/13	0.4/0.6/0.8
26-27	5/6/8	5/9/10	6/10/12	8/11/14	9/12/15	10/12/15	0.4/0.6/0.8
28-29	6/7/9	7/10/12	8/12/14	10/13/16	11/14/18	12/14/18	0.5/0.7/0.9
30-31	7/8/10	8/12/14	10/14/16	12/15/18	13/16/20	14/16/20	0.6/0.8/1.0
32-34	8/9/10	10/14/16	12/16/18	14/18/20	15/19/22	16/19/22	0.7/0.9/1.2
≥35	10/11/12	12/16/18	14/18/20	16/20/22	17/22/25	18/22/25	0.8/1.0/1.5

UB; unbound bilirubin, *İlk değer standart fototerapi, ikinci değer yoğun fototerapi ve son değer de kan değişimi, serum total bilirubin ve UB değeri olarak ayrı ayrı verilmiştir



STB; serum total bilirubin, UB; unbound bilirubin,
KD; kan değişimi, FT; fototerapi, İVİG; intravenöz immunglobulin,
KB; konjuge bilirubin, Alb; albümin

Şekil 3. Sarılıklı bebeklerde Japonya tedavi uygulama şeması [18].

bu form son derece yetersiz olup (%0,1-%1) idrar ile atılım sağlanmaktadır. Fototerapinin etkinliği bebeğin ışığa maruziyet süresi, ışığa maruz kalınan vücut yüzey alanı, bilirubinin ekskresyon oranı, ışığın spektral radyansı, sarılığın sebebi ve fototerapi başlangıç STB düzeyine göre değişmektedir. Bebek ile

fototerapi cihazı arasındaki mesafe kısaltıldıkça ışığın (ortalama spektral radyans= $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) gücü artmakta, ortalama spektral radyans arttıkça serum bilirubinin dönüşüm oranı yani kandan temizlenmesi o oranda artmaktadır [1, 5, 7].

C.3. Hangi tip fototerapi daha etkin?

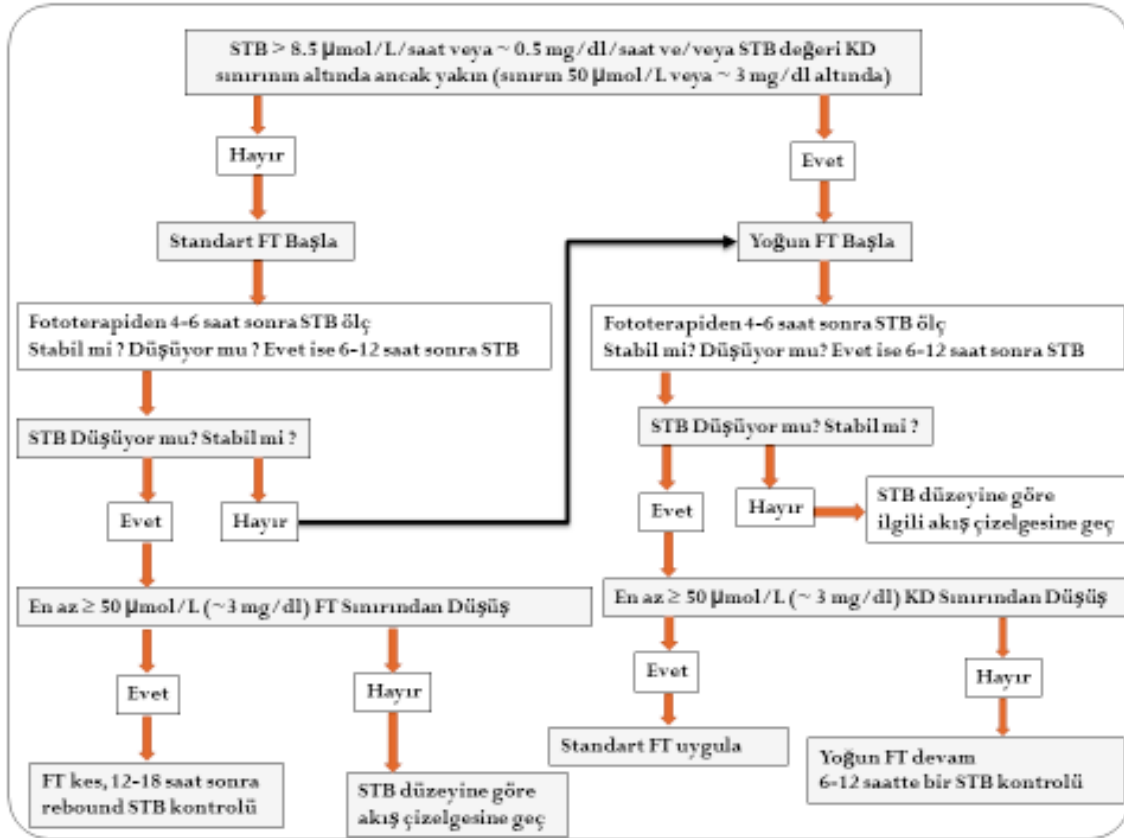
Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde fototerapi ($15-40 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) başlanmasından sonraki ilk 24 saat içinde bilirubin düşüş (mg/dl) oranlarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada, en etkin düşüşün mavi LED FT ile sağlandığı görülmüştür. Serum total bilirubin düşüş oranları sırasıyla mavi LED FT ($2,2 \text{ mg/dl}$) > Halojenli *spotlights* ($1,7 \text{ mg/dl}$) > *Fluorescent lights* ($1,3 \text{ mg/dl}$) > *Fiberoptic blankets* ($0,8 \text{ mg/dl}$) olarak rapor edilmiştir [21]. Serum total bilirubin değeri kan değişim (KD) sınırında ise bebeğin bulunduğu yatağın alüminyum folyo ya da beyaz bir materyal ile kaplanmasının da FT etkinliğini arttırdığı belirtilmektedir [5].

C.4. Kime standart fototerapi, kime yoğun fototerapi uygulamalıyız?

Standart FT için genellikle $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/$

nm, yoğun FT için $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ spektral radyans gücü olan cihazlar önerilmektedir [1, 5, 7]. Bir bebekte STB düzeyi FT sınırında veya üstündeyse, STB düzeyi saatlik artış hızı $<0,5 \text{ mg/dl}$, kan değişim sınırından $\sim 2,9 \text{ mg/dl}$ daha düşükse veya 6 saatlik FT tedavisi sonrası $\sim 2 \text{ mg/dl}$ azalma olmuş ise standart FT uygulanması önerilir. Eğer bebekte STB düzeyi sabit ya da artıyorsa ($>0,5 \text{ mg/dl/saat}$), kan değişim sınırına $\sim 2,9 \text{ mg/dl}$ ve daha yakınsa ve standart FT'ye yanıt alınamıyorsa yoğun FT uygulaması önerilmektedir (Şekil 4) [8, 9].

Prematüre bebeklerin (<35 gebelik haftası) term bebeklere kıyasla daha düşük bilirubin düzeylerinde BIND gelişimi için daha riskli oldukları bilindiğinden, bu bebeklere daha düşük STB düzeylerinde erkenden fototerapi başlanılmasının (agresif FT) faydalı olabileceği düşünülse de, yapılan araştırmalar sonucu;



STB; serum total bilirubin, KD; kan değişimi, FT; fototerapi

Şekil 4. Sarılıklı bebeklerde genel olarak fototerapi uygulama şeması [9].

özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı (≤ 1000 g) ya da aşırı prematüre bebeklerde (<28 gebelik yaşı) agresif FT'nin zararlı olabileceği (hücre sel elemanlarda foto-oksidatif hasarlanma ve 501-750 g bebeklerde mortalitede bir miktar artma) ve konvansiyonel FT'ye göre nörogelişim açısından da bir farklılığın saptanmaması nedeniyle bu bebeklere standart FT (LED FT, 450-475 nm dalga boyunda 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$) ile tedaviye başlanması, STB düzeyi artıyor ya da düşmüyorsa FT uygulama yüzey alanının artırılması (üstten/alttan ilave FT veya küvözün yansıtıcı materyal ile kaplanması) bu uygulamaya rağmen de bilirubin değeri düşmüyorsa yoğun FT'ye geçilmesi önerilmektedir [16, 18, 22-24].

C.5. Fototerapiyi ne zaman keselim?

Eğer STB düzeyi en az 50 micromol/L (~2,9 mg/dl) ve üzerinde fototerapi sınırının altına düşmüş ise FT kesilebilir, kesildikten sonra risk faktörü olanlarda 12-24 saat sonra, risk faktörü yoksa taburculuk için bekletilmemesi ancak taburculuktan 24 saat sonra *rebound* STB kontrolü önerilmektedir [9]. Risk faktörü olarak; yaşamın ilk 24 saatinde sarılık saptananlar, sarılıklı kardeş öyküsü, kan grup uyumsuzluğu olanlar, emmesi iyi olmayanlar, glükoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, sepsis, sefalhematom saptananlar, Asya kökenli, prematüre ve diabetik anne bebekleri sayılmaktadır [9]. Fototerapi altındaki bebekler izlenirken eğer STB düzeyi ≥ 25 mg/dl ise 2-3 saatte bir, STB 20-25 mg/dl ise 3-4 saatte bir, <20 mg/dl ise 4-6 saatte bir STB kontrolleri önerilmektedir [5].

C.6. Profilaktik fototerapi kullanalım mı?

Profilaktik FT kullanımıyla ilgili literatüre bakıldığında, 26. gebelik yaşı ve altında doğan prematüre bebeklerde opsiyonel olarak profilaktik FT kullanılabilmesi belirtilmekle birlikte, yapılan meta analiz değerlendirmesinde genel olarak serebral palsi, sensorinöral işitme kaybı, mortalite ve hastanede kalış süreleri bakımından bir fark bulunmamıştır [16, 22]. Profilaktik FT daha düşük bilirubin düzeyi, kan değişimi ihtiyacı ve nörogelişimsel bozuklukta bir miktar azalma sağlasa da uzun dönemde nörogelişimsel yan etki ve güvenilirliği bilinmediği için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle 501-750 g arası bebeklerde mortaliteyi arttırdığı da belirtilmektedir [23]. Türk Neonatoloji Derneği rehberi dahil, pek çok ulusal

rehber günümüzde profilaktik FT kullanımını önermemektedir [2, 8, 9, 13].

C.7. Fototerapiyi aralıklı mı, sürekli mi kullanalım?

Doğum ağırlığı 2000 gramın üzerinde olan bebeklerde veya term bebeklerde sürekli ya da aralıklı FT ile net bir fayda ya da zararın görülmediği, ancak prematüre bebeklerde aralıklı FT ile daha yüksek STB düzeylerinin görülebileceği bildirilmektedir [25]. Sonuç olarak, standart FT alanlarda 3-4 saatte bir 30 dakikaya kadar beslenme veya bebek bakımı için ara verilebileceği, ancak yoğun FT alanlarda beslenme için dahi ara verilmemesi, enteral ve/veya parenteral beslenmeye FT kesilmeden devam edilmesi önerilmektedir [5, 8, 9].

C.8. Fototerapi sırasında pozisyon değişikliği yapalım mı?

Sürekli supin pozisyonunda FT alanlar ile 2-3 saatte bir pozisyon değişikliği yapılarak FT alan bebeklerin değerlendirildiği geniş kapsamlı bir derlemede; sürekli supin pozisyonuyla pozisyon değiştirme arasında STB düşüş oranları, hastanede kalış süresi ve FT uygulama süresi bakımından bir fark görülmediği, gerekmedikçe pozisyon değişikliğine gidilmemesi önerilmektedir [26].

C.9. Evde fototerapi uygulanabilir mi?

Fototerapi için STB düzeyi FT eşik değerinin 2-3 mg/dl altında ve herhangi bir risk faktörü yoksa biliblanket veya fiberoptik FT ile evde FT uygulanabileceği belirtilmektedir [1, 5].

C.10. Fototerapinin yan etkileri

Non-invazif bir uygulama olmasına rağmen, FT ile ilgili pek çok yan etki bildirilmektedir. Bunlar; insensibilite sıvı kaybı, eritemli cilt döküntüleri, retinal dejenerasyon, hipokalsemi, gece-gündüz sirkadiyan ritimde bozulma, bronz bebek sendromu, uzun süreli kullanımlarda oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, riboflavin eksikliği, özellikle 1500 gramın altındaki bebeklerde patent duktus arteriyozus insidansında artış, 501-750 g bebeklerde mortalitede artış, immün sistem ve Th1/Th2 dengesini etkileyerek astım, alerjik rinit ve konjunktivit riskinde artış yapabileceği bildirilmektedir [1, 2, 5, 7, 8, 23, 24]. Konjenital eritropoetik porfirisi olan bebeklerde FT kullanımını kontrendikedir [1, 5].

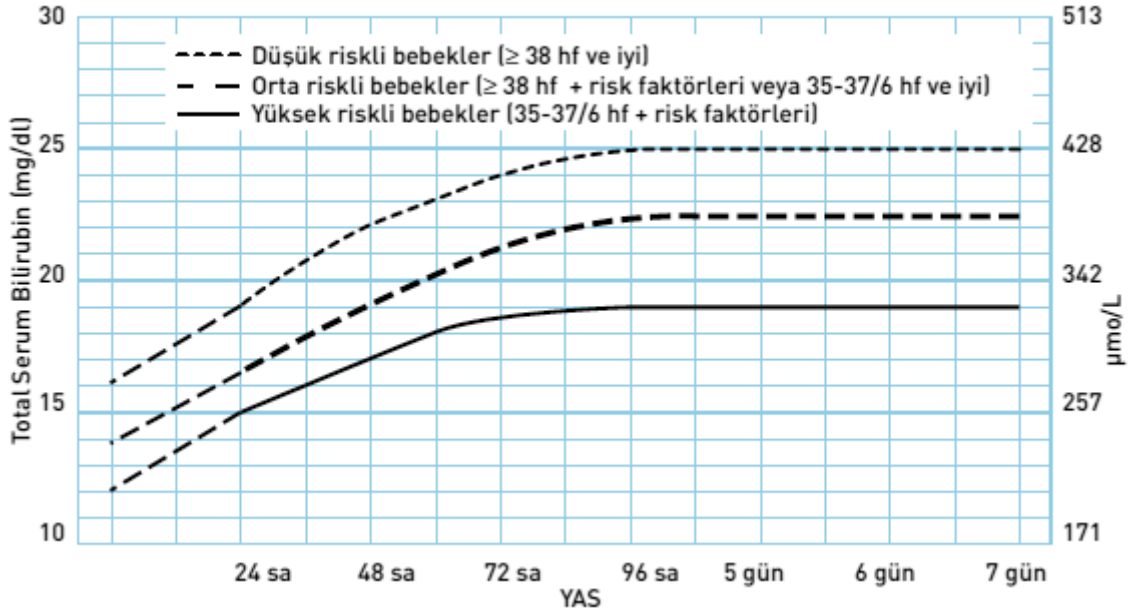
D. Kan değişimi

Kan değişiminde amaç bilirubinün nörolojik hasarlanma riskini önlemek ya da azaltmaktır, KD kararı verilirken STB düzeyi, klinik risk faktörleri ve nörolojik değerlendirme son derece önemlidir [27]. Serum bilirubin düzeyi yoğun FT ve gerekli hallerde İVİG tedavisine rağmen önerilen KD sınırlarına (Şekil 5, Tablo 1) ulaşırsa ya da bebekte akut bilirubin ensefalopati bulguları varsa acil KD yapılır [2, 5, 10, 28]. Akut bilirubin ensefalopatisi majör klinik bulguları üç dönemde değerlendirilebilir [29]. İlk dönem, başlangıç fazı olup hafif hipotoni (hareketlerde azalma), hafif stupor (letarji ve uyku hali), emmede azalma ve hafif tiz sesle ağlama ile karakterize iken, ara fazda tonus değişkendir (sıklıkla artmış, bazen retrokolis-opistotonusla birlikte), orta düzeyde stupor (irritabilite), beslenmede azalma ve yüksek tiz sesle ağlama görülür. İleri fazda ise sıklıkla hipertoniye (belirgin artmış retrokolis-opistotonus), komaya kadar giden derin stupor, beslenememe ve sürekli tiz sesle

ağlama saptanır. Akut bilirubin ensefalopati bulgularının %55-65'inde nörolojik bulgular belirgin iken, %20-30'unda belirsiz, %15'inde ise hiçbir nörolojik bulgu saptanmayabilir [29].

Kan değişim kararı verilirken bilirubin/ albümin oranı tek başına kullanılmaz, ancak STB değeri ile birlikte karar vermede destekleyici rolü vardır. Serum albümin düzeyi 3 g/dl'nin altında ise bebek riskli sayılır ve tedavi eşik değeri buna göre değerlendirilir (Tablo 4) [5, 28]. Albumin infüzyonu ile ilgili genel görüş KD öncesi rutin uygulanmaması yönündedir, ancak 2018 yılında Japonların yayınladıkları bildiriye göre STB değeri KD sınırı altında ancak UB değeri KD sınırı ve üstünde ise albümin infüzyonu önerilmektedir (Şekil 3) [1, 8, 9, 18].

Kan değişimi bu konuda tecrübeli kişilerce, ısı kaybının engellenmesi için açık yatakta ve monitorizasyon altında, resüsitasyon malzemeleri hazır tutularak ve aileden onam alınarak yapılmalıdır. Kan değişimi öncesi,



Risk faktörleri: İzimmün hemolitik hastalık, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albümin <3 gr/dl (ölçülmüşse). Tüm risk faktörleri ekarte edilmedikçe bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı STB düzeyi ile verilir, direkt bilirubin (STB düzeyinin %50'sini geçmedikçe [11]) total bilirubinden çıkarılmaz

Şekil 5. Gebelik yaşı ≥35 hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre kan değişim sınırları [2, 5].

Tablo 4. Bebeğin risk kategorisine göre kan değişim kararı verilirken kullanılan B/A oranı [2, 5].

Risk kategorisi	Kan değişim planı gereken B/A oranı
	[STB (mg/dl)/Alb (g/dl)]
Gabelik haftası > 38 hafta	8
Gebelik haftası 35 0/7 - 36 6/7 ve iyi	
Gebelik haftası > 38 hafta ve riskli bebek	7,2
Gebelik haftası 35 0/7 – 36 6/7 hafta ve riskli bebek	6,8

B/A: bilirubin/albumin, STB: serum total bilirubin, Alb: albumin

işlem sırasında ve sonrasında yoğun FT'ye devam edilmeli ve işlemten sonra 2 saat içinde STB düzeyi kontrol edilmelidir [28]. Kan değişiminde seçilecek kan anne-bebek kan grubuna uygun olmalıdır. Eritrosit ile plazma karışımı kullanılacak ise hematokrit düzeyi %50-60 olacak şekilde hazırlanması ve 24 saat içinde kullanılması önerilmektedir [28, 30]. Rh hemolitik hastalık için, ABO uygun Rh negatif kan veya O grubu Rh negatif ve salin ya da yenidoğana uygun plazmada çözülmüş eritrosit süspansiyonu tercih edilmelidir [31]. ABO uyumsuzluğu varsa O eritrosit ve AB plazma kullanılır (plazma yerine serum fizyolojik ya da albumin), subgrup uyumsuzluğunda ise uyumsuzluğa neden olan antijenden negatif kan kullanılması, hiçbir uyumsuzluk yoksa bebeğin kan grubu ile KD yapılması önerilmektedir. Verici kan ile çapraz karşılaştırma acil durumlarda veya intrauterin transfüzyonda anne kanı ile, diğer durumlarda bebeğin kanı ile yapılır [5, 28, 30]. Literatüre bakıldığında aslında yenidoğanlarda kan değişiminin en sık nedeni olarak Rh uyumsuzluğu dışındaki (maternal anti-D globülin uygulamaları sonucu) diğer kan grubu uyumsuzluklarına bağlı immun hemolitik durumların olduğu bildirilmektedir [32].

Kan değişimi, hazırlanan kanın KD öncesi ışınlanarak (minimum 25 Gy gamma ışınlama) filtrelenmesi, kan ısıtıcısında veya oda ısısında ısıtılması, umbilikal venöz kateter yoluyla bir seferde 5 ml/kg kan alınıp verilmesi şeklinde 1-2 saat içinde yapılır. Hızlı intrakraniyal basınç dalgalanmalarından kaçınmak için KD hızı 2-3 ml/kg/dk'yı geçmemelidir. Total değişecek kan volümü term bebeklerde 160 ml/kg ve prematüre bebeklerde 200 ml/kg (çift hacim) olarak önerilmektedir. Böylece bebeğin kanının %80-90'ı değişirken, STB düzeyi KD öncesi değerlerin yaklaşık yarısına düşer [2, 5, 28, 30-33].

D.1. Kan değişim komplikasyonları

İnvazif bir girişim olan KD işleminde bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunların bazıları kan transfüzyonuyla ilişkili iken, bazıları uygulanan kateter işlemi, bazıları da uygulanan prosedür ile ilişkili olabilmektedir [1]. Başlıca komplikasyonlar trombositopeni, hiperglisemi, hipokalemi, metabolik asidoz, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi, apne, nekrotizan enterekolit, kalp yetmezliği, kardiyak aritmi, kardiyak arrest, solunum sıkıntısı, şok, dissemine intravasküler koagülopati, umbilikal veya portal ven perforasyonu, portal ven trombozu veya hava embolisi gibi diğer trombo-embolik olaylar, greft versus host hastalığı ve transfüzyon ile ilişkili diğer nedenler (enfeksiyonlar vb.) olarak sıralanabilir [1, 34]. Mortalite sağlıklı term bebeklerde oldukça az bildirilirken, prematürelilik arttıkça ve ciddi hastalık durumlarında %8'e kadar çıkabildiği belirtilmektedir [1]. Umbilikal ven kateterizasyonu, uygun kan seçimi ve kan değişim prosedürü için Türk Neonatoloji Derneği 2014 yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi kılavuz olarak kullanılabilir [2]. Kan değişimi sırasında profilaktik kalsiyum uygulamasının yararı ya da zararı konusunda net bir bilimsel kanıt olmaması nedeniyle, rutin kalsiyum kullanımı önerilmemekte, ancak KD öncesi ve sonrası tam kan sayımı, bilirubin, elektrolit ve kan şekeri izlemi önerilmektedir [2, 35].

E. Farmakolojik Tedavi

Yenidoğan sarılığının başlıca tedavi yöntemi fototerapi ve KD olmakla birlikte, bunun dışında farmakolojik tedaviler ile ilgili olarak İVİG infüzyonu haricinde her hangi bir ilaç tedavisinin rutin olarak kullanıldığını belirten şu ana kadar yayınlanmış ulusal bir rehber bulunmamaktadır [2, 5, 8, 9, 12, 15, 16, 36].

Kan değişimi öncesinde eğer albümin düzeyi 3 g/dl'nin altında ise albümin infüzyonu (1 g/kg) uygulanabileceği belirtilse de bunu destekleyen bilimsel bir kanıtın olmadığı ve özellikle prematüre bebeklerde bu uygulamanın, intravasküler volüm artışı ve alveolar kaçak ile kardiyopulmoner sıkıntıya neden olabileceği kaygısından bahsedilmektedir [37]. Japonya'dan yayınlanan son yeni tedavi rehberinde ise STB düzeyi KD düzeyinden düşük ancak UB düzeyi KD düzeyi ve üstündeyse yoğun FT'ye ilaveten albümin (1 g/kg ve en az 2 saat sürede) infüzyonu verilebileceği belirtilmekle birlikte [18], pek çok ulusal sarılık tedavi rehberinde albümin infüzyonu önerilmemektedir [2, 5, 8, 9, 36].

Yenidoğanın immün hemolitik hastalığında (Rh, ABO uyumsuzluğu gibi) yoğun FT'ye rağmen STB düzeyi yükseliyorsa veya KD sınırına 2-3 mg/dl yakınsa Amerikan Pediatri Akademisi [5] tarafından İVİG (0,5-1 g/kg en az 2 saatte) kullanılması ve gerekirse 12 saat sonra tekrarlanması önerilmektedir. Bu öneri pek çok ulusal rehber tarafından da kabul görmüştür [2, 8, 9, 15, 16, 18, 36]. Ancak, 2018 yılında yayınlanan son meta analizde, İVİG kullanımının KD sıklığını azalttığı belirtilse de, meta analize alınan çalışmalarda yüksek ön yargı/eğilim riski nedeniyle plasebo-kontrollü ve çift kör çalışmaların dahil edildiği alt grup analizinde, İVİG tedavisinin KD sayısını da ihtiyacını da azaltmadığı belirtilerek, yenidoğanın immün hemolitik hastalığında rutin İVİG kullanımının önerilmemesi gerektiği vurgulanmıştır [38].

Diğer farmakolojik tedavilerle (fenobarbital, metalloporfirin, D-penisilamin, klofibrat, kolestiramin, agar, safra tuzları, laksatifler, gamaglobülin, çinko gibi) ilgili olarak ise şu anki genel görüş kullanılmamaları yönündedir [2, 5, 8, 9, 36, 39, 40].

Güçlü bir mikrozomal enzim indükleyici olan fenobarbitalin, bilirubinün karaciğerden konjugasyon ve ekskresyonunu arttırdığı ve safra akımı artışıyla bilirubin atılımını kolaylaştırması nedeniyle sarılıkta kullanımı düşünülse de, *Crigler-Najjar* sendromu tip I ve II ayırımı dışında tek başına FT'ye bir üstünlüğünün olmadığı bildirilmektedir [1, 7]. Ayrıca fenobarbitalin potansiyel bağımlılık yapıcı etkisi, aşırı sedatif ve diğer metabolik yan etkileri yanında prematürelere daha az etkin olması nedeniyle pek çok ulusal rehberde

sarılık tedavisinde yeri bulunmamaktadır [2, 5, 8, 9].

Term bebeklerin dahil edildiği 6 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği yakın tarihli bir meta analizde; sarılıklı bebeklerde intravenöz sıvı takviyesinin STB düzeylerini ve KD ihtiyacını azaltmada faydalı olduğu, ancak FT uygulama süresine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmektedir [41]. Sarılıklı term bebeklerde oral ve intravenöz sıvı takviyelerinin tedaviye etkinliğinin değerlendirildiği başka bir meta analize bakıldığında ise, 2 grupta da STB düzeylerindeki değişikliğin ve KD ihtiyacının benzer olduğu ve hiçbir bebekte kusma ya da abdominal distansiyona ait bir yan etkinin görülmediği bildirilmektedir [42].

Bilimsel kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte, sarılıklı bebeklerde probiyotik kullanımının FT uygulama süresini kısalttığı belirtilse de, sarılığın önlemi ya da tedavisinde rutin olarak probiyotik kullanımı önerilmemektedir [43].

Sonuç olarak, yenidoğan sarılığı tedavisinde amaç bilirubinün nörotoksisite riskini önlemektir. Bunun için bilirubinün nörotoksik düzeylere yükselmesini önlemek ve yüksek olan bilirubin düzeylerinin hızla düşürülmesi gerekmektedir. Bu amaçla yenidoğanlar taburculuk öncesi sarılık açısından mutlaka değerlendirilmeli, bu bebeklerin annelerine iyi bir beslenme eğitimi verilmeli ve takip planı yapılmalıdır. Sarılık saptanan bebeklerde STB ve/veya TcB ölçümü ile risk bölgesi değerlendirilmeli ve Türk Neonatoloji Derneği sarılık nomogramları eşliğinde, postnatal yaş ve risk faktörlerine göre STB düzeyi FT eşik değerine ulaşmış ise FT başlanmalıdır. Serum total bilirubin düzeyi KD sınırına yaklaşık 3 mg/dl yakınsa veya STB artış hızı saatte 0,5 mg/dl'yi geçiyorsa yoğun FT başlanması, sadece FT eşik değerlerine ulaşmış ise standart FT ile tedavi edilmesi uygun görülmektedir. Fototerapi etkinliği için 4-6 saat sonra STB düzeyi ölçülmeli, STB değeri FT eşik değerinin yaklaşık 3 mg/dl altına düşmüş ise FT kesilmeli ve 12-24 saat sonra *rebound* STB düzeyi ölçülerek değerlendirilmelidir. Yoğun FT'ye rağmen STB düzeyi artıyor ve düzeyi postnatal yaş ve risk faktörlerine göre KD eşik değerine ulaşmışsa ya da akut bilirubin ensefalopati bulguları varsa tecrübeli kişilerce ve yoğun bakım şartlarında uygun kan ile acil KD yapılmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2015;1618-1673.
- Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi 2014. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi tanı ve tedavisi.
- Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for a ge: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatr Res* 2019;85:183-190. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0224-4>
- Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol* 2011;35:101-113. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.02.003>
- American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.297>
- Maisels MJ, Watchko JF. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Fanaroff AA, Fanaroff JM, eds. Klaus & Fanaroff's care of the high-risk Neonate. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2013;310-346.
- Maisels MJ, Watchko JF. Jaundice. In: MacDonald MG, Seshia MMK, eds. Avery's neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2016;587-645.
- Neonatal-Jaundice identification and management in neonates \geq 32 weeks gestation. NSW Government Guideline, GL_2016-027, Available at: <http://www.health.nsw.gov.au/policies/>. Accessed 17 Nov 2019
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Neonatal jaundice. London: RCOG Press, 2010 May.
- Türk Neonatoloji Derneği tanı ve tedavi protokolleri No 2. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Sayı 6-Güz 2002;12-18.
- Rennie JM, Sehgal A, De A, Kendall GS, Cole TJ. Range of UK practice regarding thresholds for phototherapy and exchange transfusion in neonatal hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:323-327. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2008.147686>
- Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008;28:389-397. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.20>
- Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants-UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-term-and-late-preterm-infants-management>. Accessed November 19, 2019
- Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR. National guidelines for the treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr* 2011;100:499-505. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02104.x>
- van Imhoff DE, Dijk PH, Hulzebos CV, BARTial study group of the Netherlands Neonatal Research network. Uniform treatment thresholds for hyperbilirubinemia in preterm infants: background and synopsis of a national guideline. *Early Hum Dev* 2011;87:521-525. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.04.004>
- Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infants less than 35 weeks of gestation. *J Perinatol* 2012;32:660-664. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.71>
- Güzoğlu N, Tandırcıoğlu ÜA, Aliefendioğlu D. Management of hyperbilirubinemia in preterm infants in Turkey. *Turk J Med Sci* 2016;46:401-403. <https://doi.org/10.3906/sag-1411-147>
- Morioka I. Hyperbilirubinemia in preterm infants in Japan: new treatment criteria. *Pediatr Int* 2018;60:684-690. <https://doi.org/10.1111/ped.13635>
- Morioka I, Nakamura H, Iwatani S, Wong RJ, Lijima K. International perspectives: clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *NeoReviews* 2016;17:124-130.
- Lamola AA. A pharmacologic view of phototherapy. *Clin Perinatol* 2016;43:259-276. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.004>
- Morris BH, Tyson JE, Stevenson DK, et al. Efficacy of phototherapy devices and outcomes among extremely low birth weight infants: multi-center observational study. *J Perinatol* 2013;33:126-133. <https://doi.org/10.1038/jp.2012.39>
- Okwundu CI, Okoromah CAN, Shah PS. Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012:CD007966. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007966.pub2>
- Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al. Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. *N Engl J Med* 2008;359:1885-1896. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0803024>
- Hyperbilirubinemia in the preterm infant (less than 35 weeks gestation)-UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-the-preterm-infant-less-than-35-weeks-gestation>. Accessed November 19, 2019
- Woodgate P, Jardine LA. Neonatal jaundice: phototherapy. *BMJ Clin Evid* 2015;2015:0319.

26. Lee Wan Fei S, Abdullah KL. Effect of turning vs. supine position under phototherapy on neonates with hyperbilirubinemia: a systematic review. *J Clin Nurs* 2015;24:672-682. <https://doi.org/10.1111/jocn.12712>
27. Olusanya BO, Imam ZO, Emokpaeb AA, Iskender IF. Revisiting the criteria for exchange transfusion for severe neonatal hyperbilirubinemia in resource-limited settings. *Neonatology* 2016;109:97-104. <https://doi.org/10.1159/000441324>
28. Çoban A, Kaynak Türkmen M, Gürsoy T. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. *Türk Pediatri Ars* 2018;53:172-179. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2018.01816>
29. Perlman JM, Volpe JJ. Bilirubin. In: Volpe JJ, ed. *Volpe's neurology of the newborn*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2018;730-762.
30. Girelli G, Antoncicchi S, Casadei AM, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus* 2015;13:484-497. <https://doi.org/10.2450/2015.0113-15>
31. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği kan ürünleri transfüzyon rehberi önerisi 2016.
32. Kapoor D, Singh P, Seth A. Current perspective of Exchange transfusion. *Indian Pediatr* 2017;54:961-962. <https://doi.org/10.1007/s13312-017-1191-2>
33. Fasano RM, Luban NLC. Transfusion practices. In: De Alarcon PA, Werner EJ, Christensen RD, eds. *Neonatal hematology, pathogenesis, diagnosis and management of hematologic problems*. 2nd ed. Cambridge University Press 2013;303-327.
34. Yu C, Li H, Zhang O, He H, Chen X, Hua Z. Report about term infants with severe hyperbilirubinemia undergoing Exchange transfusion in Southwestern China during an 11-year period, from 2001 to 2011. *PLoS One* 2017;12:e0179550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179550>
35. Ogunlesi TA, Lesi FEA, Oduwale O. Prophylactic intravenous calcium therapy for exchange blood transfusion in the newborn (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10. Art. No:CD011048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011048.pub2>
36. Canadian Paediatric Society. 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. <https://doi.org/10.1093/pch/12.5.401>
37. Buhatani VK, Wong RJ, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clin Perinatol* 2016;43:215-232. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.01.001>
38. Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No:CD003313. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003313.pub2>
39. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Kumar P, et al. Management of late-preterm and term infants with hyperbilirubinaemia in resource-constrained settings. *BMC Pediatrics* 2015;15:39. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0358-z>
40. Ree IMC, Smits-Wintjens VEJ, van der Bom JG, van Klink JMM, Oepkes D, Lopriore E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. *Expert Rev Hematol* 2017;10:607-616. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1331124>
41. Gu J, Zhu Y, Zhao J. The efficacy of intravenous fluid supplementation for neonatal hyperbilirubinemia: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;17:1-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1688295>
42. Lai NM, Ahmad Kamar A, Choo YM, Kong JY, Ngim CF. Fluid supplementation for neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No:CD011891. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011891.pub2>
43. Deshmukh J, Deshmukh M, Patole S. Probiotics for the management of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:154-163. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1369520>

Bu konu yazar tarafından 3-7 Nisan 2019 tarihinde Antalya'da yapılan 27. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde (UNEKO-27) 6 Nisan 2019 tarihinde "Yenidoğan Sarılığı" panelinde "Yenidoğan sarılığında tedavi: Ne zaman ve nasıl?" başlığı altında sunum olarak anlatılmıştır.