

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

FOTOTERAPİ ALAN HASTALARIN FOTOTERAPİ
ÖNCESİ VE SONRASI THİOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gizem (YAŞIN) TOSUN

TEZ DANIŞMANI
Öğr.Gör.Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK

ŞANLIURFA

2018

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

**FOTOTERAPİ ALAN HASTALARIN FOTOTERAPİ ÖNCESİ VE
SONRASI THIOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem TOSUN

TEZ DANIŞMANI

Öğr. Gör. Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir/desteklenmemiştir.

ŞANLIURFA

2018

(Tezin Kabul ve Onay Belgesi)
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Gizem (YAŞIN) TOSUN'un "Fototerapi Alan Hastalarda Fototerapi Öncesi ve Sonrası Thiol – Disülfid Dengesinin Araştırılması" başlıklı tezi 13./11./2018 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı
Doç. Dr. Mustafa ÇALIK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Üye
Doç. Dr. Hakan BUCAK
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY

14./11./2018

Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili
DEKAN



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim boyunca tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, hoşgörüsüne, anlayışına saygı duyduğum, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimime ve tezime katkılarıyla, hoşgörüsünü, güleryüzünü eksik etmeyen değerli hocam Dr.Öğretim Üyesi Ahmet GÜZELÇİÇEK'e,

Pediatri kliniğinin yükünü birlikte taşıdığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren, hayatımın her anında desteklerini hep yanımda hissettiğim haklarını hiçbir zaman ödemeyeceğim sevgili annem Fatma TOSUN'a, sevgili babam Çetin TOSUN'a , canım kardeşim Kazım TOSUN'a,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm servis ve yoğun bakım hemşireleri, personellerine,

Ve son olarak asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm saygıdeğer hocalarım, doktor arkadaşlarım, hemşire ve personel arkadaşlarıma

Sonsuz minnetle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Gizem (YAŞIN) TOSUN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
GRAFİKLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yenidoğan Sarılığının Tanımı	2
2.2. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi	3
2.3. Bilirubin Yapısı	3
2.4. Bilirubin sentezi	4
2.5 Bilirubin Metabolizması	5
2.6. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi	5
2.6.1. Genetik, Ailesel ve Etnik Farlılıklar	5
2.6.2 Sigara İçimi	6
2.6.3. Diyabet	6
2.6.4 Bebeğe Ait Faktörler	6
2.6.4.1 Doğum Ağırlığı ve Doğum Haftası	7
2.6.4.2. Cinsiyet	7
2.6.4.3. Yetersiz Kalori Alımı ve Kilo Kaybı	7
2.6.4.4. Beslenme Şekli	7
2.6.4.5 Anne Sütü Alımı	7
2.6.5. Çevresel Faktörler	8
2.6.5.1. Deniz Seviyesinden Yükseklik	8
2.6.5.2. Fenolik Deterjanlar	8
2.6.5.3. İlaçlar	8
2.6.5.4. Serbest Radikal Oluşumu	8
2.7. Yenidoğan Sarılığı Etyolojisi	9
2.7.1. Fizyolojik Sarılık	9

2.7.2. Yenidoğanda Bilirubin Düzeyini Arttıran Risk Faktörleri	10
2.7.3. Anne Sütü Sarılığı	11
2.7.4. Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı	11
2.7.5. Geç Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı	12
2.7.6. Prematürite	13
2.7.7. Kernikterus	13
2.7.7.1. Kernikterus Kliniği	15
2.8. Yenidoğan Sarılığında Tanı	15
2.9. Yenidoğan Sarılığında Tedavi	16
2.9.1. Fototerapi	17
2.9.1.1. Fototerapinin Etki Mekanizmaları	17
2.9.1.2. Fototerapi Dozu	18
2.9.1.3. Spektrum	19
2.9.1.4. İrradyans	19
2.9.1.5. Bebeğin Işık Kaynağından Uzaklığı	20
2.9.1.6. Fototerapide Kullanılan Işık Kaynakları	20
2.9.1.7. Fototerapi Alan Bebeklerin Bakımı	21
2.9.1.8. Fototerapinin Biyolojik Etkileri ve Komplikasyonları	21
2.9.1.9. Fototerapinin Başlıca Yan Etkileri	22
2.9.1.10. Fototerapi ve Genotoksisite	23
2.9.1.11. Ultraviyole Işığın Genetik Materyal Üzerine Etkileri	24
2.9.1.12. Ultraviyole Işığın Kromozomal Boyutta Etkileri	25
2.10. Oksidatif Stres	25
2.10.1. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	26
2.10.1.1. Serbest Radikaller	26
2.10.1.2. Serbest Oksijen Radikalleri	26
2.10.1.3. Süperoksit Radikalleri	26
2.10.1.4. Hidroksil Radikalleri	27
2.10.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)	27
2.10.1.6. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)	27
2.10.1.7. Nitrik Oksit (NO)	27
2.10.2. Serbest Radikallerin Etkileri	28
2.10.2.1. Antioksidanlar	28
2.10.2.2. Antioksidanların Başlıca Etki Mekanizmaları	28

2.10.2.3. Enzimatik Antioksidanlar	29
2.10.2.4. Non-enzimatik Antioksidanlar	30
2.10.3. Thiol/Disülfid Dengesi	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1 Hasta Grubu	33
3.2. Örneklerin Hazırlanması	33
3.3. Dinamik Thiol/Disülfid Homeostazisi	33
3.4. İstatistiksel Analizler	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42

Tablo-1: Olguların Demografik Verileri	34
Tablo-2: Olguların Biyokimyasal Sonuçları	34
Tablo-3: Fototerapi Öncesi ve Fototerapi Sonrası Oksidadif Stres Parametreleri İle Bilirubin Düzeyleri	35



Grafik-1: Olguların Oksidatif Stres Parametreleri

36



KISALTMALAR

APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
TSB	: Total serum bilirubin
O₂	: Oksijen
NADPH	: Nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaz
CO	: Karbon monoksit
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
LED	: Light Emitting Diodes
UV	: Ultravirole
PUVA	: Pöralen+UV-A
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
O₂.	: Süperoksit radikali
OH	: Hidroksil radikali
NO	: Nitrik oksit
SOD	: Superoksit Dismutaz
GST	: Glutatyon-S-Transferaz
GSH-R	: Glutatyon Redüktaz
KON	: Konjenital obstrüktif nefropatinin

ÖZET

Fototerapi Alan Hastaların Fototerapi Öncesi ve Sonrası Thiol/Disülfid Dengesinin Araştırılması

Dr. Gizem (YAŞIN) TOSUN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Yenidoğan sarılığında thiol/disülfid dengesinin ve ilgili oksidatif stres parametrelerinin fototerapi ile beraber değişimini araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmaya bilirubin seviyesi yüksek 45 bebek alındı. Fototerapi öncesi ve sonrası gerekli işlemler yapıp kan örnekleri alındı ve total thiol, native thiol, thiol/disülfid değerleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 45 yenidoğanın ortalama kiloları $2,81 \pm 0,57$ kg, ortalama doğum haftaları $36,52 \pm 2,61$ haftaydı. Fototerapi öncesi total bilirubin düzeyi $14,83 \pm 4,50$ idi. Fototerapi sonrası bilirubin düzeyi düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Ayrıca native thiol seviyesi azalmış ve thiol/disülfid oranı ile total thiol seviyesi anlamlı ölçüde artmıştır ($p=0,000$). Genel olarak oksidan ve antioksidan parametrelerinde ciddi bir değişiklik saptanmadı.

Sonuç: Fototerapi sonrası bilirubin düzeyinin düşmesi buna bağlı olarak oksidan değerinin artışı enzimatik aktiviteler, protein seviyeleri, fototerapinin uygulanış biçimlerine göre değerlendirildi. Thiol/disülfid dengesinin artışı veya azalışının birden fazla faktöre bağlı olduğu anlaşıldı. Yapılan çalışmaların ise genelde belirli faktörler üzerine yoğunlaşıp varolan durumu tam açıklayamadığı görülmektedir. Dolayısıyla konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelime: Fototerapi, oksidatif stres, thiol/disülfid dengesi.

ABSTRACT

Investigation Of Thiol / Disulfide Balance Before And After Phototherapy In Patients Receiving Phototherapy

Gizem TOSUN, MD

Specialty Thesis, Department of Child Health and Diseases

Aim: We aimed to research the change of thiol/disulphide homeostasis and related oxidative stress parameters through the phototherapy in newborn hyperbilirubinemia.

Method: 45 infants with high level bilirubin were included in this study. The blood samples were taken before and after the phototherapy and then evaluated the total thiol , native thiol , thiol/disulphide levels.

Findings: The newborn infants were $2,81 \pm 0,57$ kg average weight and $36,52 \pm 2,61$ weeks. Total bilirubin level was $14,83 \pm 4,50$ before phototherapy and after phototherapy was decreased so that was statistically significant ($p=0,000$). So native thiol level has decreased and thiol/disulphide ratio, total thiol levels are significantly increased ($p=0,000$). In general were not observed important change on oxidant-antioxidant parameters

Conclusion: After phototherapy, reducing of bilirubin levels therefore increasing of oxidant level was were evaluated according to enzymatic activities, lipid levels, application ways of phototherapy etc.. It was realised that thiol/disulphide homeostasis depends on various factors. It seemed that prior works focus on specific factors and couldn't explain the existing situations exactly. That's why we think that more comprehensive works are needed about this issue.

Keywords: Phototherapy, oxidative stress, thiol/disulphide homeostasi.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sarılık, bilirubin seviyesinin kandaki artması durumudur. Buna bağlı olarak göz, deri ve mukozalar ikterik renk alır. Yenidoğanda gördüğümüz sarılıkların çoğu fizyolojiktir ve tedavi etmeyi ihtiyaç duyulmaz. Fakat, bilirubin değerlerinin yüksek olması nörotoksik etkileri nedeniyle ciddi bir durum olup takip edilmesi ve gerekliliğinde tedavi edilmesi önemlidir (1).

Eğer sarılık tedavisi gecikirse kernikterus görülür. Buna bağlı olarak mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlar ortaya çıkabilir (2).

Bilirubin antioksidan özelliğinin geçtiğimiz yıllarda saptanması, özellikle antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlarda bu özelliğin öneminin anlaşılması ve virulan pnömokoklar üzerine bilirubin toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan hiperbilirubinemilerinde yapılan tedavi yöntemlerini tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır (3).

Fototerapi ile kan değişim oranlarının, dolayısıyla morbiditenin belirgin azalması, kolay ulaşılabilir olması ve komplikasyonlarının az olması nedeni ile fototerapi bütün dünyada yenidoğan hiperbilirubinemisinin tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (4,5).

Biz çalışmamızda yenidoğan sarılığı olan bebeklerde fototerapi uygulamanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemleri karşılaştırarak oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yenidoğan Sarılığının Tanımı

Sarılık, bilirubin seviyesinin kandaki artması durumudur. Buna bağılı olarak göz, deri ve mukozalar ikterik renk alır. Yenidoğan sarılıkları, bilirubin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi ve direkt hiperbilirubinemi olarak ikiye ayrılır. En sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir. Yenidoğandaki hiperbilirubinemilerin çoğu fizyolojiktir ve tedaviye ihtiyaç duymaz. Fakat, hiperbilirubinemi nörotoksik etkileri nedeniyle ciddi bir durum olup takip edilmesi gerekir (1).

Amerikan Pediatri Akademisi (APA), hiperbilirubinemili bebekler için kullanılan bir klavuz yayınlamıştır. Bu klavuzun amacı, 35 hafta veya üzerindeki bebekleri sarılığın olası komplikasyonlarından korumaktır. Doğru emzirme eğitiminin verilmesi ve risk oranı yüksek bebeklerin taburculuk öncesi sistematik değerlendirilmesinin sağlanması amaçlanmıştır (6).

Hiperbilirubinemili bebeklerin muayenesi, aydınlık bir odada veya tercihen penceredeki gün ışığında gerçekleştirilmelidir. Sarılık ilk olarak sklerada görülür; ilerleyen dönemde ekstremitelere doğru sefalokaudal yayılır. Hiperbilirubineminin gözle görülür bir şekilde olması bilirubin seviyesinin azami 5 mg/dl olduğunu gösterir. Hiperbilirubineminin yayılımı önemli bir gösterge olmakla birlikte, bilirubin değerinin 12 mg/dl ve üzerinde olduğu durumlarda güvenilir bir yöntem değildir. Total serum bilirubin (TSB) ölçümü doğumdan sonraki ilk 24 saatte ikterik olan her bebek için bakılmalıdır. Kırk sekiz saatten önce hastaneden ayrılan yenidoğanlar için iki defa bilirubin takibi yapılmalıdır, ilk muayene 24 ve 72 saat arasında ve ikincisi 72 ve 120 saat arasında olmalıdır. Sık aralıklarla ve erken takip hiperbilirubinemi risk faktörlerine sahip olanlarda yapılmalıdır. Bilirubin düzeyi 12 mg/dl'den daha fazla olan bebekler yakından takip edilmelidir. Bunun nedeni, bazı risk faktörlerinin fizyolojik sarılıklarda değişikliklere neden olabilmesidir.

Amerikan Pediatri Akademisine göre, hiperbilirubinemili bir yenidoğana yaklaşırken göz önünde bulundurulması gereken başlıca önemli durumlar (6):

1-Annelerin doğumdan önce kan grubuna (ABO ve Rh) bakılmalıdır. Annelere doğum öncesi kan grubu bakılmadığında veya annenin Rh-negatif olduğu durumlarda, kordon kanında

Direkt Coombs testi ve kan grubu tayini yapılmalıdır. Kordon kanı, gerektiğinde değerlendirilmek üzere saklanmalıdır.

2-Sarılığın ortaya çıkış zamanı, ailesel ve ırk orijinin hemolitik hastalığı düşündürdüğü durumlarda gerekli ileri tetkikler yapılmalıdır.

3-İlk 24 saat içerisinde sarılığı farkedilen bir yenidoğanda TSB seviyesi mutlaka bakılmalıdır.

4-TSB düzeyinin yükseldiği oranda, sarılığın vücutta sefalo-kaudal dağılımının da artacağı unutulmamalı ve bu gibi durumlarda TSB bakılmalıdır.

5-Beslenme bozukluğu, apne veya vücut ısısını koruyamayan bebekler sarılıkları dikkate alınmaksızın kontrol altında tutulmalıdır.

6- 2 günden önce taburcu edilen bebekler, taburculuğu takiben 48-72 saat içinde tekrar değerlendirmelidir.

2.2. Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi

Bilirubin metabolizmasının temel evreleri bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve bağırsaktan geri emilmesidir.

2.3. Bilirubin yapısı

Bilirubin, dört pirol halkasından oluşur. Bu pirol halkaları üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmıştır. Ortadaki karbon köprüsü, orta 2 pirol halkasına tek olarak bağlanır, yanlardaki 2 karbon köprüsü ise diğer iki pirol halkasına çift bağla bağlanır. Bu çift bağlarda 2 farklı konfigürasyon olabilir. Ana molekül olan hemde, bu çift bağlar Z konumunda olduğu için bilirubin de 4Z, 15Z bilirubin IX α adını alır. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Bu ortaya çıkan bilirubin, indirekt (non konjuge) bilirubin ismini alır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu lipofilik özellik intramoleküler hidrojen bağları sayesinde ortaya çıkar. Lipofilik özellik intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (7).

2.4. Bilirubin sentezi

Bilirubin, hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir (8). Bilirubinün %80'i fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda hemoglobinin parçalanmasıyla ortaya çıkan hem (demir protoporfirin IX)'den oluşmaktadır. Bir protoporfirin halkası olan Hem; myoglobin, nitrik oksit sentetaz, peroksidaz, katalaz, mitokondrial ve mikrozomal sitokromlar gibi birçok hemoproteinin yapısında bulunur. Bu sebepten dolayı; elektron transportu, oksidasyon redüksiyon olayları, ilaç metabolizması ve detoksifikasyon için ihtiyaç duyulan bir maddedir. Her hücre, kendi ihtiyacı ölçüsünde hem sentezi yapar. Böylece hemin, sentez ve yıkımı dengede tutulur (9,10).

Özetle bilirubinün büyük çoğunluğu dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, diğer bir kısmı ise diğer hemoproteinlerin yıkımıyla ortaya çıkmaktadır (7). Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşmaktadır (9-11).

Globin parçalanarak aminoasit deposuna dahil olur. Hem, bir takım enzimatik tepkimelere uğrar (12,13). Hem, enzimatik reaksiyonlar sonucunda önce biliverdine ardından bilirubine dönüşür (14). Bilirubinün oluşmasında ilk basamak Hem'in, hem oksijenaz tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Hem oksijenaz, retikuloendotelial sistemde bulunur. Bu olay sırasında kofaktör olarak oksijen (O₂) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) ihtiyaç vardır. Mikrozomal enzim sisteminin indüklediği bir takım oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu alfametan köprüsü açılır. Karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar (7, 15).

Oluşan biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde, kofaktör olarak NADPH kullanılarak biliverdinden bilirubin oluşturulur. Biliverdinin serum veya safrada çok bulunmamasının sebebi; IXa izomerine afinitesi olan biliverdin redüktaz yüksek hem oksijenaz aktivitesi olan dokularda çokça bulunduğu için, biliverdin hemen bilirubine dönüştürülür (9, 15).

2.5 Bilirubin metabolizması

Sarılık, Hipokrat zamanından bu yana tespit edilmiş bir bulgudur. Ancak bilirubin metabolizması ile ilgili bilgilerin edinilmesi ve bilirubinün yenidoğan sarılıkları ile olan ilişkisi, 1916'da Van Den Bergh'in bilirubinün direkt ve indirekt reaksiyon veren iki tipini belirlemesiyle açıklığa kavuşmuştur (16,17).

Fleischner ve Pleininger tarafından 1942 de bilirubinün kimyasal analizi yapılmıştır (18). Bilirubinün ölçüm ve klinik değerlendirmesindeki en son gelişme, indirekt (serbest ve albumine bağlı) ve direkt formlarının ölçülebildiği kodak ektachem sistemi olarak kabul edilmiştir (18,19).

Bilirubinün dolaşımdan ve vücuttan uzaklaştırılması için öncelikle karaciğere taşınması ve hepatosit içine alınması gerekmektedir. Bilirubinün uzaklaştırılması için karaciğerde 3 basamaktan geçmesi gerekir. Bu basamaklar sırasıyla hepatosit içerisine bilirubinün alımı, konjugasyonu ve safraya atılımı şeklindedir. Bu basamakların her biri yenidoğanda erişkine göre çok daha yetersizdir (20).

2.6. Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

2.6.1. Genetik, Ailesel ve Etnik Farklılıklar

Yenidoğanlarda fizyolojik sarılık olma derecesi farklı etnik gruplarda değişiklik gösterebilir. Fizyolojik sarılığın şiddet ve süresi dış etkenler, annenin kullandığı ilaçlar ve yapılan medikal tedavi gibi etkenlere bağlıdır.

Doğdukları yerden bağımsız olarak Amerikan yerlileriyle, Asyalı yenidoğanlarda durum çok farklıdır. Diğer ırklarla kıyaslandığında Asya ırkında fizyolojik sarılığın daha uzun ve aynı zamanda daha şiddetli olduğu belirtilmiştir (7,21).

Yenidoğan hiperbilirubinemisi ve kernikterus görülme olasılığı Rodos ve Midilli adalarında kan hücreleri yıkımı olmadığı halde fazladır. Bunun sebebi, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği değildir. Siyahi ırkta G6PD eksikliği daha fazla görülmesine rağmen hiperbilirubinemi beyaz ırka göre daha az rastlanmaktadır (7).

Miadında doğanlarda hiperbilirubinemili bir kardeşin olması hiperbilirubinemi riskini belirgin şekilde artırmaktadır ve sarılıklı kardeş öyküsü olmayanlara göre bu risk 3,1 kat daha fazladır (21).

2.6.2 Sigara İçimi

Hiperbilirubinemi sigara kullanan annelerin bebeklerinde daha nadir görüldüğü iddia edilmiştir. Bunun nedeni olarak da sigara kullanan annelerin emzirme oranlarının düşük olması gösterilmiştir (2).

2.6.3. Diyabet

Subkutan insülin tedavisi alan diyabetik annelerin, iri bebeklerinde sarılık insidansı artmıştır. Makrozomik yenidoğanlarda bilirubin oranı yüksektir. Bunun nedeni eritropoetin seviyesinin yüksek olması nedeniyle eritrositer seri üretimi fazlalığıdır (22,23).

2.6.4 Bebeğe Ait Faktörler

Yenidoğan bebeklerde, albuminin, bilirubine olan ilgisi, yetişkinlere oranla azalmıştır. Bunun nedeni olarak yenidoğanlar daha büyük yaşlara göre daha düşük pH'ya ve daha düşük kan albumin miktarına sahiptir (24,25).

Düşük pH, bilirubinin dokulara hareketini artırarak, albumin bağlanma bölgelerinden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca serbest bilirubinin çözünürlüğünü de azaltarak hücrelere girişine olanak sağlar.

Bilirubinin tam olarak aydınlatılmayan olaylarından biriside deri gibi değişik hücresel bölümlere taşınmasıdır. Bebeğin, bilirubinin zararlı etkilerine duyarlılığı ile bağlantılı klinik bir önemi olabilir ve dokularda veya serumda bilirubin seviyesi yükseldiğinde özellikle beyne girişini ve depolanmasını bloke etmek amacıyla serbest bilirubin için bir depo vazifesi görebilir. (26).

2.6.4.1 Doğum Ağırlığı ve Doğum Haftası

Düşük doğum kilosu ve doğum haftasının küçük olması sarılık ihtimalini artırır. Otuz sekiz haftadan bir miktar küçük olan bebeklerde bile bu risk kayda değer orandadır (2,27).

2.6.4.2. Cinsiyet

Yüksek bilirubin düzeyi erkekler cinsiyette kızlara göre daha sık görülür (27-29).

2.6.4.3. Yetersiz Kalori Alımı ve Kilo Kaybı

Yetersiz beslenme gibi durumlarda muhtemelen enterohepatik döngüde meydana gelen artışı, bilirubin düzeylerinin artmasına neden olur (27).

2.6.4.4. Beslenme Şekli

Kazein hidrolizat içeren besinlerle beslenen bebeklerde 10-18. günlerdeki bilirubin seviyesi, standart kazeinli ya da whey proteinlerini içeren formüllerle beslenen bebeklere göre daha az bulunmuştur (30).

2.6.4.5 Anne Sütü Alımı

Anne sütü ve hiperbilirubinemi arasındaki bağlantı yıllardır bilinmektedir. İndirekt bilirubinindeki en önemli düzeyler, anne-sütü ile beslenen term yenidoğanların yaklaşık %2'sinin yaşamlarının 7. gününden sonra, 2-3. haftaları süresince 10-30 mg/dL gibi en yüksek düzeylerde görülmektedir (31). Yapılan çalışmalarda anne sütü ile beslenen bebeklerin %12,9'unda serum bilirubininin 12 mg/dl üzerine çıktığı görülürken formül ile beslenen bebeklerde bu oran %4'tür (7,27,32).

2.6.5. Çevresel Faktörler

2.6.5.1. Deniz Seviyesinden Yükseklik

Deniz seviyesinden 3100 m. yükseklikte dünyaya gelen bebeklerde hematokrit düzeylerinin artışı ile bağlantılı olarak bilirubin seviyelerinin 12 mg/dl'nin üstüne çıkma olasılığı dört kat daha yüksek saptanmıştır (33).

2.6.5.2. Fenolik Deterjanlar

Yenidoğan yoğun bakımlarda dezenfeksiyonda fenolik ajanlarla kullanılması nedeniyle iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi olduğu bildirilmiştir (33).

2.6.5.3. İlaçlar

Yenidoğan bebeklere pankuronyum verilmesinin sarılık riskini arttırdığı bilinmektedir (33). 3.kuşak sefalosporinler gibi ilaçlarla bazı iyodlu kontrast maddeler albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştığından hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda kullanılması sakıncalıdır (33).

2.6.5.4. Serbest Radikal Oluşumu

Serbest radikal oluşumunun arttığı hastalıklarda TSB düzeylerindeki artış kontrol hasta grubuna göre daha fazladır (34).

2.7. Yenidoğan Sarılığı Etyolojisi

2.7.1. Fizyolojik Sarılık

Fizyolojik sarılık gelişmesinde, daha çok yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliği ve bağırsak duvarında bulunan enterik mukozal β -glukuronidaz enziminin yüksek konsantrasyonlarda bulunması sorumlu tutulur. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar (7,15,24,35).

Fizyolojik sarılık ilk günden sonra ortaya çıkar. Miadlarda 72-120. saatlerde, erken doğanlarda 5. Günden sonra ortaya çıkar. En yüksek seviyesi miadlarda 12,9 mg/dl'yi erken doğanlarda 10 mg/dl'yi aşmaz. Miadlarda 48-72 saat içinde hızla azalır ve 1-2 hafta içerisinde yetişkinlerdeki seviyesine düşer. Erken doğan bebeklerde normal sınırlara gelmesi daha uzun zaman alır ve erişkin düzeye inmesi haftalarca sürebilir. Fizyolojik sarılığın devam süresi termlerde 7-14 gün, pretermelerde 2-3 haftadır (11,36).

Fizyolojik sarılığın iki dönemi vardır. Birinci dönem ilk 72 saatte maksimum değerine çıkan ve beşinci güne kadar bilirubin düştüğü dönemdir. Evre 2 bilirubin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönemdir. Evre bir; UDPGT aktivitesinin azlığıdır. Evre iki de ise, ligandin eksikliği söz konusudur. Bunlara ek olarak yenidoğanda bilirubin sentezi artmıştır. Enterohepatik döngüdeki artma, mekonyumun ihtiva ettiği bilirubin düzeyinin artması ve bağırsak florasının olmaması da sarılığa neden olur.

Fizyolojik sarılık düşünülen bebeklerde de hiperbilirubinemi yakın takip edilmeli ve gerektiği takdirde bebekler yatırılarak tedavi edilmelidir. Çünkü neonatal hiperbilirubinemi güncel kernikterus raporlarında halen yenidoğanlar için toplumsal bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Bhuttani ve ark.'nın yaptığı çalışmalar sonucunda yenidoğanların sarılık izleminin yapılabilmesi için evrensel bir izlem kriteri ortaya konulmuş ve izlem için bilirubin nomogramı oluşturulmuştur (37).

Bu verilere göre değişik topluluklarda total serum bilirubin serum üst sınırı 17-18 mg/dl olarak kabul edilebilir. 5.günden sonraki 15-16 mg/dl'lik bilirubin değerleri detaylı araştırma gerektirmez bu hastalarda izlem yeterli olabilir (37).

Amerikan Pediatri Akademisi, tedavide gerekli müdahaleyi yapmak için kar-zarar oranına bakılması gerektiğini ve tedavinin zarardan çok fayda getireceğinin düşünüldüğü bilirubin düzeylerinde yapılmasını önermektedir. Bu değerlendirmeyi yaparken bebeğin doğum haftası ve genel iyilik halini kriter olarak belirlemiştir (38).

Preterm yenidoğan da fizyolojik sarılığın şiddetini arttıran durumlar; ikizler arası transfüzyon, kordonun geç klempe edilmesi, mekonyum pasajında gecikme, materno-fetal transfüzyon, damar dışına kanama (sefal hematoma, iç organlara kanama), dehidratasyon, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, anne sütü ile beslenmedir. A.B.D.'de son yıllarda yenidoğan

hiperbilirubinemi sıklığı artmıştır. Bu artışın sebebi net olarak bilinmemekle birlikte, anne ve bebeklerin hospitalizasyon süresinin kısa olması, evde besleme sıklığının az olması sebepler arasında gösterilmiştir (11). İkinci en yüksek sarılık sıklığı artış sebebi olarak ise anne sütü ile beslenme gösterilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi, hospitalizasyon süresi 48 saatten az olan bebeklerde yakın izlem önermektedir.

2.7.2. Yenidoğanda Bilirubin Düzeyini Arttıran Risk Faktörleri

Bilirubin Yükünde Artış

Eritrosit volümünün artmış oluşu

Eritrosit ömrünün kısa olması

Erken hiperbilirubinemi

Enterohepatik dolaşımın artışı

Bilirubin Karaciğere Alınmasında Defekt

Ligandi (Y proteini) azlığı

Y ve Z proteinlerinin diğer anyonlarla bağlanması.

Karaciğere alım defekti

Bilirubin Yetersiz Konjugasyonu

UDP glukuronil transferaz aktivitesinde azalma.

UDP glukoz dehidrogenaz aktivitesinde azalma.

Bilirubin Atılamaması

Karaciğer Dolaşımı

Umbilikal kordonunun kesilmesiyle karaciğere gelen oksijen miktarında azalma

Portal akımın ductus venosus açıklığından karaciğere uğramadan geçmesi

2.7.3. Anne Sütü Sarılığı

İlk kez 1960'lı yıllarda tanımlanan anne sütü sarılığı çocuk hekimlerinin sık karşılaştığı bir sorundur (39).

Başlangıçta, tüm anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda sadece % 1 oranında meydana gelen oldukça nadir görülen bir klinik durum olduğu düşünüldü. Daha sonra İngiltere ve Amerika'da yapılan klinik çalışmalarda anne sütü ile beslenen yenidoğanların üçte birinde indirekt hiperbilirubinemi geliştiğini göstermiştir (40).

Hiperbilirubinemi şiddetini değiştiren en önemli neden beslenme şeklidir. Anne sütün sarılığı ikiye ayrılır; erken ve geç başlangıçlı olmak üzere. Geç başlangıçlı anne sütün sarılığı normal bir varyasyondur. Hayatın beşinci gününden sonra başlar ve üçüncü aya kadar uzayabilir (20,41,42).

2.7.4. Erken Başlangıçlı Anne Sütün Sarılığı

Erken başlangıçlı anne sütün sarılığında, emzirme yöntemindeki hatalar sütün özelliğine göre daha önemli bir etmendir. İlk çocuklarda, anne sütün ilk 1-2 gün az olabilir. Annenin tecrübesizliği ve bebeğin emme yetersizliği ilk günlerde sütün verimliliğini azaltır. Bu dönemde çocuk kalorisiz kalacak endişesiyle mama verilmesi ve aynı zamanda annenin bebeği emzirmemesi sütün miktarının iyice azalmasına sebep olur. Bebek, yalnızca mama ile beslenen bir bebeğe oranla daha az beslenerek dehidratasyona girer ve gaita çıkışı da gecikir. Netice itibariyle; bağırsaklardan artmış geri emilim ve kalorik alımın azalması mekanizmaları ile hiperbilirubinemi ortaya çıkar (43). Hastanelerin düzgün emzirme politikaları oluşturarak, kolostrum ve sütün yeterli miktarda ve sıklıkta olmasını sağlayacak şekilde erken emzirmeye teşvik etmesi. Su, meyve suyu gibi sıvılarla desteklenmeden emzirmenin öğretilmesi ve devamlılığının sağlanması erken başlangıçlı anne sütün sarılığının önüne geçebilir (22,44-47).

2.7.5 Geç Başlangıçlı Anne Sütün Sarılığı

Geç başlangıçlı anne sütün sarılığı 1963 yılında ilk tanımlanmış olup anne sütün alan bebeklerin %1'inde olduğu düşünölmüştür (39). Fakat daha sonra yapılan çalışmalar bu sıklığın %34 olduğunu saptamıştır (48,49).

Geç anne sütün sarılığı, 72. saatten sonra görölür ve 2-3. haftalarda maksimum serum bilirubin seviyesine erişir. Ardından giderek düşer ve birkaç ayda normal değerine döner. Yenidoğanlarda herhangi bir klinik bulguya rastlanmaz. Kilo artışı ve intestinal pasaj doğaldır.

Tanıısı ancak diğer sebeplerin dışlanmasıyla konur. Günümüzde emziren annelerin bebeklerinin ortalama %30'unun klinik olarak, %60'ının biyokimyasal olarak 14 günlük olduklarında hala ikterik olacakları öngörölmektedir (50,51).

Anne sütü sarılığının görülme sıklığının artmış olması bu durumu fizyolojik bir olay olarak düşünmeye doğru itmiştir. Bunun nedeni yenidoğanın fizyolojik hiperbilirubinemisinin ve bu durumun anne sütü sarılığı olarak devam etmesinin, hassas olan yenidoğan dönemi boyunca serbest oksijen radikallerinin hasarının önlenmesinde giderek önem kazanmaktadır (19,40).

Fakat anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda görülen bu uzamış sarılığın asıl nedeni henüz bilinmemektedir.

alışmalar asıl neden olarak anne sütünde bulunabilen bir progesteron ürünü olan pregnan-3 α , 20 β diol sorumlu tutmuştur. Fakat çalışmalarla ispat edilememiştir. Bir başka teori de anne sütündeki serbest yağ asitlerinin bebeğin karaciğerindeki glukronil transferazı inhibe etmesidir. Fakat bu teoriler de daha sonraki çalışmalarda ispat edilememiştir (11,42,47,51).

Başka bir olasılık da anne sütünün, bilirubinin intestinal sistemden emilimini arttırdığıdır (7,22,52).

Netice itibari ile bu olasılık da ispat edilememiştir. Bağırsak florasının, anne sütü alanlarda ve formüla ile beslenenlerde farklı gelişmesi ve böylece bilirubinin ürobilinojene dönüşmesindeki farklılıklar da enterohepatik dolaşımı etkileyerek anne sütü sarılığı gelişmesine katkıda bulunabilir (7).

Anne sütündeki intestinal abzorbsiyonu arttıran faktörün ne olduğu halen belirsizdir. Anne sütündeki yüksek beta glukuronidaz aktivitesi ise artık kabul görmemektedir (22,39).

Sonuç olarak anne sütü sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İntestinal geri emilim, en önemli mekanizma gibi görünmekle birlikte, neden tüm anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılık ortaya çıkmadığı net olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda anne sütü sarılığı ile Gilbert sendromuna yol açan gen polimorfizmi arasında kurulan ilişki, genetik faktörlerinde işe karıştığını göstermektedir (53).

2.7.6. Prematürite

Erken doğum, fizyolojik hiperbilirubinemi maruziyetini ve şiddetini arttırabilir. Prematür bebeklerdeki fizyolojik sarılığın esas nedeni karaciğerde UDP-GT ekspresyonundaki gecikme

olmasına rağmen bilirubin metabolizması ve transportu bu fizyolojik sarılığın abartılı olmasına katkıda bulunur. Pretermatürelerde fizyolojik hiperbilirubineminin şiddetli seyretmesine şu anormal durumlarda sebep olabilir: Hipoksi, internal kanama, hemoliz, ilaçlar ve diğer hastalıklar gibi... (20,41,54,55).

2.7.7. Kernikterus

Bilirubin molekülünün bütün polar grupları içinde bulunduran üçboyutlu yapısından dolayı hidrofobik ve lipofilik bir özelliğe sahiptir. Bu özellik membranlardan difüzyonu kolaylaştırırken, intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlar. Postnatal dönemde ise bilirubinün kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve kernikterus kliniğinde olduğu gibi zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (7).

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir. Ağır eritroblastozis fetalisten ölen sarılıklı bebeklerin otopsilerinde beyinde bilirubinle boyanmış alanlar olduğu ve bunların belirli bir dağılım gösterdiği saptanmıştır.

Kernikterus (Almanca “kern” çekirdek + “ikteros” sarılık) ve bilirubin ensefalopatisi terimleri genellikle eş anlamlı olarak kullanılır. Oysa nöral hasarın mikroskopik bulgusu olmadan da beyin yapılarının sarıya boyanabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bilirubin ensefalopatisi terimi gerçekte kernikterus ile birlikte çoğu kez gelişen akut ve kronik klinik tabloyu, kernikterus ise bilirubinün boyamasının nöropatolojik bulgularını ve karakteristik nöronal hasar dağılımını yansıtır. Patolojik olarak kernikterus, beyin hasarının geriye dönüşümsüz bir şekli olarak bilinir. Oysa klinik gözlemler bilirubin toksisitesinin geçici veya geriye dönüşümlü de olabileceğini göstermektedir (11).

Kernikterus veya bilirubin ensefalopatisi, bazal ganglionlar veya beyin çekirdeklerinde indirekt bilirubin depolanması sonucu ortaya çıkan nörolojik bir sendromdur.

Kernikterus patogenezi, multifaktöriyeldir ve kan beyin bariyerini geçerek nöronal hasar oluşturacak albumine bağlanmış ve bağlanmamış indirekt bilirubin düzeyleri arasındaki etkileşimi içerir (14). Bilirubinün toksik etkisi açısından güvenli bir bilirubin düzeyi prematüre veya term bebeklerde tanımlanamamaktadır (56).

Doğum tartısının 2500 gramın altında olması, 34 haftadan daha düşük gestasyonel yaşa sahip prematüre doğum, annenin eğitim düzeyinin düşük olması, düşük sosyoekonomik düzey, ciddi anemi, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği ve diğer hemoliz yapan durumlar, metabolik asidoz, perinatal ve neonatal komplikasyonlar, bilirubin düzeyi ve maruz kalma süresi, bilirubinin albumine bağlanmasını azaltan sebepler, genetik yatkınlık gibi nedenler kernikterus gelişimine neden olur (6,57,58).

Klasik kernikterusu en iyi açıklayan klinik bulgular: 1) anormal motor kontrol, anormal kas tonusu, anormal hareketler 2) işitme kaybı ile birlikte olan ya da olmayan işleme işleme bozukluğu 3) özellikle yukarı vertikal bakış bozukluğu ile karakterize okülomotor bozukluk 4) süt dişlerinin mine displazisidir (59).

Kernikterus seyrek görülmesine karşın %10 mortalite ve %70 uzun dönem morbidite ile sonuçlanan bir durumdur (6).

Bilirubin ensefalopatisinin (kernikterus) gelişmesi tüm çocuk hekimlerini korkutmaktadır. Türkiye’de Erkin ve ark.’nın (60) serebral palsili 625 hastada risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada kernikterus oranı %17,1 olarak saptanmıştır. Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye’nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

2.7.7.1. Kernikterus Kliniği

Akut bilirubin ensefalopatisinin erken fazında ağır sarılığı olan bebekler letarjik ve hipotoniktir ve emmeleri bozular. Orta faz stupor, özellikle ekstansör kas gruplarını ilgilendiren hipertoni ve irritabilite ile karakterizedir. Bebeğin ateşi olabilir. Bunu uyuklama ve hipotoni takip edebilir. Hipertoni, retrokollis ve opistotonus şeklinde ortaya çıkabilir. Bu spastisite değildir, çünkü tonus artışı kortikospinal değil ekstrapiramidal kökenlidir (61).

Bu evrede yapılan acil kan değişimi bazı vakalarda merkezi sinir sistemi değişikliklerini geri döndürebilir. Büyük bir olasılıkla merkezi sinir sistemi hasarının geri dönüşümsüz olduğu faz, belirgin retrokollis, opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenememe, apne, ateş, derin stupor-koma, bazen konvulziyon ve koma ile karakterizedir (62).

Ciddi belirtilerin ortaya çıktığı term bebeklerin çoğu kaybedilir, yaşayanların bir kısmında ise 2-3 ay içinde kısmi bir iyileşme görülür. Fakat yaşamın ilk yılında kas rijiditesi derin tendon reflekslerinde artma, opistotonus, anormal hareketler ve konvulziyonlar tekrarlama eğilimindedir. İkinci yılda opistotonus gerilerken, düzensiz ve amaçsız hareketler, kas rijiditesi ve bazı bebeklerde hipotoni yavaş yavaş artar. Üçüncü yılda bilateral koreatetoz, ekstrapiramidal bulgular, konvulziyon, mental gerilik, dizartrik konuşma, yüksek frekanslı şaşılık, işitme kaybı, , yukarıya bakış anomalisi ve diş enamel displazisinin eşlik edebildiği nörolojik sendrom tablosu oturur. Bazı bebeklerde piramidal bulgular, hipotoni ve ataksi de görülebilir (63).

2.8. Yenidoğan Sarılığında Tam

Sarılık yenidoğanda sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğuna ve hangilerinin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşımaktadır. Sarılıklı bir yenidoğanda öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar özellikle sorulmalıdır.

Muayenede sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırılınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanöz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için, serumda bilirubin düzeyine bakılmalıdır.

Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında bire bir ilişki bulunduğu için, total bilirubin üretiminin incelenmesine, COHb, akciğerden CO atılımı ve end-tidal CO düzeyi ile bakılabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada bilirubin üretimi indeksli olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini tahminde yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (64).

Bunun dışında tanıda, serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, direkt coombs testi, retikülosit tayini ve periferik yayma incelenmesi yapılmalıdır. Bu tetkiklerle tanıya konulamaan, atipik klinik gidişli veya uzamış sarılıklarda ileri laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (65).

2.9. Yenidoğan Sarılığında Tedavi

Yenidoğan döneminde sarılık sık rastlanılan bir bulgu olup, erken tanı ve tedavi ile istenmeyen sonuçların önüne geçilebilir. Tedavisi geciken olgularda kernikterus gibi mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlarla karşılaşılabilir (2).

Son yıllarda bilirubin antioksidan özelliğinin saptanması, bu özelliğın antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlardaki öneminin anlaşılması ve bilirubinın, virulan pnömokoklar üzerine toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan sarılıklarında uygulanan tedavi rejimleri tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır (3).

Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır:

Fototerapi

Kan değişimi

Farmakolojik ajanlar

2.9.1. Fototerapi

İlk kez 1956 yılında İngiltere Essex’de Rochford Hastanesi’nde Hemşire Jean Ward, güneşli havalarda pencere kenarına bırakılan sarılıklı yenidoğanların güneş ışığına maruz kalan açık kısımlarında sarılığın azaldığını fark etmiştir. Daha sonra aynı hastanenin doktorları, sarılıklı yenidoğanlardan alınan ve kazara güneşe maruz bırakılan serum örneklerinde bilirubin değerlerinin hızla azaldığını görmüşlerdir. Bu iki gözlemden hareketle hiperbilirubinemide fototerapi ilk kez 1958 yılında aynı hastanede çalışam doktorlar Cremer ve Perryman tarafından tanımlanmıştır (66,67).

Fototerapi ile kan değişim oranlarının, dolayısıyla morbiditenin belirgin azalması, kolay ulaşılabilir olması ve komplikasyonlarının az olması nedeni ile fototreriapi bütün dünyada yenidoğan hiperbilirubinemisinin tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (4,5).

2.9.1.1. Fototerapinin Etki Mekanizmaları

Bir bebeğe fototerapi uygulanması aslında bir ilaç molekülü verilir gibi enerji yüklü parçacıkların infüzyonunun yapılmasıdır. Yani bir tür deri yolu ile uygulanan bir ilaç olduğu kabul edilebilir. Bu fotonlar, ilaç moleküllerinin reseptörlerine bağlanması gibi, deride ve derialtı yağ dokusundaki bilirubin molekülleri tarafından emilir. Daha sonra bilirubinden fotokimyasal reaksiyonlar sonucu suda eriyen ve nörotoksik olmayan daha az lipofilik ve polar olan atılabilir izomerler ve karaciğerde konjugasyona uğramadan atılabilen yıkım ürünleri oluşur. Bazı fotoürünler idrarla da atılır (68). Fototerapi ile bilirubin etkileşimi muhtemelen deri hücrelerinde değil, en etkin olarak yüzeysel kapillerlerde ve interstisyel aralıkta gerçekleşir (69).

Fototerapi sırasında fotonlar bilirubin IXa molekülleri (indirek bilirubin) tarafından emildiğinde bilirubin molekülünde üç önemli değişiklik oluşur: konfigürasyonel izomerizasyon, yapısal izomerizasyon ve fotooksidasyon. İzomerler aynı moleküler yapıda ancak farklı fizikokimyasal özellikleri olan maddelerdir. Fototerapi sırasında ilk meydana gelen reaksiyon bilirubin kimyasal yapısı değişmeden şeklinin değişmesine neden olan, geometrik şekilli konfigürasyonel izomerizasyondur. Bu yapı çift bağlı bileşiklerde meydana gelir. Bilirubin molekülünde biri C4 karbon atomunda, diğeri C15 atomunda olmak üzere iki adet çift bağ bulunur. Bu izomerler Z ve E harfleri ile gösterilir ve fototerapi ile dört adet konfigürasyonel fotoizomer oluşabilir. Bilirubin doğal formu olan indirek bilirubin (bilirubin IX) 4Z, 15Z yapısındadır. Bu bilirubin fototerapi altında hızlı bir şekilde başlıca 4Z, 15E (fotobilirubin) izomerine dönüşür. 4Z,15E izomeri geri dönüşümlü olup, karanlıkta çok hızlı bir şekilde tekrar stabil konumdaki indirek bilirubine şekline dönüşür. Fotobilirubin barsakta (ışıktan uzakta) tekrar doğal bilirubine dönüşebilir. Bu izomer total bilirubin %20'sini oluşturduğu halde hızlı geri döndüğü için bilirubin ışığa bağlı temizlenmesine katkısı azdır.

4E, 15Z yapısındaki lumirubin, bilirubin yapısal izomeridir Yapısal izomerizasyon bilirubin geri dönüşsüz bir şekilde intramoleküler dönme ile lumirubine dönüşmesidir. Lumirubin oldukça polardır ve safradan çok idrarla atılır. Total bilirubin %2-6'sı lumirubine dönüşür ve stabil bir yapıdadır. Bilirubin fototerapi ile az bir kısmı lumirubine dönüştüğü halde, serumdan bilirubin temizlenmesinin asıl nedeni, stabil yapıdaki lumirubin oluşumudur. Her iki izomer yapıdaki bilirubinler indirek bilirubin aksine konjugasyona ihtiyaç duymadan başlıca karaciğer yolu ile atılır.

Fototerapi ile uygulanan enerji ne kadar fazla ise (yüksek yoğunluklu fototerapi) lumirubin yapımı da o kadar fazla olmaktadır. Ayrıca doğal bilirübinin küçük bir kısmı da fotooksidasyon yoluyla, suda çözünen, idrarla atılabilen, foto-ürünlere dönüşebilir. Monopirol ve diprol denen, renksiz olan bu ürünler idrarla atılır. Bu dönüşüm muhtemelen yavaş gerçekleşmekte ve bilirübinin temizlenmesine çok küçük bir katkı sağlamaktadır (4,67,70,71)

2.9.1.2. Fototerapi Dozu

Serum bilirübin düzeyinin azalma hızı ile fototerapi dozu arasında güçlü bir ilişki vardır.

Fototerapi dozunu belirleyen faktörler şunlardır:

- Işığın spektrumu (dalga boyu aralığı ve pik dalga boyu)
- Işığın yoğunluğu (irradiyans-cm² başına düşen ışık enerjisi miktarı)
- Bebeğin ışık kaynağından uzaklığı
- Işığa maruz kalan yüzey alanı (67,71).

2.9.1.3. Spektrum

Bilirübin dönüşümünde en etkili ışıklar dar bir aralıkta ışık yayan mavi, yeşil ve turkuaz (mavi-yeşil spektrum) ışıklardır (400–520 nanometre [nm], pik 460 ± 10). Bu dalga boylarında ışık deriye iyi geçer ve bilirübin tarafından en üst düzeyde emilir (67,72).

2.9.1.4. İrradyans

Işığa maruz kalan deri yüzeyinin cm² si başına düşen ışık miktarına irradyans denir. İrradyans ışık yoğunluğu anlamında da kullanılmaktadır. İrradyans fototerapinin etkinliğini belirler. İrradyans arttıkça serum bilirübinindeki azalma hızı da artar (72,73,74).

Belli bir dalga boyunda ışığa maruz kalan vücut yüzeyinin santimetre karesine düşen enerji miktarı, yani her nanometrenin her santimetre kareye mikrowat olarak etkisi spektral irradyans olarak isimlendirilir ve $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak ifade edilir. Standart fototerapi ünitesi için 8-18 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ enerjiye ihtiyaç duyar. Yoğun fototerapi için spektral irradyansın ≥ 30

$\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olması gerekmektedir. Spektral irradyans ne kadar yoğunsa bilirubin o kadar hızlı düşer. Fakat bu düşüş $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'den sonra sabit kalır. Işık enerjisini ölçmek için her dalga boyu için farklı radyometreler kullanılır. Enerjileri azalan lambalar mutlaka değiştirilmelidir (71,75,76,77).

Yenidoğan pratiğinde sıkça kullanılan tekli, ikili, üçlü fototerapi ifadeleri, fototerapi için kaç tane cihaz kullanıldığını belirtmek içindir, yoksa belli bir hedef doz veya irradyans düzeyine göstermemektedir. Hedef irradyans düzeyi ve bunu sağlayacak fototerapi dozu açısından tekli veya çoklu fototerapinin standart bir tanımı bulunmamaktadır. Üçlü fototerapi ile ışığa maruz kalan yüzey alanı daha fazla olduğundan, doğal olarak fototerapi etkinliği de tekli fototerapiye göre fazla olur.

Prematüre bebeklerde fototerapi cihazların kombine kullanmanın daha faydalı olduğu bulunmuştur. Kombine fototerapi ile bu hastalarda daha hızlı bilirubin düşüşü sağlandığı, tedavi süresinin kısaldığı ve kan değişimi oranının azaldığı tespit edilmiştir (78).

İrradyansı arttırmak için küvezin çevresi alüminyum folyo veya beyaz bir örtü ile örtülebilir (79).

2.9.1.5. Bebeğin Işık Kaynağından Uzaklığı

Bebek ışık kaynağından ne kadar uzak olursa spektral irradyans da o kadar azalır. Bu nedenle ışığı bebeğe yakın tutmak gerekir. Ancak halojen lamba kullanılıyor ise yanık açısından dikkatli olunmalıdır (71).

2.9.1.6 Fototerapide Kullanılan Işık Kaynakları

Fototerapi için farklı ışık kaynakları kullanılmaktadır. Her tür ışık kaynağının avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Kullanılan ışık kaynağına göre irradyans farklı olduğundan etkinlikleri de değişkenlik göstermektedir.

Son zamanlarda kullanıma giren galyum nitrit LED (Light Emitting Diodes) fototerapiler mavi ve mavi-yeşil spektrumunda yüksek irradyansa sahiptirler ve aşırı ısı üretimine yol açmazlar. Bu araçların ömrü uzun ve maliyeti etkindir (80).

Halojen lambaların irradyansı yeterli olmakla birlikte sadece merkezde en yüksek irradiyansa ulaşırlar. Bu araçların ışığı kullanıcıları rahatsız etmez, ancak önemli derecede ısı üretimine neden olurlar. Üretici firmanın en az mesafe konusundaki önerilerine uyulmalıdır. Aksi takdirde yanıklar oluşturabilirler (62).

Floresan tüp fototerapi cihazları birkaç tane floresan lambadan oluşur. Bu fototerapi ünitelerinde gün ışığı, mavi, süper (özel) mavi veya kombine şekilde bulunur. Süper mavi ışıklara en etkili olanıdır. 425–475 nm arasında benzer dalga boylarında olmalarına rağmen, bu üç ışık tipi arasında irradyansları açısından belirgin farklılıklar olabilir. Bu araçlar mümkün olduğunca bebeğe yakın tutulmalıdır. Beşikteki term bebeğe 10 cm mesafeden uygulandığında hem normal vücut ısısı korunmakta, hem de $50 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ gibi yüksek irradyans değerlerine ulaşabilmektedir (71). Fototerapide esas etkiyi floresan tüplerden yayılan mavi ışık oluşturmakta, mavi ışık bebeğe bakım verenleri rahatsız ettiği için mavi lambaların yanında beyaz lambalar da konulmaktadır.

Fiberoptik fototerapi aralarında tungsten-halojen lambalardan çıkan ışıklar fiberoptik kablolar içeren plastik bir kısım içine gönderilir. Plastik kısım ısınmadığından direk olarak bebeğin altına konabilir veya bebek bunlarla sarılabilir. Bunların spektral gücü düşük olduğundan genellikle üstten de fototerapi verilmelidir (67,69,77).

2.9.1.7. Fototerapi Alan Bebeklerin Bakımı

Fototerapi sadece bir lambayı açmak demek değildir. Fototerapi etkinliği uygun bakım ile sağlanır. Uygun bakım ile potansiyel yan etkiler ve komplikasyonlar da azalır. Işık kaynakları mümkün olduğunca bebeğe yaklaştırılmalıdır (halojen olanlar hariç). Belirli aralıklarla spektral irradiyans ölçümü yapılmalıdır. Retinal hasardan korumak için siyah göz bandı kullanılmalıdır. Bantlar gözyaşı akışına izin vermek, ödem ve enfeksiyonu önlemek, görme uyarısını sağlamak, aile ile göz teması sağlamak için aralıklı olarak çıkarılmalıdır. Bu bantların aşağı kayarak burun kanatlarına bası yapması ile apne oluşması, göz irritasyonu, korneal sıyrılmaya, nazal tıkanma ve konjunktivit yapma riski vardır. Genital hasar riskine karşı testisler örtülmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi, bilirubin seviyesi kan değişimi düzeylerine yaklaşmış bebeklerde bezin çıkarılmasını önermektedir.

Bebeğin vücut sıcaklığı yakından izlenmeli, hipotermi ve hipertermiden korunmalı, küvöz ısısı hava kontrolüne ayarlanmalıdır. Lumirubin gibi foto ürünlerinin idrar ve barsaktan atılabilmesi için enteral beslenme ve hidrasyon yeterli olmalıdır. Bebek indirek bilirübinden dolayı çıkarılan siyah ve sulu gaitanın oluşturacağı perianal irritasyondan korunmalıdır. Prematüre bebekler, hemolizi olanlar ve hayatın 72 saatinden önce tedavi alan bebeklerde yakın bilirubin takibi yapılmalıdır. Kan değişimi adayları olanlarına spektral irradiyansı $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ olan yoğun fototerapi verilmelidir (81,67,77,82).

2.9.1.8. Fototerapinin Biyolojik Etkileri ve Komplikasyonları

50 yıla yakın zamandır hiperbilirubineminin tedavisinde milyonlarca bebekte kullanılan fototerapi nispeten güvenli ve basit bir tedavi yöntemi olmakla birlikte az da olsa bazı yan etkileri olabilir. Ciddi komplikasyonlar nadiren de olsa gelişebilir (4,67)

2.9.1.9. Fototerapinin Başlıca Yan Etkileri

Deri yanıkları, eritem, bandaja bağlı göz ve burun hasarı, , bronz bebek sendromu, fototerapi diarezi, hipertermi, hemoliz, trombositopeni, bazı organlarda kan akımı değişimleri, oksidatif zedelenme, dehidratasyon, ilk iki haftada büyümenin yavaşlaması ve duktus arteriyozusun patent hale gelmesi, bronz bebek sendromu ve genotoksisitedir (75,69,83).

İn vitro olarak mavi ışığın oluşturduğu oksidatif incinme eritrosit membran ATP'az aktivitesi ve potasyumun kaybına, lipit peroksidasyonu ile eritrosit membran lizisine neden olur. Ratlarda fototerapi sonrası eritrosit ozmotik frajilitesinin arttığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda görülen fototerapiye bağlı eritrosit hasarının nedeni oksidatif hasarlanma sonucu oluşan lipit peroksidasyonudur (4,76,80,83).

İn vitro mavi ışığa maruz kalan trombositlerin fonksiyon ve yapılarında bozulma olduğu gösterilmiştir (84). Fototerapi sonucu artan nitrik oksit düz kasları relakse eder. Barsağa atılan indirek bilirubin ve nitrik oksit nedeniyle barsak salgıları artar. Buna bağlı olarak sulu dışkılama, ishal ve siyah-yeşil gayta çıkışı görülebilir. Oksijen kullanımında artma, solunumda hızlanma, batında distansiyon gelişebilir (4,75).

Batın distansiyonunun fazla ağlama nedeniyle hava yutulması, göz bandına bağlı oryantasyon kaybı ve bandın lokal irritasyonu veya bandın vagal uyarı yoluyla gastrointestinal otonomik fonksiyonlara direkt etkisi ile oluşabileceği belirtilmiştir (73). Fototerapi alan çok düşük doğum ağırlıklı bir bebekte ileus tanımlanmıştır (85).

Fototerapi ile patent dukus arteriyozus arasında bir ilişki gösterilememiştir (57). Fototerapi 2000 gramın altındaki bebeklerde kalori ve sıvı ihtiyacında atma, beslenme düzeninde bozulma, prematürelde dehidratasyon ve anne-baba anksiyetesine neden olur. Uzun süren izlemlerde fototerapiye bağlı büyüme ve gelişmede gecikme, nörolojik hasar ve davranış problemleri gözlenmemiştir (75,82,86,87).

Direkt bilirübin artışına bağlı purpura ve büllöz döküntüler oluşabilir. Bilirübin ışık duyarlaştırıcı olduğu için konjenital eritropoetik porfiride fotosensitivite ve şiddetli bül oluşumuna neden olabilir (80).

Konvansiyonel fototerapinin fiberoptik fototerapiye göre daha fazla beyin kan akımını attırdığı rapor edilmiştir (88).

Fototerapiye bağlı ilk haftalardaki büyüme duraklaması ve ağırlık artışı daha sonra normale döner. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipokalsemi gelişebilir (67,75).

Lüteinizan hormon, folikül sitümüle edici hormon ve riboflavin düzeyinin azaldığı, büyüme hormonunun normal gecelik yükselmesinde blokaj olduğu, fototerapi kesildikten sonra bunun normale döndüğü gösterilmiş, ancak nedeni tam anlaşılamamıştır (89).

Fototerapi ışınları skrotum cildi ve belki de overlere penetre olduklarından gonadal hasar yapma riski nedeniyle fototerapi sırasında gonadların örtülmesi önerilmektedir (75,81)

Yüksek enerjili ışık, büyüyen bir bebekte potansiyel olarak tehlikeli olabilir. Fototerapiye bağlı potansiyel toksik etkiler indirek bilirübinin fotodinamik reaksiyonları fotooksidasyonla duyarlandırması sonucu hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri gibi serbest radikaller ve bunların metabolitlerinin oluşmasına bağlı olarak gelişebilir. Bu metabolitlerin oluşturduğu oksidatif stres lipit peroksidasyonuna neden olur. Bu olay doymamış yağlardaki çift bağlarda gerçekleşir. Işık reaksiyonları, UV ışıklarını absorbe eden polipeptit zincirlerdeki aromatik amino

asitlerde serbest radikal oluşumuna da yol açar. Sonunda hücre zarları ve nükleik asitler gibi önemli organik bileşikler zarar görür (4,61,62).

Fototerapi sonrası oluşan lumirubin monopiroller ve dipiroller gibi fotodekompozisyon ürünleri nörotoksik değildir (75).

2.9.1.10. Fototerapi ve Genotoksisite

Güneş ışığının faydalı etkileri eski çağlardan beri bilinmektedir. Pigmentsiz deri bölgelerinin bitki tohumları sürüldükten sonra güneş ışığına maruz bırakılması şeklindeki tedaviler milattan önce 1500'lü yıllara dayanmaktadır. Benzer tedavi şekilleri milattan sonra 200'lü yıllarda Budistlerde ve 10. asırda Çin belgelerinde görülmektedir. Psöriyazis lezyonlarının güneş ışığı ile düzelmesi bir asırdır bilinmektedir. Buna karşın güneş ışığının zararlı biyolojik etkileri de mevcuttur. Güneş ışığına maruz kalma ile deri kanseri oluşumu arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Güneş ışığına uzun süre maruz kalmanın DNA lezyonlarına yol açtığı ve deri kanserini başlattığı artık inkâr edilemez bir gerçektir. Buna göre ışık tek başına veya kimyasal ajanlarla birlikte kullanıldığında güçlü bir ilaç gibi etkili olmaktadır. Işık tedavisinde amaç ışığın hastalıkların tedavisindeki faydalı etkilerini kullanmak, buna karşın zararlı etkilerini en az düzeye indirmektir. Kontrollü ışık tedavisi ilk kez 18. yüzyıl sonlarında ışık ile tedavinin babası sayılan ve bu buluşu nedeniyle Nobel ödülü alan Niels Finsen tarafından doğal güneş ışığının ve UV ışığın deri tüberkülozunda başarı ile kullanılması ile başlamıştır. Daha sonra PUVA (Pöralen+UV-A), ekstrakorporeal fotoforez, fotodinamik tedavi ve nihayet yenidoğan sarılığında fototerapi tıbbi tedavideki yerini almıştır (92).

Işık, bir dalga hareketidir. Işık dalgaları elektromanyetik dalgalardır. Elektromanyetik dalgalar içinde radyo dalgaları, mikrodalgalar, X ışınları ve gama ışınları da yer alır. Bu elektromanyetik dalgalar, dalga boyu veya frekansına göre tanınır ve değişkenlik gösterirler. Elektromanyetik dalgalar en uzun dalga boyundan en kısasına doğru radyo, mikrodalga, kızılötesi, görünür ışık, ultraviyole, X ışını ve gama ışınlarıdır.

Dalga boyu bir elektromanyetik dalganın maddelerle etkileşimini belirleyen ana özelliktir. Görünür ışığın dalga boyu 400 nm (mor ışık) ile 760 nm (kızılötesi) arasında değişir. Beyaz ışık görünür dalga boylarının bir karışımı olup göz tarafından beyaz olarak algılanır.

Görünür ışıktan daha kısa dalga boylu olanlar ultraviyole (morötesi), daha uzun dalga boylu olanlar ise infrared (kızılötesi) olarak isimlendirilir (92).

2.9.1.11. Ultraviyole Işığın Genetik Materyal Üzerine Etkileri

UV ışıkların genetik etkileri; moleküler DNA, kromatit ve kromozom, hücre, doku ve organlar düzeyinde olabilir (21,66). DNA, UV ışınlanmasında birinci dereceden biyolojik bir hedefdir (93). UV'nin prokaryot (bakteriler) ve eukaryot hücreler üzerinde genotoksik etkisi çok iyi bilinmektedir (94,95,96,97).

Çocuk-erişkin ve sadece erişkinleri içeren hasta gruplarında, psöriyazis ve bir kısım genetik geçişli cilt hastalıklarının psöralen ve/veya UV ışıkları ile tedavisinden sonra araştırılmış, UV'nin genotoksik, mutajen ve kanserojen olduğu gösterilmiştir (98,99,100,101).

2.9.1.12. Ultraviyole Işığın Kromozomal Boyutta Etkileri

UV ışıkları mutasyon indüksiyonu dışında mitotik inhibisyon ve kromozom anomalilerine de yol açabilir (92). UV ışınlanmasından sonra anafazda delesyona uğramış kromozom segmentlerinin kaybı nedeniyle hücreler yüzeyden ayrılır, nükleus nekroza uğrar ve kromatin yoğun hale geçer. UV ışıkları, eğer G1 ve S fazında uygulanırsa reproduktif kapasite kaybı büyük olur (102).

UV ışıklarının in vitro olarak siklobütan dimerleri gibi fotooksidasyon ürünlerine neden olduğu, bunların da kromatid hasarı ile birlikte hücre hasarına yol açtığı saptanmıştır (97).

200-320 nm dalga boyundaki UV ışınları kullanarak Çin hamster (CH V-79) hücrelerinde non-dimer DNA hasarı ve sitotoksisite üzerine yapılan *in vitro* bir çalışmada, DNA'da doza bağımlı tek zincir kırıkları ve DNA-protein kroslinkleri tespit edilmiş, ayrıca UV ışıklarına maruz kalan hücrelerde DNA ve RNA sentezinin de inhibe olduğu gösterilmiştir (102). Başka bir çalışmada UV ışıklarının yol açtığı DNA kırıklarının doza bağımlı olarak arttığı rapor edilmiştir (103).

2.10. Oksidatif Stres

Oksidan-antioksidan sistemler organizmada bir denge içerisinde. Serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda; bu dengenin bozulması, oksidatif stres olarak tanımlanır. Karbohidratların yıkımı, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA ve membran yapısının bozulması; oksidatif stres sonucu oluşan doku hasarları arasında sayılabilir (104,105). Oksidatif stresin birçok hastalığın patolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bazı kardiyolojik hastalıklar (miyokard enfarktüsü gibi), bazı nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stresle ilişkisi gösterilmiştir (106).

2.10.1. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

2.10.1.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, organizmada aerobik solunum sırasında oluşabildikleri gibi, sigara dumanı, hava kirliliği (azot oksitler, ozon, kükürt dioksit), çeşitli entoksikasyonlar (karbon monoksit, alkol, insektisidler, çeşitli ilaçlar), hemoraji, iskemi, radyoaktivite, allerji, enfeksiyon, yaşlanma ve stres gibi birçok nedenden ortaya çıkabilirler (107,108). Atom çekirdeğinde nötron, proton ve çevresinde dönen elektronlardan oluşmaktadır. Her atomda değişik sayıda elektron bulunmaktadır. Elektronlar orbital adı verilen yörüngede genellikle çiftler halinde bulunurken, bazı atom veya moleküllerde ise tek olarak bulunurlar (109). Tek elektronlu moleküller, diğer moleküller ile kolayca elektron alışverişi yaparlar. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller denmektedir. Kararsız yapıları nedeniyle radikaller tek elektronunu başka bir moleküle verebilir, başka bir molekülden elektron alıp çift hale gelebilir (110).

2.10.1.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Metabolizma sırasında oksijen kullanımına bağlı olarak Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlar. Bunların bazılarının hücreler ve dokular üzerinde yıkıcı ve toksik etkileri vardır. Oksijen ise dış yörüngesinde iki adet eşleşmemiş elektron bulunmaktadır. Organizmada gerçekleşen kimyasal

reaksiyonlarda rol alan elementlerin başında gelmesi nedeniyle bir serbest radikale dönüşmesi büyük olasılıktır. Moleküler oksijen üzerindeki değişiklikler ile meydana gelen, serbest oksijen radikalleri“ radikaller içerisinde karşımıza oldukça sık çıkan bir gruptur (111,112).

2.10.1.3. Süperoksit Radikalleri

Süperoksit radikali (O_2^-), moleküler oksijene tek elektron eklenmesi ile ortaya çıkan serbest radikaldir. Hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali süperoksit radikalidir. Süperoksit radikali zayıf bir oksidan olup kendi başına önemli hücre hasarına yol açmazken, oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. O_2^- radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömrü vardır. Süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile H_2O_2 ve oksijen üretirler (113).

2.10.1.4. Hidroksil Radikalleri

Hidroksil radikalinin (OH) yarılanma ömrü çok kısadır ve son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Gamma radyasyona maruz kalma sonucunda da bazı dokularda hidroksil radikali oluşabilir (114).

2.10.1.5. Hipoklorik Asit (HOCl)

Hidrojen peroksit nötrofillerde myeloperoksidaz enzimiyle hipokloröz asiti oluşturmaktır. Nötrofiller aktive olduğunda oksijenin süperoksit radikale dönüşür, buna oksijen tüketiminin artmasını ifade ettiği için solunum patlaması denir. Artmış metabolizma sonucu oluşan hidrojen peroksidin yaklaşık % 40'ı hipokloröz asit, geri kalan kısmı ise hidroksil radikale dönüşmektedir (115).

2.10.1.6. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Zayıf bir oksidandır. Geçiş metalleri varlığında, en reaktif ve hasar verici radikal olan hidroksil radikali (OH⁻) oluşumuna yol açar. Hidroksil radikali için kaynak oluşturması biyolojik önemlidir (116).

2.10.1.7. Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenmektedir. Eşleşmemiş elektronu olmasına rağmen diğer moleküllerle kolay tepkimeye girmez. İnsan vücudunda vasküler tonusun düzenlenmesinde, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde etkisi vardır (117, 118).

2.10.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyonuna, zincir kırılmalarına, baz delesyonlarına, disfonksiyona ve ölüme yol açabilir. (119). Lipidler serbest radikallerin etkisine en duyarlı olan ve en çok maruz kalan gruptur. Serbest radikaller, hücre zarının akışkanlığının ve permeabilitesinin bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi sonucu hidrolitik enzimlerin salınır ve intrasellüler sindirime neden olur (120, 121, 122).

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişmektedir. Serbest radikaller, membran proteinlerinin yapısını bozarak enzim, norotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (123, 124).

2.10.2.1. Antioksidanlar

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere "antioksidan" denilmektedir. Antioksidanlar zincir kırıcı etkileri ile oksidanları etkisizleştirirler ve serbest radikallerin zararlı etkilerini önleyerek oksidatif dengeyi sağlarlar. Serbest radikaller vücutta nötralize edilmezlerse ciddi hasarlara neden olabilirler (125,126).

2.10.2.2. Antioksidanların Başlıca Etki Mekanizmaları

1- Toplayıcı Etki: Serbest oksijen radikallerini tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.

2- Bastırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme işlemidir. A vitamini ve flavanoidler bu tip etki gösterirler.

3- Zincir Kırıcı Etki: Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleme işlemidir. Hemoglobinin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tip etki gösterirler.

4- Onarıcı Etki: Serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasarı tamir etme işlemidir (113).

2.10.2.3. Enzimatik Antioksidanlar

1.Superoksit Dismutaz (SOD): SOD, oksijen kullanan tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan bir metalloproteinaz enzimidir. Süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.

SOD, lipit peroksidasyonunu inhibe ederek hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur. Bakterilerin fagosite edilerek öldürülmesinde görev alır. Hücreyi ve özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkilerine karşı korur (111, 113, 120, 121).

2.Katalaz: Katalaz, yapısında 4 hem grubu içeren tetramerik bir enzimdir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz membranlarda yüksek miktarda bulunmaktadır. H₂O₂ oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (Tepkime I), H₂O₂ oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (Tepkime II) hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (122).

3.Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px): Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksidin indirgenmesini sağlayan, membran lipitleri ve hemoglobini oksidatif hasara karşı koruyan ve yapısında 4 selenyum içeren tetramerik yapıli sitozolik bir enzimdir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

GSH-Px, solunum patlaması (oksijen tüketiminde hızlı artış ve süperoksit radikali oluşması) sırasında fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (123, 124).

4. Glutasyon Redüktaz (GSH-R): Redükte glutasyon (GSH), GSH-Px tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında okside glutasyon (GSSH)'a dönüşmektedir. Organizmanın sahip olduğu glutasyon deposu sınırlı olduğundan, okside glutasyonu tekrar kullanmak için GSH-R'ın katalizlediği bir reaksiyonla redükte glutatyonla dönüştürmek gerekmektedir (113).

5. Glutasyon-S-Transferaz (GST): GST, iki protein alt biriminden oluşan bir enzimdir. Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. Lipit hidroperoksitlere karşı bağımsız GSH aktivitesi gösterirler. Ayrıca bilirubin ve bazı kortikosteroidlere endojen bağlanarak bunların hücre içi transportunu sağlarlar. Bazı protein ve makromolekülleri alkilleyici ajanların etkisinden korurlar. Tüm bunlar kanserojenik ve mutajenik etkili zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda GST'lerin rollerinin olduğunu göstermektedir.

6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Elektron transport zinciri (ETZ)'nin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eder. Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar (127).

2.10.2.4. Non-enzimatik Antioksidanlar

C Vitamini (Askorbik Asit): Askorbik asit, suda çözünen bir antioksidan vitamindir. Lipit peroksidasyonu yapan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller.

A Vitamini (β -Karoten): β -karoten, yağda çözünen bir antioksidan vitamindir. Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak yakalayabilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler.

E Vitamini (α -Tokoferol): α -Tokoferol, yağda çözünen zincir kırıcı bir antioksidan vitamindir. En önemli görevi membran lipitlerindeki yağ asitlerini serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı korumaktır.

Seruloplazmin: Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe +2 değerlikliyi Fe +3 değerlikliye oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

Albumin: Albumin bakırı kuvvetli bir şekilde ve demiri de zayıf olarak bağlar. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir.

Bilirubin: Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma özelliğine sahiptir.

Melatonin: Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır.

Glutation (GSH): Karaciğerde glutamik asit, sistein ve glisinden sentezlenir. Suda çözünen antioksidan etkili indirgeyici bir ajandır.

Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL): HDL kolesterol, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir.

Ferritin: Demiri depolayan antioksidan etkili bir plazma proteindir.

Ubikinon (Koenzim Q): Mitokondriyal ETS'nde elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir.

Sistein/Asetilsistein: Non-esansiyel kükürtlü bir amino asit/amino asit derivativesidir.

Hemopeksin: Hemoglobin hem ve globine parçalandıktan sonra sadece hem grubunu bağlayan bir proteindir.

Lipoik asit: Vitamin benzeri antioksidan etkili bir bileşiktir. Diyabetik nöropatide ve Alzheimer hastalığında beyin fonksiyonlarının korunmasında faydalı olduğu belirtilmektedir.

Selenyum: Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir.

Sitokinler: Hücreler arası iletişimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salınan, enflamasyon ve immünitinin hemen her fazında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinlerin enflamatuvar süreç üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkileri vardır. Başlıca sitokinler; interlökinler ve interferonlardır (113, 125, 126, 128, 129).

2.10.3. Thiol/Disülfid Dengesi

Thiol; hücrelerde meydana gelen oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan serbest oksijen radikalleri, tioller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler, reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağları (SS-) çıkmaktadır. Oluşan kovalent disülfid bağları thiol gruplarına geri redüklenebilir. Böylelikle dinamik thiol/disülfid homeostazisi sağlanır (130, 131, 132).

Thioller antioksidan sistemin önemli bir parçasıdır. Enzimatik ve non-enzimatik yol ile ortaya çıkan reaktif oksijen molekülleri ve diğer serbest radikallerini yok ederler. (133).

Dinamik thiol/disülfid denge durumu; antioksidan korumada, detoksifikasyonda, apoptoziste, enzimatik reaksiyonlarda, hücrel sinyal iletiminde önemli rolü vardır (130,131).

Anormal thiol/disülfid denge düzeyleri; diyabet, myokard enfarktüsü, hiperemezis gravidarum, kronik böbrek yetmezliği, siroz, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multiple skleroz gibi birçok hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır (131,134,135,136).

Thiol/disülfid metabolitlerinin ölçümü HPLC, kütle spektrometre, immünoessey, miseller elektrokinetik kapiller elektroforezis, MR spektroskopisi ile yapılmaktadır. Çocuklarda kronik böbrek hastalıklarının yarısından fazlasını böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri oluşturmaktadır ve bunların çoğu da üriner trakt obstrüksiyonu ile ilişkilidir (137).

Konjenital obstrüktif nefropatinin (KON) uzun dönem sonuçları yakın zamanda fark edilmeye başlanmıştır. Son dönem böbrek hastalığına ilerleyen KON'lu çocukların çoğunda bu progresyon yalnızca yetişkin dönemde görülmektedir (138).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Grubu

Hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları yenidoğan servisine bilirubini yüksek olup fototerapi için alınan 45 bebek dahil edildi. Bebeklere fototerapiye başlamadan önce biyokimyasal belirteçler ve total tiol, native tiol ile tiol/disülfid düzeylerine bakılmak amacıyla kan örnekleri alındı. Fototerapi uygulandıktan sonra bebeklerden tekrar total tiol, native tiol ile tiol/disülfid düzeylerine bakılması amacıyla kan örnekleri alındı.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Hastaların venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplere 3-4cc konuldu. 10 dakikalık 1500 rpm hızla santrifüj yapıldı. Total tiol, native tiol ile tiol/disülfid için analiz yapılana kadar -80 derece de saklandı. Kanların toplanması ve çalışılması ilk kan örneği alınımından itibaren 90 gündür.

3.3 Dinamik Tiol/Disülfid Homeostazisi

Prensip: Plazma tiol/disülfid homeostazisi analizinde Erel ve Neşelioğlu'nun yeni geliştirdiği otomatik metod kullanıldı. Bu teknikte disülfid bağları ilk olarak sodyum borohidrid içindeki reaktif tiol grupları ile redükte edildi. Unreaktif sodyum borohidrid formaldehit ile ortadan kaldırıldı. Tüm tiol gruplarını kapsayan redüksiyon yapıldı. Native (unredükte)tiol (SH) grup, 5,5' -dithiobis-(2-nitrobenzoik) asit (DTNB) ile reaksiyon sonrası tespit edildi. Native tiol miktarı total tiol miktarından çıkarıldı. Disülfid (SS) bağlarının sayısı total ve native thiollerin farklarının yarısına eşdeğerdir. Tiol grupların disülfide oranı, tiol grupları ve disülfidin total havuz dışındaki gruplara oranı ve disülfidin total havuzun göreceli tiol gruplarına oranı ve tiol gruplarının reaksiyon sonuçları kullanılarak eş zamanlı olarak hesaplanabilir (104).

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz SPSS for Windows 20,0 ile yapıldı. İndependet simple T testi, değişkenlerin sıklık analizi için crosstabs ve frekans testleri yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya total bilirubin düzeyi yüksek olan ve bu sebeple yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınmış 45 bebek dahil edildi. Olguların 28'i (%62,2) erkek, 17'si (%37,8) kızdı. Erkeklerin ağırlıkları ortalama $2,86\pm0,48$ kilo, kızların ağırlıkları ortalama $2,74\pm0,71$ kilo idi. Erkekler ortalama $36,53\pm2,50$ haftalık iken doğmuş, kızlar ortalama $36,50\pm2,87$ haftalık iken doğmuş. (Tablo 1)

Tablo-1: Olguların Demografik Verileri

	Kız	Erkek	Toplam
	N:17	N:28	N:45
	(%37,8)	(%62,6)	
Kilo	$2,86\pm0,48$	$2,74\pm0,71$	$2,81\pm0,57$
Doğum haftaları	$36,53\pm2,50$	$36,50\pm2,87$	$36,52\pm2,61$

Bebeklere fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri ortalama $14,83\pm4,50$ idi, Yapılan biyokimyasal incelemede CRP düzeyleri ortalama $0,12\pm0,21$ idi, TSH düzeyleri $3,41\pm2,64$ idi, G6PD düzeyleri $17,37\pm5,01$ idi, PK düzeyleri ise $186,91\pm61,92$ idi (Tablo 2)

Tablo-2: Olguların biyokimyasal sonuçları

	Biyokimyasal Sonuçlar
CRP	$0,12\pm0,21$
TSH	$3,41\pm2,64$
G6PD	$17,37\pm5,01$
PK	$186,91\pm61,92$

Ayrıca bebeklere fototerapi öncesinde ve fototerapi uygulandıktan sonra oksidatif hasarın göstergesi olarak disülfid grupları ile bu disülfid gruplarını kompanse etmek için gelişen antioksidan olarak total thiol ve native thiol grupları çalışıldı.

Bebeklerde fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri $14,83\pm 4,50$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki total bilirubin düzeyleri $7,05\pm 3,24$ idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$)

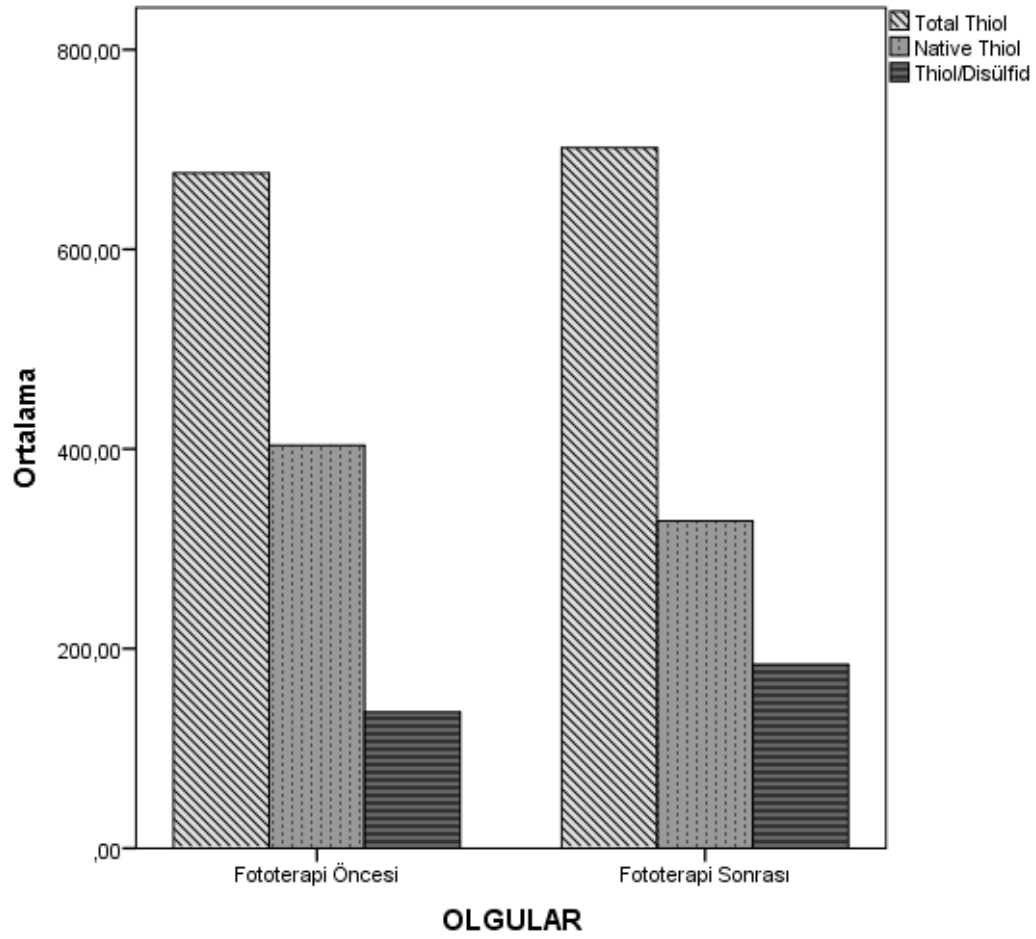
Fototerapi uygulanmadan önce total tiol düzeyleri $676,52\pm 19,53$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki total tiol düzeyleri $701,62\pm 31,43$ idi ve total tiol düzeyleri belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$)

Fototerapi uygulanmadan önce native tiol düzeyleri $403,74\pm 102,63$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki native tiol düzeyleri $327,91\pm 50,97$ idi ve native tiol düzeyleri belirgin olarak azalmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$)

Fototerapi uygulanmadan önce tiol/disülfid düzeyleri $136,43\pm 51,41$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki tiol/disülfid düzeyleri $184,03\pm 34,01$ idi ve tiol/disülfid düzeyleri belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$) (Tablo 3)

Tablo-3: Fototerapi öncesi ve Fototerapi sonrası oksidatif stres parametreleri ile bilirubin düzeyleri

		Ortalama Düzyey	Anlamlılık (P değeri)
Total Bilirubin	Foto öncesi	$14,83\pm 4,50$	0,000
	Foto Sonrası	$7,05\pm 3,24$	
Total Thiol	Foto öncesi	$676,52\pm 19,53$	0,000
	Foto Sonrası	$701,62\pm 31,43$	
Native Thiol	Foto öncesi	$403,74\pm 102,63$	0,000
	Foto Sonrası	$327,91\pm 50,97$	
Thiol/Disülfid	Foto öncesi	$136,43\pm 51,41$	0,000
	Foto Sonrası	$184,03\pm 34,01$	



Grafik-1: Olguların Oksidatif Stres Parametreleri

5. TARTIŞMA

Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir denge vardır. Yenidoğan döneminde antioksidan mekanizmalar olgunlaşmamış olduğundan, bu denge kararsızdır ve serbest radikaller intravasküler hemolize neden olabilir ve konjuge olmayan hiperbilirubinemiye yol açabilir. Fototerapinin oksidatif stres ürettiği bilinmektedir.

Bu da; serbest oksijen radikallerinin antioksidanlar tarafından tahrip edilmesi ve ortadan kaldırılması ile aradaki dengenin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri, lipit, protein, karbonhidrat oksidasyonu ile DNA ve kırmızı hücre zarı hasarına neden olan toksik metabolit maddelerdir (139,140).

Serbest radikaller, proteinlerin sülfür içeren amino asitlerinin oksidasyonu ile disülfür bağları oluştururlar. Bu nedenle antioksidan savunma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, enzim aktivitelerinin yönetimi ve apoptozis gibi önemli olaylarda rol oynayan tiyol/disülfid homeostazisi disülfid oluşumuna doğru kaymaktadır. Anormal tiyol/disülfid durumu sırasında, yukarıda tarif edilen temel işlevler gerçekleşemez ve bunun sonucunda çeşitli hastalıklara yol açan patolojik süreçler meydana gelebilir. Tiyol indirgenebildiğinden, tiyol miktarında azalmaya neden olan herhangi bir tedavi, anormal tiyol/disülfid homeostazından kaynaklanan patolojik süreçleri tetikleyebilir. Bu nedenle, oksidatif stresin önemli rol oynadığı hastalıklarda dinamik tiyol/disülfid durumunun belirlenmesi önemlidir.

Özellikle prematüre yenidoğanlar oksidatif etkiye karşı daha fazla duyarlıdır. Bunun birkaç sebebi vardır;

- Yüksek oksijen konsantrasyonuna maruziyetin daha sık olması,
- Enfeksiyon ve inflamasyon,
- Antioksidan savunma sisteminin zayıf olması,
- Serbest demir seviyesindeki yüksekliğin daha fazla olması sayılabilir (141,142).

Bilirubin tekli oksijen üretiminin bir uyarandır. Bilirubin özellikle tek albümin bağlı fraksiyonu bir antioksidan gibi davranır ve fototerapi varlığında foto-hassaslaştırıcı olarak davranarak oksidatif hasara yol açar (143,144). Fototerapi ile enerji kazanır. Kazanılan enerji, daha

sonra moleküler oksijene transfer edilir, böylece tekli oksijen ve diğer reaktif oksijen parçaları üretilir böylece antioksidan seviye azalır, oksidatif seviye ise artar. Çalışmamızda tiol/disülfid düzeyleri yukarıdaki mekanizmada da anlatıldığı gibi fototerapi sonrası belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Aynı zamanda total bilirubin düzeyleride fototerapi sonrası belirgin olarak düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

Akisu ve ark. Yaptığı iki farklı çalışmada fototerapi sonrası sarılıklı yenidoğanlarda serum MDA (malondialdehyde and nitric oxide), vitamin E ve diğer antioksidan enzim düzeylerinde anlamlı fark bulamamışlardır (145,146).Ama bizim çalışmamızda bir antioksidan olan total tiol düzeyleri belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

Dahiya ve ark.'nın yaptığı çalışmada tiol seviyesi fototerapi öncesine göre düşmüştür. Bu artan oksidatif stresin etkisine bağlı olarak tiol seviyesinin azaldığı belirtilmiştir (147).

Davutoğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada da tiol/disülfid dengesi anlamlı bir korelasyona sahiptir. Artan oksidatif stres ve azalmış antioksidan bulunmuştur.Sonuç olarak, serum bilirubin konsantrasyonundaki oksidan maddelerin (malondialdehyde and nitric oxide) düzeylerindeki artış, eritrositlerin anti-oksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir (148).

Ancak bu veriler in vitro ve hayvan modellerini kullanan önceki çalışmalarla uyumsuz gibi görünmektedir, çünkü bu çalışmaların her ikisi de bilirubin anti-oksidan etkilerinin daha fazla öne çıktığını, tiol/disulfide oranının düşük olduğunu göstermiştir (149,150).

Örneğin bir çalışmada, 30 mg/dl üzerindeki bir bilirubin konsantrasyonunun protein oksidasyonundaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiş, ikisinin artışı birbiriyle ilişkilendirilmiştir (149).Tiol/disülfid dengesini etkileyen önemli bir faktörde enzimlerin oksidan-antioksidan eğilimleridir. Biliverdin ve bilirubin enzim çeşitliliğini azalttığından dolayı, hem oksijenaz ve biliverdin redüktazın etkisiyle oluşan potansiyel anti-oksidanları azaltır (151).

Hem oksijenaz, karbon monoksit, biliverdin ve demir için hem degradasyonundan sorumlu olan enzimdir. Ayrıca hem oksijenazın bir prooksidant ajan olarak rol aldığı bildirilmiştir (152). Bununla birlikte demir de iyi bilinen bir pro-oksidadır. Bracci ve ark.'nın enzimler üzerine yaptığı çalışmada demirin pro-oksidan aktivitesinin, daha yüksek bilirubin düzeylerinde bilirubin anti-oksidan aktivitesinden daha ağır basabildiği belirtilmiştir (153). Bilirubin anti-oksidatif ajan olarak

bilinse de, eritrosit enzim aktivitelerini içeren diğer anti-oksidanların yetersizlikleri, neonatal hiperbilirubineminin artan oksidatif stresine katkıda bulunur (156). Fototerapi sonrası özellikle thiol/disülfid dengesinin çok yüksek veya düşük çıkması pek de istenen bir durum değildir (91). Çalışmamız bu açıdan anlamlı sonuçlar vermiş olup enzim düzeyinde oksidatif aktiviteler normaldi. Aynı zamanda fototerapi sonrası thiol/disulfide dengesi çok yüksek değildi.

Glikoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği, kırmızı kan hücrelerindeki en yaygın enzimatik bozukluktur. G6PD, ROS'u nötralize eden glutatyonu azaltmak için NADPH üreterek hücrel korumada önemli bir rol oynar (157). Azaltılmış G6PD bulunan hücreler OS'e daha hassastır. Türkiye'de G6PD eksikliği sarılıklı yenidoğanların % 3,8'inde görülür (158). G6PD eksikliği, yüksek serum bilirubin düzeyi ≥ 18 mg / dL10 için artık bağımsız bir risk faktörüdür (159). Bizim çalışmamızda fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri $14,83 \pm 4,50$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki total bilirubin düzeyleri $7,05 \pm 3,24$ idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). G6PD oranı ise $17,37 \pm 5,01$ olup, anlamlıdır.

Genel olarak fototerapi sonrası oksidatif stres artsa da bunun tersi bulgular da bulunmaktadır. Stocker ve Peterhans yaptıkları bir çalışmada sıvı fazda konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikallerini temizlediğini gösterdiler (160). Yine Stocker ve ark.'nın yaptıkları bir diğer çalışmada da oksidatif strese maruz kalan hücrelerden açığa çıkan hem-oksijenaz enziminin oksidan özellikteki hem molekülünü ortamdaki uzaklaştırmakla kalmayıp, bilirubin gibi antioksidanları da arttırdığını belirtmişlerdir (161). Aynı şekilde Akçalı'nın çalışmasında da thiol/disülfid dengesi ve oksidatif stres düşük çıkmıştır (162). Bu azalmalar fototerapi ile prostoglandin sentezinin azalmasının serbest radikal ürtemini de azaltması (163), fototerapi uygulaması esnasında serbest radikal kaynağı olan yağ asitlerinin oksidasyonunun azalması, hemoliz ile açığa çıkan serbest hemoglobinin antioksidan etkisi ile bilirubin fotooksidasyonu ile antioksidan özelliğinin etkilenmemesi, konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikalleri temizlemesi (164), TAC'ın düşerken oksidatif stresi de azaltması gibi faktörler etkilidir. Çalışmamızda bilirubin düzeyi arttıkça antioksidan seviyesinin artması, bu çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızda, fototerapi sonrası total antioksidan düzeyinin düşmesi, bilirubin düzeyinin azalması ile birlikte diğer antioksidanların seviyesindeki azalmaya bağlı olabilir. Tüm antioksidan elemanların toplam düzeyinin ölçümü, antioksidanların tek tek birbirinin etkisini artırıcı özelliğinin değerlendirilmesini sağlar. Çalışmamızda vakaların başvuru yaşı literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Doğum haftası ve doğum kilosunun oksidatif stres değerlerini etkilemediğini fakat

antioksidan değerlerinin doğum sonrası ilerleyen günlerde arttığı çalışmamızda görülmüştür. Bu sonuç, bilirubin düzeyinin bebeklerin doğumundan sonra ikinci gün artmasına ve buna bağlı olarak bir antioksidan olan bilirubinin artışının antioksidan etkiyi arttırmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda fototerapi alan hastalarımızda toplam antioksidan değerinin fototerapi öncesine göre düşük olması, fototerapinin bilirubin değerini hızla düşürmesine ve buna diğer antioksidan elemanlarının artışının yetersiz kalmasına bağlıdır.



6. SONUÇ

Fototerapi sonrası bilirubin düzeyinin düşmesi buna bağlı olarak oksidan değerin artışı enzimatik aktiviteler, protein seviyeleri, fototerapinin uygulanış biçimlerine göre değerlendirildi.

Çalışmamızda bebeklerde fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri $14,83 \pm 4,50$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki total bilirubin düzeyleri $7,05 \pm 3,24$ idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). G6PD oranı ise $17,37 \pm 5,01$ olup, anlamlı olarak bulduk.

Yaptığımız çalışmada fototerapi sonrası thiol/disülfide düzeylerinin belirgin olarak artmış olduğunu tespit ettik ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Thiol/disülfide dengesinin artışı veya azalışının birden fazla faktöre bağlı olduğu anlaşıldı. Yapılan çalışmaların ise genelde belirli faktörler üzerine varolan durumu tam açıklayamadığı görülmektedir.

Dolayısıyla konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss 2004; 2(7): 689-97.
2. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1985;75: 770-4.
3. Jahrig D, Jahrig K, Stiete S. Neonatal jaundice in infants of diabetic mothers. Acta Padiatr Scand 1989;360:101-7.
4. Whittington PR, Alanso EM. Disorders of Bilirubin Metabolism. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Orkin SH, eds. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988:79-113.
5. Tan KL, Boey KW. Efficacy of phototherapy in non-haemolytic hyperbilirubinemia. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293:1361-3.
6. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004; 114:130-53.
7. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000; 443-60.
8. Kramer LI. Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn. Am J Dis Child 1969;118:454-8.
9. Özalp İ. Yenidoğan Sarılıkları. Katkı Pediatri Dergisi 1995;16:744-59.
10. Alpay F. Sarılık. Yurdakök M, Erdem G (editörler). Neonatoloji Dergisi. Ankara: Nobel Tıp Kitapevi; 2004; 1: 559-78.
11. Neyzi O, Ertuğrul T. Yenidoğan Sarılığı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002; 3: 402-20.
12. Tiribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop. Hepatology 1990;11:303-13.
13. Oran O, Gürakan B. Bilirubin Metabolizması. Katkı Pediatri Dergisi 1995;16:667-9.
14. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Digestive system disorders. In: Piazza, AJ, Stoll BJ (eds) Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Co. Press; 2000; 18: 753-66.
15. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanoroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the fetus and infant. Philadelphia: WB Saunders; 2006; 8: 1419-66.
16. Blanckaert N, Schmitt R. Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Metabolism In: Zakim D, Boyer T (eds) Hepatology 1st edition Philadelphia: W.B Saunders Company;

1982; sayfa no

17. Van Den Bergh AAH, Müller P. Über eine direkte und indirekte diazoreaktion auf bilirubin; *Biochem Z* 1916;77-90.
18. Fleischner GM, Arias IM. Recent Advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am J Med* 1970;49:576-85.
19. TW Wu, Dappen GM, Powers DM, et al. The Kodak EKTACHEM Clinical Chemistry slide for measurement of bilirubin in newborns: principles and performance. *Clin Chem* 1982;28:2366-72.
20. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 1994;15:422-32.
21. Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *AJDC* 1988;142:1065-9.
22. Alonso EM, Whittington PF, Whittington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. *J Pediatr* 1991;118:425-30.
23. Watchko JF, Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Semin Neonatol* 2002;7:101-103.
24. Maisels JM. Jaundice. In: Avery GB, Flatcher MA, Mac Donald Mg (eds), *Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn*. Philadelphia: JB. Lippincott Company; 1994; 4: 630-725.
25. Notronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:20-36.
26. McMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Physiologic Jaundice. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Disease of the Newborn* Philadelphia: WB Saunders; 1998; 7: 995-1002.
27. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998;101:995-8.
28. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics* 1999;104:1198-203.
29. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a bench marking model. *Pediatrics* 2003;112:1264-73.
30. Gourley R, Gourley MD, Kreamer B. Neonatal jaundice and diet. *Arch pediatr Adolesc Med* 1999;153:184-8.
31. Piazza AJ, Stoll BJ. Breastfeeding, neonatal jaundice in newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB

- Saunders Co. Press; 2007; 18: 760-1.
32. Maisels MJ, Kring E. Risk of sepsis in newborns with severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1992; 90: 741-3.
 33. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. In: Avery G, Fletcher MA, MacDonald MG (eds) *Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999;5: 505-6.
 34. McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359- 69.
 35. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A. Hematology. In: Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG (eds) *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1994; 4: 952-98.
 36. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the mature newborn. *Am Famly Phys* 2002; 65: 599-606.
 37. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy and near-term newborns *Pediatrics* 1999; 103: 6-14.
 38. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
 39. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast fed infants. *Pediatrics* 1963; 32: 995-1001.
 40. LM Gartner Breastfeeding and jaundice *J Perinatol* 2001; 1: 25-9.
 41. Maisels MJ, Avery G, Fletcher MA, MacDonald M.G (eds) *Jaundice Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn Philadelphia Lipincott Williams and Wilkins*1999; 1: 765-819.
 42. Hamosh M. Breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 145-9.
 43. Slusher TM, Vreman HJ, McLaren DW, Lewison LJ, Brown AK, Stevenson DK. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants *J Pediatr* 1995;126:102-8.
 44. Hansen R. Fetal and neonatal bilirubin metabolism In: Maisels MJ, Watchko JF (eds) *Neonatal Jaundice Monographs in Clinical Pediatrics* Singapore: Harward Academic Publishers; 2000; 5: 3-20.
 45. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986; 78: 837-43.

46. Lascari AD. 'Early'breast-feeding jaundice: clinical significance. *J Pediatr* 1986; 108: 156-8.
47. Gourley GR, Arend RA. B-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies *Lancet* 1986; 22: 644-6.
48. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate *Pediatrics* 1984;73:520-5.
49. Kivlihan C, James EJP. The natural history of neonatal jaundice *Pediatrics* 1984;74:364-70.
50. Maisels MJ. Clinical rounds in the well-baby nursery: treating jaundiced newborns. *Pediatr Ann* 1995;24:547-52.
51. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt stimulated lipase and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:205-10.
52. Gartner LM, Lee K, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in the rat *Pediatr* 1983;103:464-71.
53. Monaghan G, Mc Lennan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. *J Pediatr* 1999;134:441-6.
54. Maisels MJ, Gifford KL, Antle CE, Lieb GR. Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988;81:505-11.
55. Bracci R, Bounocore G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Pediatr Scand* 1989;360:87-92.
56. Amin SB, Lamola AA. Newborn jaundice technologies: unbound bilirubin and bilirubin binding capacity in neonates. *Semin Perinatol* 2011;35:134-40.
57. Ogunlesi TA, Ogunfowora OB. Predictors of acute bilirubin encephalopathy among Nigerian term babies with moderate-to-severe hyperbilirubinaemia. *J Trop Pediatr* 2011;57:80-6.
58. Bhutani VK, Stevenson DK, Johnson L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction *Semin Perinatol* 2011;35:101-13.
59. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;15:157-63.
60. Erkin G, Unsal Delialioglu S, Ozel S, Culha C, Sirzai H. Risk factors and clinical profiles in Turkish children with cerebral palsy: analysis of 625 cases. *Int J Rehabil Res* 2008;31:89-91.
61. Volpe JJ. Bilirubin and brain injury In: Volpe JJ (ed) *Neurology of the newborn*

Philadelphia: WB Saunders; 2001; 4:521-46.

62. Watson RL. Hyperbilirubinemia. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2009;21:97-120.
63. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581-90.
64. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate–glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46:21-6.
65. Ayşenur Kavlu Kliniğimiz yenidoğan ünitesine yatırılan indirekt hiperbilirubinemili olguların değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi) İstanbul: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006; sayfa no
66. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants *Lancet* 1958; 24; 1094-7.
67. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice *Adv Neonatal Care*. 2006;6:303-312.
68. McDonagh AF, Lightner DA. 'Like a shrivelled blood orange'--bilirubin, jaundice, and phototherapy *Pediatrics* 1985;75:443-455.
69. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:459-563.
70. Okada H, Masuya K, Kurono Y, et al. Change of bilirubin photoisomers in the urine and serum before and after phototherapy compared with light source. *Pediatr Int*. 2004;46:640-644.
71. Maisels M, Jeffrey A primer on phototherapy for the jaundiced newborn. *Contemporary Pediatrics* 2005;6:38-57.
72. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics* 1996; 98:283-8.
73. Preis O, Rudolph N. Abdominal distension in newborn infants on phototherapy the role of eye occlusion. *J Pediatr* 1979;94:816-9.
74. Tan KL The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia *Pediatr Res* 1982;16:670-467.
75. Maisels MJ, Jaundice In Mac Donala MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds *Awery's Neonatology Patolophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincot williamas and Wilkins, 2005; 68-784.
76. Galla A, et al, Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes in newborns treated with phototherapy and vitamin E. *Acta Paediatr* 1992;81:820-823.
77. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface

- phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice *Pediatrics* 1995;95:914-916.
78. Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, Vento G, Girlando P, Latella C. Which phototherapy system is most effective in lowering serum bilirubin in very preterm infants? *Fetal Diagn Ther* 2006;21:204-209.
 79. Madan A, MacMahon JR. Neonatal hyperbilirubinemia. In Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005:1226-56.
 80. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol*. 2004;28:326-33.
 81. Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. *Pediatr Nurs*. 2006;32:202-8.
 82. Facchini FP, Bianchi MO, Silva BA. Intensive phototherapy treatment for severe haemolytic disease of the newborn *J Pediatr (Rio J)* 2000;76:387-90.
 83. Ostrea EM Jr, Cepeda EE, Fleury CA, Balun JE. Red cell membrane lipid peroxidation and hemolysis secondary to phototherapy. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74:378-378.
 84. Maurer HM, Haggins JC, Still WJ. Platelet injury during phototherapy *Am J Hematol* 1976;1:89-96.
 85. Raghavan K, Thomas E, Patole S, Muller R. Is phototherapy a risk factor for ileus in high-risk neonates? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:129-131.
 86. Scheidt PC, Bryla DA, Hoffman HJ. Phototherapy and patent ductus arteriosus *Pediatrics* 1987;80:593-459
 87. Pritchard MA, Beller EM, Norton B. Skin exposure during conventional phototherapy in preterm infants: A randomized controlled trial *J Paediatr Child Health* 2004;40:270-4
 88. Hammerman C, Kaplan M. Comparative effects of two phototherapy delivery systems on cerebral blood flow velocity in term neonates. *Biol Neonate*. 2004;86:254-825.
 89. Kehyayan E, Galdi I, Pellicciotta G, Girardi AM, Caviezel F. Effect of phototherapy on plasma levels of GH, LH and FSH in the newborn. *J Endocrinol Invest* 1985;8:561-5.
 90. Sola A. Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:293-6
 91. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:319-22.
 92. Grossweiner LI, Jones LR, Grossweiner JB, Rogers BHG. *The Science of Phototherapy: An Introduction: An Overview of Phototherapy*. Netherland: Springer, 2005;1-47.
 93. Griggs HG, Bender MA. Photoreactivation of ultraviolet-induced chromosomal aberrations

Science 1973;179:86-68.

94. Witkin EM. Ultraviolet mutagenesis and inducible DNA repair in *Escherichia coli* *Bacteriol Rev* 1976;40: 869-907
95. Monticone RE, Schneider EL Induction of sister chromatid exchanges in human cells by fluorescent light. *Mutat Res.* 1979;59:215-21.
96. Marshall RR, Scott D. The Relationship Between Chromosome Damage And Cell Killing In UV-Irradiated Normal And Xeroderma Pigmentosum Cells *Mutat Res.* 1976;36:397-400.
97. Parrington JM. Ultraviolet-induced chromosome aberrations and mitotic delay in human fibroblast cells *Cytogenetics* 1972;11:117-31.
98. Baysal V, Sahin F, Erel A, Oruk S, Menevşe S. The effect of PUVA treatment on sister chromatid exchange (SCE) values in psoriasis vulgaris patients *J Dermatolog Treat* 2003;14:22-5.
99. Gaynor AL, Carter DM. Greater promotion in sister chromatid exchanges by trimethylpsoralen than by 8-methoxypsoralen in the presence of UV-light *J Invest Dermatol* 1978;71:257-259.
100. Hamurcu Z, Demirtas H, Asciglu O, Dönmez-Altuntas H, Aktas E. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of PUVA treated patients. *Tohoku J Exp Med.* 2002;198:11-12.
101. Holme SA, Anstey AV Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 69-75.
102. Matsumoto K, Sugiyama M, Ogura R. Non-dimer DNA damage in Chinese hamster V-79 cells exposed to ultraviolet-B light *Photochem Photobiol* 1991; 54:389-92.
103. Jostes RF, Dewey WC, Hopwood LE. Mutagenesis by fluorescent light in mammalian cell cultures *Mutat Res.* 1977;42:139-44.
104. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997 Mar; 82(2):291-5.
105. Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa L E, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems *Biol Res* 2000; 33: 1-8.
106. Pham-huy LA, He H, Pham-huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health *Int J Biomed Sci.* 2008;4(2):89-96.
107. Richter, C., Reactive Oxygen and DNA Damage in Mitochondria, *Mutat Res* 1992; 275:249-55.
108. Roehm, J.N, Hadley, J.G, Menzel, D.B, Wash, R, Oxidation of Unsaturated Fatty Acids by Ozone and Nitrogen Dioxide, *Arch Environ Health* 1971;23: 142-8.

109. Suntivich, Jin, et al. "A perovskite oxide optimized for oxygen evolution catalysis from molecular orbital principles." *Science*. 2010; 334(6061): 1383-5.
110. Basaga, H.S., *Biochemical Aspects of Free Radicals*, *Biochem Cell Biol* 1990; 68: 989-98.
111. Cadenas E. Mitochondrial free radical production and cell signaling *Molecular aspects of medicine* 2004;25(1-2):17-26.
112. Halliwell, B. *Reactive Oxygen Species In Living Systems*, *Am J Med*, 1991;91(3):14-22.
113. Cheseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry *Br Med Bull* 1993;49(3): 481-93.
114. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2003; (4):41-51.
115. Bernovky C. Nucleotide chloramines and neutrophil mediated cytotoxicity *FASEB J*. 1991;5: 295–300.
116. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach *Exp Gerontol* 1999; 34:19-34.
117. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287–317.
118. Altınışık M, Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar, Aydın, 2000; sayfa no
119. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems *FEBS Lett* 1991;281:9-10.
120. Barry Halliwell JMG. *Free Radicals in Biology and Medicine Third Edition* ed. New York: Oxford University Press Inc; 1999; 936-7.
121. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1982;47(5):412-26.
122. Weiss SJ, LoBuglio AF. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1982;47(1):5-18.
123. Doty R, Yousem D, Pham L. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*, 1985; 54: 1131-40.
124. Akkus İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri *Mimoza Yayınları*, Konya, 1995; 1: 1-122.
125. Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements *Physiol Meas*. 2007;28(4):41-55.
126. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutrient and antioxidant component of the immune system. *Adv Exp Med Biol*, 1990; 262: 145-58.

127. Akpoyraz M. Serbest radikallerin biyolojik etkileri. Ankara Tıp Mecmuası 1995;48: 253-61.
128. Hermes-Lima M, Zenteno-Savin T. Animal response to drastic changes in oxygen availability and physiological oxidative stress. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology: CBP*. 2002;133(4):537-56.
129. Winston GW. Oxidants and antioxidants in aquatic animals *Comparative biochemistry and physiology C, Comparative pharmacology and toxicology*. 1991;100(1-2):173-6.
130. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation *J Biol Chem* 2013; 288:26489–96.
131. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*. 2013. 65:244–53.
132. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis *Clin Biochem*. 2014. 47:326–32.
133. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçiöğlü H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI *Scand Cardiovasc J*. 2015; 49: 95–100.
134. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, et al. Total thiols: biomedical importance and their alteration in various disorders *Online J Health Allied Scs* 2009; 8: 1-9.
135. Lun G, Dale GL, Butcher E. Transport Accounts for Glutathione Turnover in Human Eritrocytes. *Biochem Biophys Res Comm* 1986; 139: 538-44.
136. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(2 Suppl.): 653–69
137. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:1999–2009
138. Wuhl E, van Stralen KJ, Verrina E, Bjerre A, Wanner C, Heaf JG, Zurriaga O, Hoitsma A, Niaudet P, Palsson R, Ravani P, Jager KJ, Schaefer F. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:67–74
139. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in healthy term newborns *Pediatrics* 1994;94:558-65
140. Thibeault DW. The precarious antioxidant defenses of the preterm infant. *Am J Perinat* 2000; 17: 167-81.
141. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL,

- editors. *Krugman's Infectious Diseases of Children Philadelphia*: Mosby, 2004: 11; 545-61.
- 142.** Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010;7(5):36-44.
- 143.** Mc Donagh, A.F. The role of singlet oxygen in bilirubin photooxidation *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 44:1306-9.
- 144.** Hulea, S.A., Smith, T.L., Wasowicz, E. and Kummerow, F.A Bilirubin sensitized photooxidation of human plasma low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1304(3): 197-209.
- 145.** Akisu, M., Coker, C., Tuzun, S., Yilmaz, D and Kultursay, N Serum malondialdehyde levels in preterm and full term infants undergoing phototherapy *Acta Paediatr* 1998; 87: 605-6.
- 146.** Akisu, M., Yilmaz, D., Tuzun, S. and Kultursay, N Antioxidant defense systems in newborns undergoing phototherapy. *Indian J.Pediatr* 1999; 66:651-5.
- 147.** Dahiya K, Tiwari AD, Shankar V, Kharb S, Dhankhar R. Antioxidant status in neonatal jaundice before and after phototherapy. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2006; 21 (1): 157-60.
- 148.** Davutoglu M, Guler E, Olgar S, Karabiber H, Garipardic M, Ekerbicer H, Oxidative stress and antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia, *Saudi Med J* 2008; Vol. 29(12): 1743-8
- 149.** Mireles LC, Lum MA, Dennery PA. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes *Pediatr Res* 1999;45: 355-62.
- 150.** Dennery PA, McDonagh AF, Spitz DR, Rodgers PA, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rat exposed in hyperoxia *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 395-404.
- 151.** Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 841-9.
- 152.** Lamb NJ, Quinlan GJ, Mumby S, Evans TW, Gutteridge JM. Haem oxygenase shows pro-oxidant activity in microsomal and cellular systems: implication for the release of low-molecular mass iron. *J Biochem* 1999; 344: 153-8.
- 153.** Bracci R, Buonocore G, Talluri B, Berni S. Neonatal hyperbilirubinemia Evidence for a role of the erythrocyte enzyme activities involved in the detoxification of oxygen radicals *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 349-56.
- 154.** Turgut M, Basaran O, Cekmen M, Karatas F, Kurt A, Aygun AD. Oxidant and antioxidant levels in preterm newborns with idiopathic hyperbilirubinemia *J Paediatr Child*

Health 2004; 40: 630-8.

- 155.** Kaplan M, Hammerman C Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. *Semin Perinatol* 2004; 28(5):356–64.
- 156.** Atay E, Bozaykut A, Ipek IO. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonatal indirect hyperbilirubinemia *J Trop Pediatr* 2006;52:56-8.
- 157.** Agrawal SK, Kumar P, Rathi R, Sharma N, DAS R, Prasad R, et al. UGT1A1 gene polymorphisms in North Indian neonates presenting with unconjugated hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 2009;65:675-80.
- 158.** Mustafa Akçalı, Sarılıklı yenidoğanlarda fototerapi öncesi ve sonrası paraoksonaz, arilesteraz, total oksidan /antioksidan durumun değerlendirilmesi Harran Üniversitesi, Şanlıurfa 2009; sayfa no
- 159.** Aplin CE, Brouhard BH, Cunningham RJ, Richarson CJ. Phototerapy and plaz immunoreaktive prostoglandin A value. *Am J Dis Child* 1979; 133: 625-7.
- 160.** Gopinathan, V., N.J. Miller, A.D Milner, et al, Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma *FEBS Lett*, 1994; 349(2): 197-200.

Dr Gizem Tez

Yazar Gizem Tosun

Gönderim Tarihi: 08-Eki-2018 11:41PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1016223963

Dosya adı: dr_gizem_tez_orjinal.doc (488.5K)

Kelime sayısı: 8947

Karakter sayısı: 65688

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sarılık, bilirubin seviyesinin kandaki artması durumudur. Buna bağlı olarak göz, deri ve mukozalar ikterik renk alır. Yenidoğanda gördüğümüz sarılıkların çoğu fizyolojiktir ve tedavi etmeyi ihtiyaç duyulmaz. Fakat, bilirubin değerlerinin yüksek olması nörotoksik etkileri nedeniyle ciddi bir durum olup takip edilmesi ve gerekliliğinde tedavi edilmesi önemlidir.(1).

1 Eğer sarılık tedavisi gecikirse kernikterus görülür buna bağlı olarak mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlar ortaya çıkabilir(2).

1 Bilirubinun antioksidan özelliğinin geçtiğimiz yıllarda saptanması, özellikle antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlarda bu özelliğin öneminin anlaşılması ve virulan pnömokoklar üzerine bilirubinun toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan hiperbilirubinemilerinde yapılan tedavi yöntemlerini tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır (3).

Fototerapi ile kan değişim oranlarının, dolayısıyla morbiditenin belirgin azalması, kolay ulaşılabılır olması ve komplikasyonlarının az olması nedeni ile fototerapi bütün dünyada yenidoğan hiperbilirubinemisinin tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (4,5).

Biz çalışmamızda yenidoğan sarılığı olan bebeklerde fototerapi uygulamanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemleri karşılaştırarak oksidatif stres üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

4

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Yenidoğan Sarılığının Tanımı

Sarılık, bilirubin seviyesinin kandaki artması durumudur. Buna bağılı olarak göz, deri ve mukozalar ikterik renk alır. Yenidoğan sarılıkları, bilirubin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi ve direkt hiperbilirubinemi olarak ikiye ayrılır. En sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir. Yenidoğandaki hiperbilirubinemilerin çoğu fizyolojiktir ve tedaviye ihtiyaç duymaz. Fakat, hiperbilirubinemi nörotoksik etkileri nedeniyle ciddi bir durum olup takip edilmesi gerekir (1).

7

Amerikan Pediatri Akademisi (APA), hiperbilirubinemili bebekler için kullanılan bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzun amacı, 35 hafta veya üzerindeki bebekleri sarılığın olası komplikasyonlarından korumaktır. Doğru emzirme eğitiminin verilmesi ve risk oranı yüksek bebeklerin taburculuk öncesi sistematik değerlendirilmesinin sağlanması amaçlanmıştır. (6).

7

Hiperbilirubinemili bebeklerin muayenesi, aydınlık bir odada veya tercihen penceredeki gün ışığında gerçekleştirilmelidir. Sarılık ilk olarak sklerada görülür; ilerleyen dönemde ekstremitelere doğru sefalokaudal yayılır. Hiperbilirubineminin gözle görülür bir şekilde olması bilirubin seviyesinin azami 5 mg/dl olduğunu gösterir. Hiperbilirubineminin yayılımı önemli bir gösterge olmakla birlikte, bilirubin değerinin 12 mg/dl ve üzerinde olduğu durumlarda güvenilir bir yöntem değildir. Total serum bilirubin (TSB) ölçümü doğumdan sonraki ilk 24 saatte ikterik olan her bebek için bakılmalıdır. Kırk sekiz saatten önce hastaneden ayrılan yenidoğanlar için iki defa bilirubin takibi yapılmalıdır, ilk muayene 24 ve 72 saat arasında ve ikincisi 72 ve 120 saat arasında olmalıdır. Sık aralıklarla ve erken takip hiperbilirubinemi risk faktörlerine sahip olanlarda yapılmalıdır. Bilirubin düzeyi 12 mg/dl'den daha fazla olan bebekler yakından takip edilmelidir. Bunun nedeni bazı risk faktörlerinin fizyolojik sarılıklarda değişikliklere neden olabilmesidir.

Amerikan Pediatri Akademisine göre, hiperbilirubinemili bir yenidoğana yaklaşırken göz önünde bulundurulması gereken başlıca önemli durumlar: (6)

1. Annelerin doğumdan önce kan grubuna (ABO ve Rh) bakılmalıdır. Annelere doğum öncesi kan grubu bakılmadığında veya annenin Rh-negatif olduğu durumlarda, kordon kanında Direkt Coombs testi ve kan grubu tayini yapılmalıdır.
2. Kordon kanı, gerektiğinde değerlendirilmek üzere saklanmalıdır.
3. Sarılığın ortaya çıkış zamanı, ailesel ve ırk orijinin hemolitik hastalığı düşündürdüğü durumlarda gerekli ileri tetkikler yapılmalıdır.
4. İlk 24 saat içerisinde sarılığı farkedilen bir yenidoğanda TSB seviyesi mutlaka bakılmalıdır.
5. TSB düzeyinin yükseldiği oranda, sarılığın vücutta sefalo-kaudal dağılımının da artacağı unutulmamalı ve bu gibi durumlarda TSB bakılmalıdır.
6. Beslenme bozukluğu, apne veya vücut ısısını koruyamayan bebekler sarılıkları dikkate alınmaksızın kontrol altında tutulmalıdır.
7. 2 günden önce taburcu edilen bebekler, taburculuğu takiben 48-72 saat içinde tekrar değerlendirmelidir.

13

2.2 Yenidoğan Sarılığının Fizyolojisi

Bilirubin metabolizmasının temel evreleri bilirubin sentezi, plazmada taşınması, karaciğere alımı, hepatik konjugasyon, safraya atılması ve bağırsaktan geri emilmesidir.

2.3 Bilirubin yapısı

Bilirubin, dört pirol halkasından oluşur. Bu pirol halkaları üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmıştır. Ortadaki karbon köprüsü, orta 2 pirol halkasına tek olarak bağlanır.

yanlardaki 2 karbon köprüsü ise diğer iki pirol halkasına çift bağla bağlanır. Bu çift bağlarda 2 farklı konfigürasyon olabilir. Ana molekül olan hemde, bu çift bağlar Z konumunda olduğu için bilirubin de 4Z, 15Z bilirubin IX α adını alır. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır. Bu ortaya çıkan bilirubin, indirekt (non konjuge) bilirubin ismini alır. Membranlardan geçişi kolaylaştıran bu lipofilik özellik intramoleküler hidrojen bağları sayesinde ortaya çıkar. Lipofilik özellik intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlarken postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (7).

2.4 Bilirubin sentezi

Bilirubin, hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir (8). Bilirubin %80'i fetal eritrositlerin hemolizi sonucunda hemoglobinin parçalanmasıyla ortaya çıkan hem (demir protoporfirin IX)'den oluşmaktadır. Bir protoporfirin halkası olan Hem; myoglobin, nitrik oksit sentetaz, peroksidaz, katalaz, mitokondrial ve mikrozomal sitokromlar gibi birçok hemoproteinin yapısında bulunur. Bu sebepten dolayı; elektron transportu, oksidasyon redüksiyon olayları, ilaç metabolizması ve detoksifikasyon için ihtiyaç duyulan bir maddedir. Her hücre, kendi ihtiyacı ölçüsünde hem sentezi yapar. Böylece hemin, sentez ve yıkımı dengede tutulur (9,10).

Özetle bilirubinün büyük çoğunluğu dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, diğer bir kısmı ise diğer hemoproteinlerin yıkımıyla ortaya çıkmaktadır (7). Bir gram hemoglobinin yıkımından 35 mg bilirubin oluşmaktadır (9,10,11).

Globin parçalanarak aminoasit deposuna dahil olurken, hem; bir takım enzimatik tepkimelere uğrar (12,13). Hem, enzimatik reaksiyonlar sonucunda önce biliverdine ardından bilirubine dönüşür (14). Bilirubinün oluşmasında ilk basamak hem'in, hem oksijenaz tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Hem oksijenaz, retikuloendotelial sistemde bulunur. Bu olay sırasında kofaktör olarak oksijen (O₂) ve nikotin adenin

dinükleotid fosfat dehidrogenaza (NADPH) ihtiyaç vardır. Mikrozoal enzim sisteminin indüklediği bir takım oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sonucu alfametan köprüsü açılır. Karbon monoksit (CO) ve demir (Fe) açığa çıkar (7, 15).

Oluşan biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi katalizörlüğünde, kofaktör olarak NADPH kullanılarak biliverdinden bilirubin oluşturulur. Biliverdinin serum veya safrada çok bulunmamasının sebebi; IXa izomerine afinitesi olan biliverdin redüktaz yüksek hem oksijenaz aktivitesi olan dokularda çokça bulunduğu için, biliverdin hemen bilirubine dönüştürülür (9, 15).

2.5 Bilirubin metabolizması

Sarılık, Hipokrat zamanından bu yana tespit edilmiş bir bulgudur. Ancak bilirubin metabolizması ile ilgili bilgilerin edinilmesi ve bilirubinın yenidoğan sarılıkları ile olan ilişkisi, 1916'da Van Den Bergh'in bilirubinın direkt ve indirekt reaksiyon veren iki tipini belirlemesiyle açıklığa kavuşmuştur (16,17).

Fleischner ve Pleininger tarafından 1942 de bilirubinın kimyasal analizi yapılmıştır (18). Bilirubinın ölçüm ve klinik değerlendirmesindeki en son gelişme, indirekt (serbest ve albumine bağlı) ve direkt formlarının ölçülebildiği kodak ektachem sistemi olarak kabul edilmiştir (18,19).

Bilirubinın dolaşımından ve vücuttan uzaklaştırılması için öncelikle karaciğere taşınması ve hepatosit içine alınması gerekmektedir. Bilirubinın uzaklaştırılması için karaciğerde 3 basamaktan geçmesi gerekir. Bu basamaklar sırasıyla hepatosit içerisine bilirubinın alımı, konjugasyonu ve safraya atılımı şeklindedir. Bu basamakların her biri yenidoğanda erişkine göre çok daha yetersizdir (20).

2.6 Yenidoğan Sarılığının Epidemiyolojisi

2.6.1 Genetik, ailesel ve etnik farklılıklar

Yenidoğanlarda fizyolojik sarılık olma derecesi farklı etnik gruplarda değişiklik gösterebilir. Fizyolojik sarılığın şiddet ve süresi dış etkenler, annenin kullandığı ilaçlar ve yapılan medikal tedavi gibi etkenlere bağlıdır.

Doğdukları yerden bağımsız olarak Amerikan yerlileriyle, Asyalı yenidoğanlarda durum çok farklıdır. Diğer ırklarla kıyaslandığında Asya ırkında fizyolojik sarılığın daha uzun ve aynı zamanda daha şiddetli olduğu belirtilmiştir (7,21). Yenidoğan hiperbilirubinemisi ve kernikterus görülme olasılığı Rodos ve Midilli adalarında kan hücreleri yıkımı olmadığı halde fazladır. Bunun sebebi, Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği değildir. Siyahi ırkta G6PD eksikliği daha fazla görülmesine rağmen hiperbilirubinemi beyaz ırka göre daha az rastlanmaktadır (7).

Miadında doğanlarda hiperbilirubinemili bir kardeşin olması hiperbilirubinemi riskini belirgin şekilde artırmaktadır ve sarılıklı kardeş öyküsü olmayanlara göre bu risk 3,1 kat daha fazladır (21).

2.6.2 Sigara içimi: Hiperbilirubinemi sigara kullanan annelerin bebeklerinde daha nadir görüldüğü iddia edilmiştir. Bunun nedeni olarak da sigara kullanan annelerin emzirme oranlarının düşük olması gösterilmiştir (2).

2.6.3 Diyabet: Subkutan insülin tedavisi alan diyabetik annelerin, iri bebeklerinde sarılık insidansı artmıştır. Makrozomik yenidoğanlarda bilirubin oranı yüksektir. Bunun nedeni eritropoetin seviyesinin yüksek olması nedeniyle eritrositer seri üretimi fazlalığıdır (22,23).

2.6.4 Bebeğe ait faktörler

Yenidoğan bebeklerde, albuminin, bilirubine olan ilgisi, yetişkinlere oranla azalmıştır. Bunun nedeni olarak yenidoğanlar daha büyük yaşlara göre daha düşük pH'ya ve daha düşük kan albumin miktarına sahiptir (24,25).

¹ Düşük pH, bilirubinin dokulara hareketini artırarak, albumin bağlanma bölgelerinden ayrılmasını kolaylaştırır. Ayrıca serbest bilirubinin çözünürlüğünü de azaltarak hücrelere girişine olanak sağlar.

Bilirubinin tam olarak aydınlatılmayan olaylarından biriside deri gibi değişik hücresel bölümlere taşınmasıdır.¹ Bebeğin, bilirubinin zararlı etkilerine duyarlılığı ile bağlantılı klinik bir önemi olabilir ve dokularıda veya serumda bilirubin seviyesi yükseldiğinde² özellikle beyne girişini ve depolanmasını bloke etmek amacıyla serbest bilirubin için bir depo vazifesi görebilir. (26).

¹ **2.6.4.1 Doğum ağırlığı ve doğum haftası:** Düşük doğum kilosu ve doğum haftasının küçük olması sarılık ihtimalini artırır. Otuz sekiz haftadan bir miktar küçük olan bebeklerde bile bu risk kaydadeğer orandadır (2,27).

2.6.4.2 Cinsiyet: Yüksek bilirubin düzeyi erkekler cinsiyette kızlara göre daha sık görülür (27,28,29).

¹ **2.6.4.3 Yetersiz Kalori Alımı ve Kilo Kaybı:** Yetersiz beslenme gibi durumlarda muhtemelen enterohepatik döngüde meydana gelen artışı, bilirubin düzeylerinin artmasına neden olur (27).

¹ **2.6.4.4. Beslenme şekli:** Kazein hidrolizat içeren besinlerle beslenen bebeklerde 10-18. günlerdeki bilirubin seviyesi, standart kazeinli ya da whey proteinlerini içeren formüllerle beslenen bebeklere göre daha az bulunmuştur (30).

¹ **2.6.4.5 Anne sütü alımı:** Anne sütü ve hiperbilirubinemi arasındaki bağlantı yıllardır bilinmektedir. İndirekt bilirubinindeki en önemli düzeyler, anne-sütü ile beslenen term yenidoğanların yaklaşık %2'sinin yaşamlarının 7. gününden sonra, 2-3. haftaları süresince 10-30 mg/dL gibi en yüksek düzeylerde görülmektedir (31). Yapılan çalışmalarda¹ anne sütü ile beslenen bebeklerin %12,9'unda¹ serum bilirubininin 12

mg/dl üzerine çıktığı görülürken formül ile beslenen bebeklerde bu oran %4'tür (7,27,32).

2.6.5 Çevresel Faktörler

2.6.5.1 Deniz seviyesinden yükseklik: Deniz seviyesinden 3100 m. yükseklikte dünyaya gelen bebeklerde hematokrit düzeylerinin artışı ile bağlantılı olarak bilirubin seviyelerinin 12 mg/dl'nin üstüne çıkma olasılığı dört kat daha yüksek saptanmıştır. (33).

2.6.5.2 Fenolik deterjanlar: Yenidoğan yoğun bakımlarda dezenfeksiyonda fenolik ajanlarla kullanılması nedeniyle iki hastanede hiperbilirubinemi epidemisi olduğu bildirilmiştir (33).

2.6.5.3 İlaçlar: Yenidoğanlar bebeklere pankuronyum verilmesinin sarılık riskini arttırdığı bilinmektedir (33). 3.kuşak sefalosporinler gibi ilaçlarla bazı iyodlu kontrast maddeler albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştığından hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda kullanılması sakıncalıdır (33).

2.6.5.4 Serbest radikal oluşumu: Serbest radikal oluşumunun arttığı hastalıklarda TSB düzeylerindeki artış kontrol hasta grubuna göre daha fazladır (34).

2.7 Yenidoğan Sarılığı Etiyolojisi

2.7.1 Fizyolojik Sarılık

Fizyolojik sarılık gelişmesinde, daha çok yenidoğan karaciğerinin bilirubini tutma, transport etme ve konjugasyonundaki olgunlaşma eksikliği ve bağırsak duvarında bulunan enterik mukozal β -glukronidaz enziminin yüksek konsantrasyonlarda bulunması sorumlu tutulur. Bu durum yaşamın ilk haftasında serum indirekt bilirubin düzeylerinde artışa yol açar (7,15,24,35).

Fizyolojik sarılık ilk ²²günden sonra ortaya çıkar. Miadlarda 72-120. saatlerde, erken doğanlarda 5. Günden ²⁷sonra ortaya çıkar. En yüksek seviyesi miadlarda 12,9 mg/dl'yi erken doğanlarda 10 mg/dl'yi aşmaz. Miadlarda 48-72 saat içinde hızla azalır ve 1-2 hafta içerisinde yetişkinlerdeki seviyesine düşer. Erken doğan bebeklerde normal sınırlara gelmesi daha uzun zaman alır ve erişkin düzeye inmesi haftalarca sürebilir. Fizyolojik sarılığın devam süresi termlerde 7-14 gün, pretermelerde 2-3 haftadır (11,36).

Fizyolojik sarılığın iki dönemi vardır. Birinci dönem ilk 72 saatte ¹³maksimum değerine çıkan ve beşinci güne kadar bilirubin düştüğü dönemdir. Evre 2 bilirubin iki hafta kadar 2 mg/dl civarında sabit kaldığı dönemdir. ¹Evre bir; UDPGT aktivitesinin azlığı, evre iki; ligandin eksikliği söz konusudur. Bunlara ek olarak **yenidoğanda bilirubin sentezi artmıştır. Enterohepatik** döngüdeki artma, mekonyumun ihtiva ettiği bilirubin düzeyinin artması ve bağırsak florasının olmaması da sarılığa neden olur.

Fizyolojik sarılık düşünülen bebeklerde de hiperbilirubinemi yakın takip edilmeli ve gerektiği takdirde bebekler yatırılarak tedavi edilmelidir. Çünkü neonatal hiperbilirubinemi güncel kernikterus raporlarında halen yenidoğanlar için toplumsal bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Bhuttani ve ark.'nın yaptığı çalışmalar sonucunda yenidoğanların sarılık izleminin yapılabilmesi için evrensel bir izlem kriteri ortaya konulmuş ve izlem için bilirubin nomogramı oluşturulmuştur (37).

Bu verilere göre ¹değişik topluluklarda total serum bilirubin serum üst sınırı 17-18 mg/dl olarak kabul edilebilir. 5.günden sonraki 15-16 mg/dl'lik bilirubin değerleri detaylı araştırma gerektirmez bu hastalarda izlem yeterli olabilir (37).

Amerikan Pediatri Akademisi, ¹tedavide gerekli müdahaleyi yapmak için kar-zarar oranına bakılması gerektiğini ve **tedavinin zarardan çok fayda getireceğinin düşünüldüğü bilirubin düzeylerinde** yapılmasını önermektedir. **Bu değerlendirmeyi yaparken bebeğin doğum haftası ve genel iyilik halini kriter olarak belirlemiştir.** (38).

Preterm yenidoğan da fizyolojik sarılığın şiddetini arttıran durumlar; ikizler arası transfüzyon, kordonun geç klempe edilmesi, mekonyum pasajında gecikme, materno-fetal

1 transfüzyon, damar dışına kanama (sefal hematoma, iç organlara kanama), dehidratasyon, yutulmuş kan, düşük kalorili beslenme, anne sütü ile beslenmedir. A.B.D.'de son yıllarda yenidoğan hiperbilirubinemi sıklığı artmıştır. Bu artışın sebebi net olarak bilinmemekle birlikte, anne ve bebeklerin hospitalizasyon süresinin kısa olması, evde besleme sıklığının az olması sebepleri arasında gösterilmiştir (11). İkinci en yüksek sarılık sıklığı artış sebebi olarak ise anne sütü ile beslenme gösterilmiştir. Amerikan pediatri akademisi, hospitalizasyon süresi 48 saatten az olan bebeklerde yakın izlem önermektedir.

1 2.7.2 Yenidoğanda bilirubin düzeyini arttıran risk faktörleri:

A- Bilirubin yükünde artış

- 1. Eritrosit** volümünün artmış oluşu
- 2. Eritrosit** ömrünün kısa olması
- 3. Erken** hiperbilirubinemi
- 4. Enterohepatik** dolaşımın artışı

B- Bilirubinün karaciğere alınmasında defekt

- 1. Ligandi (Y proteini)** azlığı
- 2. Y ve Z** proteinlerinin diğer anyonlarla bağlanması.
- 3. Karaciğere** alım defekti

C- Bilirubinün yetersiz konjugasyonu

- 1. UDP** glukuronil transferaz aktivitelerinde azalma.
- 2. UDP** glukoz dehidrogenaz aktivitesinde azalma.

D- Bilirubin atılmaması

E- Karaciğer dolaşımı

1. Umbilikal kordonunun kesilmesiyle karaciğere gelen oksijen miktarında azalma
2. Portal akımın ductus venosus açıklığından karaciğere uğramadan geçmesi

2.7.3 Anne Sütü Sarılığı

²⁰ İlk kez 1960'lı yıllarda tanımlanan anne sütü sarılığı çocuk hekimlerinin sık karşılaştığı bir sorundur (39).

Başlangıçta, tüm anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda sadece% 1 oranında meydana gelen oldukça nadir görülen bir klinik durum olduğu düşünülürdü. Daha sonra İngiltere ve Amerika'da yapılan klinik çalışmalarda anne sütü ile beslenen yenidoğanların üçte birinde indirekt hiperbilirubinemi geliştiğini göstermiştir (40).

Hiperbilirubinemi şiddetini değiştiren en önemli neden beslenme şeklidir.

³⁰ Anne sütü sarılığı ikiye ayrılır; erken ve geç başlangıçlı olmak üzere. ¹ Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı normal bir varyasyondur. Hayatın beşinci gününden sonra başlar ve üçüncü aya kadar uzayabilir (20,41,42).

² 2.7.4 Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı

Erken başlangıçlı anne sütü sarılığında, emzirme yöntemindeki hatalar sütün özelliğine göre daha önemli bir etmendir. İlk çocuklarda, anne sütü ilk 1-2 gün az olabilir. Annenin tecrübesizliği ve bebeğin emme yetersizliği ilk günlerde sütün verimliliğini azaltır. Bu dönemde çocuk kalorisiz kalacak endişesiyle mama verilmesi ve aynı zamanda annenin bebeği emzirmemesi süt miktarının iyice azalmasına sebep olur. ¹ Bebek, yalnızca mama ile beslenen bir bebeğe oranla daha az beslenerek dehidratasyona girer ve gaita çıkışı da gecikir. Netice itibariyle ;bağırsaklardan artmış geri emilim ve kalorik alımın azalması ¹ mekanizmaları ile hiperbilirubinemi ortaya çıkar (43). Hastanelerin düzgün emzirme politikaları oluşturarak, kolostrum ve sütün yeterli miktarda ve sıklıkta olmasını sağlayacak şekilde erken emzirmeye teşvik etmesi. Su, meyve suyu gibi sıvılarla

desteklenmeden emzirmenin öğretilmesi ve devamlılığının sağlanması erken başlangıçlı anne sütü sarılığının önüne geçebilir (22,44, 45,46,47).

2.7.5 Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı

Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı 1963 yılında ilk tanımlanmış olup anne sütü alan bebeklerin %1'inde olduğu düşünülmüştür (39). Fakat daha sonra yapılan çalışmalar bu sıklığın %34 olduğunu saptamıştır (48,49).

Geç anne sütü sarılığı, 72.saatten sonra görülür ve 2-3. haftalarda maksimum serum bilirubin seviyesine erişir.Ardından giderek düşer ve birkaç ayda normal değerine döner. Yenidoğanlarda herhangi bir klinik bulguya rastlanmaz. Kilo artışı ve intestinal pasaj doğaldır. Tanısı ancak diğer sebeplerin dışlanmasıyla konur. Günümüzde emziren annelerin bebeklerinin ortalama %30'unun klinik olarak, %60'ının biyokimyasal olarak 14 günlük olduklarında hala ikterik olacakları öngörülmektedir (50,51).

Anne sütü sarılığının görülme sıklığının artmış olması bu durumu fizyolojik bir olay olarak düşünmeye doğru itmiştir. Bunun nedeni yenidoğanın fizyolojik hiperbilirubinemisinin ve bu durumun anne sütü sarılığı olarak devam etmesinin, hassas olan yenidoğan dönemi boyunca serbest oksijen radikallerinin hasarının önlenmesinde giderek önem kazanmaktadır (19,40).

Fakat anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda görülen bu uzamış sarılığın asıl nedeni henüz bilinmemektedir.

Çalışmalar asıl neden olarak anne sütünde bulunabilen bir progesteron ürünü olan pregnan-3 α , 20 β diolü sorumlu tutmuştur.Fakat çalışmalarla ispat edilememiştir.Bir başka teori de anne sütündeki serbest yağ asitlerinin bebeğin karaciğerindeki glukronil transferazı inhibe etmesidir.Fakat bu teoriler de daha sonraki çalışmalarda ispat edilememiştir (11,42,47,51).

Başka bir olasılık da anne sütünün, bilirubinin intestinal sistemden emilimini arttırdığıdır (7,22,52). Netice itibari ile bu olasılık da ispat edilememiştir.

¹ Bağırsak florasının, anne sütü alanlarda ve formüla ile beslenenlerde farklı gelişmesi ve böylece bilirubinün ürobilinojene dönüşmesindeki farklılıklar da enterohepatik dolaşımı etkileyerek anne sütü sarılığı gelişmesine katkıda bulunabilir (7).

Anne sütündeki intestinal abzorbsiyonu arttıran faktörün ne olduğu halen belirsizdir. Anne sütündeki yüksek beta glukuronidaz aktivitesi ise artık kabul görmemektedir (22,39).

Sonuç olarak anne sütü sarılığının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İntestinal geri emilim, en önemli mekanizma gibi görünmekle birlikte, neden tüm anne sütü ile beslenen bebeklerde sarılık ortaya çıkmadığı net olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda anne sütü sarılığı ile Gilbert sendromuna yol açan gen polimorfizmi arasında kurulan ilişki, genetik faktörlerinde işe karıştığını göstermektedir (53).

2.7.6 Prematürite

Erken doğum, fizyolojik hiperbilirubinemi maruziyetini ve şiddetini artırabilir. Prematür bebeklerdeki fizyolojik sarılığın esas nedeni karaciğerde UDP-GT ekspresyonundaki gecikme olmasına rağmen, bilirubin metabolizması ve transportu bu fizyolojik sarılığın abartılı olmasına katkıda bulunur. Pretermatürelde fizyolojik hiperbilirubineminin şiddetli seyretmesine şu anormal durumlarda sebep olabilir: Hipoksi, internal kanama, hemoliz, ilaçlar ve diğer hastalıklar gibi... (20,41,54,55).

2.7.7 Kernikterus

Bilirubin molekülünün bütün polar grupları içinde bulunduran üçboyutlu yapısından dolayı hidrofobik ve lipofilik bir özelliğe sahiptir. Bu özellik membranlardan difüzyonu kolaylaştırırken, intrauterin dönemde plasenta yoluyla temizlenmeyi sağlar. Postnatal dönemde ise bilirubinün kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve kernikterus kllığında olduğu gibi zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur (7).

Kernikterus, bilirubin toksisitesinin beyinde oluşturduğu patolojik bulguları tanımlayan bir terimdir. Ağır eritroblastozis fetalisten ölen sarılıklı bebeklerin otopsilerinde beyinde bilirubinle boyanmış alanlar olduğu ve bunların belirli bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Kernikterus (Almanca “kern”, çekirdek + “ikteros”, sarılık) ve bilirubin ensefalopatisi terimleri genellikle eş anlamlı olarak kullanılır. Oysa nöral hasarın mikroskopik bulgusu olmadan da beyin yapılarının sarıya boyanabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle bilirubin ensefalopatisi terimi gerçekte kernikterus ile birlikte çoğu kez gelişen akut ve kronik klinik tabloyu, kernikterus ise bilirubin boyamasının nöropatolojik bulgularını ve karakteristik nöronal hasar dağılımını yansıtır. Patolojik olarak kernikterus, beyin hasarının geriye dönüşümsüz bir şekli olarak bilinir. Oysa klinik gözlemler bilirubin toksisitesinin geçici veya geriye dönüşümlü de olabileceğini göstermektedir (11).

Kernikterus veya bilirubin ensefalopatisi, bazal ganglionlar veya beyin çekirdeklerinde indirekt bilirubin depolanması sonucu ortaya çıkan nörolojik bir sendromdur.

Kernikterus patogenezi, multifaktöriyeldir ve kan beyin bariyerini geçerek nöronal hasar oluşturacak albumine bağlanmış ve bağlanmamış indirekt bilirubin düzeyleri arasındaki etkileşimi içerir (14). Bilirubin toksik etkisi açısından güvenli bir bilirubin düzeyi prematüre veya term bebeklerde tanımlanamamaktadır (56).

Doğum tartısının 2500 gramın altında olması, 34 haftadan daha düşük gestasyonel yaşa sahip prematüre doğum, annenin eğitim düzeyinin düşük olması, düşük sosyoekonomik düzey, ciddi anemi, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği ve diğer hemoliz yapan durumlar, metabolik asidoz, perinatal ve neonatal komplikasyonlar, bilirubin düzeyi ve maruz kalma süresi, bilirubin albumine bağlanmasını azaltan sebepler, genetik yatkınlık gibi nedenler kernikterus gelişimine neden olur (6,57,58).

Klasik kernikterusu en iyi açıklayan klinik tetrad: 1) anormal motor kontrol, anormal kas tonusu, anormal hareketler 2) işitme kaybı ile birlikte olan ya da olmayan işitsel işleme bozukluğu 3) özellikle yukarı vertikal bakış bozukluğu ile karakterize okülomotor bozukluk 4) süt dişlerinin mine displazisidir (59).

Kernikterus seyrek görülmesine karşın %10 mortalite ve %70 uzun dönem morbidite ile sonuçlanan bir durumdur (6)

¹² Bilirubin ensefalopatisinin (kernikterus) gelişmesi tüm çocuk hekimlerini korkutmaktadır. Türkiye’de Erkin ve ark.’nın (60) serebral palsili 625 hastada risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaptığı çalışmada kernikterus oranı %17,1 olarak saptanmıştır. ¹² Dünyada kernikterus bildirilen ülkeler arasında ilk sırada Amerika Birleşik Devletleri (%27), ikinci sırada Singapur (%19) ve üçüncü sırada Türkiye’nin (%16) bulunması ülkemizde yenidoğan sarılığı üzerinde daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

2.7.7.1 Kernikterus kliniği

² Akut bilirubin ensefalopatisinin erken fazında ağır sarılığı olan bebekler letarjik ve hipotoniktir ve emmeleri bozulur. Orta faz stupor, özellikle ekstansör kas gruplarını ilgilendiren hipertoni ve iritabilite ile karakterizedir. Bebeğin ateşi olabilir. Bunu uyuklama ve hipotoni takip edebilir. Hipertoni, retrokollis ve opistotonus şeklinde ortaya çıkabilir. Bu spastisite değildir, çünkü tonus artışı kortikospinal değil ekstrapiramidal kökenlidir (61). Bu evrede yapılan acil kan değişimi bazı vakalarda merkezi sinir sistemi değişikliklerini geri döndürebilir. Büyük bir olasılıkla merkezi sinir sistemi hasarının geri dönüşümsüz olduğu faz, belirgin retrokollis, opistotonus, tiz sesle ağlama, beslenememe, apne, ateş, derin stupor-koma, bazen konvulziyon ve koma ile karakterizedir (62). Ciddi belirtilerin ortaya çıktığı term bebeklerin çoğu kaybedilir, yaşayanların bir kısmında ise 2-3 ay içinde kısmi bir iyileşme görülür. Fakat yaşamın ilk yılında kas rijiditesi derin tendon reflekslerinde artma, opistotonus, anormal hareketler ve konvulziyonlar tekrarlama eğilimindedir. İkinci yılda opistotonus gerilerken, düzensiz ve amaçsız hareketler, kas rijiditesi ve bazı bebeklerde hipotoni yavaş yavaş artar. Üçüncü yılda bilateral koreatetoz, ekstrapiramidal bulgular, konvulziyon, mental gerilik, dizartrik konuşma, yüksek frekanslı şaşılık, ² işitme kaybı, yukarıya bakış anomalisi ve diş enamel displazisinin eşlik edebildiği nörolojik sendrom tablosu oturur. Bazı bebeklerde piramidal bulgular, hipotoni ve ataksi de görülebilir (63).

2.8 Yenidoğan Sarılığında ¹ Tanı

Sarılık yenidoğanda sık görülmesine rağmen hangi bebeklerin sekel açısından riskli olduğuna ve hangilerinin tedavi edilmesi gerektiğine karar vermek büyük önem taşımaktadır. Sarılıklı bir yenidoğanda öykü büyük önem taşır. Antenatal ve perinatal bakım ile doğum anamnezi, beslenme şekli ve miktarı mutlaka incelenmelidir. Ailede sarılık öyküsünün varlığı ve annenin gebeliğinde geçirdiği hastalıklar özellikle sorulmalıdır.

Muayenede sarılık düzeyi inspeksiyonla ve parmakla bastırılınca ortaya çıkan renge bakılarak tahmin edilmeye çalışılır. Transkutanoz bilirubinometreler de aynı amaçla kullanılabilir. Ancak fototerapi veya kan değişimi kararı vermek için, serumda bilirubin düzeyine bakılmalıdır.

Bilirubin üretimiyle CO üretimi arasında bire bir ilişki bulunduğu için, total bilirubin üretiminin incelenmesine, COHb, akciğerden CO atılımı ve end-tidal CO düzeyi ile bakılabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada bilirubin üretimi indeksli olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz olup olmadığı ve ciddi hiperbilirubinemi gelişip gelişmeyeceğini tahminde yüksek prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (64).

Bunun dışında tanıda, serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyi, anne ve bebek kan grubu, hemoglobin, direkt coombs testi, retikülosit tayini ve periferik yayma incelenmesi yapılmalıdır. Bu tetkiklerle tanıya konulamaan, atipik klinik gidişli veya uzamış sarılıklarda ileri laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır (65).

2.9 Yenidoğan Sarılığında Tedavi

Yenidoğan döneminde sarılık sık rastlanılan bir bulgu olup, erken tanı ve tedavi ile istenmeyen sonuçların önüne geçilebilir. Tedavisi geciken olgularda kernikterus gibi mortalite ve uzun dönem sekel oranı yüksek olan durumlarla karşılaşılabilir (2).

¹ Son yıllarda bilirubin antioksidan özelliğinin saptanması, bu özelliğın antioksidan sistemleri yeterince gelişmemiş yenidoğanlardaki öneminin anlaşılması ve bilirubin, virulan pnömokoklar üzerine toksik etkisinin gösterilmesiyle yenidoğan sarılıklarında uygulanan tedavi rejimleri tekrar gözden geçirilmeye başlanmıştır (3).

¹ Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan üç yöntem vardır:

- Fototerapi
- Kan değişimi
- Farmakolojik ajanlar

2.9.1 Fototerapi

İlk kez 1956 yılında İngiltere Essex'de Rochford Hastanesi'nde Hemşire Jean Ward, güneşli havalarda pencere kenarına bırakılan sarılıklı yenidoğanların güneş ışığına maruz kalan açık kısımlarında sarılığın azaldığını fark etmiştir. Daha sonra aynı hastanenin doktorları, sarılıklı yenidoğanlardan alınan ve kazara güneşe maruz bırakılan serum örneklerinde bilirubin değerlerinin hızla azaldığını görmüşlerdir. Bu iki gözlemden hareketle hiperbilirubinemi de fototerapi ilk kez 1958 yılında aynı hastanede çalışam doktorlar Cremer ve Perryman tarafından tanımlanmıştır (66,67).

Fototerapi ile kan değişim oranlarının, dolayısıyla morbiditenin belirgin azalması, kolay ulaşılabilir olması ve komplikasyonlarının az olması nedeni ile fototerapi bütün dünyada yenidoğan hiperbilirubinemisinin tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (4,5).

2.9.1.1 Fototerapinin Etki Mekanizmaları

Bir bebeğe fototerapi uygulanması aslında bir ilaç molekülü verilir gibi enerji yüklü parçacıkların infüzyonunun yapılmasıdır. Yani bir tür deri yolu ile uygulanan bir ilaç olduğu kabul edilebilir. Bu fotonlar, ilaç moleküllerinin reseptörlerine bağlanması gibi, deride ve derialtı yağ dokusundaki bilirubin molekülleri tarafından emilir. Daha sonra bilirubinden fotokimyasal reaksiyonlar sonucu suda eriyen ve nörotoksik olmayan daha az lipofilik ve polar olan atılabilir izomerler ve karaciğerde konjugasyona uğramadan atılabilen yıkım ürünleri oluşur. Bazı foto-ürünler idrarla da atılır (68). Fototerapi ile bilirubin etkileşimi muhtemelen deri hücrelerinde değil, en etkin olarak yüzeysel kapillerlerde ve interstisyel aralıkta gerçekleşir (69).

Fototerapi sırasında fotonlar bilirubin IXa molekülleri (indirek bilirubin) tarafından emildiğinde bilirubin molekülünde üç önemli değişiklik oluşur: konfigürasyonel izomerizasyon, yapısal izomerizasyon ve fotooksidasyon. İzomerler aynı moleküler yapıda ancak farklı fizikokimyasal özellikleri olan maddelerdir. Fototerapi sırasında ilk meydana gelen reaksiyon bilirubinin kimyasal yapısı değişmeden şeklinin değişmesine neden olan, geometrik şekilli konfigürasyonel izomerizasyondur. Bu yapı çift bağlı bileşiklerde meydana gelir. Bilirubin molekülünde biri C4 karbon atomunda, diğeri C15 atomunda olmak üzere iki adet çift bağ bulunur. Bu izomerler Z ve E harfleri ile gösterilir ve fototerapi ile dört adet konfigürasyonel fotoizomer oluşabilir. Bilirubinin doğal formu olan indirek bilirubin (bilirubin IX) 4Z, 15Z yapısındadır. Bu bilirubin fototerapi altında hızlı bir şekilde başlıca 4Z, 15E (fotobilirubin) izomerine dönüşür. 4Z,15E izomeri geri dönüşümlü olup, karanlıkta çok hızlı bir şekilde tekrar stabil konumdaki indirek bilirubine şekline dönüşür. Fotobilirubin barsakta (ışıktan uzakta) tekrar doğal bilirubine dönüşebilir. Bu izomer total bilirubinin %20'sini oluşturduğu halde hızlı geri döndüğü için bilirubinin ışığa bağlı temizlenmesine katkısı azdır.

4E, 15Z yapısındaki lumirubin, bilirubinin yapısal izomeridir Yapısal izomerizasyon bilirubinin geri dönüşsüz bir şekilde intramoleküler dönme ile lumirubine dönüşmesidir. Lumirubin oldukça polardır ve safradan çok idrarla atılır. Total bilirubinin %2-6'sı lumirubine dönüşür ve stabil bir yapıdadır. Bilirubinin fototerapi ile az bir kısmı lumirubine dönüştüğü halde, serumdan bilübünün temizlenmesinin asıl nedeni, stabil

yapıdaki lumirubin oluşumudur. Her iki izomer yapıdaki bilirubinler indirek bilirubin aksine konjugasyona ihtiyaç duymadan başlıca karaciğer yolu ile atılır.

Fototerapi ile uygulanan enerji ne kadar fazla ise (yüksek yoğunluklu fototerapi) lumirubin yapımı da o kadar fazla olmaktadır. Ayrıca doğal bilirubinün küçük bir kısmı da fotooksidasyon yoluyla, suda çözünen, idrarla atılabilen, foto-ürünlere dönüşebilir. Monopirol ve diprol denen, renksiz olan bu ürünler idrarla atılır. Bu dönüşüm muhtemelen yavaş gerçekleşmekte ve bilirubinün temizlenmesine çok küçük bir katkı sağlamaktadır (4,67,70,71)

2.9.1.2 Fototerapi Dozu

Serum bilirubin düzeyinin azalma hızı ile fototerapi dozu arasında güçlü bir ilişki vardır. Fototerapi dozunu belirleyen faktörler şunlardır.

- Işığın spektrumu (dalga boyu aralığı ve pik dalga boyu)
- Işığın yoğunluğu (irradiyans-cm² başına düşen ışık enerjisi miktarı)
- Bebeğin ışık kaynağından uzaklığı
- Işığa maruz kalan yüzey alanı (67,71).

2.9.1.3 Spektrum

Bilirubin dönüşümünde en etkili ışıklar dar bir aralıkta ışık yayan mavi, yeşil ve turkuaz (mavi-yeşil spektrum) ışıklardır (400–520 nanometre [nm], pik 460 ± 10). Bu dalga boylarında ışık deriye iyi geçer ve bilirubin tarafından en üst düzeyde emilir (67,72).

2.9.1.4 İrradyans

İşığa maruz kalan deri yüzeyinin cm^2 si başına düşen ışık miktarına irradyans denir. İrradyans ışık yoğunluğu anlamında da kullanılmaktadır. İrradyans fototerapinin etkinliğini belirler. İrradyans arttıkça serum bilirübinindeki azalma hızı da artar (72,73,74).

Belli bir dalga boyunda ışığa maruz kalan vücut yüzeyinin santimetre karesine düşen enerji miktarı, yani her nanometrenin her santimetre kareye mikrowat olarak etkisi spektral irradyans olarak isimlendirilir ve $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak ifade edilir. Standart fototerapi ünitesi için $8-18 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ enerjiye ihtiyaç duyar. Yoğun fototerapi için spektral irradyansın $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olması gerekmektedir. Spektral irradyans ne kadar yoğunsa bilirübin o kadar hızlı düşer. Fakat bu düşüş $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'den sonra sabit kalır. Işık enerjisini ölçmek için her dalga boyu için farklı radyometreler kullanılır. Enerjileri azalan lambalar mutlaka değiştirilmelidir (71,75,76,77).

Yenidoğan pratiğinde sıkça kullanılan tekli, ikili, üçlü fototerapi ifadeleri, fototerapi için kaç tane cihaz kullanıldığını belirtmek içindir, yoksa belli bir hedef doz veya irradyans düzeyine göstermemektedir. Hedef irradyans düzeyi ve bunu sağlayacak fototerapi dozu açısından tekli veya çoklu fototerapinin standart bir tanımı bulunmamaktadır. Üçlü fototerapi ile ışığa maruz kalan yüzey alanı daha fazla olduğundan, doğal olarak fototerapi etkinliği de tekli fototerapiye göre fazla olur.

Prematüre bebeklerde fototerapi cihazların kombine kullanmanın daha faydalı olduğu bulunmuştur. Kombine fototerapi ile bu hastalarda daha hızlı bilirübin düşüşü sağlandığı, tedavi süresinin kısaldığı ve kan değişimi oranının azaldığı tespit edilmiştir (78)..

İrradyansı arttırmak için küvezin çevresi alüminyum folye veya beyaz bir örtü ile örtülebilir (79).

2.9.1.5 Bebeğin Işık Kaynağından Uzaklığı

Bebek ışık kaynağından ne kadar uzak olursa spektral irradyans da o kadar azalır. Bu nedenle ışığı bebeğe yakın tutmak gerekir. Ancak halojen lamba kullanılıyor ise yanık açısından dikkatli olunmalıdır (71).

2.9.1.6 Fototerapide Kullanılan Işık Kaynakları

Fototerapi için farklı ışık kaynakları kullanılmaktadır. Her tür ışık kaynağının avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Kullanılan ışık kaynağına göre irradyans farklı olduğundan etkinlikleri de değişkenlik göstermektedir.

Son zamanlarda kullanıma giren galyum nitrit LED (Light Emitting Diodes) fototerapiler mavi ve mavi-yeşil spektrumunda yüksek irradyansa sahiptirler ve aşırı ısı üretimine yol açmazlar. Bu araçların ömrü uzun ve maliyeti etkindir (80).

Halojen lambaların irradyansı yeterli olmakla birlikte sadece merkezde en yüksek irradyansa ulaşırlar. Bu araçların ışığı kullanıcıları rahatsız etmez, ancak önemli derecede ısı üretimine neden olurlar. Üretici firmanın en az mesafe konusundaki önerilerine uyulmalıdır. Aksi takdirde yanıklar oluşturabilirler (62)

Floresan tüp fototerapi cihazları birkaç tane floresan lambadan oluşur. Bu fototerapi ünitelerinde gün ışığı, mavi, süper (özel) mavi veya kombine şekilde bulunur. Süper mavi ışıklara en etkili olandır. 425–475 nm arasında benzer dalga boylarında olmalarına rağmen, bu üç ışık tipi arasında irradyansları açısından belirgin farklılıklar olabilir. Bu araçlar mümkün olduğunca bebeğe yakın tutulmalıdır. Beşikteki term bebeğe 10 cm mesafeden uygulandığında hem normal vücut ısısı korunmakta, hem de $50 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ gibi

yüksek irradyans değerlerine ulaşılabilir (71). Fototerapide esas etkiyi floresan tüplerden yayılan mavi ışık oluşturmakta, mavi ışık bebeğe bakım verenleri rahatsız ettiği için mavi lambaların yanında beyaz lambalar da konulmaktadır.

Fiberoptik fototerapi aralarında tungsten-halojen lambalardan çıkan ışıklar fiberoptik kablolar içeren plastik bir kısım içine gönderilir. Plastik kısım ısınmadığından direk olarak bebeğin altına konabilir veya bebek bunlarla sarılabilir. Bunların spektral gücü düşük olduğundan genellikle üstten de fototerapi verilmelidir (67,69,77).

2.9.1.7 Fototerapi Alan Bebeklerin Bakımı

Fototerapi sadece bir lambayı açmak demek değildir. Fototerapi etkinliği uygun bakım ile sağlanır. Uygun bakım ile potansiyel yan etkiler ve komplikasyonlar da azalır. Işık kaynakları mümkün olduğunca bebeğe yaklaştırılmalıdır (halojen olanlar hariç). Belirli aralıklarla spektral irradyans ölçümü yapılmalıdır. Retinal hasardan korumak için siyah göz bandı kullanılmalıdır. Bantlar gözyaşı akışına izin vermek, ödem ve enfeksiyonu önlemek, görme uyarısını sağlamak, aile ile göz teması sağlamak için aralıklı olarak çıkarılmalıdır. Bu bantların aşağı kayarak burun kanatlarına bası yapması ile apne oluşması, göz irritasyonu, korneal sıyırılma, nazal tıkanma ve konjunktivit yapma riski vardır. Genital hasar riskine karşı testisler örtülmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi, bilirubin seviyesi kan değişimi düzeylerine yaklaşmış bebeklerde bezin çıkarılmasını önermektedir.

Bebeğin vücut sıcaklığı yakından izlenmeli, hipotermi ve hipertermiden korunmalı, küvöz ısısı hava kontrolüne ayarlanmalıdır. Lumirubin gibi foto ürünlerinin idrar ve barsaktan atılabilmesi için enteral beslenme ve hidrasyon yeterli olmalıdır. Bebek indirek bilirübinden dolayı çıkarılan siyah ve sulu gaitanın oluşturacağı perianal irritasyondan korunmalıdır. Prematüre bebekler, hemolizi olanlar ve hayatın 72 saatinden önce tedavi alan bebeklerde yakın bilirubin takibi yapılmalıdır. Kan değişimi adayları olanlarına spektral irradyansı $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ olan yoğun fototerapi verilmelidir (81,67,77,82).

2.9.1.8 Fototerapinin Biyolojik Etkileri ve Komplikasyonları

50 yıla yakın zamandır hiperbilirübineminin tedavisinde milyonlarca bebekte kullanılan fototerapi nispeten güvenli ve basit bir tedavi yöntemi olmakla birlikte az da olsa bazı yan etkileri olabilir. Ciddi komplikasyonlar nadiren de olsa gelişebilir (4,67)

2.9.1.9 Fototerapinin Başlıca Yan Etkileri

Deri yanıkları, eritem, bandaja bağlı göz ve burun hasarı, , bronz bebek sendromu, fototerapi diarezi, hipertermi, hemoliz, trombositopeni, bazı organlarda kan akımı değişimleri, oksidatif zedelenme, dehidratasyon, ilk iki haftada büyümenin yavaşlaması ve duktus arteriyozusun patent hale gelmesi, bronz bebek sendromu ve genotoksisitedir (75,69,83).

İn vitro olarak mavi ışığın oluşturduğu oksidatif incinme eritrosit membran ATP'az aktivitesi ve potasyumun kaybına, lipit peroksidasyonu ile eritrosit membran lizisine neden olur. Ratlarda fototerapi sonrası eritrosit ozmotik frajilitesinin arttığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda görülen fototerapiye bağlı eritrosit hasarının nedeni oksidatif hasarlanma sonucu oluşan lipit peroksidasyonudur (4,76,80,83).

İn vitro mavi ışığa maruz kalan trombositlerin fonksiyon ve yapılarında bozulma olduğu gösterilmiştir (84).

Fototerapi sonucu artan nitrik oksit düz kasları relakse eder. Barsağa atılan indirek bilirübin ve nitrik oksit nedeniyle barsak salgıları artar. Buna bağlı olarak sulu dışkılama, ishal ve siyah-yeşil gayta çıkışı görülebilir. Oksijen kullanımında artma, solunumda hızlanma, batında distansiyon gelişebilir (4,75). Batın distansiyonunun fazla ağlama nedeniyle hava yutulması, göz bandına bağlı oryantasyon kaybı ve bandın lokal irritasyonu veya bandın vagal uyarı yoluyla gastrointestinal otonomik fonksiyonlara direkt etkisi ile oluşabileceği belirtilmiştir (73). Fototerapi alan çok düşük doğum ağırlıklı bir bebekte ileus tanımlanmıştır (85).

Fototerapi ile patent duktus arteriyozus arasında bir ilişki gösterilememiştir (57). Fototerapi 2000 gramın altındaki bebeklerde kalori ve sıvı ihtiyacında atma, beslenme düzeninde bozulma, prematürelde dehidratasyon ve anne-baba anksiyetesine neden olur.

Uzun süren izlemlerde fototerapiye bağlı büyüme ve gelişmede gecikme, nörolojik hasar ve davranış problemleri gözlenmemiştir (75,82,86,87).

Direkt bilirubin artışına bağlı purpura ve büllöz döküntüler oluşabilir. Bilirubin ışık duyarlaştırmacı olduğu için konjenital eritropoetik porfiride fotosensitivite ve şiddetli bül oluşumuna neden olabilir (80).

Konvansiyonel fototerapinin fiberoptik fototerapiye göre daha fazla beyin kan akımını attırdığı rapor edilmiştir (88).

Fototerapiye bağlı ilk haftalardaki büyüme duraklaması ve ağırlık artışı daha sonra normale döner. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipokalsemi gelişebilir (67,75).

Lüteinizan hormon, folikül sitümüle edici hormon ve riboflavin düzeyinin azaldığı, büyüme hormonunun normal gecelik yükselmesinde blokaj olduğu, fototerapi kesildikten sonra bunun normale döndüğü gösterimiş, ancak nedeni tam anlaşılammıştır (89).

Fototerapi ışınları skrotum cildi ve belki de overlere penetre olduklarından gonadal hasar yapma riski nedeniyle fototerapi sırasında gonadların örtülmesi önerilmektedir (75,81)

Yüksek enerjili ışık, büyüyen bir bebekte potansiyel olarak tehlikeli olabilir. Fototerapiye bağlı potansiyel toksik etkiler indirek bilirubinun fotodinamik reaksiyonları fotooksidasyonla duyarlandırması sonucu hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri gibi serbest radikaller ve bunların metabolitlerinin oluşmasına bağlı olarak gelişebilir. Bu metabolitlerin oluşturduğu oksidatif stres lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu olay doymamış yağlardaki çift bağlarda gerçekleşir. Işık reaksiyonları, UV ışıklarını absorbe eden polipeptit zincirlerdeki aromatik amino asitlerde serbest radikal oluşumuna da yol açar. Sonunda hücre zarları ve nükleik asitler gibi önemli organik bileşikler zarar görür (4,61,62).

Fototerapi sonrası oluşan lumirubin, monopirolller ve dipirolller gibi fotodekompozisyon ürünleri nörotoksik değildir (75).

2.9.1.10 Fototerapi ve Genotoksisite

Güneş ışığının faydalı etkileri eski çağlardan beri bilinmektedir. Pigmentsiz deri bölgelerinin bitki tohumları sürüldükten sonra güneş ışığına maruz bırakılması şeklindeki tedaviler milattan önce 1500'lü yıllara dayanmaktadır. Benzer tedavi şekilleri milattan sonra 200'lü yıllarda Budistlerde ve 10. asırda Çin belgelerinde görülmektedir. Psöriyazis lezyonlarının güneş ışığı ile düzelmesi bir asırdır bilinmektedir. Buna karşın güneş ışığının zararlı biyolojik etkileri de mevcuttur. Güneş ışığına maruz kalma ile deri kanseri oluşumu arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Güneş ışığına uzun süre maruz kalmanın DNA lezyonlarına yol açtığı ve deri kanserini başlattığı artık inkâr edilemez bir gerçektir. Buna göre ışık tek başına veya kimyasal ajanlarla birlikte kullanıldığında güçlü bir ilaç gibi etkili olmaktadır. Işık tedavisinde amaç ışığın hastalıkların tedavisindeki faydalı etkilerini kullanmak, buna karşın zararlı etkilerini en az düzeye indirmektir. Kontrollü ışık tedavisi ilk kez 18. yüzyıl sonlarında ışık ile tedavinin babası sayılan ve bu buluşu nedeniyle Nobel ödülü alan Niels Finsen tarafından doğal güneş ışığının ve UV ışığın deri tüberkülozunda başarı ile kullanılması ile başlamıştır. Daha sonra PUVA (Pöralen+UV-A), ekstrakorporeal fotofrez, fotodinamik tedavi ve nihayet yenidoğan sarılığında fototerapi tıbbi tedavideki yerini almıştır (92).

Işık, bir dalga hareketidir. Işık dalgaları elektromanyetik dalgalardır. Elektromanyetik dalgalar içinde radyo dalgaları, mikrodalgalar, X ışınları ve gama ışınları da yer alır. Bu elektromanyetik dalgalar, dalga boyu veya frekansına göre tanınır ve değişkenlik gösterirler. Elektromanyetik dalgalar en uzun dalga boyundan en kısasına doğru radyo, mikrodalga, kızılötesi, görünür ışık, ultraviyole, X ışını ve gama ışınlarıdır.

Dalga boyu bir elektromanyetik dalganın maddelerle etkileşimini belirleyen ana özelliktir. Görünür ışığın dalga boyu 400 nm (mor ışık) ile 760 nm (kızılötesi) arasında değişir. Beyaz ışık görünür dalga boylarının bir karışımı olup göz tarafından beyaz olarak algılanır. Görünür ışıktan daha kısa dalga boylu olanlar ultraviyole (morötesi), daha uzun dalga boylu olanlar ise infrared (kızılötesi) olarak isimlendirilir (92).

2.9.1.11 Ultraviyole Işığın Genetik Materyal Üzerine Etkileri

UV ışıkların genetik etkileri; moleküler DNA, kromatit ve kromozom, hücre, doku ve organlar düzeyinde olabilir (21,66). DNA, UV ışınlanmasında birinci dereceden biyolojik bir hedefdir (93). UV'nin prokaryot (bakteriler) ve eukaryot hücreler üzerinde genotoksik etkisi çok iyi bilinmektedir (94,95,96,97). Çocuk-erişkin ve sadece erişkinleri içeren hasta gruplarında, psöriyazis ve bir kısım genetik geçişli cilt hastalıklarının psöralen ve/veya UV ışıkları ile tedavisinden sonra araştırılmış, UV'nin genotoksik, mutajen ve kanserojen olduğu gösterilmiştir (98,99,100,101).

2.9.1.12 Ultraviyole Işığın Kromozomal Boyutta Etkileri

UV ışıkları mutasyon indüksiyonu dışında mitotik inhibisyon ve kromozom anomalilerine de yol açabilir (92). UV ışınlamasından sonra anafazda delesyona uğramış kromozom segmentlerinin kaybı nedeniyle hücreler yüzeyden ayrılır, nükleus nekroza uğrar ve kromatin yoğun hale geçer. UV ışıkları, eğer G1 ve S fazında uygulanırsa reproduktif kapasite kaybı büyük olur (102).

UV ışıklarının *in vitro* olarak siklobütan dimerleri gibi fotooksidasyon ürünlerine neden olduğu, bunların da kromatid hasarı ile birlikte hücre hasarına yol açtığı saptanmıştır (97).

200-320 nm dalga boyundaki UV ışınları kullanarak Çin hamster (CH V-79) hücrelerinde non-dimer DNA hasarı ve sitotoksosite üzerine yapılan *in vitro* bir çalışmada, DNA'da doza bağımlı tek zincir kırıkları ve DNA-protein kroslinkleri tespit edilmiş, ayrıca UV ışıklarına maruz kalan hücrelerde DNA ve RNA sentezinin de inhibe olduğu gösterilmiştir (102). Başka bir çalışmada UV ışıklarının yol açtığı DNA kırıklarının doza bağımlı olarak arttığı rapor edilmiştir (103).

2.10 Oksidatif Stres

Oksidan-antioksidan sistemler organizmada bir denge içerisinde. Serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumlarda; bu dengenin bozulması, oksidatif stres olarak tanımlanır. Karbohidratların yıkımı, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA ve membran yapısının bozulması; oksidatif stres sonucu oluşan doku hasarları arasında sayılabilir (104,105). Oksidatif stresin birçok hastalığın patolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bazı kardiyolojik hastalıklar (miyokard enfarktüsü gibi), bazı nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stresle ilişkisi gösterilmiştir (106).

2.10.1 Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

2.10.1.1 Serbest Radikaller

Serbest radikaller, organizmada aerobik solunum sırasında oluşabildikleri gibi, sigara dumanı, hava kirliliği (azot oksitler, ozon, kükürt dioksit), çeşitli entoksikasyonlar (karbon monoksit, alkol, insektisidler, çeşitli ilaçlar), hemoraji, iskemi, radyoaktivite, allerji, enfeksiyon, yaşlanma ve stres gibi birçok nedenden ortaya çıkabilirler (107,108). Atom çekirdeğinde nötron, proton ve çevresinde dönen elektronlardan oluşmaktadır. Her atomda değişik sayıda elektron bulunmaktadır. Elektronlar orbital adı verilen yörüngede genellikle çiftler halinde bulunurken, bazı atom veya moleküllerde ise tek olarak bulunurlar (109). Tek elektronlu moleküller, diğer moleküller ile kolayca elektron alışverişi yaparlar. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere serbest radikaller denmektedir. Kararsız yapıları nedeniyle radikaller tek elektronunu başka bir moleküle verebilir, başka bir molekülden elektron alıp çift hale gelebilir (110).

2.10.1.2 Serbest Oksijen Radikalleri

Metabolizma sırasında oksijen kullanımına bağılı olarak Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller oksijenden oluşurlar. Bunların bazılarının hücreler ve dokular üzerinde yıkıcı ve toksik etkileri vardır. Oksijen ise dış yörüngesinde iki adet eşleşmemiş elektron bulunmaktadır. Organizmada gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda rol alan elementlerin başında gelmesi nedeniyle bir serbest radikale dönüşmesi büyük olasılıktır. Moleküler oksijen üzerindeki değişiklikler ile meydana gelen, serbest oksijen radikalleri” radikaller içerisinde karşımıza oldukça sık çıkan bir gruptur (111,112).

2.10.1.3 Süperoksit Radikalleri

Süperoksit radikali (O_2^-), moleküler oksijene tek elektron eklenmesi ile ortaya çıkan serbest radikaldir. Hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikali süperoksit radikalidir. Süperoksit radikali zayıf bir oksidan olup kendi başına önemli hücre hasarına yol açmazken, oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. O_2^- radikalleri, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömrü vardır. Süperoksit dismutaz enziminin katalizlediği reaksiyon ile H_2O_2 ve oksijen üretirler (113).

2.10.1.4 Hidroksil Radikalleri

Hidroksil radikalinin (OH) yarılanma ömrü çok kısadır ve son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Amino asitler, nükleik asitler, organik asitler ile reaksiyona girebilir. Gamma radyasyona maruz kalma sonucunda da bazı dokularda hidroksil radikali oluşabilir (114).

2.10.1.5 Hipoklorik Asit (HOCl)

Hidrojen peroksit nötrofillerde myeloperoksidaz enzimiyle hipokloröz asiti oluşturmaktadır. Nötrofiller aktive olduğunda oksijenin süperoksit radikaline dönüşür, buna oksijen tüketiminin artmasını ifade ettiği için solunum patlaması denir. Artmış metabolizma sonucu oluşan hidrojen peroksidin yaklaşık % 40'ı hipokloröz asit, geri kalan kısmı ise hidroksil radikaline dönüşmektedir (115).

2.10.1.6 Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Zayıf bir oksidandır. Geçiş metalleri varlığında, en reaktif ve hasar verici radikal olan hidroksil radikali (OH⁻) oluşumuna yol açar. Hidroksil radikali için kaynak oluşturması biyolojik önemlidir (116).

2.10.1.7 Nitrik Oksit (NO)

Nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjinin'den sentezlenmektedir. Eşleşmemiş elektronu olmasına rağmen diğer moleküllerle kolay tepkimeye girmez. İnsan vücudunda vasküler tonusun düzenlenmesinde, kan basıncı ve böbrek fonksiyonunun kontrolünde etkisi vardır (117, 118).

2.10.2 Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyonuna, zincir kırılmalarına, baz delesyonlarına, disfonksiyona ve ölüme yol açabilir. (119). Lipidler serbest radikallerin etkisine en duyarlı olan ve en çok maruz kalan gruptur. Serbest radikaller, hücre zarının akışkanlığının ve permeabilitesinin bozulmasına yol açarlar. Lizozomal

membranların tahribi sonucu hidrolitik enzimlerin salınır ve intrasellüler sindirime neden olur (120, 121, 122).

² Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişmektedir. Serbest radikaller, membran proteinlerinin yapısını bozarak ² enzim, norotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (123, 124).

2.10.2.1 Antioksidanlar

Oksidanları inaktif hale getiren maddelere "antioksidan" denilmektedir. Antioksidanlar zincir kırıcı etkileri ile oksidanları etkisizleştirirler ve serbest radikallerin zararlı etkilerini önleyerek oksidatif dengeyi sağlarlar. Serbest radikaller vücutta nötralize edilmezlerse ciddi hasarlara neden olabilirler (125,126).

2.10.2.2 Antioksidanların Başlıca Etki Mekanizmaları

- ¹⁰ 1- Toplayıcı etki: Serbest oksijen radikallerini tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.
- 2- Bastırıcı etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme işlemidir. A vitamini ve flavanoidler bu tip etki gösterirler.
- 3- Zincir kırıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleme işlemidir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tip etki gösterirler.
- 4- Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasarı tamir etme işlemidir (113).

2.10.2.3 Enzimatik Antioksidanlar

1.Superoksit Dismutaz (SOD): SOD, oksijen ⁴ kullanan tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan bir metalloproteinaz enzimidir. Süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.

SOD, lipit peroksidasyonunu inhibe ederek hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur. Bakterilerin fagosite edilerek öldürülmesinde görev alır. Hücreyi ve özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkilerine karşı korur (111, 113, 120, 121).

2.Katalaz: Katalaz, yapısında 4 hem grubu içeren tetramerik bir enzimdir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve mukoz membranlarda yüksek miktarda bulunmaktadır. H₂O₂ oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (Tepkime I), H₂O₂ oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (Tepkime II) hidrojen peroksiti oksijen ve suya dönüştürerek ortamdaki uzaklaştırır (122).

3.Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px): Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksidin indirgenmesini sağlayan, membran lipitleri ve hemoglobini oksidatif hasara karşı koruyan ve yapısında 4 selenyum içeren tetramerik yapıya sahiptir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.

GSH-Px, solunum patlaması (oksijen tüketiminde hızlı artış ve süperoksit radikali oluşması) sırasında fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (123, 124).

4.Glutatyon Redüktaz (GSH-R): Redükte glutatyon (GSH), GSH-Px tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksidlerin yükseltgenmesi sırasında okside glutatyon (GSSH)'a dönüşmektedir. Organizmanın sahip olduğu glutatyon deposu sınırlı olduğundan, okside glutatyonu tekrar kullanmak için GSH-R'nin katalizlediği bir reaksiyonla redükte glutatyonla dönüştürmek gerekmektedir (113).

5.Glutatyon-S-Transferaz (GST): GST, iki protein alt biriminden oluşan bir enzimdir. Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. Lipit hidroperoksidlere karşı bağımsız GSH aktivitesi gösterirler. Ayrıca bilirubin ve bazı kortikosteroidlere endojen bağlanarak bunların hücre içi transportunu sağlarlar. Bazı protein ve makromolekülleri alkilleyici ajanların etkisinden korurlar. Tüm bunlar kanserojenik ve mutajenik etkili zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda GST'ların rollerinin olduğunu göstermektedir.

6.Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: Elektron transport zinciri (ETZ)'nin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eder.

Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak,

süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar (127).

2.10.2.4 Non-enzimatik Antioksidanlar

C Vitamini (Askorbik Asit): Askorbik asit, suda çözünen bir antioksidan vitamindir. Lipit peroksidasyonu yapan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri oksidasyona karşı korur. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller.

A Vitamini (β -Karoten): β -karoten, yağda çözünen bir antioksidan vitamindir. Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak yakalayabilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler.

E Vitamini (α -Tokoferol): α -Tokoferol, yağda çözünen zincir kırıcı bir antioksidan vitamindir. En önemli görevi membran lipitlerindeki yağ asitlerini serbest oksijen radikallerinin ataklarına karşı korumaktır.

Seruloplazmin: Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe +2 değerlikliyi Fe +3 değerlikliye oksitler. Seruloplazmin demir ve bakır bağımlı lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

Albumin: Albumin bakırı kuvvetli bir şekilde ve demiri de zayıf olarak bağlar. Albumine bağlı bakır, Fenton reaksiyonuna katılabilir.

Bilirubin: Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma özelliğine sahiptir.

Melatonin: Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır.

Glutation (GSH): Karaciğerde glutamik asit, sistein ve glisinden sentezlenir. Suda çözünen antioksidan etkili indirgeyici bir ajandır.

Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL): HDL kolesterol, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir.

Ferritin: Demiri depolayan antioksidan etkili bir plazma proteinidir.

Ubikinon (Koenzim Q): Mitokondriyal ETS'nde elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir.

Sistein/Asetilsistein: Non-esansiyel kükürtlü bir amino asit/amino asit derivativesidir.

Hemopeksin: Hemoglobin hem ve globine parçalandıktan sonra sadece hem grubunu bağlayan bir proteindir.

Lipoik asit: Vitamin benzeri antioksidan etkili bir bileşiktir. Diyabetik nöropatide ve Alzheimer hastalığında beyin fonksiyonlarının korunmasında faydalı olduğu belirtilmektedir.

Selenyum: Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir.

Sitokinler: Hücreler arası iletişimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salınan, enflamasyon ve immünitinin hemen her fazında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinlerin enflamatuvar süreç üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkileri vardır. Başlıca sitokinler; interlökinler ve interferonlardır (113, 125, 126, 128, 129).

2.10.3 Thiol/Disülfid Dengesi

Thiol; hücrelerde meydana gelen oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir. Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan serbest oksijen radikalleri, tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler, reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağları (SS-) çıkmaktadır. Oluşan kovalent disülfid bağları thiol gruplarına geri redüklenebilir. Böylelikle dinamik thiol/disülfid homeostazisi sağlanır (130, 131, 132).

Thioller antioksidan sistemin önemli bir parçasıdır. Enzimatik ve non-enzimatik yol ile ortaya çıkan reaktif oksijen molekülleri ve diğer serbest radikallerini yok ederler. (133).

Dinamik thiol/disülfid denge durumu; antioksidan korumada, detoksifikasyonda, apoptoziste, enzimatik reaksiyonlarda, hücrel sinyal iletiminde önemli rolü vardır (130,131).

Anormal tiol/disülfid denge düzeyleri; diyabet, myokard enfarktüsü, hiperemezis gravidarum, kronik böbrek yetmezliği, siroz, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multiple skleroz gibi birçok hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır (131,134,135,136).

Thiol/disülfid metabolitlerinin ölçümü HPLC, kütle spektrometre, immünoessey, miseller elektrokinetik kapiller elektroforezis, MR spektroskopi ile yapılmaktadır. Çocuklarda kronik böbrek hastalıklarının yarısından fazlasını böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri oluşturmaktadır ve bunların çoğu da üriner trakt obstrüksiyonu ile ilişkilidir (137).

Konjenital obstrüktif nefropatinin (KON) uzun dönem sonuçları yakın zamanda fark edilmeye başlanmıştır. Son dönem böbrek hastalığına ilerleyen KON'lu çocukların çoğunda bu progresyon yalnızca yetişkin dönemde görülmektedir (138).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Hasta Grubu

Hastanemiz çocuk sağlığı ve hastalıkları yenidoğan servisine bilirubini yüksek olup fototerapi için alınan 44 bebek dahil edildi. Bebeklere fototerapiye başlamadan önce biyokimyasal belirteçler ve total tiol, native tiol ile tiol/disülfid düzeylerine bakılmak amacıyla kan örnekleri alındı. Fototerapi uygulandıktan sonra bebeklerden tekrar total tiol, native tiol ile tiol/disülfid düzeylerine bakılması amacıyla kan örnekleri alındı.

3.2 Örneklerin Hazırlanması

Hastaların venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplere 3-4cc konuldu. 10 dakikalık 1500 rpm hızla santrifüj yapıldı. Total tiol, native tiol ile tiol/disülfid için analiz yapılana kadar -80 derece de saklandı. Kanların toplanması ve çalışılması ilk kan örneği alınımından itibaren 90 gündür.

3.3 Dinamik Tiol/Disülfid Homeostazisi

Prensip: Plazma tiol/disülfid homeostazisi analizinde Erel ve Neşelioğlu'nun yeni geliştirdiği otomatik metod kullanıldı. Bu teknikte disülfid bağları ilk olarak sodyum borohidrid içindeki reaktif tiol grupları ile redükte edildi. Unreaktif sodyum borohidrid formaldehit ile ortadan kaldırıldı. Tüm tiol gruplarını kapsayan redüksiyon yapıldı. Native (unredükte)tiol (SH) grup, 5,5' -dithiobis-(2-nitrobenzoik) asit (DTNB) ile reaksiyon sonrası tespit edildi. Native tiol miktarı total tiol miktarından çıkarıldı. Disülfid (SS) bağlarının sayısı total ve native tiollerin farklarının yarısına eşdeğerdir. Tiol grupların disülfide oranı, tiol grupları ve disülfidin total havuz dışındaki gruplara oranı ve disülfidin total havuzun göreceli tiol gruplarına oranı ve tiol gruplarının reaksiyon sonuçları kullanılarak eş zamanlı olarak hesaplanabilir (104).

3.4 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz SPSS for Windows 20,0 ile yapıldı. İndependet simple T testi, değişkenlerin sıklık analizi için crosstabs ve frekans testleri yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya total bilirubin düzeyi yüksek olan ve bu sebeple yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınmış 45 bebek dahil edildi. Olguların 28'i (%62,2) erkek, 17'si (%37,8) kızdı. Erkeklerin ağırlıkları ortalama $2,86\pm0,48$ kilo, kızların ağırlıkları ortalama $2,74\pm0,71$ kilo idi. Erkekler ortalama $36,53\pm2,50$ haftalık iken doğmuş, kızlar ortalama $36,50\pm2,87$ haftalık iken doğmuş. (Tablo 1)

Tablo 1: Olguların demografik verileri

	Kız 24 N:16 (%36,4)	Erkek N:28 (%63,6)	Toplam N:44
Kilo	$2,86\pm0,48$	$2,74\pm0,71$	$2,81\pm0,57$
Doğum haftaları	$36,53\pm2,50$	$36,50\pm2,87$	$36,52\pm2,61$

Bebeklere fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri ortalama $14,83\pm4,50$ idi, Yapılan biyokimyasal incelemede CRP düzeyleri ortalama $0,12\pm0,21$ idi, TSH düzeyleri $3,41\pm2,64$ idi, G6PD düzeyleri $17,37\pm5,01$ idi, PK düzeyleri ise $186,91\pm61,92$ idi (Tablo 2)

Tablo 2: Olguların biyokimyasal sonuçları

	Biyokimyasal Sonuçlar
CRP	0,12±0,21
TSH	3,41±2,64
G6PD	17,37±5,01
PK	186,91±61,92

Ayrıca bebeklere fototerapi öncesinde ve fototerapi uygulandıktan sonra oksidatif stres parametrelerinden total tiol, native tiol ve tiol disulfide parametreleri incelenmiştir.

Bebeklerde fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri 14,83±4,50 iken fototerapi uygulandıktan sonraki total bilirubin düzeyleri 7,05±3,24 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000)

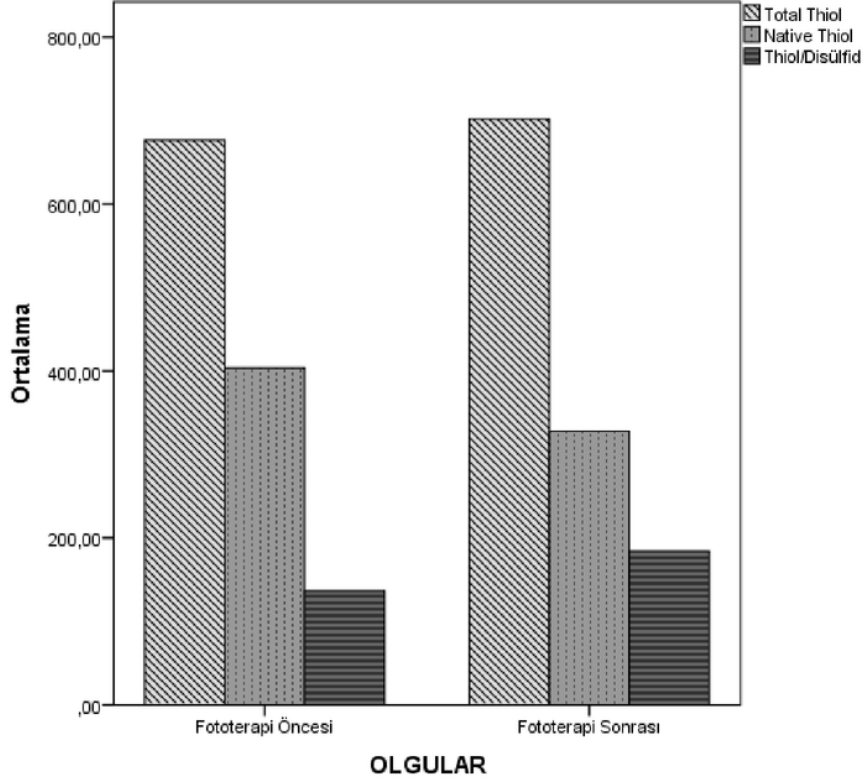
Fototerapi uygulanmadan önce total tiol düzeyleri 676,52±19,53 iken fototerapi uygulandıktan sonraki total tiol düzeyleri 701,62±31,43 idi ve total tiol düzeyleri belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000)

Fototerapi uygulanmadan önce native tiol düzeyleri 403,74±102,63 iken fototerapi uygulandıktan sonraki native tiol düzeyleri 327,91±50,97 idi ve native tiol düzeyleri belirgin olarak azalmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000)

Fototerapi uygulanmadan önce tiol/disülfid düzeyleri 136,43±51,41 iken fototerapi uygulandıktan sonraki tiol/disülfid düzeyleri 184,03±34,01 idi ve tiol/disülfid düzeyleri belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000) (Tablo 3)

Tablo 3: Fototerapi öncesi ve Fototerapi sonrası oksidatif stres parametreleri ile bilirubin düzeyleri

		Ortalama Düzye	26 Anlamlılık (P değeri)
Total Bilirubin	Foto öncesi	14,83±4,50	0,000
	Foto Sonrası	7,05±3,24	
Total Thiol	Foto öncesi	676,52±19,53	0,000
	Foto Sonrası	701,62±31,43	
Native Thiol	Foto öncesi	403,74±102,63	0,000
	Foto Sonrası	327,91±50,97	
Thiol/Disülfid	Foto öncesi	136,43±51,41	0,000
	Foto Sonrası	184,03±34,01	



Grafik 1 : Olguların oksidatif stres parametreleri

5.TARTIŞMA

⁶ Bütün organizmalarda serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasında hassas bir denge vardır. Yenidoğan döneminde antioksidan mekanizmalar olgunlaşmamış olduğundan, bu denge kararsızdır ve serbest radikaller intravasküler hemolize neden olabilir ve konjuge olmayan hiperbilirubinemiye yol açabilir. Fototerapinin oksidatif stres ürettiği bilinmektedir. Bu da; serbest oksijen radikallerinin antioksidanlar tarafından tahrip edilmesi ve ortadan kaldırılması ile aradaki ⁶ dengenin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikalleri, lipit, protein, karbonhidrat oksidasyonu ile DNA ve kırmızı hücre zarı hasarına neden olan toksik metabolit maddelerdir (139,140).

Serbest radikaller, proteinlerin sülfür içeren amino asitlerinin oksidasyonu ile disülfür bağları oluştururlar. Bu nedenle antioksidan savunma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, enzim aktivitelerinin yönetimi ve apoptozis gibi önemli olaylarda rol oynayan tiyol/disülfid homeostazisi disülfid oluşumuna doğru kaymaktadır. Anormal tiyol/disülfid durumu sırasında, yukarıda tarif edilen temel işlevler gerçekleşemez ve bunun sonucunda çeşitli hastalıklara yol açan patolojik süreçler meydana gelebilir. Tiyol indirgenebildiğinden, tiyol miktarında azalmaya neden olan herhangi bir tedavi, anormal tiyol/disülfid homeostazından kaynaklanan patolojik süreçleri tetikleyebilir. Bu nedenle, oksidatif stresin önemli rol oynadığı hastalıklarda dinamik tiyol/disülfid durumunun belirlenmesi önemlidir.

⁶ Özellikle prematüre yenidoğanlar oksidatif etkiye karşı daha fazla duyarlıdır. Bunun birkaç sebebi vardır:

- 1) Yüksek oksijen konsantrasyonuna maruziyetin daha sık olması,
- 2) Enfeksiyon ve inflamasyon,
- 3) Antioksidan savunma sisteminin zayıf olması,
- 4) Serbest demir seviyesindeki yüksekliğin daha fazla olması sayılabilir (141,142).

Bilirubin tekli oksijen üretiminin bir uyarandır. Bilirubinün özellikle tek albümin bağlı fraksiyonu bir antioksidan gibi davranır ve fototerapi varlığında foto-hassaslaştırıcı olarak davranarak oksidatif hasara yol açar (143,144). Fototerapi ile enerji kazanır. Kazanılan enerji, daha sonra moleküler oksijene transfer edilir, böylece tekli oksijen ve diğer reaktif oksijen parçaları üretilir böylece antioksidan seviye azalır, oksidatif seviye ise artar. Çalışmamızda thiol/disülfid düzeyleri yukarıdaki mekanizmada da anlatıldığı gibi fototerapi sonrası belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Aynı zamanda total bilirubin düzeyleride fototerapi sonrası belirgin olarak düşmüş olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

Akisu ve ark. Yaptığı iki farklı çalışmada fototerapi sonrası sarılıklı yenidoğanlarda serum MDA (malondialdehyde and nitric oxide), vitamin E ve diğer antioksidan enzim düzeylerinde anlamlı fark bulamamışlardır (145,146).Ama bizim çalışmamızda bir antioksidan olan total thiol düzeyleri belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

Dahiya ve ark.'nın yaptığı çalışmada thiol seviyesi fototerapi öncesine göre düşmüştür. Bu artan oksidatif stresin etkisine bağlı olarak thiol seviyesinin azaldığı belirtilmiştir (147).Davutoğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada da thiol/disülfid dengesi anlamlı bir korelasyona sahiptir. Artan oksidatif stres ve azalmış antioksidan bulunmuştur.Sonuç olarak, serum bilirubin konsantrasyonundaki oksidan maddelerin (malondialdehyde and nitric oxide) düzeylerindeki artış , eritrositlerin anti-oksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğunu göstermektedir (148)..Ancak bu veriler in vitro ve hayvan modellerini kullanan önceki çalışmalarla uyumsuz gibi görünmektedir, çünkü bu çalışmaların her ikisi de bilirubinün anti-oksidan etkilerinin daha fazla öne çıktığını, thiol/disulfide oranının düşük olduğunu göstermiştir (149,150). Örneğin bir çalışmada, 30 mg/dl üzerindeki bir bilirubin konsantrasyonunun protein oksidasyonundaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiş, ikisinin artışı birbiriyle ilişkilendirilmiştir (149).Thiol/disülfid dengesini etkileyen önemli bir faktörde enzimlerin oksidan-antioksidan eğilimleridir. Biliverdin ve bilirubin enzim çeşitliliğini azalttığından dolayı, hem oksijenaz ve biliverdin redüktazın etkisiyle oluşan potansiyel anti-oksidanları azaltır (151). Hem oksijenaz, karbon monoksit, biliverdin ve

demir için hem degradasyonundan sorumlu olan enzimdir. Ayrıca hem oksijenazın bir prooksidant ajan olarak rol aldığı bildirilmiştir (152). Bununla birlikte demir de iyi bilinen bir pro-oksidandır. Bracci ve ark.'nın enzimler üzerine yaptığı çalışmada demirin pro-oksidan aktivitesinin, daha yüksek bilirubin düzeylerinde bilirubinin anti-oksidan aktivitesinden daha ağır basabildiği belirtilmiştir (153). Bilirubin anti-oksidatif ajan olarak bilirse de, eritrosit enzim aktivitelerini içeren diğer anti-oksidanların yetersizlikleri, neonatal hiperbilirubineminin artan oksidatif stresine katkıda bulunur (156). Fototerapi sonrası özellikle thiol/disülfid dengesinin çok yüksek veya düşük çıkması pek de istenen bir durum değildir (91). Çalışmamız bu açıdan anlamlı sonuçlar vermiş olup enzim düzeyinde oksidatif aktiviteler normaldi. Biz aynı zamanda fototerapi sonrası thiol/disulfide dengesi çok yüksek değildi.

Glikoz 6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) eksikliği, kırmızı kan hücrelerindeki en yaygın enzimatik bozukluktur. G6PD, ROS'u nötralize eden glutatyonu azaltmak için NADPH üreterek hücrel korumada önemli bir rol oynar (157). Azaltılmış G6PD bulunan hücreler OS'e daha hassastır. Türkiye'de G6PD eksikliği sarılıklı yenidoğanların % 3,8'inde görülür (158). G6PD eksikliği, yüksek serum bilirubin düzeyi ≥ 18 mg / dL10 için artık bağımsız bir risk faktörüdür (159). Bizim çalışmamızda fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri $14,83 \pm 4,50$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki total bilirubin düzeyleri $7,05 \pm 3,24$ idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). G6PD oranı ise $17,37 \pm 5,01$ olup, anlamlıdır.

Genel olarak fototerapi sonrası oksidatif stres artsa da bunun tersi bulgular da bulunmaktadır. Stocker ve Peterhans yaptıkları bir çalışmada sıvı fazda konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikallerini temizlediğini gösterdiler (160). Yine Stocker ve ark.'nın yaptıkları bir diğer çalışmada da oksidatif strese maruz kalan hücrelerden açığa çıkan hem-oksijenaz enziminin oksidan özellikteki hem molekülünü ortamdaki uzaklaştırmakla kalmayıp, bilirubin gibi antioksidanları da arttırdığını belirtmişlerdir (161). Aynı şekilde Akçalı'nın çalışmasında da thiol/disülfid dengesi ve oksidatif stres düşük çıkmıştır (162). Bu azalmalar fototerapi ile prostoglandin sentezinin azalmasının serbest radikal ürtemini de azaltması (163), fototerapi uygulaması esnasında serbest radikal kaynağı olan yağ asitlerinin oksidasyonunun azalması, hemoliz ile açığa çıkan serbest hemoglobinin antioksidan etkisi ile bilirubinin fotookside olmasıyla

antioksidan özelliğinin etkilenmemesi, konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikalleri temizlemesi (164), TAC'ın düşerken oksidatif stresi de azaltması gibi faktörler etkilidir. Çalışmamızda bilirubin düzeyi arttıkça antioksidan seviyesinin artması, bu çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Çalışmamızda, fototerapi sonrası total antioksidan düzeyinin düşmesi, bilirubin düzeyinin azalması ile birlikte diğer antioksidanların seviyesindeki azalmaya bağlı olabilir. Tüm antioksidan elemanların toplam düzeyinin ölçümü, antioksidanların tek tek birbirinin etkisini arttırıcı özelliğinin değerlendirilmesini sağlar. Çalışmamızda vakaların başvuru yaşı literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Doğum haftası ve doğum kilosunun oksidatif stres değerlerini etkilemediğini fakat antioksidan değerlerinin doğum sonrası ilerleyen günlerde arttığı çalışmamızda görülmüştür. Bu sonuç, bilirubin düzeyinin bebeklerin doğumundan sonra ikinci gün artmasına ve buna bağlı olarak bir antioksidan olan bilirubinin artışının antioksidan etkiyi arttırmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda fototerapi alan hastalarımızda toplam antioksidan değerinin fototerapi öncesine göre düşük olması, fototerapinin bilirubin değerini hızla düşürmesine ve buna diğer antioksidan elemanlarının artışının yetersiz kalmasına bağlıdır.

6.SONUÇ

Fototerapi sonrası bilirubin düzeyinin düşmesi buna bağlı olarak oksidan değerinin artışı enzimatik aktiviteler, protein seviyeleri, fototerapinin uygulanış biçimlerine göre değerlendirildi. Çalışmamızda bebeklerde fototerapi uygulanmadan önce total bilirubin düzeyleri $14,83 \pm 4,50$ iken fototerapi uygulandıktan sonraki total bilirubin düzeyleri $7,05 \pm 3,24$ idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). G6PD oranı ise $17,37 \pm 5,01$ olup, anlamlı olarak bulduk. Yaptığımız çalışmada fototerapi sonrası thiol/disülfide düzeylerinin belirgin olarak artmış olduğunu tespit ettik ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Thiol/disülfide dengesinin artışı veya azalışının birden fazla faktöre bağlı olduğu anlaşıldı. Yapılan çalışmaların ise genelde belirli faktörler üzerine varolan durumu tam açıklayamadığı görülmektedir. Dolayısıyla konu ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

ORIJINALLIK RAPORU

%**24**

BENZERLIK ENDEKSI

%**23**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%9
2	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%4
3	www.readperiodicals.com İnternet Kaynağı	%2
4	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
5	kutup.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
7	saglik.ceplog.com İnternet Kaynağı	%1
8	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1
9	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

10

Submitted to Trakya University

Öğrenci Ödevi

<% 1

11

**Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)**

Öğrenci Ödevi

<% 1

12

web.firat.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

13

library.cu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

14

kutuphane.ksu.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

15

Submitted to Gaziantep Aniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

16

dspace.trakya.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

17

www.turkjbiochem.com

İnternet Kaynağı

<% 1

18

www.ezberim.biz

İnternet Kaynağı

<% 1

19

docplayer.biz.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

20

Submitted to Istanbul Medipol Aniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

21

m.wikipedia.org

İnternet Kaynağı

<% 1

22

paperzz.com

İnternet Kaynağı

<% 1

23

BOZOK, Fuat, EKER, Tülin, SEZER, Gökhan, BOZDOĞAN, Adnan, HÜSEYİN DOĞAN, Hasan and BÜYÜKALACA, Saadet. "Ganoderma lucidum Metanolik Ekstraktının Fitotoksik Etkilerinin ve Antioksidan Potansiyelinin Araştırılması", TST, 2016.

Yayın

<% 1

24

Júlia Cunha Loureiro, Marcos Vasconcelos Pais, Florindo Stella, Paulo Renato Canineu et al. "ARE CEREBROSPINAL FLUID BIOMARKERS A USEFUL TOOL TO DISCRIMINATE PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT FROM HEALTHY INDIVIDUALS WITH NO COGNITIVE DETERIORATION?", Alzheimer's & Dementia, 2017

Yayın

<% 1

25

openaccess.inonu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

26

OCAK, Murat and GÜÇLÜ, Coşkun. "FİNANSAL KRİZ, FİNANSAL PERFORMANS VE YÖNETİM KURULUNDAKİ BAĞIMSIZ ÜYELER: 2008

<% 1

KÜRESEL FİNANS KRİZİNDE BİST İMALAT SEKTÖRÜNE YÖNELİK BİR ARAŞTIRMA",
MÖDAV Muhasebe Öğretim Üyeleri Bilim ve Dayanışma Vakfı, 2014.

Yayın

27

SİVASLI, Ercan. "Yeni doğan bebeklerde uzamış sarılık", Correspondence, 2009.

Yayın

<% 1

28

comilac.com.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

29

www.ejmanager.com

İnternet Kaynağı

<% 1

30

anneligedogru.blogcu.com

İnternet Kaynağı

<% 1

31

TORUN, Emel, TANYERİ, Bilge, ÜNSAL, Nursel, DEMİR DOĞAN, Ayşegül, BAYRAKTAR, Süleyman and ÖKTEM, Faruk. "İndirek hiperbilirubinemili yenidoğanlarda fototerapinin oksidatif stres üzerine etkisi", Dicle Üniversitesi, 2013.

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat