

UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Analisi di sorgenti luminose per il trattamento dell'ittero neonatale

Analysis of light sources for the treatment of neonatal jaundice

Relatore:

Ing. **Fabio Serpilli**

Tesi di Laurea di:

Beatrice Nobili

Correlatore:

Ing. **Valter Lori**

A.A. 2025/2026

Indice

1. Introduzione 1

1.1 Ittero neonatale: eziologia e conseguenze cliniche 1

1.2 Trattamenti tradizionali 3

1.3 Evoluzione del trattamento e contesto attuale 7

1.4 Obiettivi della tesi 9

2. Fototerapia 10

2.1 Principi dell'illuminotecnica per la fototerapia 10

2.1.1 Teoria della fototerapia: meccanismi biochimici 10

2.1.2 Parametri tecnici e qualità della luce 11

2.2 Analisi ed evoluzione delle tecnologie attuali 12

2.2.1 Evoluzione dei sistemi illuminotecnici: dai CFL alla rivoluzione dei LED 13

2.2.2 Vantaggi dei LED 13

2.2.3 Fibre ottiche: vantaggi e svantaggi 15

2.3 Efficacia clinica e sicurezza 17

2.3.1 Studi clinici: confronto tra tecnologie e lunghezze d'onda 17

2.3.2 Evoluzione delle linee guida: l'impatto delle AAP 2022 24

2.3.3 Fototerapia solare filtrata (FSPT): analisi della non-inferiorità 25

2.3.4 Sicurezza e rischi a lungo termine 26

3. Innovazioni del design e nuove frontiere di cura 32

3.1 Ottimizzazione ingegneristica e "Irradiance Footprint" 32

3.2 Fototerapia solare filtrata (FSPT) 41

3.3 Sistemi indossabili: tessuti fototerapici e BiliRoo 44

3.4 Deospedalizzazione e fototerapia domiciliare (HPT) 48

4. Tabella comparativa 51

4.1 Interpretazione dei dati 54

4.2 Le tre generazioni di dispositivi luminosi 54

5. Conclusioni 57

5.1 Considerazioni finali 57

5.2 Sviluppi futuri 59

Bibliografia 61

Abstract

L'iperbilirubinemia neonatale interessa circa il 60% dei nati a termine sani e l'80% dei pretermine: per lo più fisiologica e transitoria, può tuttavia evolvere in encefalopatia acuta da bilirubina e kernicterus se la frazione non coniugata raggiunge livelli elevati. Dalla fine degli anni Cinquanta il trattamento di prima linea è la fototerapia: la luce blu-verde converte la bilirubina in fotoisomeri idrosolubili, eliminabili senza coniugazione epatica. Il lavoro esamina le sorgenti luminose per fototerapia e la loro efficacia clinica mediante un'analisi comparativa della letteratura scientifica recente, valutando parametri illuminotecnici, clinici e tecnico-operativi. Dal confronto, sintetizzato in tabella, emergono tre generazioni di dispositivi: le lampade fluorescenti e alogene, limitate da spettro ampio, rapido decadimento dell'irradianza, produzione di calore e sfarfallio; i LED a banda stretta al nitruro di gallio, oggi standard per la fototerapia intensiva grazie a irradianza elevata e stabile, minima emissione termica e lunga vita utile; infine una nuova generazione basata su spettro commutabile blu/verde, matrici LED a griglia esagonale e piattaforme intelligenti con sensori IoT e intelligenza artificiale. Sono inoltre discussi il limite della ridotta superficie corporea realmente irradiata, i rischi a lungo termine dell'esposizione luminosa, che impongono di evitare il sovratrattamento, e le soluzioni per la deospedalizzazione e per i paesi a medio e basso reddito: fototerapia solare filtrata, non inferiore a quella elettrica convenzionale, dispositivi indossabili e fototerapia domiciliare. Le conclusioni delineano una traiettoria verso una dosimetria personalizzata e adattiva a ciclo chiuso, capace di coniugare efficacia, sicurezza, equità di accesso alle cure e tutela del legame madre-neonato.

1. Introduzione

L’iperbilirubinemia neonatale rappresenta una delle condizioni cliniche più comuni nel periodo postnatale, interessando circa il 60% dei neonati a termine sani e l’80% dei neonati pretermine. Nella maggior parte dei casi si tratta di un fenomeno fisiologico e benigno, ma l’eccessivo accumulo di bilirubina non coniugata nel sangue può diventare patologico e comportare gravi rischi per la salute del neonato.

1.1 Ittero neonatale: eziologia e conseguenze cliniche

L'ittero è la manifestazione visibile dell'iperbilirubinemia e si presenta con una colorazione giallastra della cute, delle sclere e delle mucose, causata dal deposito di bilirubina. Questa condizione deriva principalmente dall'immaturità dei processi epatici neonatali, che non sono ancora in grado di coniugare ed eliminare efficacemente la bilirubina prodotta dal catabolismo dell'emoglobina.

Per comprendere a pieno i meccanismi di questa condizione è necessario esaminare il percorso fisiologico della bilirubina all’interno dell’organismo (Figura 1.1). Il processo inizia quando i macrofagi del sistema monocitario-macrofagico riconoscono ed eliminano i globuli rossi senescenti dal torrente ematico, frammentando l’emoglobina in essi contenuta. Da questo catabolismo si ottiene il gruppo eme, che viene convertito in bilirubina attraverso successive reazioni di ossidoriduzione. La bilirubina così prodotta (detta “non coniugata”) si lega all’albumina plasmatica, che funge da vettore per il suo trasporto fino al tessuto epatico. Una volta a destinazione, il pigmento si dissocia dall’albumina ed entra negli epatociti. All’interno della cellula epatica, la bilirubina si lega a specifiche proteine di trasporto citoplasmatiche (le ligandine Y e Z) per raggiungere il reticolo endoplasmatico liscio; qui avviene la coniugazione con l’acido glucuronico, che trasforma la molecola in bilirubina coniugata (diretta). Quest’ultima viene escreta nel lume intestinale tramite la bile, dove la flora batterica la idrolizza e la riduce in urobilinogeno. La frazione principale di questo composto viene eliminata direttamente con le feci. Al contrario, una quota ridotta viene riassorbita dagli enterociti della mucosa intestinale: di questa porzione riassorbita, circa il 90% ritorna al fegato attraverso la bile, alimentando il circolo enteroepatico, mentre il restante 10% si immette nella circolazione sistemica, raggiungendo i reni per essere eliminato con le urine[1].

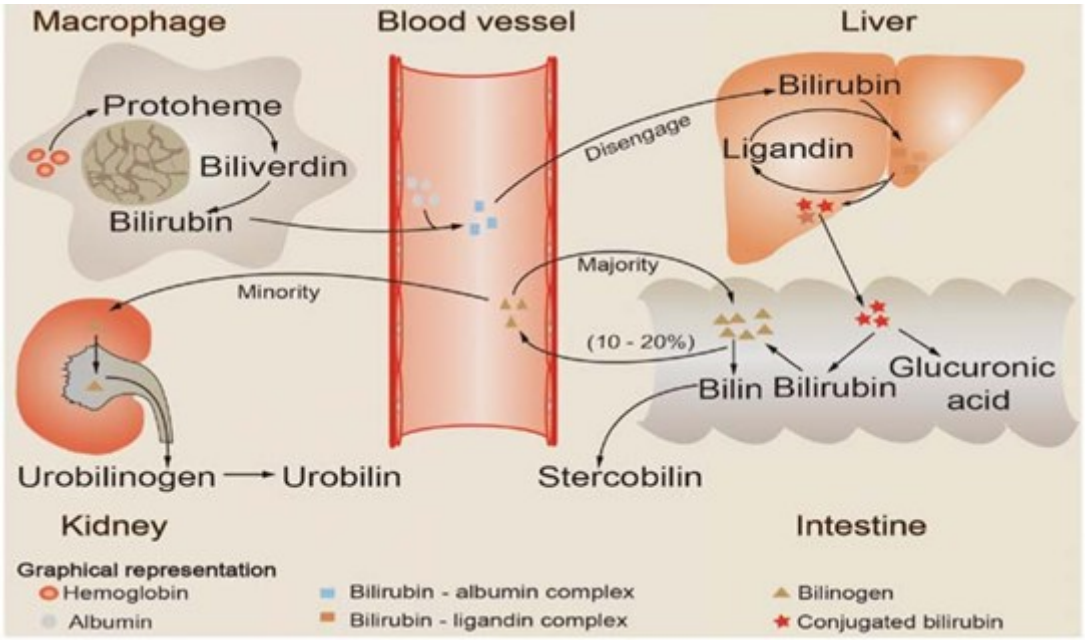


Figura 1.1: Rappresentazione schematica del metabolismo della bilirubina. *Fonte: Wang et al. (2021)*[1]

Nel neonato, ognuna di queste fasi può presentare delle inefficienze cinetiche o funzionali. Sulla base del bilancio tra produzione di pigmento e la capacità di eliminazione dell'organismo, l'ittero viene classificato in due categorie: ittero fisiologico e ittero patologico[2].

La prima forma è quella più comune, considerata una manifestazione transitoria destinata a risolversi autonomamente nelle prime settimane di vita. Le caratteristiche cliniche che permettono di riconoscerlo sono:

- Comparsa dopo le prime 24 ore di vita
- Massima intensità tra il 3° e il 5° giorno
- Livelli di bilirubina raramente > 12-13 mg/dL
- Scomparsa entro 14 giorni dalla nascita

Le cause principali di ittero fisiologico sono:

- Aumentata produzione di bilirubina
- Ridotta capacità del fegato di captare la bilirubina nel sangue
- Diminuita escrezione di bilirubina attraverso la bile
- Fattori predisponenti come prematurità, diabete gestazionale materno o familiarità

Per quanto riguarda l'ittero patologico, è una condizione più severa, che richiede un intervento medico tempestivo per individuarne la causa. I segnali d'allarme sono:

- Esordio precoce entro le prime 24 ore di vita
- Livelli di bilirubina > 15 mg/dL
- Incremento rapido del livello di bilirubina (almeno 5 mg/dL al giorno)
- Persistenza oltre i primi 14 giorni di vita

Le cause principali sono:

- Incompatibilità da fattore Rh o ABO tra madre e figlio
- Riassorbimento di emorragie
- Ipotiroidismo congenito
- Rare malattie genetiche o carenze di enzimi come il G6PD

Sebbene spesso transitorio, se i livelli di bilirubina superano determinate soglie critiche (sopra i 18 mg/dL) la molecola può attraversare la barriera emato-encefalica, esercitando un'azione neurotossica sulle strutture del sistema nervoso centrale, in particolare sui gangli della base. Tale tossicità può manifestarsi inizialmente come encefalopatia acuta da bilirubina (ABE), con sintomi quali letargia e ipotonia, e progredire verso la sua forma più temibile: il kernicterus (ittero nucleare), una condizione cronica e permanente che comporta paralisi cerebrale atetoide, perdita dell'udito e disabilità intellettive[3].

1.2 Trattamenti tradizionali

Il danno acuto da bilirubina (ABE) può comportare conseguenze gravi nei neonati, soprattutto nei nati pretermine, ma può essere quasi sempre prevenuto con trattamenti adeguati. I tre principali sono:

- Fototerapia
- Exsanguinotrasfusione (EXT)
- Immunoglobuline endovenose (IVIG)

Storicamente, l'exsanguinotrasfusione (EXT) è stata il primo trattamento efficace per la gestione dell'ittero grave, riducendo drasticamente la mortalità legata all'isoimmunizzazione Rh. Tuttavia, a causa della sua invasività e dei rischi associati, oggi è considerata un intervento di seconda linea, riservato ai casi di emergenza medica in cui i livelli di bilirubina sono estremamente pericolosi o non rispondono ad altre terapie (Figura 1.2). Questo trattamento avviene eseguendo una trasfusione a doppio volume (160-180 ml/kg), sostituendo aliquote di sangue del neonato con sangue di un donatore

compatibile. Dal punto di vista dell'efficacia, questa procedura rimuove rapidamente bilirubina e anticorpi responsabili dell'emolisi: subito dopo la trasfusione, la bilirubina sierica totale (TSB) scende a circa il 60% del livello pre-scambio, risalendo poi leggermente (70-80%) a causa dell'equilibrio tra i compartimenti vascolari ed extravascolari. Questo trattamento però richiede un monitoraggio stretto per complicazioni quali squilibri elettrolitici (ipocalcemia, iperkalemia), aritmie cardiache, trombocitopenia ed enterocolite necrotizzante (NEC).

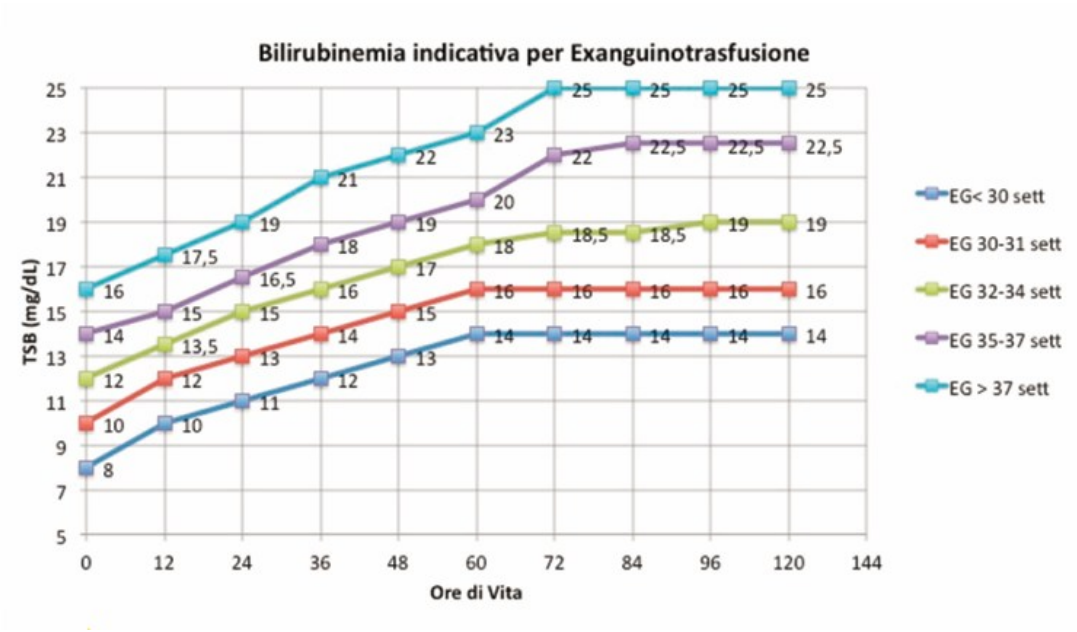


Figura 1.2: Valori di bilirubinemia indicativi per l'exsanguinotrasfusione. *Fonte: Romagnoli (2013)*[2]

La fototerapia (PT) rimane il trattamento di prima linea per la gestione dell'iperbilirubinemia non coniugata patologica. La PT riduce i livelli di TSB (Bilirubina Sierica Totale) a valori sicuri, diminuendo il rischio di tossicità da bilirubina e la necessità di exsanguinotrasfusione. Il livello di TSB al quale è indicata la fototerapia viene determinato in base ai fattori di rischio per neurotossicità presenti, all'età gestazionale del neonato e alla TSB specifica per le ore di vita[4] (Figura 1.3).

Per i neonati prematuri esistono poche linee guida standardizzate; la maggior parte degli ospedali redige i propri protocolli basandosi sul peso alla nascita e sull'età gestazionale. L'efficacia della fototerapia dipende dalla dose e dalla lunghezza d'onda della luce utilizzata (la bilirubina assorbe in modo ottimale nel range blu-verde, ovvero 460-490 nm) nonché dalla superficie corporea esposta. Il meccanismo alla base della PT prevede l'induzione della fotoisomerizzazione, che converte la bilirubina in lumirubina, una forma prontamente escreta attraverso la bile e le urine.

Gli aspetti che influenzano l'efficacia di questo trattamento sono: esposizione (la massima superficie corporea del neonato deve essere esposta alla luce mantenendo gli occhi coperti per evitare problemi alle retine), idratazione (per garantire la produzione di urina che è la principale via di escrezione della lumirubina) ed effetto rebound (lieve aumento di bilirubina che avviene dopo la sospensione della terapia e raramente ne richiede la ripresa).

Dalla fine degli anni '50, la fototerapia si è affermata come il gold standard del trattamento[5]: un approccio non invasivo che ha ridotto drasticamente il ricorso a procedure cruente, contribuendo a prevenire danni neurologici permanenti in numerosi neonati.

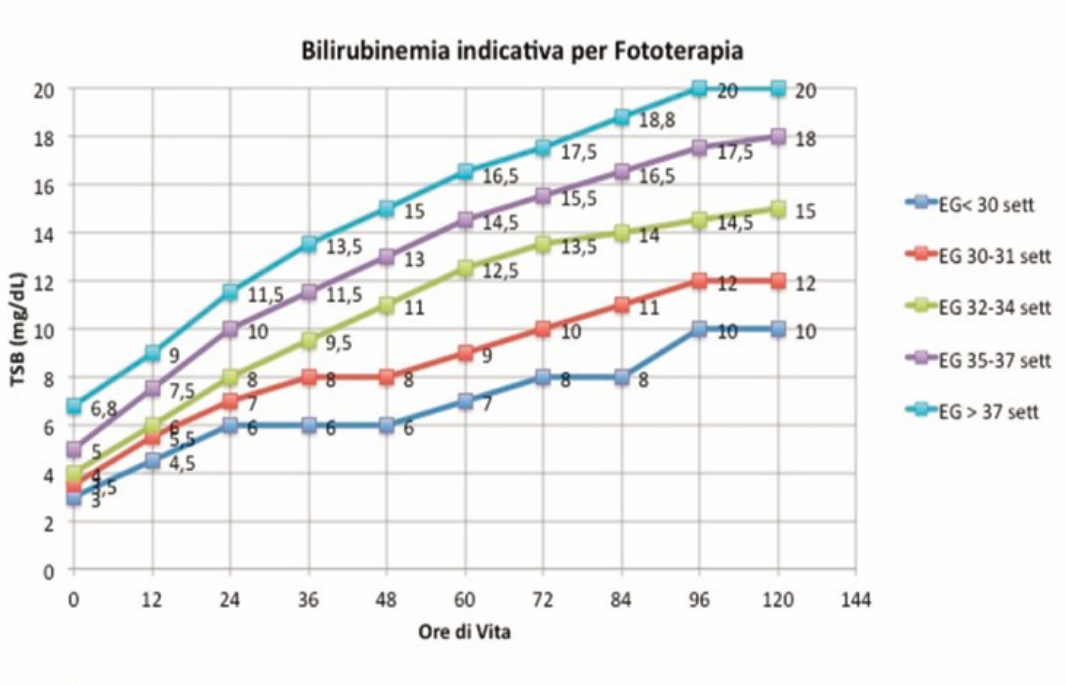


Figura 1.3: Valori di bilirubinemia indicativi per il trattamento fototerapico. *Fonte: Romagnoli (2013)*[2]

Infine, le IVIG vengono utilizzate quando l'iperbilirubinemia è causata da emolisi immuno-mediata. Il loro compito è prevenire la distruzione dei globuli rossi rivestendo i recettori Fc. L'AAP (American Academy of Pediatrics) raccomanda l'infusione di IVIG se la TSB rimane entro 2-3 mg/dL dalla soglia di exsanguinotrasfusione nonostante la fototerapia intensiva. Sebbene l'evidenza sulla riduzione effettiva della necessità di EXT sia ancora incerta, le IVIG rimangono uno strumento comune nella pratica clinica per la gestione dei casi gravi. Le principali sigle e i termini tecnici utilizzati nel testo sono riepilogati nella Tabella 1.1.

Tabella 1.1 Terminologia tecnica e sigle utilizzate nel testo.

Acronimo/ Termine	Estensione Originale	Definizione Scientifica	Note Cliniche e Parametri Tecnici
TSB	Total Serum Bilirubin / Bilirubina Sierica Totale	Misura della concentrazione di bilirubina nel sangue ottenuta tramite saggio biochimico basato sulla reazione di diazo, con il metodo Malloy-Evelyn	Standard per diagnosi definitiva. Classificazione: Iperbilirubinemia "estrema" (≥ 25 mg/dL) e "pericolosa" (≥ 30 mg/dL).
TcB	Transcutaneous Bilirubin / Bilirubina Transcutanea	Stima non invasiva della bilirubina tissutale tramite riflettanza spettrale cutanea.	Utilizzata per lo screening. Imprecisa nei neonati tardo-pretermini e meno affidabile durante/dopo il trattamento di fototerapia (PT).
BIND	Bilirubin-Induced Neurologic Dysfunction	Spettro clinico di danni causati dalla neurotossicità della bilirubina non coniugata	Dr. Lois M. Johnson ha dimostrato il nesso causale tra bilirubina libera e tossicità cerebrale attraverso la barriera emato-encefalica immatura.
ABE	Acute Bilirubin Encephalopathy	Manifestazione acuta e precoce della tossicità da bilirubina sul sistema nervoso centrale.	Caratterizzata da potenziale reversibilità se trattata tempestivamente con PT intensiva o EXT.

Acronimo/ Termine	Estensione Originale	Definizione Scientifica	Note Cliniche e Parametri Tecnici
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase / Glucosio-6-fosfato deidrogenasi	Enzima eritrocitario la cui carenza (X-linked) causa emolisi acuta e iperbilirubinemia grave.	Warning Clinico: L'attività può risultare "falsamente normale" durante l'emolisi attiva, poiché i globuli rossi più giovani hanno maggiore attività enzimatica.

1.3 Evoluzione del trattamento e contesto attuale

Dalla sua scoperta fortuita, la tecnologia delle lampade per fototerapia ha vissuto un'evoluzione radicale: dai primi tubi fluorescenti e lampade alogene si è giunti alla rivoluzione dei sistemi a LED (Light-Emitting Diodes). I LED offrono una stabilità spettrale superiore, maggiore durata operativa e una gestione del calore ottimale, permettendo un trattamento più intensivo e mirato (Figura 1.5).

Un punto di riferimento importante nell'evoluzione normativa è rappresentato dalle linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) del 2004[4]. Per quasi vent'anni, questo documento ha standardizzato il trattamento attraverso l'introduzione dei nomogrammi orari di Bhutani (Figura 1.4) e la definizione dei parametri per la fototerapia intensiva. Tuttavia, l'accumularsi di evidenze scientifiche ha suggerito che tali soglie fossero eccessivamente conservative, portando a ospedalizzazioni non sempre necessarie. Come documentato da Sarathy et al. (2024)[6], le recenti linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) del 2022[7] hanno innalzato le soglie di intervento, portando a una riduzione del 47% nell'uso della fototerapia negli ospedali americani, senza compromettere la sicurezza dei neonati. Inoltre, nelle linee guida cliniche aggiornate per la gestione dell'iperbilirubinemia nel neonato viene esplicitato che la prevenzione inizia già durante la gravidanza: le donne incinte dovrebbero essere sottoposte a screening per il gruppo sanguigno e il fattore Rh e trattate adeguatamente. Se lo screening degli anticorpi materni è positivo o sconosciuto, i neonati devono essere sottoposti a esami del sangue per determinare il gruppo sanguigno e lo stato del DAT (test di Coombs diretto). Tutti i neonati dovrebbero essere valutati per i fattori di rischio e monitorati frequentemente per prevenire l'insorgenza di un ittero significativo.

Questo cambiamento riflette la volontà di ridurre l'ospedalizzazione non necessaria e di favorire il legame madre-infante. Resta tuttavia aperta la sfida della salute globale: nei paesi a medio e basso reddito (LMIC), la mancanza di elettricità e attrezzature rende necessari approcci innovativi, come la fototerapia solare filtrata (FSPT), per garantire equità nelle cure.

L'evoluzione della disciplina ha portato dal ricorso a tecniche invasive e gravate da rischi procedurali, come l'exsanguinotrasfusione (EXT), all'impiego di sorgenti a LED ad alta efficienza e allo sviluppo della cosiddetta Smart Phototherapy. Questi progressi hanno reso possibile prevenire le sequele neurologiche della tossicità da bilirubina, favorendo al tempo stesso modelli di cura deospedalizzati.

Ora	50th	75th	Ora	50th	75th	Ora	50th	75th
24	**6,3**	**7,8**	49	7,7	10,4	73	10,0	11,7
25	6,3	7,8	50	7,8	10,4	74	10,0	11,8
26	6,4	7,8	51	8,0	10,5	75	10,1	11,9
27	6,4	7,9	52	8,1	10,5	76	10,1	11,9
28	6,4	7,9	53	8,3	10,6	77	10,2	12
29	6,5	7,9	**54**	**8,4**	**10,6**	**78**	**10,2**	**12,1**
30	**6,5**	**7,9**	55	8,6	10,7	79	10,3	12,2
31	6,6	8,1	56	8,7	10,8	80	10,4	12,2
32	6,6	8,4	57	8,9	11,0	81	10,5	12,3
33	6,7	8,6	58	9,0	11,1	82	10,5	12,3
34	6,7	8,8	59	9,2	11,2	83	10,6	12,4
35	6,8	9,1	60	9,3	11,3	**84**	**10,7**	**12,4**
36	**6,8**	**9,3**	61	9,4	11,3	85	10,7	12,4
37	6,9	9,4	62	9,5	11,4	86	10,8	12,4
38	7,1	9,5	63	9,6	11,4	87	10,8	12,4
39	7,2	9,7	64	9,6	11,4	88	10,8	12,4
40	7,3	9,8	65	9,7	11,5	89	10,9	12,4
41	7,5	9,9	**66**	**9,8**	**11,5**	**90**	**10,9**	**12,4**
42	**7,5**	**10,0**	67	9,8	11,5	91	10,9	12,5
43	7,5	10,1	68	9,8	11,5	92	10,9	12,5
44	7,6	10,1	69	9,9	11,6	93	10,9	12,6
45	7,6	10,2	70	9,9	11,6	94	10,9	12,6
46	7,6	10,2	71	9,9	11,6	95	10,9	12,7
47	7,6	10,3	**72**	**9,9**	**11,6**	**96**	**10,9**	**12,7**
48	**7,6**	**10,3**						

Figura 1.4: Nomogramma orario basato sulla bilirubina transcutanea. *Fonte: Romagnoli (2013)*[2]



Figura 1.5: Lampada per fototerapia Dräger Heraeus. *Fonte: Wentworth (2005); NHS*[8]

1.4 Obiettivi della tesi

Il presente lavoro si pone l'obiettivo di analizzare in profondità le tecnologie illuminotecniche attuali e la loro efficacia clinica nel trattamento dell'ittero neonatale. La tesi esplorerà come l'innovazione tecnologica, attraverso l'integrazione di innovazioni ingegneristiche come i sistemi IoT, l'ottimizzazione del design ottico e lo sviluppo della fototerapia domiciliare, possa ridefinire il percorso di cura. L'analisi mirerà a dimostrare come questi nuovi approcci possano garantire trattamenti sicuri ed efficaci, riducendo lo stress familiare legato alla separazione ospedaliera e mitigando i potenziali rischi biologici a lungo termine derivanti dall'esposizione luminosa.

2. Fototerapia

2.1 Principi dell’illuminotecnica per la fototerapia

La fototerapia rappresenta il trattamento d'elezione a livello mondiale per l'iperbilirubinemia neonatale sin dalla sua introduzione alla fine degli anni '50. Il principio fondamentale risiede nell'interazione tra i fotoni di luce visibile e la molecola di bilirubina presente nei tessuti interstiziali e nel plasma, che innesca reazioni chimiche in grado di convertire la bilirubina nativa in forme eliminabili dall'organismo tramite bile e urine[9].

2.1.1 Teoria della fototerapia: meccanismi biochimici

L'efficacia della fototerapia dipende dalla capacità della luce di penetrare nella cute e raggiungere la bilirubina libera. La bilirubina non coniugata (isomero IXα Z, Z) è una molecola lipofila, tossica e non polare. Una volta assorbiti i fotoni, essa subisce tre processi fotochimici distinti (Figura 2.1):

1. Isomerizzazione configurazionale: è un processo estremamente rapido e reversibile che converte l'isomero stabile (4Z, 15Z) in isomeri più idrosolubili (Z, E ed E, Z). Studi recenti evidenziano come la formazione di questi fotoisomeri inizi quasi istantaneamente dopo l'accensione delle lampade (rilevabili già dopo 15 minuti), ben prima che si osservi una riduzione della bilirubina sierica totale (TSB).
2. Isomerizzazione strutturale (Ciclizzazione): è il processo più importante e quello che determina la velocità complessiva di eliminazione. Porta alla formazione della lumirubina (o ciclo-bilirubina), un isomero strutturale irreversibile, molto più solubile in quanto ha un picco di assorbimento a 453 nm e un coefficiente di assorbimento pari a circa il 70% di quello della bilirubina.
3. Foto-ossidazione: frammenta la bilirubina in molecole polari incolori eliminate nelle urine; tuttavia, questo processo è considerato meno rilevante dal punto di vista clinico rispetto all'isomerizzazione anche se potrebbe essere sottostimata perché molti metaboliti sono difficili da identificare prima dell’escrezione.

È stato ipotizzato che i fotoisomeri prodotti siano intrinsecamente meno neurotossici e meno capaci di attraversare la barriera emato-encefalica, suggerendo un effetto neuroprotettivo precoce del trattamento[10].

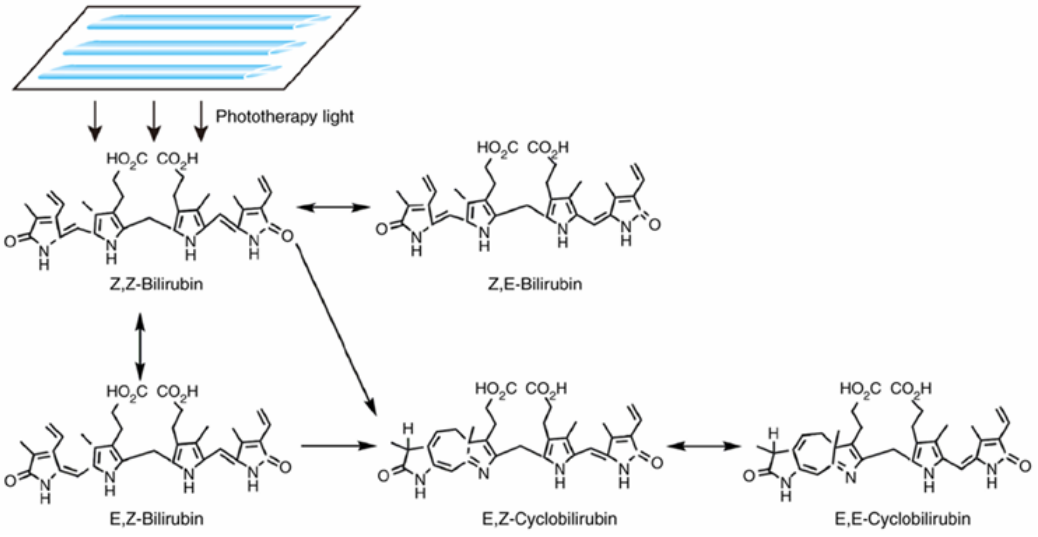


Figura 2.1: Meccanismo d'azione della fototerapia nell'iperbilirubinemia neonatale. *Fonte: Wang et al. (2021)*[1]

2.1.2 Parametri tecnici e qualità della luce

L'efficacia clinica è determinata dalla combinazione di diversi parametri illuminotecnici:

- Lunghezza d'onda: Il profilo di assorbimento della bilirubina è tra 400 e 520 nm, con un picco intorno ai 460 nm (Figura 2.2), per questo motivo le sorgenti luminose più efficaci sono quelle che emettono in un intervallo ristretto centrato su questo picco. La maggior parte degli studi conferma che la luce blu (400-520 nm con un picco in vitro intorno ai 460 ± 10 nm) è la più efficace. Tuttavia, osservazioni recenti mostrano che la produzione di ciclobilirubina è massima nella regione del verde (500-520 nm) o turchese (490 nm). Ricerche comparative dimostrano che diverse lunghezze d'onda producono diverse distribuzioni di isomeri (la luce blu favorisce l'isomero Z, E, mentre quella turchese a 497 nm favorisce l'E, Z), ma l'efficacia finale nella riduzione della TSB rimane comparabile.
- Irradianza spettrale: indica il numero di fotoni che raggiungono ogni centimetro quadrato della superficie corporea esposta del neonato, in altre parole rappresenta l'intensità della luce erogata sulla superficie corporea, misurata in

µW/cm²/nm. Intorno a 30 µW/cm²/nm si raggiunge una sorta di “plateau” oltre il quale aumentare ulteriormente l’intensità non produce un beneficio proporzionale. Le linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) definiscono "fototerapia intensiva" quella che eroga > 30 µW/cm²/nm nella banda 430-490 nm, applicata alla massima superficie corporea possibile[4].

- Standardizzazione e CFC: Per superare i limiti dei radiometri convenzionali, sensibili solo a singole lunghezze d'onda, è stato proposto l'indice Cyclobilirubin Formation Capacity (CFC). Questo metodo integra l'irradianza di più bande spettrali pesandole per l'efficacia fotochimica specifica, offrendo una misura più accurata della reale capacità terapeutica del dispositivo. Come vediamo nella figura 2.2, l’energia luminosa relativa teorica è definita come la somma dell’irradianza misurata in ciascun intervallo di lunghezze d’onda moltiplicata per i rispettivi coefficienti specifici.
- Superficie corporea esposta (BSA): La velocità di declino della bilirubina è direttamente proporzionale alla pelle illuminata. La massimizzazione della superficie (es. tramite sistemi a doppia luce o materassini a fibre ottiche) aumenta significativamente l'efficacia del trattamento.

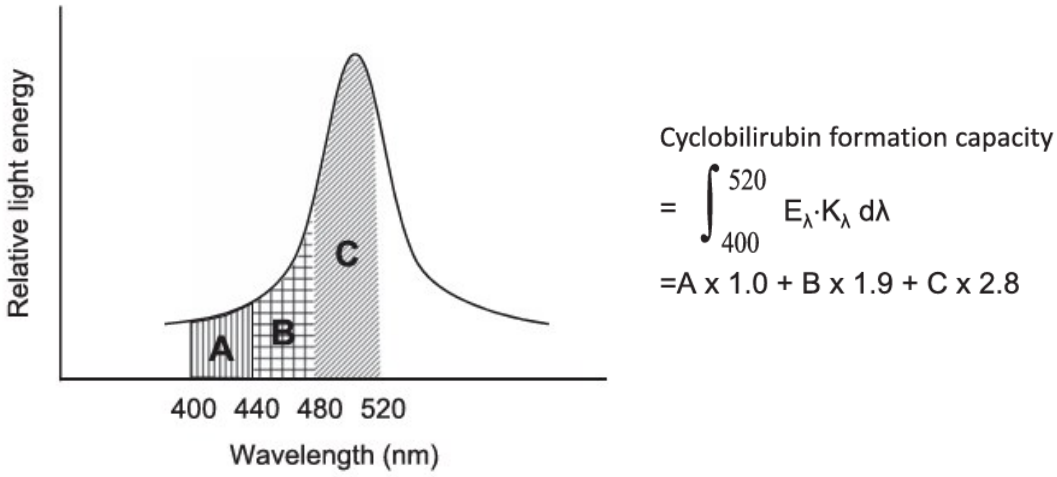


Figura 2.2: Teoria alla base della capacità di formazione della ciclobilirubina. *Fonte: Kato et al. (2020)*[11]

2.2 Analisi ed evoluzione delle tecnologie attuali

L'evoluzione tecnologica dei sistemi per fototerapia ha trasformato radicalmente il trattamento dell’ittero neonatale, passando da sorgenti luminose ad ampio spettro e alta emissione termica a sistemi digitali mirati e "umanizzati". Questa progressione non ha

solo migliorato l'efficacia clinica, ma ha anche ridefinito il design dei dispositivi per adattarsi alle diverse esigenze di cura, dalla terapia intensiva in ospedale al monitoraggio domiciliare.

2.2.1 Evoluzione dei sistemi illuminotecnici: dai CFL alla rivoluzione dei LED

Storicamente, i primi dispositivi di fototerapia utilizzavano lampade fluorescenti a tubo (lunghe o compatte - CFL), che operano sul principio della scarica di vapori di mercurio a bassa pressione, o lampade alogene. Sebbene le lampade fluorescenti siano state per decenni lo standard grazie al loro costo contenuto, presentano limiti significativi: l'intensità luminosa (irradianza) decade rapidamente nel tempo, perdendo circa il 35-40% della loro efficienza terapeutica dopo sole 1200-2000 ore di utilizzo[5]. Inoltre, le lampade alogene al tungsteno, pur fornendo un'irradianza elevata, generano una quantità considerevole di calore e radiazioni infrarosse, rendendo necessario l'uso di ventole di raffreddamento e limitando la vicinanza della lampada al neonato per evitare il rischio di ustioni.

La vera svolta tecnologica è rappresentata dall'introduzione dei LED (Light-Emitting Diodes) al nitruro di gallio, commercializzati a partire dai primi anni 2000 (Figure 2.3 e 2.4). A differenza delle tecnologie precedenti, i LED emettono luce in una banda spettrale estremamente stretta e mirata, solitamente concentrata tra 450 e 470 nm, che coincide con il picco di assorbimento della bilirubina (460 ± 10 nm), massimizzando l'efficacia del trattamento e minimizzando l'emissione di lunghezze d'onda non terapeutiche (UV o infrarossi) (Figura 2.5).

2.2.2 Vantaggi dei LED

La superiorità dei LED rispetto alle lampade fluorescenti e alogene è supportata da diversi fattori tecnici e clinici:

- Efficienza energetica e stabilità: i LED sono dispositivi a semiconduttore altamente efficienti; infatti, convertono fino all’80% dell’energia elettrica in luce, mantenendo un'intensità luminosa stabile per oltre 20.000 ore di funzionamento[12], riducendo drasticamente i costi di manutenzione e sostituzione.
- Gestione del calore: poiché i LED producono un calore radiante minimo, i dispositivi possono essere posizionati molto più vicino al neonato (anche a 10-

15 cm) senza rischio di disidratazione e danni cutanei, aumentando ulteriormente l'irradianza spettrale sulla cute.

- Comfort operativo: essendo alimentati a corrente continua (DC), i LED eliminano l'effetto sfarfallio (flickering) tipico delle lampade a corrente alternata, riducendo fenomeni di nausea e vertigini nel personale sanitario.
- Design e sicurezza: la natura compatta e non fragile dei LED ha permesso lo sviluppo di dispositivi più piccoli, leggeri e versatili, come le coperte fototerapiche.

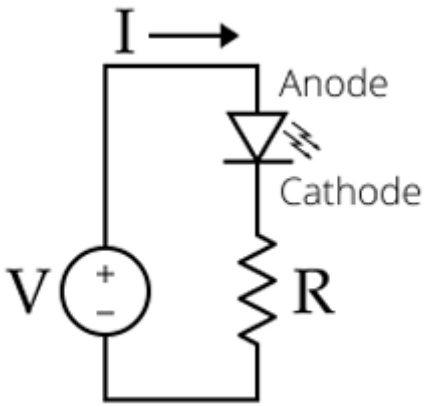


Figura 2.3: Circuito LED semplice con una resistenza per limitare la corrente. *Fonte: Shirzadfar (2020)*

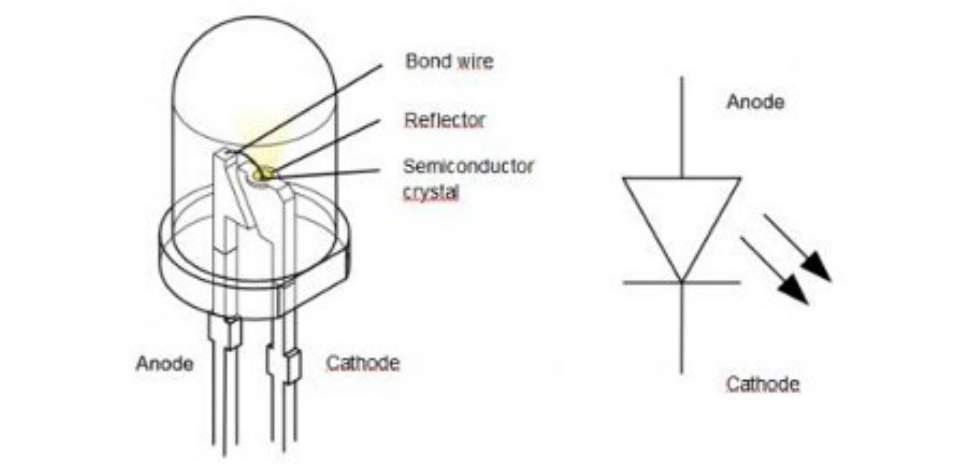


Figura 2.4: Struttura e schema di un LED. *Fonte: Shirzadfar (2020)*

2.2.3 Fibre ottiche: vantaggi e svantaggi

I sistemi a fibre ottiche (seconda generazione), introdotte alla fine degli anni ’80, rappresentano un approccio alternativo ai classici sistemi overhead a piantana. In questi dispositivi, la luce generata da una sorgente (spesso una lampada alogena o LED) viene convogliata attraverso un fascio di fibre ottiche in un materassino o coperta (es. BiliBlanket) che consente l’erogazione della luce a diretto contatto con la pelle del neonato.

Vantaggi clinici:

- Umanizzazione della cura: rappresentano il sistema ideale per la humanized care, poiché consentono di trattare il neonato senza interrompere il legame materno-infantile: il bambino può essere tenuto in braccio o allattato durante la terapia.
- Sicurezza oculare: poiché la luce è applicata direttamente a contatto con la pelle e coperta dai vestiti, non è necessario l'uso di bende oculari protettive, riducendo lo stress per il neonato.
- Controllo termico: non vi è rischio di ipertermia o ustioni poiché la sorgente di calore è fisicamente separata dal pad di contatto.

Svantaggi e limitazioni:

- Superficie corporea esposta (BSA): Il limite principale è la piccola area di trattamento coperta dal pad rispetto ai sistemi a piantana, che illuminano invece l'intera superficie ventrale o dorsale del neonato.
- Efficacia come monoterapia: spesso l'irradianza spettrale media è inferiore a quella dei sistemi LED intensivi, portando molti centri a utilizzare le fibre ottiche solo come terapia adiuvante (fototerapia doppia) nei casi più gravi per aumentare la superficie cutanea illuminata.

In sintesi, mentre i sistemi a piantana LED rimangono lo standard per la fototerapia intensiva grazie alla loro capacità di coprire un'ampia superficie corporea con alta irradianza, i sistemi a fibre ottiche e le nuove coperte LED offrono soluzioni fondamentali per il comfort del neonato e la deospedalizzazione (Tabella 2.1).

Tabella 2.1: Confronto tra le sorgenti luminose per la fototerapia.

Caratteristica	Lampade fluorescenti (CFL)	Sorgenti a LED	Sistemi a fibre ottiche
Meccanismo fisico	Scarica di vapori di mercurio a bassa pressione	Dispositivi a semiconduttore (Gallio nitruro)	Luce convogliata da una sorgente remota tramite cavi ottici
Durata operativa	Breve: 1200-2000 ore	Molto lunga: 20000-50000 ore	Moderata: dipende dalla vita dei componenti interni
Stabilità dell'irradianza	Decadimento rapido: perde il 35-40% di efficacia nel tempo	Elevata stabilità: irradianza costante per anni	Generalmente stabile, ma soggetta a usura delle fibre
Produzione di calore	Generano calore (necessitano di ventole); rischio di disidratazione	Calore radiante minimo sulla cute; molto sicure	Calore assente sul pad a contatto con il neonato
Spettro di emissione	Spettro ampio, 430-490 nm	Banda spettrale stretta e mirata (picco tra 450-470 nm)	Banda spettrale stretta e mirata (picco tra 450-470 nm)
Vantaggi principali	Costo iniziale contenuto e ampia disponibilità ospedaliera	Efficienza energetica estrema, stabilità e design compatto	Umanizzazione delle cure: permette allattamento e bonding senza interruzioni
Svantaggi principali	Fragili, sfarfallio (flickering) fastidioso per lo staff, manutenzione frequente	Costo d'acquisto iniziale superiore	Superficie corporea illuminata (footprint) molto ridotta

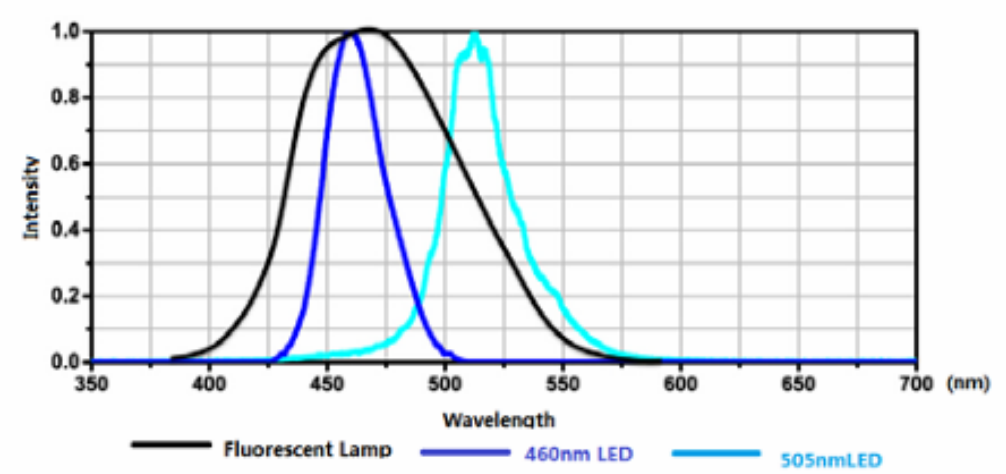


Figura 2.5: Spettro di emissione di LED (460/505 nm) e di lampade fluorescenti. *Fonte: Wang et al. (2014)*[13]

2.3 Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia clinica della fototerapia, pur essendo un pilastro della neonatologia sin dagli anni '50, è stata oggetto di una profonda rivalutazione tecnica negli ultimi due decenni. Il passaggio da sorgenti luminose empiriche a sistemi LED di precisione ha permesso di quantificare con esattezza la "dose" terapeutica, mentre studi epidemiologici su larga scala hanno iniziato a delineare un profilo di sicurezza a lungo termine che richiede un uso più prudente e selettivo della luce.

2.3.1 Studi clinici: confronto tra tecnologie e lunghezze d’onda

Il dibattito scientifico si è concentrato sull'identificazione della lunghezza d'onda ottimale e dell'irradianza minima efficace. L'efficacia della fototerapia neonatale, infatti, è determinata dall'interazione tra irradianza spettrale e profondità di penetrazione tissutale. Oltre al picco di assorbimento della bilirubina (~460 nm), la risoluzione clinica dipende criticamente dalla fotoisomerizzazione strutturale in ciclobilirubina (nota anche come lumirubina o photobilirubin II). Questo isomero, essendo idrosolubile ed eliminabile senza ulteriore metabolismo epatico, è il principale marker di successo terapeutico. La selezione della lunghezza d'onda ottimale deve quindi bilanciare l'assorbimento

spettrofotometrico con la capacità di indurre tali cambiamenti strutturali nei compartimenti vascolari dermici profondi.

- LED vs Sorgenti Convenzionali: I trial pionieristici, come quello di Seidman (2000)[14], hanno stabilito che a parità di irradianza (circa 6-8 μW/cm^2/nm), i LED blu non mostrano differenze statisticamente significative nella velocità di declino della bilirubina rispetto alle lampade alogene (3,16 per i LED vs 2,19 per le alogene). Tuttavia, il vantaggio dei LED risiede nella capacità di mantenere un'irradianza elevata e costante nel tempo, superando il rapido decadimento delle lampade fluorescenti (CFL), che possono perdere fino al 40% di efficacia dopo 2000 ore[15].
- Analisi delle Lunghezze d'Onda (Blu vs Turchese vs Verde) (Tabella 2.2):
    - Luce Turchese (497 nm): Ricerche condotte da Ebbesen (2016)[16] dimostrano che, sebbene la luce turchese produca una diversa distribuzione di fotoisomeri (favorendo l'isomero E, Z) rispetto alla luce blu (che favorisce lo Z, E), l'efficacia finale sulla riduzione della bilirubina sierica totale (TSB) rimane sovrapponibile.
    - Luce Verde (500-520 nm): Storicamente trascurata, la luce verde è stata rivalutata poiché penetra più profondamente nei tessuti cutanei. Lo studio di Kuboi (2019)[17] ha confermato che il LED verde è clinicamente efficace, portando a una riduzione di TSB (da 15,3 a 13,9 mg/dL in 24h) comparabile al LED blu, grazie alla sua elevata capacità di indurre la formazione di ciclobilirubina (Figura 2.7).
- La Revisione Cochrane (2026)[18]: La più recente metanalisi conferma che la "fototerapia intensiva" riduce non solo i livelli di TSB più rapidamente nelle prime 24-48 ore, ma diminuisce significativamente la necessità di ricorrere all'exsanguinotrasfusione rispetto ai sistemi a bassa intensità (Figura 2.8).

Un’analisi approfondita dei sistemi fototerapici richiede il superamento dei tradizionali radiometri a singola lunghezza d’onda, introducendo modelli capaci di standardizzare l'output di sorgenti luminose strutturalmente dissimili, come i sistemi a LED e i tubi fluorescenti. A questo proposito, l'indice di Capacità di Formazione della Ciclobilirubina (*Cyclobilirubin Formation Capacity*, CFC), proposto da Kuboi et al.[17], rappresenta un’evoluzione metodologica di rilievo (Figura 2.6). Sotto il profilo bioingegneristico, la CFC quantifica l'efficacia terapeutica complessiva attraverso un processo di integrazione spettrale, nel

quale l'irradianza (Eλ) viene calcolata su tre bande d'onda critiche e ponderata mediante specifici coefficienti di efficacia (Kλ) a loro volta derivati dai tassi di fotoisomerizzazione *in vitro* definiti da Onishi e Itoh. Matematicamente, l'indice si esprime attraverso la formula:

$$CFC = \int_{400}^{520} E_\lambda \, K_\lambda \, d\lambda \approx \Sigma \, (E_{banda} \times K_{banda})$$

I coefficienti di efficacia applicati riflettono la selettività biologica dello spettro, assumendo un valore pari a 1.0 per la banda blu-violetta (400–440 nm), 1.9 per la banda blu standard (440–480 nm) e raggiungendo il picco di 2.8 per la banda turchese/verde (480–520 nm). In ambito clinico, l'American Academy of Pediatrics (AAP) raccomanda un'irradianza superiore a 30 μW/cm²/nm nella banda principale per garantire la somministrazione di una fototerapia intensiva. In questo scenario, il modello CFC dimostra che la luce turchese/verde, pur caratterizzata da un minore assorbimento teorico intrinseco, risulta fino a 2.8 volte più efficiente nella produzione di lumirubina rispetto alle bande spettrali inferiori. Questo incremento di efficacia trova un solido riscontro bioingegneristico nella correlazione tra la lunghezza d'onda e la relativa profondità d'azione *in vivo*, un parametro biologico cruciale affinché il fotone interagisca con la bilirubina presente nel circolo ematico cutaneo. Il meccanismo di penetrazione tissutale evidenzia come le lunghezze d'onda superiori (~490–520 nm) beneficino di una netta riduzione dei fenomeni di *scattering* (diffusione) e di un minore assorbimento competitivo da parte di cromofori superficiali presenti nel derma, come la melanina. Ciò consente alla luce verde/turchese di propagarsi fino ai vasi dermici più profondi, compensando ampiamente il minor coefficiente di estinzione della bilirubina grazie al coinvolgimento terapeutico di un maggior volume di sangue irradiato. Tuttavia, l'azione profonda della luce e l'elevata efficacia del trattamento introducono precisi limiti diagnostici legati al rapido fenomeno di *bleaching* (sbiancamento) cutaneo. Come evidenziato da

Erlandsson Speychal (2025)[19], la discrepanza tra i valori di bilirubina transcutanea (TcB) e sierica totale (TSB) si traduce in una sottostima sistematica dei reali livelli ematici da parte della TcB, riscontrabile prima, durante e dopo l'applicazione della fototerapia. Di conseguenza, l'efficacia del trattamento misurata tramite la penetrazione tissutale non può prescindere da una rigorosa

validazione clinica, rendendo sempre obbligatorio il monitoraggio e la conferma dei livelli di bilirubina mediante campionamento ematico TSB.

Distance	Fluorescent tube device CFC	Blue light-emitting diode device	
		Low-irradiance mode CFC	High-irradiance mode CFC
40 cm	30.3 (3.0)[a]	29.0 (4.1)[a]	66.9 (10.1)[a]
50 cm	22.4 (1.5)	25.8 (2.9)[a]	57.3 (6.8)[a]
60 cm	16.8 (0.9)[b]	20.5 (1.9)	46.7 (4.3)[a]

CFC, cyclobilirubin formation capacity; SD, standard deviation.
The data presented are the mean (SD) values from the center (30 × 30 cm) of the illuminated area.
[a] Significantly higher than that of the fluorescent tube device at 50 cm ($p < 0.05$).
[b] Significantly lower than that of the fluorescent tube device at 50 cm ($p < 0.05$).

Figura 2.6: Capacità media di formazione della ciclobilirubina in ciascuna modalità a diverse distanze. *Fonte: Kato (2019)*[11]

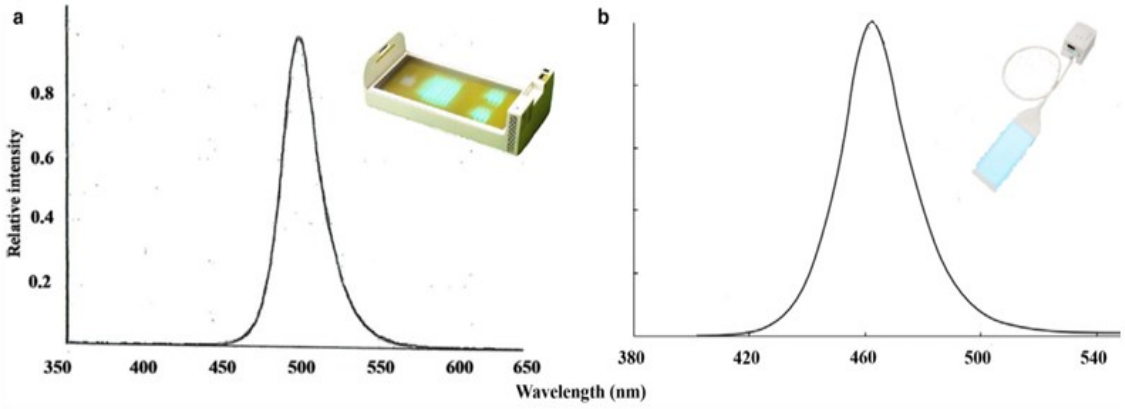


Figura 2.7: Spettro di emissione del LED verde (LF-111) e del LED blu (Bilitherapy). *Fonte: Kuboi et al. (2019)*[17]

Tabella 2.2: Confronto tra le lunghezze d'onda (blu, turchese, verde).

Parametro tecnico	Luce blu (LED)	Luce turchese (FT)	Luce verde
Banda di riferimento (nm)	440-480 nm (Picco~462 nm)	460 – 490 nm (Picco ~476 nm)	480 – 520 nm (Picco ~510 nm)
Assorbimento di bilirubina	Massimo coefficiente di estinzione molare teorico (~460 nm).	Coefficiente di estinzione ridotto rispetto al picco blu	Minimo assorbimento relativo alla bilirubina libera.
Profondità di penetrazione	Superficial dermal absorption; limitata dalla diffusione (scattering).	Penetrazione intermedia nei tessuti molli.	Enhanced transcutaneous penetration; raggiunge i plexuses vascolari sottocutanei.
Efficienza CFC (Kλ)	Intermedia (Kλ :1.9).	Elevata (Kλ > 2.0).	Massima efficienza in vitro (Kλ: 2.8).
Efficacia clinica (riduzione TSB)	~19.3% di riduzione TSB (Kato, 2019)[11].	~20.9% di riduzione TSB (Kato, 2019)[11].	Alta efficacia in vivo (Seidman, 2003)[20].
Studi clinici correlati	Maisels (2008)[21], Kato (2019)[11].	Ebbesen (2007/2016)[16], Kato (2019)[11].	Seidman (2003)[20], Kuboi (2011)[17].

Important outcomes	Mortality, neurological/neurodevelopmental, need for exchange transfusion, duration of treatment, serum bilirubin levels, adverse effects								
Number of studies (participants)	**Outcome**	**Comparison**	**Type of evidence**	**Quality**	**Consistency**	**Directness**	**Effect size**	**GRADE**	**Comment**
What are the effects of different wavelengths of light in hospital phototherapy as treatment for unconjugated hyperbilirubinaemia in term and preterm infants?									
1 (72) [6]	Duration of treatment	Fluorescent *v* blue fluorescent	4	−1	0	−1	0	Low	Quality point deducted for sparse data; directness point deducted for no statistical analysis between groups
1 (72) [6]	Serum bilirubin levels	Fluorescent *v* blue fluorescent	4	−1	0	−1	0	Low	Quality point deducted for sparse data; directness point deducted for no statistical analysis between groups
1 (262) [7]	Duration of treatment	Blue fluorescent *v* green fluorescent	4	0	0	−1	0	Moderate	Directness point deducted for restricted population
2 (356) [7] [8]	Serum bilirubin levels	Blue fluorescent *v* green fluorescent	4	−1	0	−1	0	Low	Quality point deducted for subgroup analysis (no overall analysis reported) in 1 RCT; directness point deducted for restricted population
1 (40) [11]	Duration of treatment	Blue-green fluorescent *v* blue fluorescent	4	−2	0	0	0	Low	Quality points deducted for sparse data and incomplete reporting of results
3 (266) [9] [10] [11]	Serum bilirubin levels	Blue-green fluorescent *v* blue fluorescent	4	−1	−1	0	0	Low	Quality point deducted for incomplete reporting of results; consistency point deducted for conflicting results
1 (58) [15]	Mortality	Blue LED *v* conventional quartz-halogen	4	−2	0	0	0	Low	Quality points deducted for sparse data and unclear randomisation/allocation concealment
2 (322) [13] [14]	Duration of treatment	Blue LED *v* conventional quartz-halogen	4	0	−1	−1	0	Low	Consistency point deducted for significant heterogeneity in meta-analysis; directness point deducted for variation in interventions and protocols for phototherapy affecting generalisability of results
3 (261) [13] [14] [15]	Serum bilirubin levels	Blue LED *v* conventional quartz-halogen	4	−1	0	−1	0	Low	Quality point deducted for incomplete reporting of results; directness point deducted for variation in interventions and protocols for phototherapy affecting generalisability of results
1 (79) [12]	Duration of treatment	Blue-green LED *v* conventional quartz-halogen	4	−2	0	0	0	Low	Quality points deducted for sparse data and incomplete reporting of results
1 (79) [12]	Serum bilirubin levels	Blue-green LED *v* conventional quartz-halogen	4	−2	0	0	0	Low	Quality points deducted for sparse data and incomplete reporting of results
What are the effects of different intensities of light in hospital phototherapy as treatment for unconjugated hyperbilirubinaemia in term and preterm infants?									
1 (774) [19]	Duration of treatment	Close phototherapy *v* distant light-source phototherapy	4	0	0	−1	0	Moderate	Directness point deducted for small number of comparators
1 (151) [20]	Serum bilirubin levels	Close phototherapy *v* distant light-source phototherapy	4	−1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for sparse data

Important outcomes	Mortality, neurological/neurodevelopmental, need for exchange transfusion, duration of treatment, serum bilirubin levels, adverse effects								
Number of studies (participants)	**Outcome**	**Comparison**	**Type of evidence**	**Quality**	**Consistency**	**Directness**	**Effect size**	**GRADE**	**Comment**
1 (42) [21]	Need for exchange transfusion	Double phototherapy *v* single phototherapy	4	–1	0	–1	0	Low	Quality point deducted for sparse data; directness point deducted for small number of events (2 in total) indicating weak power to demonstrate difference between groups
9 (749) [21] [23] [22]	Duration of treatment	Double phototherapy *v* single phototherapy	4	–2	0	–1	0	Very low	Quality points deducted for inclusion of quasi-randomised trials, and variation in inclusion criteria and outcome criteria; directness point deducted for inconsistent interventions between trials (BiliBlanket, Wallaby, conventional phototherapy)
10 (809) [21] [22] [23] [24]	Serum bilirubin levels	Double phototherapy *v* single phototherapy	4	–2	0	–1	0	Very low	Quality points deducted for inclusion of quasi-randomised trials, and variation in inclusion criteria and outcome criteria; directness point deducted for inconsistent interventions between trials (BiliBlanket, Wallaby, conventional phototherapy)
1 (40) [26]	Serum bilirubin levels	Triple phototherapy *v* double phototherapy	4	–1	0	–1	0	Low	Quality point deducted for sparse data; directness point deducted for small number of comparators
What are the effects of different total doses of light in hospital phototherapy as treatment for unconjugated hyperbilirubinaemia in term and preterm infants?									
1 (34) [29]	Duration of treatment	Intermittent phototherapy *v* continuous phototherapy	4	–1	0	–1	0	Low	Quality point deducted for sparse data; directness point deducted for restricted population
3 (228) [27] [28] [29]	Serum bilirubin levels	Intermittent phototherapy *v* continuous phototherapy	4	–1	0	–1	0	Low	Quality point deducted for incomplete reporting of results; directness point deducted for small number of events in some analyses (1 and 5 in two analyses) indicating weak power to demonstrate differences between groups
1 (59) [30]	Duration of treatment	Increased skin exposure *v* standard skin exposure phototherapy	4	–1	0	–1	0	Low	Quality point deducted for sparse data; directness point deducted for small number of comparators
1 (59) [30]	Serum bilirubin levels	Increased skin exposure *v* standard skin exposure phototherapy	4	–1	0	–1	0	Low	Quality point deducted for sparse data; directness point deducted for small number of comparators
What are the effects of starting hospital phototherapy at different thresholds in term and preterm infants?									
1 (83) [31]	Neurological/neurodevelopmental	Prophylactic *v* threshold phototherapy	4	–2	0	–1	0	Very low	Quality point deducted for sparse data and no intention-to-treat analysis; directness point deducted for composite outcome (death and cerebral palsy)
1 (unclear, <96) [31]	Duration of treatment	Prophylactic *v* threshold phototherapy	4	–2	0	0	0	Low	Quality points deducted for sparse data and incomplete reporting of results
1 (at least 92) [31]	Serum bilirubin levels	Prophylactic *v* threshold phototherapy	4	–2	0	0	0	Low	Quality points deducted for sparse data and incomplete reporting of results
1 (1974) [32]	Mortality	Low threshold *v* high threshold phototherapy	4	0	0	–1	0	Moderate	Directness point deducted for composite outcome
1 (1854) [32]	Neurological/neurodevelopmental	Low threshold *v* high threshold phototherapy	4	–1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for no intention-to-treat analysis

Important outcomes	Mortality, neurological/neurodevelopmental, need for exchange transfusion, duration of treatment, serum bilirubin levels, adverse effects								
Number of studies (participants)	Outcome	Comparison	Type of evidence	Quality	Consistency	Directness	Effect size	GRADE	Comment
1 (unclear) [32]	Need for exchange transfusion	Low threshold *v* high threshold phototherapy	4	−1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for incomplete reporting of results
2 (unclear) [32] [33]	Duration of treatment	Low threshold *v* high threshold phototherapy	4	−1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for incomplete reporting of results
1 (unclear) [32]	Serum bilirubin levels	Low threshold *v* high threshold phototherapy	4	−1	0	0	0	Moderate	Quality point deducted for incomplete reporting of results

Type of evidence: 4 = RCT.
Consistency: similarity of results across studies.
Directness: generalisability of population or outcomes.
Effect size: based on relative risk or odds ratio.

Figura 2.8: Valutazione GRADE degli interventi per l'ittero neonatale. *Fonte: Anthony & Woodgate (2014)*[22]

2.3.2 Evoluzione delle linee guida: l'impatto delle AAP 2022

Le strategie di gestione hanno subito un mutamento di paradigma con le linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) 2022, nate per aggiornare lo storico standard[7] risalente al 2004[4]. Questo cambio di rotta è stato guidato dalla duplice consapevolezza che, da un lato, la neurotossicità indotta da bilirubina (BIND) si manifesta a livelli sierici significativamente più elevati di quanto ipotizzato in precedenza nei neonati sani a termine e pretermine tardivi, dall'altro lato che la fototerapia non è priva di tossicità biologica ed effetti collaterali a lungo termine, rendendo urgente il contenimento dei fenomeni di sovratrattamento (overtreatment).

Sotto il profilo strettamente clinico e organizzativo, l'impatto di questo innalzamento terapeutico delle soglie di intervento è stato rigorosamente documentato da un esteso studio di coorte condotto da Sarathy et al. (2024)[6]. Gli autori hanno evidenziato come l'adozione dei nuovi criteri spettrali e di rischio abbia determinato una contrazione drastica del 47% nell'utilizzo complessivo della fototerapia (scesa dal 3.9% al 2.1% della popolazione neonatale), accompagnata da un calo del 23% nell'esecuzione di prelievi per la misurazione della bilirubina sierica totale (TSB).

Un dato di rilevante interesse bioingegneristico e gestionale risiede nel fatto che tale de-implementazione delle procedure non ha comportato un incremento compensatorio dei controlli TSB[23] in regime ambulatoriale né, tantomeno, un aumento dei tassi di riammissione ospedaliera per ittero o di esiti neurologici avversi. Al contrario, l'ottimizzazione dei flussi di lavoro ha indotto una contrazione significativa della durata media del ciclo di fototerapia per i neonati che ne necessitavano, ridottasi da 23.3 ore a

19.3, e una parallela riduzione della degenza ospedaliera media alla nascita (da 40.7 a 39.2 ore), mitigando così l'impatto economico sui sistemi sanitari e riducendo il tempo di separazione della diade madre-neonato nei primi giorni di vita.

Nonostante la robustezza di tali evidenze scientifiche, l'evoluzione delle linee guida riflette tutt'ora una marcata eterogeneità su scala globale. Mentre il contesto statunitense e, più recentemente, le direttive della Repubblica Popolare Cinese (linee guida 2025)[24] convergono verso un modello di screening universale fortemente standardizzato e basato sulla stratificazione fototerapica del rischio biologico; altri scenari internazionali mantengono un approccio più cauto. In Italia, ad esempio, le raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia (SIN 2013)[2] preservano tutt'ora soglie di intervento e algoritmi decisionali più conservativi, in particolar modo per la gestione dei neonati pretermine, evidenziando come il bilanciamento ottimale tra efficacia neuroprotettiva e riduzione della tossicità iatrogena[25] sia ancora oggetto di un vivace dibattito internazionale.

2.3.3 Fototerapia solare filtrata (FSPT): analisi della non-inferiorità

Nei contesti a medio e basso reddito (LMIC), in particolare nelle aree geografiche caratterizzate da un'instabilità cronica della rete elettrica o dalla totale assenza di dispositivi biomedicali standard, la fototerapia solare filtrata (Filtered Sunlight Phototherapy, FSPT) è emersa negli ultimi anni come una soluzione terapeutica salvavita e a basso costo.

Il punto di svolta metodologico in questo campo è rappresentato dal trial clinico randomizzato di non-inferiorità condotto in Nigeria da Slusher et al. (2015)[26] e pubblicato sul New England Journal of Medicine. Lo studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza della FSPT su una coorte di neonati a termine e pretermine tardivi affetti da iperbilirubinemia non emolitica, confrontandola direttamente con i sistemi elettrici convenzionali. Sotto il profilo bioingegneristico, l'innovazione ha previsto l'allestimento di speciali strutture esterne (tende e serre) rivestite con specifiche pellicole filtranti commerciali, quali la Air Blue 80 e la Gila Emerald Green. Tali membrane sono state calibrate per agire come filtri ottici selettivi, capaci di bloccare oltre il 99% delle radiazioni ultraviolette (UV) e gran parte delle radiazioni infrarosse (IR) potenzialmente nocive, consentendo al contempo la massima trasmittanza nello spettro della luce blu terapeutica.

I risultati dell'analisi di non-inferiorità hanno confermato il successo del protocollo solare, che si è dimostrato efficace nel 93% dei giorni di trattamento valutabili, a fronte del 90% registrato nel gruppo sottoposto a fototerapia convenzionale. Questa spiccata efficacia terapeutica è supportata dal fatto che i sistemi solari filtrati hanno generato livelli medi di irradianza significativamente superiori rispetto alle controparti elettriche ospedaliere (40 contro 17 $\mu W/cm^2/nm$) garantendo una performance fotodegradativa ottimale anche in presenza di condizioni meteorologiche sub-ottimali, come giornate parzialmente nuvolose.

Dal punto di vista della sicurezza clinica, l'esposizione diretta all'ambiente esterno ha comportato un'incidenza leggermente superiore di fluttuazioni termiche nel braccio della FSPT, con il 5% di episodi di ipertermia (temperatura corporea >38,0°C) rispetto all'1% del gruppo di controllo. Tuttavia, lo studio evidenzia come tale rischio sia stato efficacemente mitigato mediante un rigido protocollo di monitoraggio orario, che prevedeva la temporanea rimozione dei neonati ipertermici verso aree ombreggiate e la somministrazione di allattamento al seno, portando alla rapida risoluzione del quadro clinico. Di fondamentale importanza è il dato epidemiologico secondo cui nessun neonato ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento per ragioni di sicurezza, non si sono registrate ustioni cutanee o disidratazione severa, e nessun paziente ha necessitato di un'exsanguinotrasfusione d'emergenza.

Clinicamente, l'assenza di differenze significative nel tasso di rimbalzo (*rebound*) della bilirubina a 48 ore dalla dimissione ha ulteriormente validato la solidità della FSPT. Questo approccio terapeutico si configura pertanto non solo come un'alternativa scientificamente non inferiore alla terapia elettrica, ma come uno standard assistenziale applicabile su larga scala, potenzialmente in grado di rivoluzionare l'approccio terapeutico in oltre 42 milioni di nascite annue nell'Africa sub-sahariana.

2.3.4 Sicurezza e rischi a lungo termine

Nonostante la fototerapia sia generalmente sicura, la letteratura recente ha evidenziato potenziali rischi biologici legati all'esposizione a radiazioni spettrali intense.

- Stress Ossidativo e Danno Genotossico: aspetto di crescente rilevanza clinica nella valutazione della sicurezza della fototerapia. È noto che i neonati possiedano capacità di difesa antiossidante intrinsecamente limitate e che l'iperbilirubinemia neonatale stessa, entro determinati livelli fisiologici, possa

paradossalmente esercitare un ruolo protettivo e di scavenger contro le specie reattive dell'ossigeno (ROS). L'applicazione clinica della fototerapia determina tuttavia una significativa alterazione di questo equilibrio. A questo proposito uno studio clinico prospettico condotto da Kale et al. (2013)[27] ha evidenziato che, indipendentemente dalla sorgente luminosa utilizzata, dopo 24 ore di trattamento si registra una significativa riduzione della capacità antiossidante totale (TAC) del siero. Parallelamente, i livelli dello stato ossidante totale (TOS) sono aumentati in modo significativo sia con l'uso di lampade fluorescenti sia con i LED overhead, mentre l'incremento è risultato statisticamente meno marcato nei neonati trattati con pannelli a fibre ottiche, probabilmente a causa della minore intensità di irraggiamento somministrata. Di conseguenza, l'indice di stress ossidativo (OSI) è apparso significativamente elevato in tutti i gruppi terapeutici, confermando che sia la luce fluorescente blu sia le tecnologie a LED disturbano l'equilibrio ossidativo a favore degli ossidanti (Tabella 2.3). Questo sbilanciamento e la conseguente produzione incontrollata di ROS sono in grado di danneggiare indistintamente proteine cellulari, lipidi e persino filamenti di DNA. Tuttavia, evidenze più recenti suggeriscono che l'insorgenza di tale danno nucleare possa dipendere in modo determinante dal tipo di sorgente luminosa e dallo spettro d'emissione impiegato. Lo studio di Gómez-Meda et al. (2014)[28] ha monitorato longitudinalmente una coorte di neonati pretermine sottoposti a fototerapia con lampade specifiche a luce blu. Contrariamente ai riscontri emersi con l'utilizzo delle lampade fluorescenti bianche diurne o dicroiche con le quali si era rilevato un aumento temporaneo di eritrociti micronucleati (MNE), biomarcatori di danno cromosomico, il trattamento con luce blu selettiva non ha mostrato alcun aumento significativo nelle frequenze di MNE o MNPCE a livelli seriali fino a 96 ore di osservazione. Questo fenomeno trova una spiegazione fisica e biologica nel fatto che le lampade a luce blu pura non presentano sovrapposizioni con lo spettro delle radiazioni ultraviolette-A (UV-A), riducendo così il rischio di rotture nel filamento del DNA nucleare.

- Associazione con l'Epilessia o convulsioni febbrili: Un esteso studio epidemiologico di coorte condotto da Maimburg et al. (2016)[29], basato sui dati del Danish National Birth Cohort (DNBC) relativi ad oltre 70.000 neonati, ha suggerito un'associazione tra fototerapia e un aumento del rischio di epilessia infantile soltanto però nei neonati di sesso maschile (HR 1.98). Sebbene il nesso causale rimanga oggetto di accesi dibattiti scientifici, gli autori di questo studio

suggeriscono che i neonati maschi possano presentare una maggiore suscettibilità intrinseca ai rapidi cambiamenti metabolici indotti dalla degradazione fotochimica della bilirubina durante le prime fasi dello sviluppo cerebrale. Di conseguenza, pur confermando l'assoluta necessità clinica della fototerapia per prevenire le gravi sequele neurologiche dell'ittero, tali evidenze epidemiologiche sottolineano l'importanza di una gestione terapeutica mirata e prudente, identificando nei neonati maschi una sottopopolazione meritevole di un monitoraggio neurologico più attento nel lungo periodo.

- Rischio Oncologico: Una metanalisi sistematica del 2025 (Freeman et al.)[30], basata su oltre 6,6 milioni di pazienti monitorati fino ai 31 anni d'età, ha fatto luce sulla correlazione tra fototerapia e rischio oncologico in età pediatrica e adulta. Dall'analisi statistica è emerso che i soggetti sottoposti a fototerapia neonatale presentano un modesto ma significativo incremento del 24% della probabilità di sviluppare un tumore rispetto ai controlli non esposti (Figura 2.9) (OR=1.24; 95% CI:1.12-1.36). Stratificando i dati per tipologia oncologica, l'associazione più marcata è stata riscontrata nei confronti dei tumori del sangue (leucemie e linfomi), per i quali si registra un aumento del rischio pari al 40% (OR = 1.4), seguiti dai tumori agli organi solidi con un incremento del 18%, mentre non è stata rilevata un'evidenza statistica sufficiente per i tumori della pelle. Sotto il profilo fisiopatologico, la letteratura attribuisce la potenziale carcinogenesi alla massiccia produzione di radicali liberi dell'ossigeno indotta dalle radiazioni luminose, un fenomeno biologico capace di provocare alterazioni strutturali e rotture nei filamenti del DNA cellulare. È fondamentale sottolineare che il rischio assoluto stimato rimane comunque estremamente basso, quantificabile in circa 51 diagnosi oncologiche aggiuntive su 100.000 bambini trattati, e che i risultati degli studi osservazionali risentono spesso di fattori confondenti non pienamente controllati, come la gravità intrinseca dell'ittero o la prematurità del neonato. Ciononostante, tale evidenza epidemiologica impone ai clinici una rigorosa valutazione del rapporto costi-benefici, bilanciando la necessità tassativa di prevenire la tossicità neurologica indotta dalla bilirubina (BIND) con l'adozione di protocolli fototerapici accuratamente calibrati nei tempi e nelle intensità per minimizzare i rischi sul genoma.

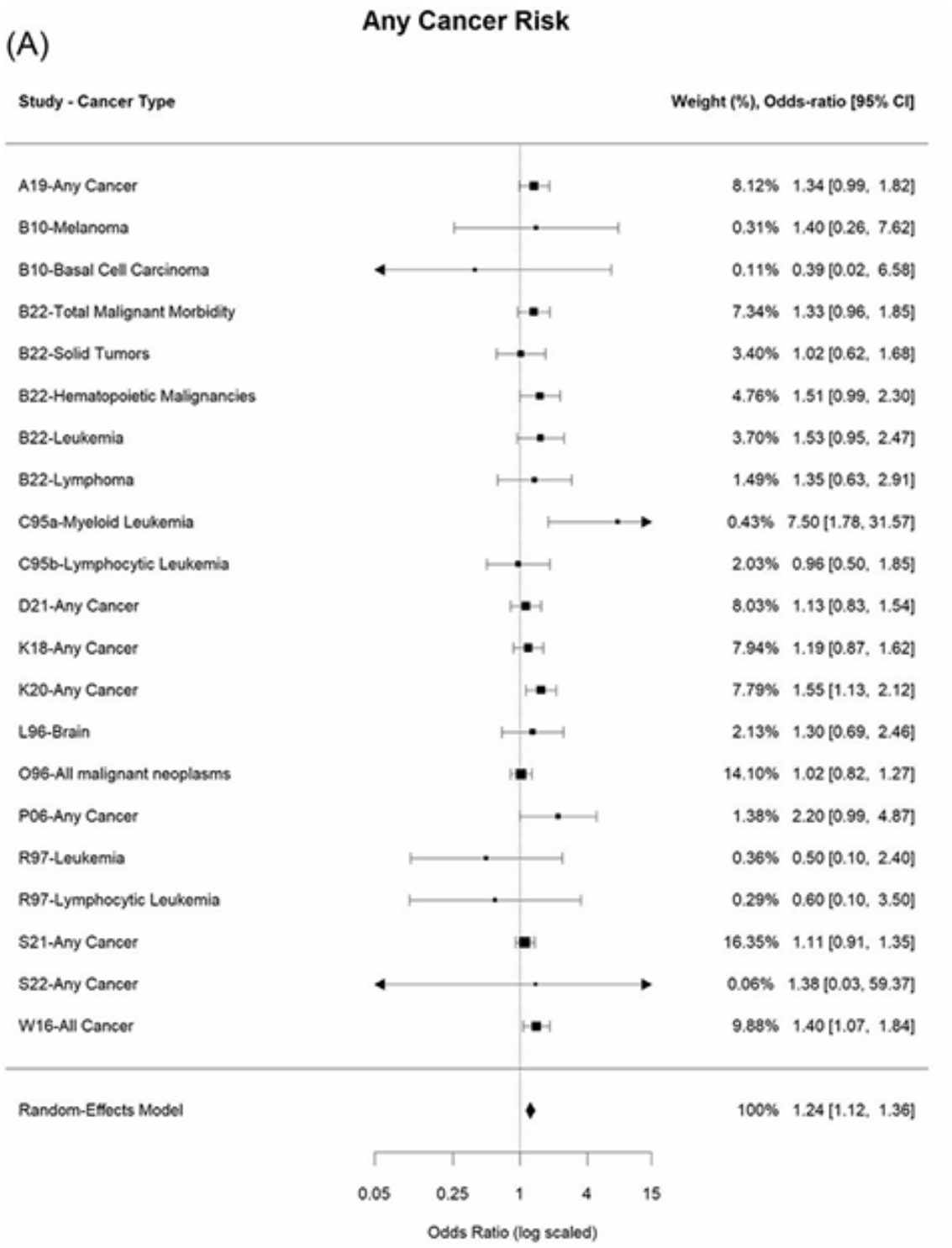
La decisione clinica, quindi, deve oggi basarsi su un rigoroso bilancio rischio-beneficio, evitando il sovratrattamento per minimizzare i rischi a lungo termine senza compromettere la prevenzione del kernicterus.

Tabella 2.3: Capacità antiossidante totale, stress ossidativo totale e indice di stress ossidativo prima e dopo la fototerapia. *Fonte: Kale et al. (2013)*[27]

	Conventional phototherapy (n = 29)	LED phototherapy (n = 29)	Fiberoptic phototherapy (n = 29)	p
TAC_1 (mmol Trolox equiv/L)	3.20 (2.00–4.30)	3.10 (3.00–3.60)	3.20 (3.00–3.80)	0.241
TOS_1 (μmol H_2O_2/L)	10.7 (1.7–37.5)	6.4 (2.1–37.5)	9.2 (1.1–35.3)	0.760
OSI_1	0.02 (0.01–0.11)	0.02 (0.01–0.12)	0.03 (0.01–0.11)	0.790
TAC_2 (mmol Trolox equiv/L)	3.00 (1.8–3.9)	2.80 (1.7–3.5)	3.00 (2.4–3.2)	0.078
TOS_2 (μmol H_2O_2/L)	22 2.7–38.5	16.7 (1.8–34)	14.8 (1.8–36.1)	0.200
OSI_2	0.07 (0.01–0.15)	0.06 (0.01–0.11)	0.05 (0.01–0.10)	0.167

TAC_1: Total antioxidant capacity before phototherapy, TAC_2: Total antioxidant capacity after phototherapy, TOS_1: Total oxidant status before phototherapy, TOS_2: Total oxidant status after phototherapy, OSI_1: Oxidative stress index before phototherapy, OSI_2: Oxidative stress index after phototherapy.
Data compared with Kruskal–Wallis test and presented as median, minimum and maximum values.

(A)


Any Cancer Risk
Study - Cancer Type
Weight (%), Odds-ratio [95% CI]
A19-Any Cancer 8.12% 1.34 [0.99, 1.82]
B10-Melanoma 0.31% 1.40 [0.26, 7.62]
B10-Basal Cell Carcinoma 0.11% 0.39 [0.02, 6.58]
B22-Total Malignant Morbidity 7.34% 1.33 [0.96, 1.85]
B22-Solid Tumors 3.40% 1.02 [0.62, 1.68]
B22-Hematopoietic Malignancies 4.76% 1.51 [0.99, 2.30]
B22-Leukemia 3.70% 1.53 [0.95, 2.47]
B22-Lymphoma 1.49% 1.35 [0.63, 2.91]
C95a-Myeloid Leukemia 0.43% 7.50 [1.78, 31.57]
C95b-Lymphocytic Leukemia 2.03% 0.96 [0.50, 1.85]
D21-Any Cancer 8.03% 1.13 [0.83, 1.54]
K18-Any Cancer 7.94% 1.19 [0.87, 1.62]
K20-Any Cancer 7.79% 1.55 [1.13, 2.12]
L96-Brain 2.13% 1.30 [0.69, 2.46]
O96-All malignant neoplasms 14.10% 1.02 [0.82, 1.27]
P06-Any Cancer 1.38% 2.20 [0.99, 4.87]
R97-Leukemia 0.36% 0.50 [0.10, 2.40]
R97-Lymphocytic Leukemia 0.29% 0.60 [0.10, 3.50]
S21-Any Cancer 16.35% 1.11 [0.91, 1.35]
S22-Any Cancer 0.06% 1.38 [0.03, 59.37]
W16-All Cancer 9.88% 1.40 [1.07, 1.84]
Random-Effects Model 100% 1.24 [1.12, 1.36]
0.05
0.25
1
4
15
Odds Ratio (log scaled)

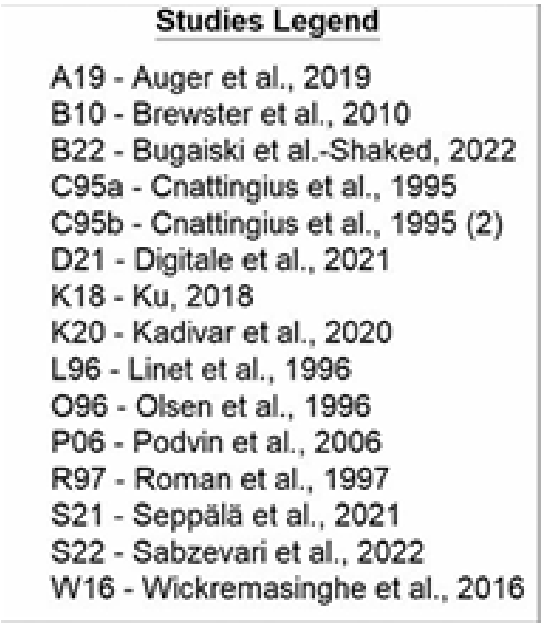


Figura 2.9: Forest plot del rischio oncologico complessivo. *Fonte: Freeman et al. (2025)*[30]

3. Innovazioni del design e nuove frontiere di cura

L'attuale fase evolutiva della fototerapia neonatale è caratterizzata da una transizione paradigmatica: dal mero incremento dell'intensità luminosa verso l'ottimizzazione della distribuzione spettrale e l'integrazione di sistemi di monitoraggio fisiologico intelligente. L'innovazione del design non risponde solo a necessità di efficacia biochimica, ma mira a risolvere criticità storiche quali la frammentazione del legame materno-infantile, l'instabilità termica e l'inequità di accesso alle cure nei contesti a scarse risorse.

3.1 Ottimizzazione ingegneristica e "Irradiance Footprint"

La ricerca bioingegneristica contemporanea evidenzia la necessità critica di ridefinire i criteri di valutazione spaziale del fascio luminoso attraverso il concetto di impronta di irraggiamento ad alta intensità (High Spectral Irradiance Footprint, HSI). Storicamente, la pratica clinica standard si è limitata a misurare l'irradianza spettrale esclusivamente nel punto geometrico centrale sottostante la sorgente. Tale approccio puntuale trascura tuttavia la distribuzione bidimensionale e tridimensionale dei fotoni sull'intera superficie corporea del paziente (Body Surface Area, BSA), un parametro da cui dipende linearmente il tasso di fotoisomerizzazione e la clearance sistemica della bilirubina. Definito l'HSI footprint come la reale area superficiale (espressa in cm^2) capace di garantire un'irradianza terapeutica minima efficace pari o superiore alla soglia intensiva di 30 $\mu W/cm^2/nm$ la ricerca ha svelato profondi limiti strutturali e geometrici nei sistemi commerciali a LED di tipo overhead comunemente associati all'uso di incubatrici. Attualmente, la limitata superficie cutanea realmente esposta rappresenta il principale ostacolo all'efficacia dei protocolli; con i dispositivi tradizionali disponibili, infatti, solo il 30% circa della BSA totale del neonato viene realmente illuminato in modo utile.

La validazione quantitativa di questo limite strutturale e ingegneristico risiede nello studio comparativo condotto da Dam-Vervloet et al. (2021)[31] (Figura 3.1). Dalla mappatura radiometrica di sei dispositivi commerciali a LED è emerso che, a fronte di livelli di irradianza centrali apparentemente conformi ai requisiti di fototerapia intensiva, l'estensione dell'HSI footprint variava sensibilmente in un range drammaticamente eterogeneo, compreso tra un minimo di soli 67 cm^2e un massimo di 146 cm^2. Rapportando tali impronte ottiche alle dimensioni anatomiche dei neonati in base all'età gestazionale, gli autori hanno evidenziato che tre dei sei sistemi esaminati coprivano un'area sufficiente solo a investire la BSA di un pretermine estremo nato a 22 settimane di gestazione, due erano idonei per la prematurità intermedia (26-32 settimane) e

appena un singolo dispositivo su sei era in grado di avvolgere uniformemente la BSA di un neonato a termine (40 settimane). Questo gap progettuale implica che i movimenti fisiologici del neonato all'interno della culla o dell'incubatrice possono spostarlo involontariamente verso zone periferiche caratterizzate da un drastico decadimento fotometrico, compromettendo la continuità e l'omogeneità della dose terapeutica erogata. Tali risultanze mettono in luce l'urgenza di spostare il focus del design industriale dalla potenza di picco puntuale alla stabilità spaziale della radiazione sull'intero somatotipo neonatale.

Nell'attuale panorama clinico, le performance geometriche delle apparecchiature riflettono compromessi complessi tra ampiezza del light footprint prodotto alla distanza raccomandata e uniformità del flusso radiativo:

- Sistemi a contatto ridotto (es. BiliBlanket): Questo dispositivo a fibra ottica eroga un'irradianza decisamente elevata al centro del proprio pannello, ma l'area illuminata risultante è estremamente circoscritta (10 x 5 cm). Tale metrica lo rende del tutto insufficiente se impiegato come unico presidio nei neonati più grandi o a termine, configurandosi invece come un eccellente modulo complementare nei protocolli di doppia fototerapia in associazione a una sorgente superiore overhead.
- Sistemi overhead ad ampio raggio (es. BiliLite Model 33): Questa tipologia di lampada produce un'area di irraggiamento molto estesa (60 x 60 cm) e dotata di un profilo di uniformità ottimale, teoricamente sufficiente a coprire tutta la superficie ventrale o dorsale trattabile del neonato. Lo svantaggio principale risiede tuttavia nell'elevato ingombro volumetrico del dispositivo, la cui struttura massiccia ostacola visivamente e fisicamente le quotidiane manovre assistenziali del personale.
- Sorgenti LED di ultima generazione (es. neoBLUE™**):** Rappresentano una convergenza ottimale tra efficienza ottica e maneggevolezza. Il sistema offre un'area illuminata ampia e uniforme (≈50 x 20 cm) abbinata a un'irradianza intensiva stabile fino a 35 μW/cm²/nm. L'integrazione di matrici LED a stato solido contrae le dimensioni del modulo, riduce drasticamente la produzione di calore radiativo e, grazie a una scocca a bordi arrotondati, migliora significativamente l'ergonomia al letto del paziente.

L'evidenza clinica secondo cui l'efficacia del trattamento sia direttamente proporzionale all'estensione della BSA investita ha spinto molti reparti di terapia

intensiva neonatale (NICU) a implementare configurazioni a più dispositivi simultanei (fototerapia multipla), una pratica nata storicamente dall'esperienza empirica del personale sul campo e oggi validata dalle metriche radiometriche di impronta.

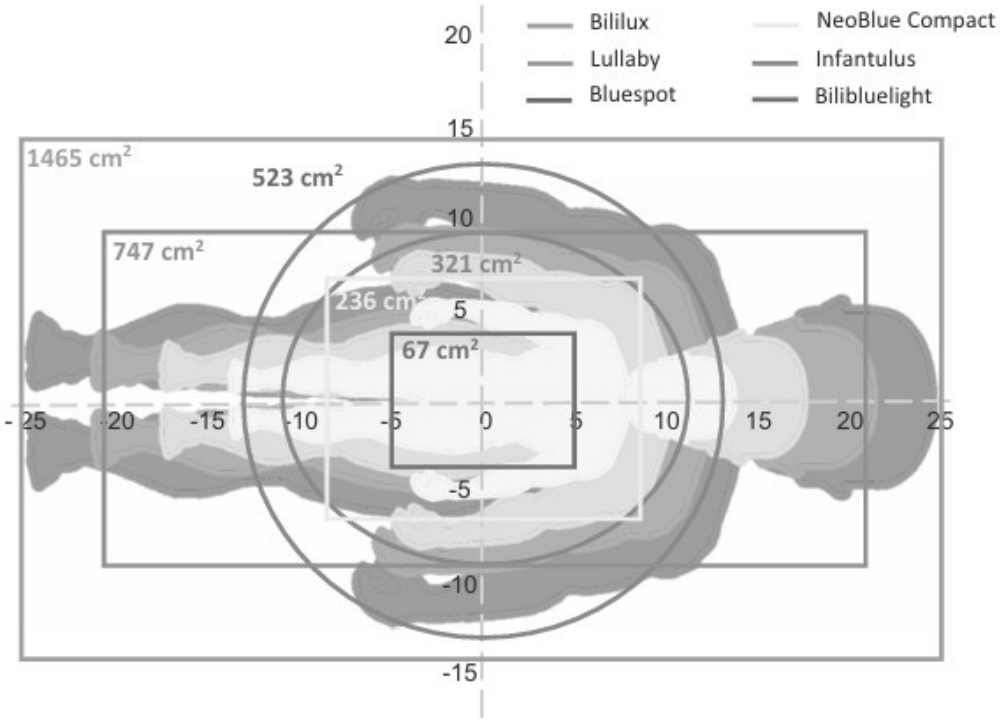


Figura 3.1: Schema comparativo dell'Irradiance Footprint di sei diversi dispositivi. *Fonte: Dam-Vervloet et al. (2021)*[31]

Tuttavia, l'ottimizzazione dell'hardware e della geometria dei flussi fotonici deve confrontarsi con i parametri biologici intrinseci del paziente, i quali possono agire come fattori attenuanti del trattamento. Sotto il profilo istologico, un incremento significativo dello spessore cutaneo e dello strato corneo, condizione riscontrabile nei pazienti pediatrici più grandi o affetti da patologie croniche del metabolismo come la sindrome di Crigler-Najjar, ostacola la penetrazione profonda dei fotoni verso il plesso vascolare dermico. Parallelamente, una marcata pigmentazione costituzionale della pelle (alto indice di melanina) esercita un effetto di competizione ottica, assorbendo una quota di radiazioni nello spettro del blu e riducendo la frazione di energia fotonica effettivamente disponibile per la fotoisomerizzazione della bilirubina interstiziale. La progettazione dei futuri sistemi fototerapici dovrà pertanto prevedere algoritmi di dosimetria personalizzata in grado di modulare l'irradianza emessa e la geometria del footprint in funzione del fototipo e delle specifiche caratteristiche antropometriche individuali del neonato.

Le soluzioni che si sono sviluppate nel tempo per ovviare alle problematiche legate all'Irradiance Footprint limitata sono:

- **Configurazione fotometrica a griglia esagonale:** Un contributo fondamentale in questo ambito è offerto dallo studio di Yuksekkaya (2026)[32], incentrato sulla progettazione e sull'ottimizzazione fotometrica di un letto fototerapico a basso costo ed elevata efficienza energetica. Attraverso l'applicazione di un modello di emissione Lambertiano, l'autore ha analizzato criticamente i limiti delle tradizionali disposizioni dei LED a griglia rettangolare o quadrata, le quali tendono intrinsecamente a generare marcate disomogeneità spettrali e, soprattutto, deleteri "punti d'ombra" (dark spots) o aree di sub-irradianza nelle zone di intersezione dei fasci luminosi, dove l'irradianza decade bruscamente sotto le soglie terapeutiche raccomandate.

  Per ovviare a tali limiti geometrici, la ricerca ha dimostrato la superiorità fotometrica di una configurazione a griglia esagonale a nido d'ape (honeycomb layout), opportunamente combinata con l'inserimento di un diffusore ottico superiore e di pareti riflettenti laterali in acrilico. Sotto il profilo analitico, la disposizione esagonale dei LED permette di ottimizzare la densità di impacchettamento dei punti luce e di ridurre la distanza di campionamento spaziale, garantendo una sovrapposizione geometrica dei flussi d'onda eccezionalmente uniforme. Sfruttando i principi dell'irraggiamento Lambertiano, i modelli matematici hanno dimostrato che l'adozione di una spaziatura critica di circa 9 cm tra i singoli nodi LED all'interno della matrice esagonale massimizza l'uniformità spettrale (Figura 3.2). Questa precisa calibrazione spaziale minimizza la deviazione standard relativa (Relative Standard Deviation - RSD) del flusso radiante, prevenendo al contempo sia i fenomeni di abbagliamento periferico (glare) per gli operatori, sia pericolosi picchi di surriscaldamento termico localizzato sulla cute del paziente.

  I risultati delle simulazioni e delle successive validazioni empiriche hanno evidenziato che la griglia esagonale è in grado di eliminare completamente i dark spots all'interno dell'area di trattamento attiva (50 x 30 cm) erogando un'irradianza media di 47.3 μW/cm²/nm a una distanza clinica standard di 30 cm. Tale valore non solo soddisfa ampiamente i criteri di fototerapia intensiva

stabiliti dall'American Academy of Pediatrics (>30 μW/cm²/nm), ma si associa a un indice di uniformità spaziale straordinariamente elevato, pari a 0.74 (calcolato come rapporto rigido tra l'irradianza minima e massima registrate). Questo approccio basato sulla fluidità geometrica esagonale consente di somministrare una dose radiativa omogenea e geometricamente stabile sull'intero somatotipo del neonato, massimizzando l'efficacia del trattamento fotodemolitivo e contraendo al contempo il consumo energetico complessivo del dispositivo a soli 22.4 W, offrendo così un modello progettuale altamente sostenibile per i contesti clinici globali.

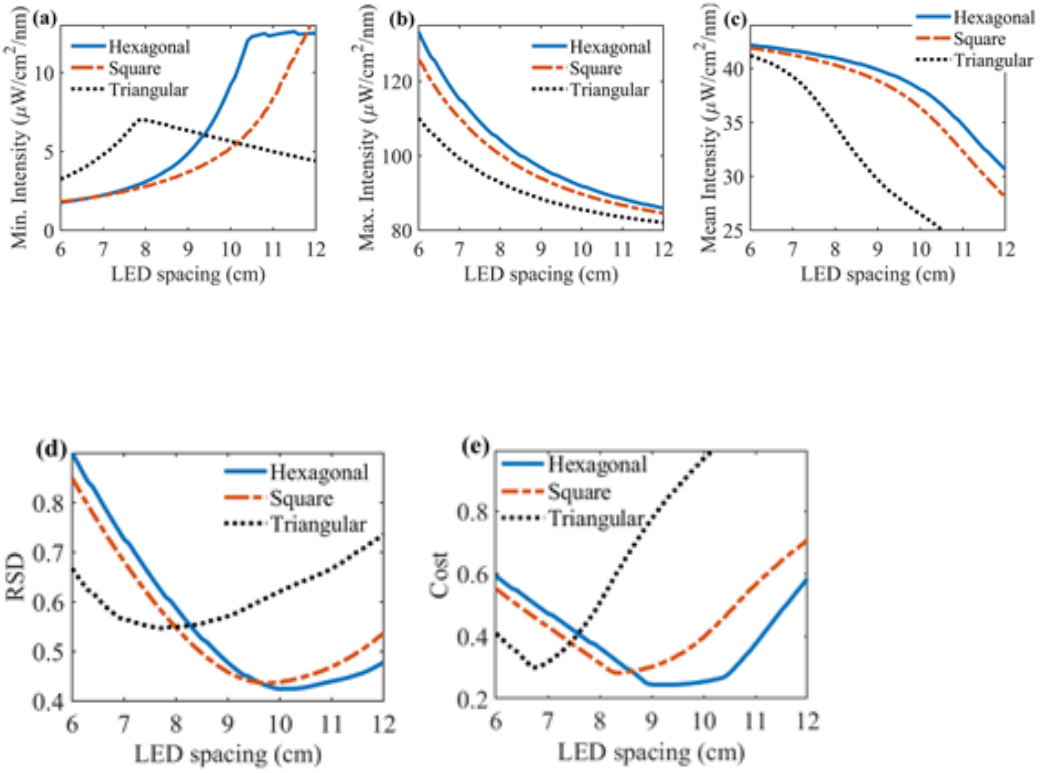


Figura 3.2: Metriche di progettazione valutate su spaziature LED da 6,0 a 12,0 cm (incrementi di 0,1 cm) per configurazioni triangolari, quadrate ed esagonali. *Fonte: Yuksekkaya et al. (2026)*[32]

- **Sistemi Smart IoT e Edge AI:** L'integrazione sinergica tra l'Intelligenza Artificiale (AI) e l'Internet delle Cose in ambito medico (IoMT, Internet of Medical Things) sta ridefinendo i paradigmi dell'ingegneria biomedica applicata alla neonatologia, muovendosi verso lo sviluppo di sistemi di cura decentralizzati, accessibili e ad alta efficienza. Questo avanzamento tecnologico è declinato empiricamente nelle ricerche condotte da Katode e

Gupta (2025, 2026)[33][34] (Figura 3.3), i quali hanno progettato, realizzato e validato un prototipo funzionante di fototerapia intelligente progettato specificamente per abbattere i costi strutturali dei tradizionali incubatori nei paesi a medio e basso reddito (LMIC). Sotto il profilo hardware, l'architettura si basa su microcontrollori a basso consumo con processori a doppio core a 32 bit (famiglia Xtensa LX6 e LX7), i quali gestiscono una rete multisensoriale deputata al monitoraggio ambientale e fisiologico continuo. Il sistema include sensori per la rilevazione in tempo reale della temperatura cutanea del neonato, dell'umidità interna della culla, del tasso di bagnamento del materasso (essenziale per prevenire piaghe o ipotermia da urine) e un sensore di fiamma per la prevenzione degli incendi. I dati raccolti vengono trasmessi via cloud alle piattaforme Blynk e Arduino IoT Cloud, abilitando un controllo bidirezionale e automatizzato (Figura 3.6): il sistema è infatti in grado di attivare autonomamente ventole di estrazione termica in caso di surriscaldamento o sistemi di sanificazione localizzati, inviando parallelamente alert immediati sul perimetro telematico dei caregiver. La reale innovazione bioingegneristica risiede tuttavia nell'implementazione della Edge AI e del TinyML per l'ottimizzazione ottica del trattamento. L'efficacia fotodegradativa della bilirubina dipende dalla percentuale di superficie corporea esposta e dall'omogeneità dell'irraggiamento; per soddisfare questo requisito, il prototipo introduce una sorgente luminosa a LED capace di una rotazione automatizzata a 360 gradi. Il coordinamento di questa cinematica è affidato a un modello di visione artificiale e Object Detection sviluppato sulla piattaforma Edge Impulse e distribuito direttamente sull'hardware periferico, eliminando la latenza e la dipendenza da server esterni. Elaborando il flusso video di una telecamera locale, l'algoritmo analizza la postura del neonato, classificando la sua posizione (supina, prona o laterale) e verificando che il corpo rimanga centrato nel fascio fototerapico. La validazione sperimentale del prototipo, documentata nel successivo studio del 2026[34], ha dimostrato l'accuratezza e la sostenibilità di questo approccio. I test condotti hanno evidenziato che l'algoritmo di Machine Learning sul posizionamento del neonato raggiunge un'accuratezza complessiva del 92,2%, con una sensibilità del 90,6% nella classificazione delle posture, garantendo che ogni disallineamento o schermatura accidentale venga rilevata tempestivamente. Sul piano dei consumi energetici, le analisi analitiche hanno confermato la

massima efficienza dell'architettura embedded, registrando un assorbimento di corrente estremamente contenuto: solo 120 mA durante le operazioni standard e un picco di 240 mA durante le fasi di computazione intensiva dell'AI e di trasmissione dati via Wi-Fi. Questo profilo di consumo energetico ridotto, unito a un costo di produzione stimato per il prototipo di circa 75 dollari, dimostra la fattibilità tecnica di una fototerapia intelligente e sicura, capace di garantire elevati standard di protezione e continuità terapeutica anche in contesti di degenza remota o domiciliare.

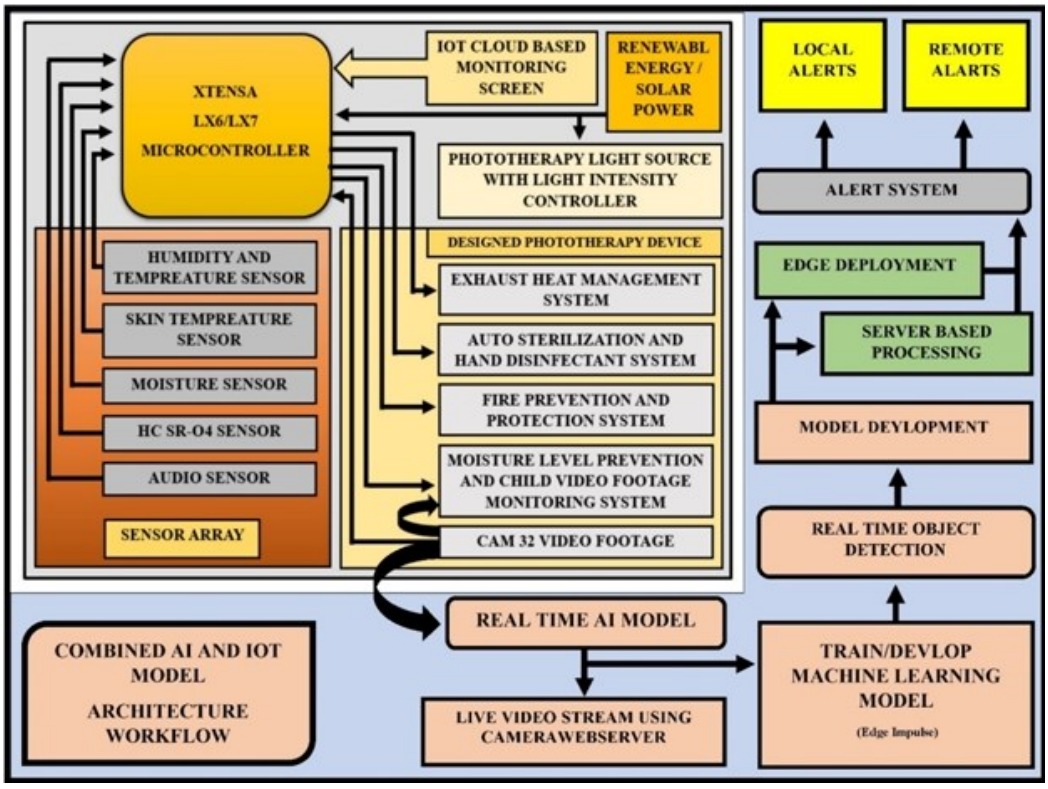


Figura 3.3: Diagramma a blocchi metodologico del modello IoMT e di quello AI. *Fonte: Katode & Gupta (2026)*[34]

- **Monitoraggio fisiologico dinamico:** la frontiera più avanzata della bioingegneria neonatale risiede nell'integrazione di sistemi di monitoraggio fisiologico dinamico a ciclo chiuso (closed-loop). Come documentato dallo studio prototipale di Guo et al. (2024)[35] (Figura 3.4), i moderni apparati fototerapici stanno evolvendo da semplici sorgenti di emissione a piattaforme medicali intelligenti, in grado di armonizzare l'erogazione della dose terapeutica con le fluttuazioni dei parametri vitali del neonato. Sotto il profilo sensoristico, il design implementa un array di sensori *contactless* e a stato

solido miniaturizzati, strategicamente posizionati all'interno dell'ambiente della culla o dell'incubatrice. Questa architettura permette la rilevazione simultanea e in tempo reale della frequenza respiratoria del paziente, della temperatura cutanea superficiale e del tasso di umidità relativa locale, mitigando i rischi storici di disidratazione iatrogena e shock termico. La gestione dei flussi di dati generati da questa sensoristica distribuita è affidata a un microcontrollore centrale interfacciato, mediante protocolli wireless Bluetooth Low Energy (BLE), a piattaforme cloud dedicate per il monitoraggio remoto (Figura 3.5). Questa infrastruttura IoT (Internet of Medical Things) consente al personale infermieristico di supervisionare costantemente lo stato biologico del neonato senza interferire fisicamente con l'isolamento termo-acustico della culla. Sotto il profilo della sicurezza termica, il prototipo sviluppato da Guo et al. (2024)[35] introduce un sistema di termoregolazione attiva accoppiato al monitoraggio fisiologico: al superamento della soglia termica critica di sicurezza (38.5°C), un algoritmo software modula dinamicamente la velocità di micro-ventole di scarico CC a bassa rumorosità, stabilizzando la temperatura ambientale ed evitando l'insorgenza di stress ipotermico o ipertermico nel pretermine. Parallelamente al monitoraggio vitale, l'innovazione bioingegneristica si concentra sull'ottimizzazione spettrale dinamica mediante l’impiego di sistemi a spettro commutabile (switchable phototherapy systems). Questa tecnologia permette di alternare o miscelare bande di emissione monocromatiche differenziate, tipicamente focalizzate nel blu a 460 nm e nel verde a 505 nm, al fine di bilanciare la cinetica di fotoisomerizzazione della bilirubina con la tollerabilità clinica a lungo termine. Se lo spettro blu garantisce la massima efficacia quantica nella conversione del pigmento, lo switch programmato verso lo spettro verde riduce lo stress fototossico cellulare e minimizza gli effetti collaterali tipici dei protocolli intensivi continui, quali la bronze baby syndrome o l'eritema cutaneo. L'integrazione sinergica tra monitoraggio fisiologico dinamico e modulazione spettrale della dose apre la strada alla dosimetria personalizzata, configurando dispositivi capaci di autoregolare l'irradianza e il footprint ottico in tempo reale sulla base della specifica risposta emodinamica e metabolica del neonato.

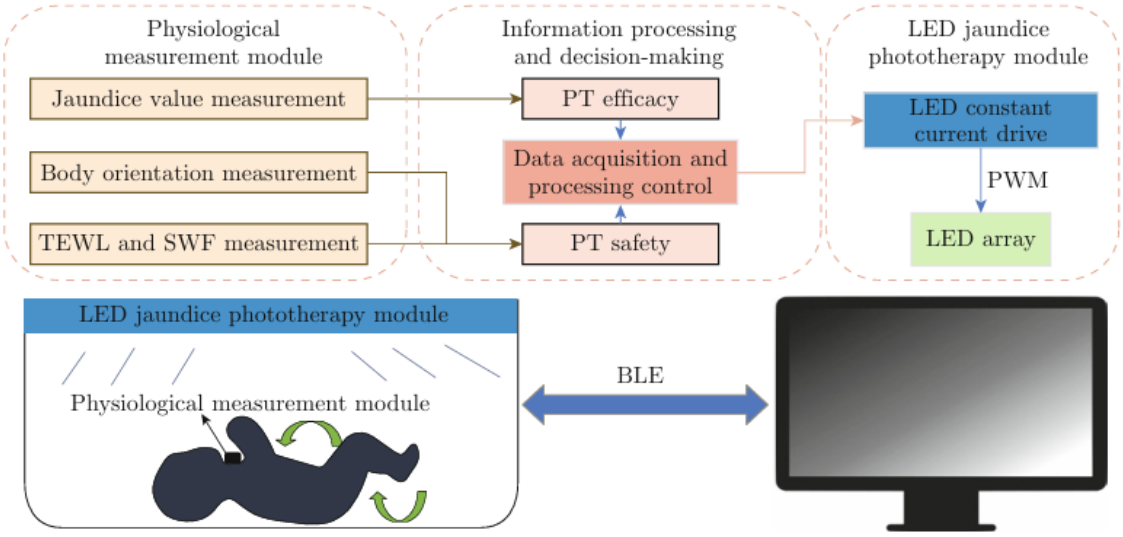


Figura 3.4: Diagramma del framework di progettazione del sistema. *Fonte: Guo et al. (2024)*[35]

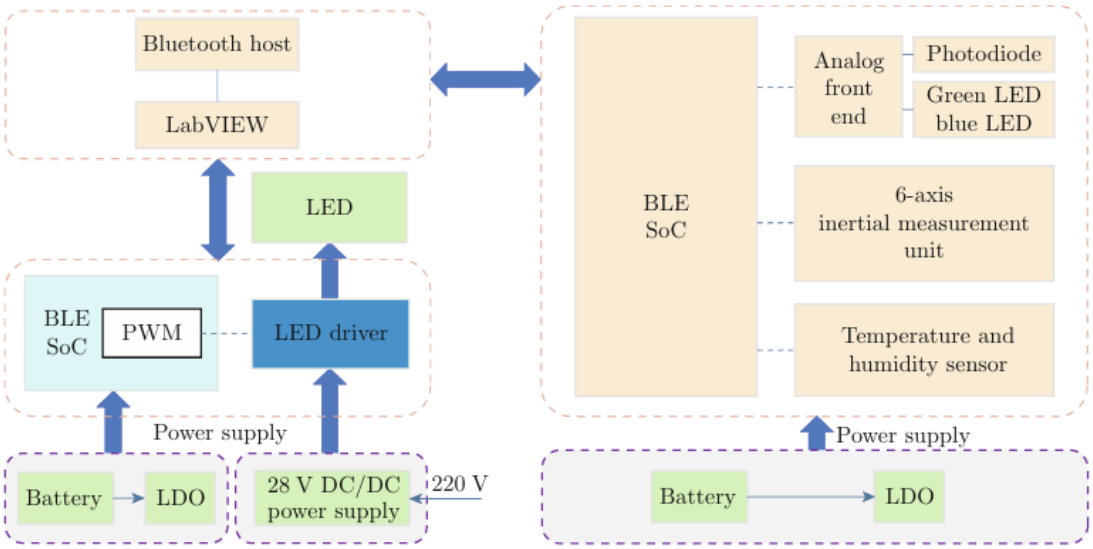


Figura 3.5: Diagramma del flusso del segnale di sistema. *Fonte: Guo et al. (2024)*[35]

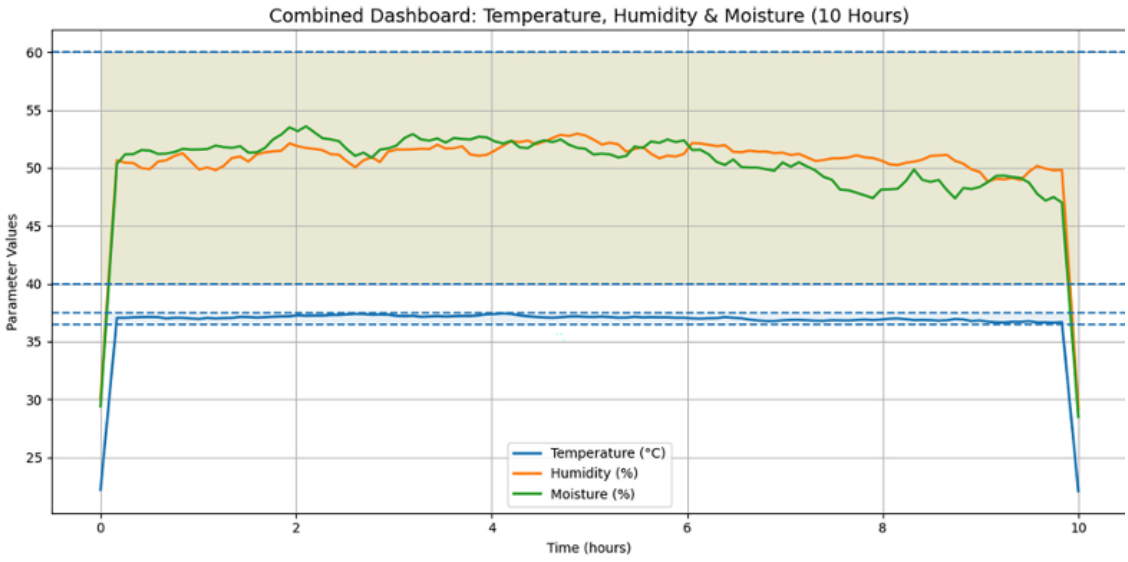


Figura 3.6: Dashboard combinata che integra le tre variabili regolate. *Fonte: Katode & Gupta (2026)*[34]

3.2 Fototerapia solare filtrata (FSPT)

Nei contesti geografici ed economici a medio e basso reddito (LMIC), l'innovazione tecnologica e biomedica deve confrontarsi sistematicamente con l'instabilità cronica delle reti elettriche e con i costi proibitivi dei dispositivi commerciali occidentali, fattori che rappresentano barriere insormontabili per la salute neonatale. In questo scenario, la fototerapia a luce solare filtrata (FSPT) è emersa nell'ultimo decennio come un'infrastruttura assistenziale salvavita, flessibile e a basso costo. La validazione clinica iniziale di questa tecnologia risiede nello studio pilota condotto in Africa sub-sahariana da Slusher et al. (2015)[26] e pubblicato sul New England Journal of Medicine, il quale ha dimostrato la non-inferiorità della FSPT rispetto alla fototerapia elettrica ospedaliera intensiva (IEPT), registrando un'efficacia terapeutica del 93% contro il 90% nei giorni valutabili. Sul piano tecnico, l'irradianza media prodotta dalla luce solare filtrata è risultata significativamente superiore a quella dei sistemi convenzionali (40 vs 17 $\mu W/cm^2/nm$) con picchi radiativi registrati nelle ore centrali della giornata (tra le 12:00 e le 14:00) grazie allo sfruttamento passivo dell'energia solare. L'innovazione ingegneristica della FSPT si basa sull'impiego di pellicole filtranti selettive applicate a strutture esterne (serre o tende), come la Air Blue 80 (ottimale per condizioni di cielo parzialmente coperto o diffuso) e la Gila Emerald Green o Gila Titanium (ideali per l'attenuazione sotto luce solare diretta) che agiscono come filtri ottici ad alta selettività.

L'efficacia biologica di questo approccio non-elettrico ha subito una sostanziale estensione nei successivi trial clinici controllati condotti da Olusanya et al. (2024, 2025)[36][37], i quali hanno traslato l'applicazione della FSPT dalla gestione dell'ittero lieve-moderato al trattamento di quadri clinici severi e pericolosi (severe-to-hazardous jaundice). In coorti neonatali dell'Africa sub-sahariana caratterizzate da livelli di bilirubina sierica totale (TSB) eccezionalmente elevati all'ammissione, con medie prossime a 25 mg/dL e picchi acuti fino a 41.8 mg/dL, la FSPT ha confermato il pieno rispetto del margine statistico di non-inferiorità del 10% rispetto alla fototerapia elettrica intensiva, mostrando un'efficacia dell'88.6% (contro l'89.7% della IEPT). Un dato di straordinario rilievo clinico risiede nella capacità del protocollo solare di prevenire la necessità di ricorrere all'exsanguinotrasfusione (Exchange Transfusion, ET), una procedura chirurgica invasiva che nei contesti LMIC si associa a drammatici tassi di morbilità e mortalità iatrogena. I tassi di ricorso all'ET (7.4 vs 4.1) e di mortalità neonatale complessiva (1.1 vs 2.1) sono risultati statisticamente sovrapponibili tra i due bracci, qualificando la FSPT come un presidio salvavita di prima linea capace di garantire equità globale nelle cure e di portare la terapia d'urgenza in aree rurali totalmente prive di infrastrutture elettroniche.

Per superare il vincolo intrinseco della restrizione alle sole ore diurne dei sistemi passivi, le frontiere più recenti della bioingegneria (Henry et al., 2025)[38] si stanno orientando verso lo sviluppo di sistemi attivi low-cost denominati Solar-Powered LED. Si tratta di prototipi a basso costo alimentati da pannelli solari fotovoltaici da 100 W (Figura 3.7) e batterie integrate a 12V, in grado di immagazzinare l'energia diurna per garantire fino a 12 ore di autonomia operativa continua notturna o intermittente. Questi dispositivi presentano un'architettura ibrida gestita da microcontrollori e circuiti di switch a relè (Figura 3.8), e sono frequentemente dotati di sensori a infrarossi (IR) integrati per la stima transcutanea della bilirubina (TcB). L'accoppiamento di sensori ottici intelligenti e array LED efficienti (Tabella 3.1) permette non solo di monitorare l'andamento della patologia direttamente al letto del paziente, ma consente anche di abbattere i costi di produzione fino al 60% rispetto alle unità commerciali occidentali. Per garantire la sicurezza termica del neonato, tali sistemi integrano un circuito di allarme acustico e visivo tarato sulla soglia critica dei 38.5°C, interfacciato con micro-ventole di scarico.

L'impiego combinato e domiciliare di queste tecnologie mira a prevenire la pratica empirica, ancora comune ma rischiosa nei LMIC, di esporre i neonati alla luce solare diretta non filtrata (causa di severe ustioni attiniche e disidratazione), riducendo

drasticamente il sovraffollamento ospedaliero. Sebbene il futuro di tali dispositivi richieda un'adeguata standardizzazione normativa internazionale, inclusa la definizione di specifiche norme ISO per monitorare la stabilità fotometrica dei filtri nel tempo (Zhang et al., 2026)[24], il loro avvento ha ridefinito profondamente i paradigmi della bioetica. In risposta alle riserve espresse dalla neonatologia occidentale (Bhutani & Tiribelli) circa l'intermittenza meteorologica, la letteratura ha formalizzato il principio secondo cui "il contesto conta" (context matters, Olusanya, 2026)[39]. Nello scenario reale dei paesi a basse risorse, l'alternativa a queste innovazioni non è una stabile incubatrice elettrica occidentale, bensì l'assoluta assenza di cure, con il conseguente sviluppo di encefalopatia bilirubinica (kernicterus), disabilità permanenti o decesso. La FSPT e i sistemi Solar-Powered LED, quindi, non rappresentano più alternative di ripiego, ma tappe di un'innovazione etica e ingegneristica matura che combina efficacia clinica, sostenibilità economica e umanizzazione delle cure neonatali.

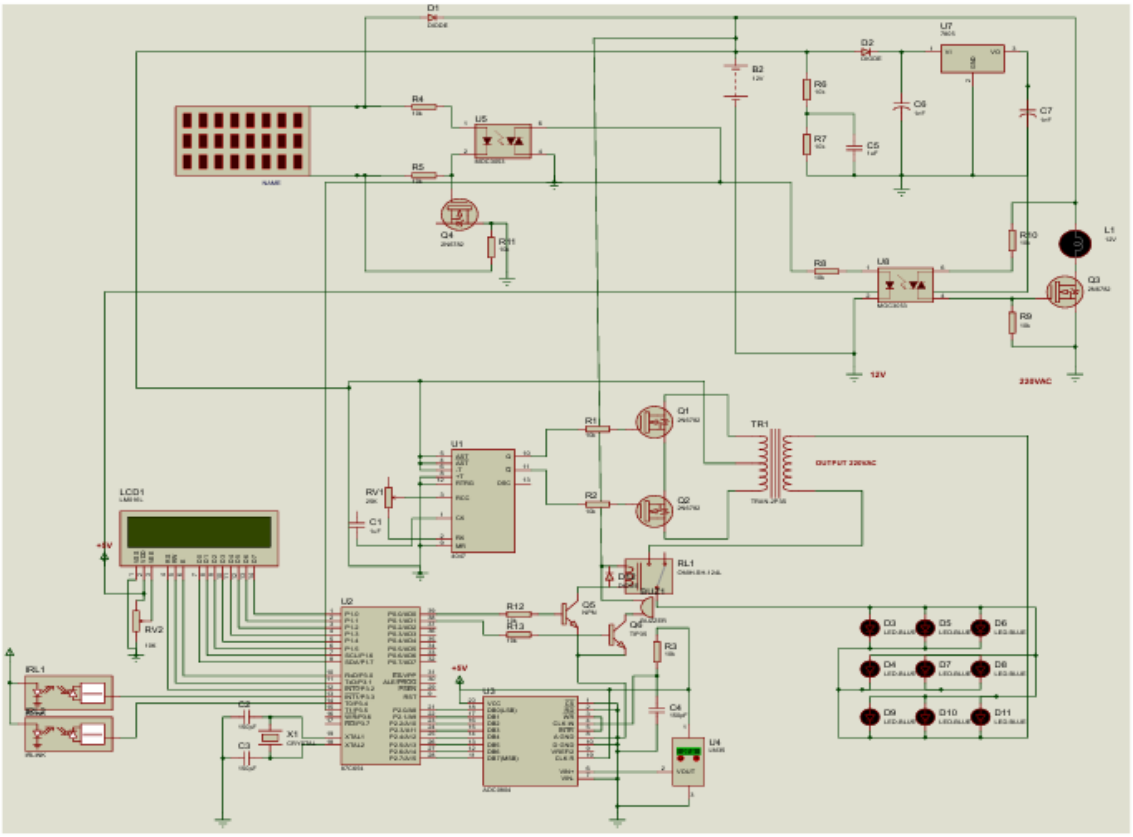


Figura 3.7: Circuito completo di un dispositivo di fototerapia a luce solare filtrata. *Fonte: Henry et al. (2025)*[38]

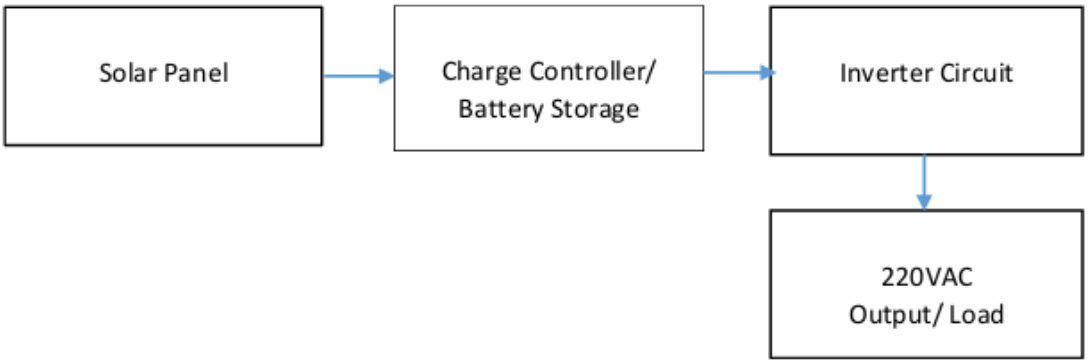


Figura 3.8: Schema a blocchi di un gruppo di continuità (UPS). *Fonte: Henry et al. (2025)*[38]

Distance from Light Source (cm)	Spectral Irradiance (μW/cm²/nm)
10	22.5
15	15.1
20	9.8
25	6.2

Tabella 3.1: Misure dell'irradianza spettrale dei LED. *Fonte: Henry et al. (2025)*[38]

3.3 Sistemi indossabili: tessuti fototerapici e BiliRoo

Nel panorama delle tecnologie biomediche applicate alla neonatologia, lo sviluppo di dispositivi indossabili (wearable devices) e di soluzioni flessibili rappresenta la frontiera della humanised care, consentendo il trattamento foto-demolitivo dell'ittero senza alcuna interruzione del contatto pelle-a-pelle tra il neonato e il genitore. Questi sistemi nascono principalmente per colmare il divario tecnologico nei contesti geografici ed economici a basse risorse (LMIC), dove l'instabilità della rete elettrica e i costi elevati dei dispositivi overhead convenzionali sono barriere insormontabili, ma stanno trovando rapida applicazione anche nei sistemi sanitari ad alto reddito per favorire la deospedalizzazione protetta e la continuità assistenziale della diade madre-figlio.

Una sintesi di straordinaria rilevanza in questo ambito è rappresentata dal dispositivo BiliRoo (Figura 3.9)[40], un sistema medico non elettrico che combina la fototerapia solare filtrata (Filtered Sunlight Phototherapy, FSPT) con la pratica clinica della Kangaroo Mother Care (KMC). Sotto il profilo del design ottico, il dispositivo è strutturato sotto forma di fascia o marsupio per il trasporto neonatale (infant sling) e integra nella regione dorsale un pannello trasparente accoppiato a membrane filtranti polimeriche ad alta selettività spettrale. I test sperimentali hanno confermato che l'uso di questi filtri ad alta efficienza, basati su pellicole commerciali avanzate quali la Air Blue 80 (ideale per condizioni di cielo coperto) e la Gila Titanium o Gila Emerald Green (ottimali per l'attenuazione sotto luce solare diretta), è in grado di bloccare oltre il 99% della radiazione ultravioletta dannosa (UV-A, UV-B e UV-C) e di abbattere il carico termico degli infrarossi (Tabella 3.2). Al contempo, il sistema trasmette un'irradianza blu terapeutica spettrale (400-520 nm) superiore alla soglia critica di fototerapia intensiva, preservando l'omogeneità del flusso fotonico anche al variare dell'angolazione cinematica e posturale del caregiver (Figura 3.10) (30°, 60° e 90° rispetto al suolo) durante la deambulazione. Questo design flessibile non solo elimina la separazione fisica tra madre e neonato, ma sfrutta il calore corporeo conduttivo del genitore per supportare la termoregolazione passiva del paziente.

Parallelamente, la transizione verso sistemi indossabili attivi ed efficienti dal punto di vista fotometrico ha guidato lo sviluppo di tecnologie quali il Portable Phototherapy Garment (PPG) e la BLUI Blanket (Blue Light Under Infant Blanket). Sotto il profilo costruttivo, questi dispositivi utilizzano sofisticati array di LED SMD (Surface Mount Device) montati direttamente su tessuti flessibili e traspiranti. Come evidenziato dagli studi di sviluppo prototipale (Fadilah et al., 2023)[41], l'integrazione di semiconduttori ad alta densità all'interno di strutture tessili chiuse genera un significativo accumulo termico conduttivo e radiativo, capace di innalzare la temperatura superficiale delle lampade fino a valori critici di 39.2°C, inducendo il rischio clinico di ipertermia e un aumento della perdita d'acqua transepidermica (Transepidermal Water Loss, TEWL).

Per risolvere questo nodo ingegneristico senza ricorrere a ingombranti e rumorosi sistemi di raffreddamento attivo, l'architettura del PPG e della BLUI Blanket si concentra su una meticolosa gestione termica passiva. Il design implementa un array flessibile di LED blu (con picco d'emissione focalizzato nel range ottimale di 450-470 nm) accoppiato all'integrazione di strati isolanti in poliestere Dacron e a pellicole a riflettanza selettiva Solar Gard® LX 70. Questa stratificazione polimerica agisce come un filtro termico che

scherma la radiazione infrarossa degradante: i test sperimentali dimostrano che il sistema è in grado di stabilizzare e mantenere le temperature superficiali di contatto entro un intervallo di sicurezza compreso tra 36° C e 36.7° C (e comunque rigorosamente confinato entro un range di 36-41 °C in condizioni di massimo stress radiativo), operando in perfetta armonia con l'intervallo di normotermia del neonato. Al contempo, il bilancio ottico viene preservato, garantendo un'irradianza spettrale elevata ampiamente comparabile a quella erogata dai sistemi intensivi fissi di tipo overhead.

Sia la BLUI Blanket che il PPG offrono straordinari vantaggi clinici legati alla geometria confinata del flusso radiante. Essendo indumenti o coperte terapeutiche in cui l'emissione fotonica è indirizzata esclusivamente verso il corpo del neonato (dal collo in giù), queste tecnologie eliminano la dispersione di luce blu nell'ambiente circostante. Di conseguenza, viene azzerata la necessità di applicare le bende oculari protettive, riducendo lo stress psicomotorio del neonato, il rischio di soffocamento accidentale o di infezioni oftalmiche, e proteggendo simultaneamente la vista dei caregiver e del personale infermieristico da fenomeni di abbagliamento (glare) o alterazioni del ritmo circadiano. Inoltre, per superare il vincolo della dipendenza esclusiva dalle ore diurne dei sistemi FSPT passivi, la ricerca bioingegneristica più recente (Henry et al., 2025)[38] sta esplorando l'integrazione di questi array LED a basso costo con sistemi fotovoltaici indipendenti denominati Solar-Powered LED. Tali prototipi, alimentati da pannelli solari da 100 W e batterie integrate a 12 V gestite da microcontrollori, garantiscono fino a 12 ore di autonomia operativa continua notturna o intermittente. Frequentemente dotati di sensori a infrarossi (IR) per la stima transcutanea della bilirubina (TcB) e di allarmi termici tarati sui 38.5°C, questi sistemi consentono di monitorare l'andamento della patologia direttamente al letto del paziente, abbattendo i costi di produzione fino al 60% rispetto alle unità commerciali occidentali.

Percentage of Average Harmful UV-A Radiation Blocked by Filter		
Angle of Filter	Air Blue	Gila Titanium
90°	99.73%	99.42%
60°	99.61%	99.34%
30°	99.71%	99.36%

Tabella 3.2: Percentuale media di radiazione UV-A nociva bloccata dal filtro. *Fonte: John et al. (2026)*[40]

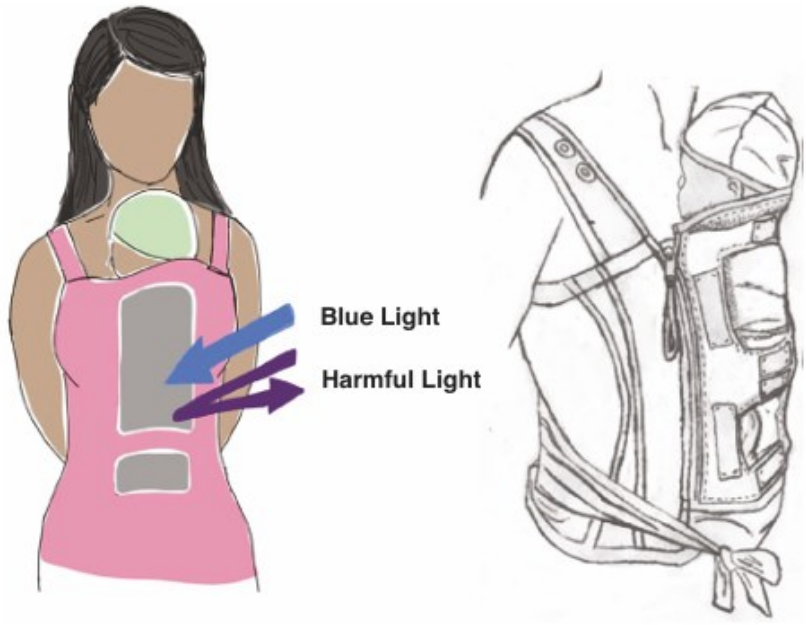


Figura 3.9: Schema del modello BiliRoo. *Fonte: John et al. (2026)*[40]

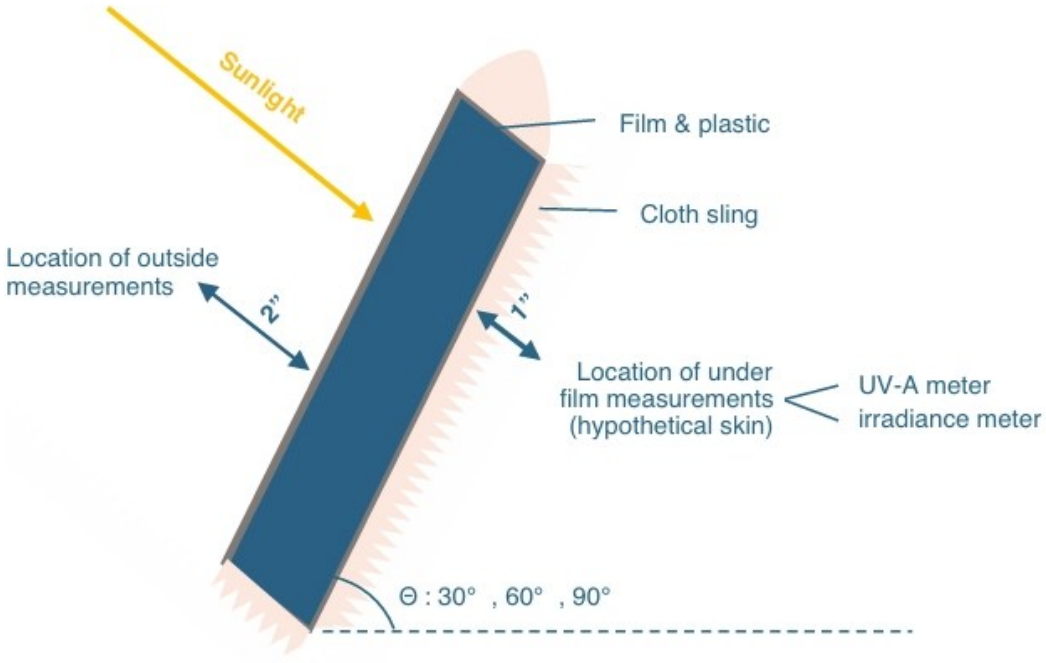


Figura 3.10: Configurazione sperimentale con imbracatura di tessuto orientata verso il Sole a diverse angolazioni. *Fonte: John et al. (2026)*[40]

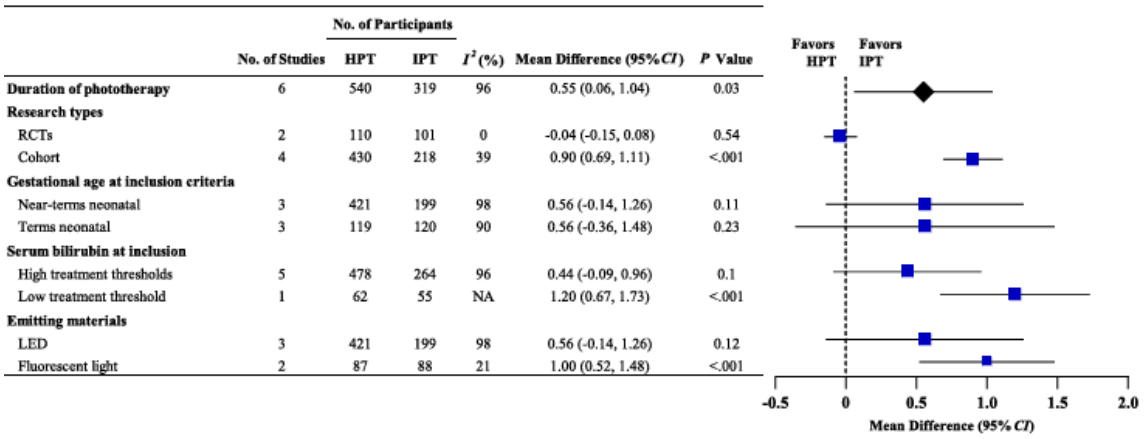
3.4 Deospedalizzazione e fototerapia domiciliare (HPT)

Il mutamento dei paradigmi gestionali introdotto dalle più recenti linee guida internazionali ha aperto la strada a strategie di deospedalizzazione mirate a coniugare l'efficacia terapeutica con la sostenibilità dei sistemi sanitari e il benessere della diade madre-neonato. In questo scenario, la fototerapia domiciliare (Home Phototherapy, HPT) si configura come un'alternativa di crescente interesse clinico per il trattamento dell'ittero neonatale non emolitico nei nati a termine e pretermine tardivi stabili. I reali benefici e i profili di sicurezza di questo approccio rispetto alla classica fototerapia ospedaliera (Inpatient Phototherapy, IPT) sono stati analizzati rigorosamente nella metanalisi condotta da Li et al. (2024)[42], la quale ha dimostrato una sostanziale non-inferiorità della HPT rispetto alla IPT. I tassi di riduzione giornaliera della bilirubina sierica totale (TSB) e la durata complessiva del trattamento fotodegradativo sono risultati clinicamente sovrapponibili tra i due contesti (Figura 3.11), confermando che l'ambiente domestico non pregiudica la cinetica di clearance del pigmento, purché supportato da dispositivi conformi agli standard di irradianza intensiva. Dal punto di vista delle complicanze cliniche (quali disidratazione o fluttuazioni termiche), il trattamento a domicilio ha evidenziato un tasso di eventi avversi sovrapponibile alla degenza ospedaliera, azzerando al contempo il rischio di infezioni nosocomiali crociate[43].

Al di là degli indici strettamente biochimici, la transizione assistenziale verso il territorio comporta significativi vantaggi sul piano psicologico ed emotivo. La quantificazione dello stress genitoriale tramite la Parental Stress Scale (PSS) ha documentato che i caregiver dei neonati trattati a domicilio registrano punteggi di ansia significativamente inferiori rispetto a quelli del gruppo IPT (Li et al., 2024)[42]. La deospedalizzazione previene infatti il trauma della separazione della diade nei primi giorni di vita, favorisce l'allattamento al seno esclusivo, elemento biologico che, stimolando la motilità intestinale, accelera l'escrezione stessa della bilirubina, e riduce l'incidenza della "sindrome del bambino vulnerabile", preservando l'equilibrio relazionale del nucleo familiare senza compromettere la vigilanza medica.

Tuttavia, il successo logistico e la sicurezza della HPT dipendono strettamente dalla disponibilità di metodiche di screening non invasive che riducano la necessità di dolorosi prelievi ematici venosi o capillari a domicilio. Sotto questo profilo, uno studio fondamentale condotto da Erlandsson Speychal et al. (2025)[19] ha validato l'affidabilità della bilirubina transcutanea (TcB) come strumento di monitoraggio continuo prima, durante e dopo il trattamento domiciliare (Figura 3.12). Dal punto di vista

bioingegneristico, la ricerca ha affrontato il limite intrinseco della fotodegradazione locale sulla cute esposta, la quale tende a generare un effetto di "sbiancamento cutaneo" (blanched skin) che sottostima i reali livelli sierici del pigmento. Per ovviare a questo bias fotometrico, il protocollo prevede l'applicazione di un piccolo cerotto opaco (photo-protective patch) sulla cute del neonato (tipicamente nella regione sternale o addominale) prima dell'inizio della terapia. Le rilevazioni della TcB effettuate sul sito protetto dalla luce riflettono con accuratezza l'andamento della bilirubinemia sistemica per l'intera durata della HPT, consentendo ai caregiver e al personale infermieristico territoriale di guidare le decisioni cliniche in modo sicuro. Inoltre, l'efficacia del monitoraggio transcutaneo si estende anche alla fase post-trattamento: nelle 24 ore successive alla sospensione della luce, la cessazione dell'effetto di sbiancamento ripristina un'eccellente correlazione tra TcB e TSB su tutta la superficie corporea, permettendo una rilevazione precoce e non invasiva dell'eventuale effetto di rimbalzo (rebound). L'integrazione di queste tecnologie diagnostiche point-of-care trasforma quindi la fototerapia domiciliare in un ecosistema assistenziale autosufficiente, sicuro e minimamente iatrogeno.



	No. of Studies	No. of Participants HPT	IPT	I^2 (%)	Mean Difference (95% *CI*)	*P* Value
Duration of phototherapy	6	540	319	96	0.55 (0.06, 1.04)	0.03
Research types						
RCTs	2	110	101	0	-0.04 (-0.15, 0.08)	0.54
Cohort	4	430	218	39	0.90 (0.69, 1.11)	<.001
Gestational age at inclusion criteria						
Near-terms neonatal	3	421	199	98	0.56 (-0.14, 1.26)	0.11
Terms neonatal	3	119	120	90	0.56 (-0.36, 1.48)	0.23
Serum bilirubin at inclusion						
High treatment thresholds	5	478	264	96	0.44 (-0.09, 0.96)	0.1
Low treatment threshold	1	62	55	NA	1.20 (0.67, 1.73)	<.001
Emitting materials						
LED	3	421	199	98	0.56 (-0.14, 1.26)	0.12
Fluorescent light	2	87	88	21	1.00 (0.52, 1.48)	<.001

Figura 3.11: Analisi per sottogruppi della durata del trattamento fototerapico: HPT vs IPT. *Fonte: Li et al. (2024)*[42]

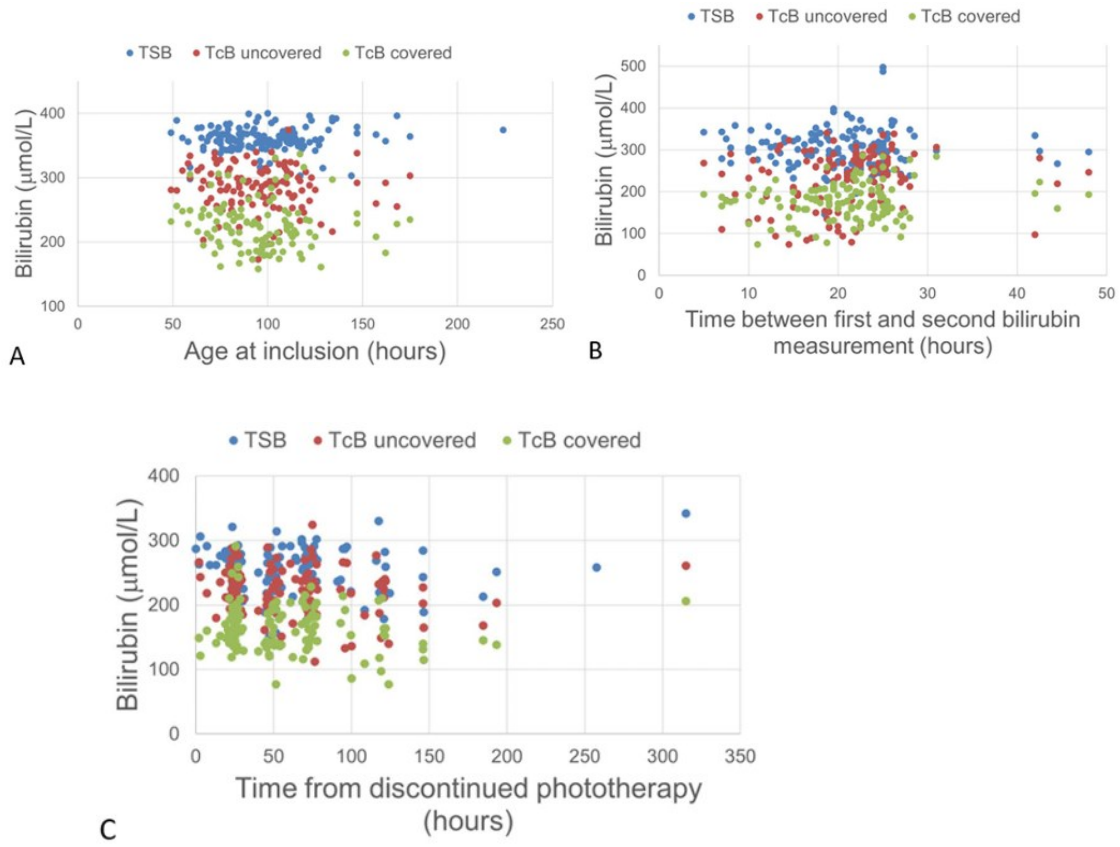


Figura 3.12: Grafico a dispersione (scatterplot) delle misurazioni di bilirubina sierica totale (TSB) e transcutanea (TcB): A prima, B durante, C dopo la fototerapia. *Fonte: Erlandsson et al. (2025)*[19]

4. Tabella comparativa

PARAMETRO	**Tradizionale** *(fluorescenti CFL - alogene)*	**LED a banda stretta** *(blu, picco ~460)*	**Nuova generazione** *(spettro commutabile - honeycomb - smart IoT)*	**Soluzioni e sviluppi futuri** *(direzione di sviluppo e benefici attesi)*
1. Efficienza ottica e spettrale				
Banda spettrale di emissione (nm)	Ampia ~380–550, con code UV/IR	Stretta e mirata 450–470 (picco bilirubina ~460)	450–470 + spettro commutabile (verde ~505)	Spettro commutabile blu (460 nm)/verde (505 nm) per bilanciare efficacia di fotoisomerizzazione e tollerabilità clinica
Irradianza spettrale di picco (μW/cm²/nm)	Bassa e instabile	Intensiva ≥30 (neoBLUE ~35)	≥30; griglia esagonale fino a 47,3	Configurazione a griglia esagonale (honeycomb): irradianza media fino a 47,3 μW/cm²/nm con consumi ridotti (22,4 W)
Stabilità nel tempo (decadimento)	− 35–40% dopo 1.200–2.000 h	Stabile su 20.000–50.000 h	Stabile su 20.000-50.000 h	Sistemi a ciclo chiuso (closed-loop) con monitoraggio e autoregolazione dinamica dell'irradianza erogata
Quota di radiazione non terapeutica (UV/IR)	Elevata	Minima	Minima	Filtri ottici selettivi avanzati che bloccano oltre il 99% degli UV e schermano l'IR; gestione termica passiva
2. Distribuzione spaziale				
Superficie illuminata efficace (cm² oltre 30 μW/cm²/nm)	Eterogenea	Variabile a seconda del dispositivo	Ampia e omogenea (configurazioni multiple/ honeycomb)	Footprint ottimizzato tramite layout esagonale e dispositivi indossabili, guidato dal concetto di Irradiance Footprint
% di BSA realmente illuminata	~30%	Parziale; >30%	Fino a ~100% (config. multiple, indossabili)	Sistemi indossabili (PPG, BLUI Blanket, BiliRoo) e sorgente LED a rotazione 360° verso una copertura prossima al 100% della BSA

Uniformità spaziale (rapporto min/max)	Bassa, con dark spots	Migliorabile	0,74 (griglia esagonale)	Uniformità 0,74 con griglia esagonale; Edge AI con object detection (acc. 92,2%) per mantenere il neonato centrato nel fascio
3. Efficacia clinica				
Velocità di riduzione della TSB	Lenta	15,3->13,9 mg/dL in 24 h	Pari o superiore	Dosimetria personalizzata e monitoraggio a ciclo chiuso; FSPT non-inferiore alla fototerapia elettrica intensiva (efficacia ~88–93%)
Durata media del trattamento	Lunga	23,3 h	19,3 h	Fototerapia domiciliare (HPT) con durata di trattamento clinicamente sovrapponibile a quella ospedaliera
Degenza media alla nascita	Lunga	40,7 h	39,2 h	Deospedalizzazione protetta (HPT): riduzione di degenza e sovraffollamento, preservando la diade madre-neonato
4. Controindicazioni				
Calore radiante/ distanza minima	Elevato (rischio ustioni, necessaria ventola)	Ridotto	Minimo (lampada a 10-15 cm)	Gestione termica passiva (Dacron, pellicole riflettenti) e termoregolazione attiva: contatto stabile a 36–36,7 °C
Rischio disidratazione/ipertermia	Alto	Basso	Basso	Termoregolazione a ciclo chiuso (soglia 38,5 °C, micro-ventole) con monitoraggio contactless di temperatura e umidità
Sfarfallio	Sì	No	No	Assente (alimentazione in corrente continua)

Stress ossidativo	Elevato	Aumenta con la luce intensa	Mitigato con spettro commutabile	Spettro commutabile verso il verde (505 nm) per ridurre lo stress fototossico cellulare nei protocolli intensivi
5. Caratteristiche tecnico-operative				
Durata operativa (vita utile)	Breve: 1200-2000 h	Molto lunga: 20000-50000 h	Molto lunga: 20000-50000 h	Autonomia anche off-grid (sistemi solari, ~12h notturne)
Efficienza energetica	Bassa (molta energia dispersa in calore)	Elevata (fino all'80% di energia convertita in luce)	Elevata (es. honeycomb a soli 22,4 W)	Architetture embedded a bassissimo consumo (120-240 mA)
Produzione di calore	Elevata (necessarie ventole di raffreddamento)	Calore radiante minimo sulla cute	Minimo, con dissipazione ottimizzata	Gestione termica passiva (filtri IR, strati isolanti)
Ingombro ed ergonomia	Voluminoso, fragile, manovre ostacolate	Compatto e leggero	Compatto, bordi arrotondati, maneggevole al letto	Indossabili (marsupi, coperte, tessuti fototerapici)
Manutenzione	Frequente (sostituzione tubi, decadimento rapido)	Ridotta	Ridotta	Minima; diagnostica integrata (sensori TcB, alert)
Costo	Acquisto iniziale contenuto	Acquisto iniziale superiore, ammortizzato nel tempo	Più elevato (tecnologia avanzata)	Prototipi low-cost (~75$; fino a -60% vs dispositivi commerciali)
Contesto d'uso ideale	Strutture con budget limitato	Standard per la fototerapia intensiva in NICU	NICU avanzata; dosimetria personalizzata e monitoraggio smart	Domiciliare (HPT), aree a basse risorse (LMIC), Kangaroo Mother Care

4.1 Interpretazione dei dati

La fototerapia rappresenta, dalla sua introduzione clinica avvenuta alla fine degli anni Cinquanta del secolo scorso, il trattamento di prima linea per l'iperbilirubinemia neonatale non emolitica. Il principio terapeutico sfrutta l'assorbimento della luce nella banda blu-verde dello spettro visibile da parte della bilirubina non coniugata, innescandone la fotoisomerizzazione e la fotoossidazione verso isomeri idrosolubili escreti per via biliare e urinaria senza necessità di coniugazione epatica. Se da un lato il meccanismo biochimico è rimasto sostanzialmente invariato, dall'altro la tecnologia delle sorgenti luminose impiegate per generarlo ha attraversato una profonda trasformazione, evolvendo da semplici dispositivi di illuminazione a vere e proprie piattaforme medicali intelligenti.

L'analisi sperimentale condotta in questo lavoro, sintetizzata nella tabella comparativa, ha permesso di articolare tale evoluzione in tre generazioni tecnologiche successive: una prima generazione basata su lampade fluorescenti e alogene; una seconda generazione fondata su diodi a emissione luminosa a banda stretta (LED); e una terza generazione, attualmente in pieno sviluppo, caratterizzata da sistemi a spettro commutabile, ottimizzazione fotometrica avanzata e integrazione di sensoristica e intelligenza artificiale. La discussione ripercorre criticamente questa traiettoria, ponendo attenzione ai parametri ingegneristici che ne hanno guidato il progresso e proiettando l'analisi verso le frontiere e i traguardi che la ricerca biomedica potrà raggiungere nel prossimo futuro.

4.2 Le tre generazioni di dispositivi luminosi

I dispositivi di prima generazione hanno costituito per decenni lo standard assistenziale, impiegando come sorgente tubi fluorescenti (a luce blu o blu-bianca) e lampade alogene al quarzo. Il loro principale merito storico risiede nell'ampia disponibilità e nel contenuto costo d'acquisto iniziale, che ne ha consentito una diffusione capillare anche in contesti a risorse limitate. Tuttavia, dal punto di vista bioingegneristico, questa tecnologia presenta limiti oggi difficilmente superabili: la criticità più rilevante riguarda la qualità e la stabilità dell'emissione spettrale. Le lampade fluorescenti producono uno spettro ampio e poco mirato, disperdendo gran parte dell'energia in lunghezze d'onda non terapeutiche e in code ultraviolette e infrarosse. Soprattutto, la loro resa decade rapidamente con l'uso, imponendo frequenti sostituzioni e un monitoraggio costante per non scendere

sotto la soglia di efficacia. A ciò si aggiungono una bassa e disomogenea irradianza al piano di trattamento, una significativa produzione di calore radiante, che impone distanze di sicurezza, ventole di raffreddamento e comporta rischi di ustione, disidratazione e ipertermia, e la presenza di sfarfallio dovuto all'alimentazione in corrente alternata. Il quadro complessivo è quindi quello di una tecnologia ingombrante, fragile, energeticamente inefficiente e gravata da elevati costi di manutenzione nel ciclo di vita.

L'introduzione dei diodi a emissione luminosa ad alta intensità, in particolare dei LED blu basati su semiconduttori al nitruro di gallio (GaN), ha rappresentato il primo salto tecnologico significativo nella storia della fototerapia. Il vantaggio fondamentale di questi dispositivi risiede nella possibilità di emettere uno spettro stretto e mirato, centrato in prossimità del picco di assorbimento della bilirubina. Ciò si traduce in un'elevata efficacia fotodegradativa per unità di potenza, con irradianze intensive e stabili nel tempo. A questo si aggiungono un'alta efficienza energetica con minima produzione di calore radiante sulla cute, l'assenza pressoché totale di emissioni UV/IR, l'eliminazione dello sfarfallio tramite alimentazione in corrente continua e un design compatto, leggero e robusto. La seconda generazione ha dunque consolidato il LED come standard di riferimento per la fototerapia in terapia intensiva neonatale, spostando il bilanciamento costi-benefici: a fronte di un costo d'acquisto iniziale superiore, il dispositivo si ammortizza ampiamente nel tempo grazie alla longevità e ai ridotti costi operativi e di manutenzione.

La generazione tecnologica attualmente in sviluppo non rinuncia al LED come sorgente, ma lo trasforma in elemento di un sistema medicale complesso, intelligente e altamente ottimizzato. Tre direttrici principali ne definiscono l'identità: la commutabilità spettrale, l'ottimizzazione fotometrica della distribuzione spaziale e l'integrazione di monitoraggio fisiologico e intelligenza artificiale.

I sistemi a spettro commutabile consentono di alternare o miscelare bande di emissione differenziate. La logica progettuale nasce dalla consapevolezza che l'esposizione a luce blu intensa e continua induce stress ossidativo, generazione di specie reattive dell'ossigeno e potenziale danno genotossico. Grazie allo switch verso lo spettro verde, sfruttando la maggiore profondità di penetrazione e la diversa cinetica fotochimica, le nuove tecnologie possono ridurre lo stress fototossico cellulare mitigando gli effetti collaterali.

Il secondo asse di sviluppo affronta il problema dell'uniformità dell'irradianza al piano di trattamento, che trova la soluzione più attualizzabile in una disposizione di LED a griglia

esagonale, che offre il miglior compromesso tra irradianza media, uniformità, controllo dell'abbagliamento e minimizzazione dei dark spots.

La frontiera più avanzata trasforma il dispositivo da semplice sorgente a piattaforma medica automatizzata. I prototipi più recenti utilizzano sensori per monitorare la temperatura del neonato e attivare un sistema di raffreddamento se l'organismo supera i 38,5°C. Inoltre, per garantire che la luce colpisca uniformemente tutta la superficie corporea, una lampada LED ruota a 360° guidata dall'intelligenza artificiale, che riconosce la posizione del neonato e verifica che sia ben centrato. Questo sistema consuma pochissima energia, ha costi contenuti ed è dotato di sensoristica per il monitoraggio fisiologico dinamico con trasmissione wireless dei parametri, prefigurando una fototerapia personalizzata e supervisionata da remoto.

5. Conclusioni

	Tradizionale *(fluorescenti CFL - alogene)*	**LED a banda stretta** *(blu, picco ~460)*	**Nuova generazione** *(spettro commutabile - honeycomb - smart IoT)*	**Soluzioni e sviluppi futuri** *(direzione di sviluppo e benefici attesi)*
VANTAGGI PRINCIPALI	Costo ridotto e ampia disponibilità	Efficienza energetica, stabilità e design compatto	Uniformità, spettro commutabile, monitoraggio intelligente	Deospedalizzazione , equità di accesso, bonding madre-figlio
LIMITI PRINCIPALI	Decadimento rapido, calore, sfarfallio, fragilità	Costo d'acquisto iniziale elevato	Maggiore complessità e costo tecnologico	Dipendenza dal meteo; standardizzazione normativa ancora in corso

5.1 Considerazioni finali

L'analisi condotta ha ripercorso l'evoluzione storico-tecnologica e clinica dei dispositivi di fototerapia per il trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale, evidenziando come l'innovazione bioingegneristica e illuminotecnica abbia radicalmente trasformato l'approccio a una delle condizioni più frequenti dell'età pediatrica. Tale percorso racconta una storia di progressivo arricchimento funzionale: dalla lampada fluorescente al LED a banda stretta, fino ad arrivare alle piattaforme medicali intelligenti di terza generazione, capaci di commutare lo spettro, ottimizzare la distribuzione dell'irradianza e autoregolarsi in funzione delle esigenze del paziente.

Si può sottolineare quindi come ogni transizione non abbia semplicemente sostituito la tecnologia precedente, ma ne abbia superato i vincoli applicativi, integrando nuove capacità. È stata così tracciata una direttrice di continuo perfezionamento tra efficacia terapeutica e sicurezza del paziente, che rappresenta tuttora la rotta per i sistemi di trattamento di domani.

La traiettoria evolutiva delineata consente di individuare con ragionevole fondatezza le direzioni lungo le quali la ricerca si svilupperà nei prossimi anni. Il futuro della fototerapia neonatale, attualmente, sembra destinato ad essere definito dalla convergenza di più traiettorie complementari, accomunate da obiettivi trasversali: massimizzare l'efficacia

minimizzando la tossicità, estendere l'equità di accesso alle cure e umanizzare il trattamento preservando il legame madre-neonato.

Il traguardo più immediato è il passaggio da una fototerapia "a dose fissa" a una dosimetria personalizzata e adattiva. L'integrazione di sensori di bilirubina transcutanea e di parametri vitali con algoritmi di controllo closed-loop permetterà di regolare dinamicamente irradianza, spettro e durata del trattamento sulla base della risposta individuale del paziente, secondo la logica di considerare la luce come un vero e proprio "farmaco" da dosare con precisione. In questa prospettiva, l'autoregolazione dinamica dell'irradianza erogata e la diagnostica integrata ridurranno tanto il rischio di sottotrattamento quanto quello di sovraesposizione.

Una delle sfide ingegneristiche più promettenti riguarda i dispositivi indossabili, che impiegano array flessibili montati direttamente su tessuti traspiranti. Queste tecnologie puntano a una copertura prossima al 100% della superficie corporea, eliminando la dispersione di luce nell'ambiente e la necessità di bende oculari protettive. Il principale nodo ingegneristico è l'accumulo termico generato da queste strutture tessili, che può innalzare la temperatura superficiale fino a valori critici e viene affrontato attraverso una gestione termica passiva.

Un altro capitolo cruciale riguarda i contesti a medio e basso reddito, dove l'instabilità della rete elettrica e i costi dei dispositivi convenzionali costituiscono barriere insormontabili. La fototerapia solare filtrata si è dimostrata efficace quanto le lampade tradizionali grazie all'utilizzo di filtri per bloccare i raggi UV. Uno dei suoi limiti era la dipendenza dalle ore diurne, e per questo la ricerca più recente sta sviluppando sistemi attivi Solar-Powered LED alimentati da pannelli fotovoltaici e batterie, in grado di garantire fino a 12 ore di autonomia notturna e di abbattere i costi di produzione. In questo ambito, il traguardo è tanto di natura tecnologica quanto etica: portare una terapia salvavita laddove oggi è assente.

Inoltre, il cambio di gestione sanitaria facilita l'assistenza domiciliare sicura per i pazienti. La fototerapia domiciliare si configura come alternativa di crescente interesse, la sua sostenibilità però dipende dalla disponibilità di un monitoraggio non invasivo affidabile. L'integrazione di queste tecnologie diagnostiche rende la HPT un sistema assistenziale autosufficiente, sicuro e minimamente dannoso, riducendo degenza, sovraffollamento ospedaliero e tempo di separazione madre-neonato.

5.2 Sviluppi futuri

Guardando agli orizzonti tecnologici e metodologici futuri, la bioingegneria sta delineando una nuova generazione di soluzioni destinate a superare definitivamente i vincoli dei dispositivi di fototerapia convenzionali. La convergenza tra optoelettronica flessibile, ingegneria dei materiali fotonici ed elettronica epidermica consentirà di ridefinire completamente la geometria dei sistemi di trattamento. Nello specifico, lo sviluppo di sorgenti OLED ad alta efficienza e di tessuti fotonico-emissivi basati su fibre ottiche polimeriche (Polymer Optical Fibers, POF) permetterà la transizione da strutture rigide soprastanti o moduli piatti, a sistemi ultra-flessibili e conformabili. Tali interfacce morbide ed estensibili (stretchable electronics), realizzate su substrati polimerici ad elevata biocompatibilità come il PDMS (polidimetilsilossano), sono progettate per aderire direttamente all'anatomia del neonato. Dal punto di vista della termofluidodinamica e della sicurezza, l'impiego di queste matrici micro-strutturate risolve la criticità dell'accumulo termico e della sudorazione superficiale grazie ad un'ottimizzata gestione termica passiva e alla porosità dei materiali, evitando il rischio di lesioni da sfregamento e disidratazione sulla cute fragile del neonato.

Parallelamente, la frontiera più promettente è rappresentata dall'architettura dei sistemi teranostici (theranostics) a ciclo chiuso (closed-loop), dove le funzioni diagnostiche e terapeutiche convivono e interagiscono sulla medesima piattaforma tecnologica. Mediante l'integrazione di microsensori ottici a riflettanza diffusa e biosensori integrati per il monitoraggio non invasivo e continuo della bilirubina transcutanea, uniti alla misurazione dei parametri vitali e microvascolari, il sistema è in grado di quantificare in tempo reale la risposta metabolica alla terapia. Inoltre, attraverso nodi di elaborazione locale (edge computing) e algoritmi di retroazione, il dispositivo regola autonomamente e istante per istante i parametri di erogazione, somministrando unicamente l'energia fotonica strettamente necessaria per promuovere le reazioni di fotoisomerizzazione.

A completamento di questo ecosistema tecnologico integrato, l'introduzione dell'intelligenza artificiale predittiva e della modellistica computazionale biotissue apre la strada al concetto di Digital Twin (Gemello Digitale) del neonato. Modellando accuratamente il trasporto radiativo nei tessuti biologici, l'algoritmo è in grado di calcolare il profilo di penetrazione ed assorbimento dei fotoni alle diverse lunghezze d'onda tenendo conto dell'età gestazionale, dello spessore dello strato epidermico/dermico, della concentrazione di melanina e del livello di idratazione del singolo paziente. Tali modelli predittivi, alimentati dall'analisi continua della curva bilirubinemica, permettono

di anticipare il picco di iperbilirubinemia e di definire a priori la dosimetria ottica e la durata ottimale del trattamento (precision phototherapy).

In questa visione integrata, la fototerapia cessa di essere una semplice somministrazione empirica di energia luminosa a dosaggio fisso per trasformarsi in una piattaforma bioingegneristica avanzata, personalizzata, adattiva e minimamente invasiva, in grado di coniugare l'efficienza clinica e la riduzione delle degenze con la tutela della continuità assistenziale e del legame affettivo madre-neonato.

Bibliografia

[1] Wang, J., Guo, G., Li, A., Cai, W. Q., & Wang, X. (2021). Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine, 21*(3), 231.

[2] Romagnoli, C., Barone, G., Pratesi, S., Raimondi, F., Capasso, L., Zecca, E., & Dani, C. (2013). Raccomandazioni per il trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale. Società Italiana di Neonatologia.

[3] Vidavalur, R. (2025). Neonatal hyperbilirubinemia: Past lessons, current practices, and future directions. *European Journal of Pediatrics, 184*, 653.

[4] American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. (2004). Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics, 114*(1), 297–316.

[5] Patel, A., Vagha, J. D., Meshram, R. J., Taksande, A., Khandelwal, R., Jain, A., et al. (2024). Illuminating progress: A comprehensive review of the evolution of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Cureus, 16*(3), e55608.

[6] Sarathy, L., Chou, J. H., Romano-Clarke, G., Darci, K. A., & Lerou, P. H. (2024). Bilirubin measurement and phototherapy use after the AAP 2022 newborn hyperbilirubinemia guideline. *Pediatrics*.

[7] Kemper, A. R., Newman, T. B., Slaughter, J. L., Maisels, M. J., Watchko, J. F., Downs, S. M., et al. (2022). Clinical practice guideline revision: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics, 150*(3), e2022058859.

[8] Wentworth, S. D. P. (2005). Neonatal phototherapy – Today's lights, lamps and devices. *Infant, 1*(1), 14–19.

[9] Vreman, H. J., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. (2004). Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars in Perinatology, 28*(5), 326–333.

[10] Hansen, T. W. R. (2010). Phototherapy for neonatal jaundice – Therapeutic effects on more than one level? *Seminars in Perinatology, 34*(3), 231–234.

[11] Kato, S., Iwata, O., Yamada, Y., Kakita, H., Yamada, T., Nakashima, H., et al. (2020). Standardization of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia using multiple-wavelength irradiance integration. *Pediatrics and Neonatology*.

[12] Shirzadfar, H., & Sheikhi, K. (2020). An introduction on different types of phototherapy devices to cure neonatal jaundice. *Journal of Biosensors & Bioelectronics*.

[13] Wang, P., Yang, X., Liang, Y., Jin, Z., Zhang, L., Xiong, D., & Wu, X. (2014). Optical system design of spectrum switchable jaundice phototherapy apparatus based on high-brightness LED. *Proceedings of SPIE*.

[14] Seidman, D. S., Moise, J., Ergaz, Z., Laor, A., Vreman, H. J., Stevenson, D. K., & Gale, R. (2000). A new blue light-emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. *The Journal of Pediatrics, 136*(6), 771–774.

[15] Kumar, P., Murki, S., Malik, G. K., Chawla, D., Deorari, A. K., Karthi, N., et al. (2010). Light-emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: A multi-center randomized controlled trial. *Indian Pediatrics, 47*(2), 131–137.

[16] Ebbesen, F., Madsen, P. H., Vandborg, P. K., Jakobsen, L. H., Trydal, T., & Vreman, H. J. (2016). Bilirubin isomer distribution in jaundiced neonates during phototherapy with LED light centered at 497 nm (turquoise) vs. 459 nm (blue). *Pediatric Research, 79*(2), 308–312.

[17] Kuboi, T., Kusaka, T., Okada, H., Arioka, M., Nii, K., Takahashi, M., et al. (2019). Green light-emitting diode phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: A randomized controlled trial. *Journal of Perinatology, 39*(11), 1547–1552.

[18] Lai, N. M., Ahmad Kamar, A., Lee, S. W. H., Ng, K. T., Fiander, M., Cracknell, J., & Choo, Y. M. (2026). High- versus low-dose phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2026*(3), CD003308.

[19] Erlandsson Speychal, F., Pettersson, M., Eriksson, M., Odlind, A., & Ohlin, A. (2025). Transcutaneous bilirubin in newborns before, during, and after home phototherapy – Secondary analysis of a randomized controlled trial. *PLoS ONE, 20*(3), e0320067.

[20] Seidman, D. S., Moise, J., Ergaz, Z., Laor, A., Vreman, H. J., Stevenson, D. K., & Gale, R. (2003). A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy. *Journal of Perinatology, 23*(2), 123–127.

[21] Maisels, M. J., Kring, E. A., & DeRidder, J. (2007). Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy. *Journal of Perinatology, 27*(9), 565–567.

[22] Jardine, L. A., & Woodgate, P. (2014). Neonatal jaundice: Phototherapy. *BMJ Clinical Evidence, 2014*, 0319.

[23] Nguyen, E. L., & Joshi, N. S. (2025). Rapid implementation of updated guidelines for neonatal hyperbilirubinemia. Stanford University School of Medicine.

[24] Zhang, Y., Zhang, Y., Huang, Q., Yi, S., Guan, X., & Li, H. (2026). Evolution and contemporary landscape of neonatal hyperbilirubinemia management guidelines. *Frontiers in Pediatrics*.

[25] Okulu, E. (2024). Neonatal jaundice: Recommendations for follow-up and treatment. *Global Pediatrics, 7*, 100131.

[26] Slusher, T. M., Olusanya, B. O., Vreman, H. J., Brearley, A. M., Vaucher, Y. E., Lund, T. C., Wong, R. J., Emokpae, A. A., & Stevenson, D. K. (2015). A randomized trial of phototherapy with filtered sunlight in African neonates. *New England Journal of Medicine, 373*(12), 1115–1124.

[27] Kale, Y., Aydemir, O., Celik, Ü., Kavurt, S., Isikoglu, S., Bas, A. Y., & Demirel, N. (2013). Effects of phototherapy using different light sources on oxidant and antioxidant status of neonates with jaundice. *Early Human Development, 89*(12), 957–960.

[28] Gómez-Meda, B. C., Barros-Hernández, A., Guzmán-Bárcenas, J., Montoya-Fuentes, H., Ramírez-Muñoz, M. P., et al. (2014). Effects of blue light phototherapy on DNA integrity in preterm newborns. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*.

[29] Maimburg, R. D., Olsen, J., & Sun, Y. (2016). Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of febrile seizures and childhood epilepsy. *Epilepsy Research, 124*, 67–72.

[30] Freeman, S. J., et al. (2025). Neonatal phototherapy and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*.

[31] Dam-Vervloet, A. J., Bosschaart, N., van Straaten, H. L. M., Poot, L., & Hulzebos, C. V. (2021). Irradiance footprint of phototherapy devices: A comparative study. *Pediatric Research*.

[32] Yuksekkaya, M. (2026). Design and photometric optimization of a low-cost phototherapy bed for neonatal jaundice. *Annals of Biomedical Engineering, 54*, 596–612.

[33] Katode, A. V., & Gupta, S. (2025). AI and IoT integration in pediatric phototherapy: Revolutionizing approach for neonatal care. National Institute of Technology, Raipur.

[34] Katode, A. V., & Gupta, S. (2026). Reimagining neonatal care: AI & IoT-enabled phototherapy prototype development & result analysis. *Measurement, 267*, 120408.

[35] Guo, K., He, Z., Zou, Z., Zhang, B., Zhang, J., Xiao, Z., & Yang, G. (2024). Prototype device for neonatal jaundice phototherapy with dynamic physiological monitoring function. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Science)*.

[36] Olusanya, B. O., Slusher, T. M., Vreman, H. J., et al. (2024). Filtered-sunlight phototherapy for severe-to-hazardous neonatal hyperbilirubinemia in sub-Saharan Africa: A randomized controlled non-inferiority trial.

[37] Olusanya, B. O., Slusher, T. M., et al. (2025). Filtered-sunlight phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Extended clinical evaluation in sub-Saharan Africa.

[38] Henry, A., Chinagorom, I. P., Bulubellemowei, D. W., & Ogboye, F. T. (2025). Solar powered LED phototherapy for neonatal jaundice in rural settings: Design, fabrication, and implications for neonatal care. *REJOST*.

[39] Olusanya, B. O., Slusher, T. M., & Vreman, H. J. (2026). Filtered-sunlight phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Context matters. *Pediatric Research, 99*, 1270–1271.

[40] John, D. J., John, S. C., & Slusher, T. (2026). A novel medical device that combines filtered sunlight phototherapy and kangaroo care to treat neonatal jaundice: A bench feasibility study (BiliRoo). *Pediatric Research*.

[41] Fadilah, T. F., et al. (2023). Advanced development of BLUI blanket phototherapy prototypes to reduce the heat produced by LEDs. *Journal of Drug and Alcohol Research, 12*(9).

[42] Li, R., Li, T., Yan, X., Feng, J., Yu, Z., & Chen, C. (2024). Efficacy of home phototherapy versus inpatient phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: A systematic review and meta-analysis. *Italian Journal of Pediatrics, 50*, 37.

[43] Anderson, C. M., Kandasamy, Y., & Kilcullen, M. (2022). The efficacy of home phototherapy for physiological and non-physiological neonatal jaundice: A systematic review. *Journal of Neonatal Nursing, 28*(5), 312–326.