



**T.C.**

**Harran Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**SARILIKLI YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ ÖNCESİ  
VE SONRASI PARAOKSONAZ, ARİLESTERAZ, TOTAL  
OKSİDAN/ANTİOKSİDAN DURUMUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. Mustafa AKÇALI**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 856 proje numarası  
ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2009**

*T.C.*

HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SARILIKLI YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ ÖNCESİ  
VE SONRASI PARAOKSONAZ, ARİLESTERAZ, TOTAL  
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DURUMUN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Mustafa AKÇALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN**

**ŞANLIURFA  
2009**

## TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, her türlü konuda desteğinin esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Prof. Dr. Himmet KARAZEYBEK, Doç. Dr. C. Dost ZEYREK, Doç. Dr. M. Mansur TATLI, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK, Yrd. Doç. Dr. Ali Ayçiçek, Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ, Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince sabrını ve bilgilerini esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen fedakar değerli kader arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımındaki destek ve yardımlarından dolayı Biyokimyadaki hocalarım Prof. Dr. Özcan EREL, Doç. Dr. Nurten Aksoy ve biyokimyada öğretim görevlisi Hakim Çelik'e, laboratuvar çalışmaları esnasında sonsuz yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına, Dr. Hale Çakır ve yüksek lisans öğrencisi Biyolog Abdullah Taşkın'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, sevgili anneme, babama ve kardeşlerime teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mustafa Akçalı

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa no</b>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ	IV
GRAFİK LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. BİLİRUBİN METABOLİZMASI	3
2. 2. YENİDOĞAN BEBEKLERDE İNDİREK BİLİRUBİNEMİ	6
2. 2. 1. Yenidoğan Fizyolojik Sarılığı	7
2. 2. 2. Patolojik Hiperbilirubinemi	9
2. 2. 3. Anne sütü Sarılığı	9
2. 2. 4. Akut Bilirubin Ensefelopatisi	9
2. 3. FOTOTERAPİ	10
2. 3. 1. Tarihçe	10
2. 3. 2. Etki Mekanizması	10
2. 3. 3. Fototerapi Sırasında Verimliliği Etkileyen Faktörler	13
2. 3. 4. Fototerapinin yan etkileri	15
2. 3. 5. Fototerapi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar	17
2. 4. YENİDOĞANLARDA SERBEST RADİKALLER İLE	19
İLİŞKİLENDİRİLEN HASTALIKLAR	
2. 5. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ	19
2. 5. 1. Serbest Oksijen Radikalleri	19
2. 5. 2. Serbest Oksijen Radikalleri Nasıl Oluşur	20
2. 5. 3. Süperoksit Radikalleri (O <sub>2</sub> )	20
2. 5. 4. Hidrojen Perosit (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	21

2. 5. 5. Hidroksil Radikalleri (HO)	22
2. 5. 6. Singlet Oksijen	22
2. 5. 7. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	22
2. 5. 7. 1. Membranların Lipid Peroksidasyonu	22
2. 5. 7. 2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	24
2. 5. 7. 3. DNA Lezyonları	24
2. 5. 7. 4. Karbonhidratlara Etkisi	25
2. 5. 8. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerin Hedef Organları	25
2. 6. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI SAVUNMA	26
<b>MEKANİZMALARI</b>	
2. 6. 1. Antioksidan Etki Tipleri	26
2. 6. 2. Antioksidan Sistemler	26
2. 6. 3. Enzimatik Antioksidanlar	27
2. 6. 3. 1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	27
2. 6. 3. 2. Katalaz (CAT)	27
2. 6. 3. 3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	28
2. 6. 3. 4. Glutasyon-s-Transferazlar(GTS)	28
2. 6. 3. 5. Glutasyon Redüktaz (GR)	28
2. 6. 3. 6. Mitekondrial Sitokrom Oksidaz	28
2. 6. 4. Total Antioksidan Kapasite (TAC)	29
2. 6. 5. Vücutta Serbest radikallere Karşı Savunma Çalışması	30
2. 7. BİLİRUBİNİN ANTİOKSİDAN ÖZELLİĞİ	31
2. 8. PARAOKSONAZ-1 ENZİMİ	34
2. 8. 1. Paraoksonaz-1 Enziminin Yapısı	34
2. 8. 2. Paraoksonaz-1 Enziminin fonksiyonu	35
<b>METODLAR</b>	38
3.1. Analitik metodlar	38
3.2. İstatistik	42
<b>4. BULGULAR</b>	43
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	53
<b>6. KAYNAKLAR</b>	57

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Hem'den bilirubin oluşumu	3
Şekil 2.	Bilirubinun 4Z,15Z ve 4E,15E izomerleri	4
Şekil 3.	≥35 haftalık yenidoğan bebeklerde zaman ve bilirubin seviyelerine göre risk nomogramı	8
Şekil 4.	Bilirubinun fotokimyasal reaksiyonları	11
Şekil 5.	Lumirubin	12
Şekil 6.	Ortalama spektral irradyans ile serum bilirubin konsantrasyonu düşüş arasındaki ilişki	14
Şekil 7.	Paraokson üzerinden paraoksonaz aktivitesinin tayini	39
Şekil 8.	Fenilasetat üzerinden arilsteraz aktivitesinin tayini	40

## GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1.	Total antioksidan kapasite (TAC) fototerapi öncesi ve sonrası	45
Grafik 2.	Total oksidatif stres (TOS) fototerapi öncesi ve sonrası	46
Grafik 3.	Oksidatif stres indeksi (OSİ) fototerapi öncesi ve sonrası	47
Grafik 4.	Paraoksonaz fototerapi öncesi ve sonrası	48
Grafik 5.	Ariesteraz fototerapi öncesi ve sonrası	49
Grafik 6.	LDL fototerapi öncesi ve sonrası	50
Grafik 7.	Total bilirubin (TB) fototerapi öncesi ve sonrası	51
Grafik 8.	İndirek bilirubin (İB) fototerapi öncesi ve sonrası	52

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hastaların demografik özellikleri	43
Tablo 2.	Hastaların fototerapi öncesi ve sonrası serumlarında çalışılan total oksidan/antioksidan parametreler, lipit profili ve bilirubin değerleri	44



## KISALTMALAR

APO	: Apolipoprotein
BV	: Biliverdin
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CO	: Karbonmonoksit
fe	: Demir
FÖ	: Fototerapi öncesi
FS	: Fototerapi sonrası
GABA	: Gaba amino bütirik asit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
HO	: Hidroksil radikalleri
GTS	: Glutasyon-s-Transferazlar
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HO <sup>-</sup>	: Hidroksil radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
İB	: İndirek bilirubin
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Linoleik asid
LOOH	: Lipit hidroperoksit
MDA	: Malondialdehid
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
O <sub>2</sub>	: Oksijen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit radikali
O <sub>2</sub> <sup>↑↓</sup>	: Singlet Oksijen
PAF-AH	: Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz
PON	: Paraoksonaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAC	: Total antioksidan kapasite

TB	: Total bilirubin
TK	: Total kollesterol
TOS	: Total oksidatif stres
UDPGT	: Uridildifosfat glukuronil transferaz
ÜA	: Ürik asit
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
YD	: Yenidoğan

**ÖZET**  
**SARILIKLI YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİ ÖNCESİ VE SONRASI**  
**PARAOKSONAZ, ARİLESTERAZ, TOTAL OKSİDAN/ANTIOKSİDAN**  
**DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yenidoğanlarda sık karşılaşılan indirek hiperbilirubineminin tedavisinde fototerapi kullanılır. Fototerapinin fotodinamik stres ve lipid peroksidasyonu artırdığını destekleyen yayınlar vardır. Bu çalışma ile fototerapi sonrası paraoksonaz, arilesteraz ve lipit profili, total antioksidan kapasite (TAC), total oksidatif stres (TOS) ve oksidatif stres indeksinin (OSİ) birlikte çalışılması ve yorumlanması amaçlandı.

Çalışmaya yenidoğan sarılığı haricinde başka bir hastalığı olmayan ve fototerapi haricinde tedavi uygulanmayan 47 (25E-22K) yenidoğan alındı. Paraoksonaz (PON) ve arilesteraz aktivitesi Furlong ve Mackness' in metodları kullanılarak, Lipid hidroperoksit (LOOH) Khelifa arab ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile, TAC, TOS Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışıldı. Lipit düzeyleri (trigliserit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol), albumin ve ürik asit otoanalizör (Abbott Aeraset) ile çalışıldı.

Çalışma sonucunda fototerapi sonrası TAC, TOS, OSİ, LOOH, albumin düşük ( $P<0,001$ ,  $P<0,001$ ,  $P<0,01$ ,  $P<0,001$ ,  $P=0,003$ ), paraoksonase, arilesteraz ve ürik asit seviyeleri yüksek ( $P=0,003$ ,  $P=0,003$ ,  $P<0,001$ ) bulundu. Lipit profilinde ise TG yüksek ( $P=0,005$ ), LDL ve VLDL düşük ( $P=0,008$ ,  $P=0,005$ ), HDL ve TK serum seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı bulundu.

Fototerapi sonrası TAC, TOS, OSİ, LOOH da düşüş paraoksonase ve arilesteraz seviyelerinde yükselmenin olması oksidatif stresin fototerapi ile artmadığını, hatta paraoksonase ve arilesteraz gibi antioksidan ve antiaterosklerotik özelliği olan enzimlerin arttığını göstermektedir. Yinede LDL seviyesinin fototerapi sonrası artmış olması uzun dönemde arterioskleroz riski açısından bu hastaların izlenmesi gerektiğini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yenidoğan sarılığı, Fototerapi, Paraoksonaz, Arilesteraz

## ABSTRACT

### EVALUATION OF PARAOXONASE, ARYLESTERASE, TOTAL OXIDANT/ANTIOXIDANT STATUS IN JAUNDICED NEWBORNS BEFORE AND AFTER PHOTOTHERAPY

The Photothearypy is commonly used for the threatment of the indirect hyperbilirubinemia in newborns. There are publications supporting that photothearypy increases the photodynamics stress and the lipid peroxidation. In this study, it is aimed to work and find out the changes in with paraoxonase (PON), arylesterase, lipid profile, total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS), and oxidative stress index (OSI) after phototothearypy.

Fortyseven newborns (25males-22females), having only newborn hyperbilirubinemia as illness and having only phototherapy for the threatment.were included in this study. PON and arylesterase activities were studied by using Furlong ve Mackness' methods, lipid hydroperoxide (LOOH) activity was studied by the methods of Khelifa arab and friends and TAC and TOS activities were studied by Rel Assay Diagnostics® kit improved by Erel. Lipid levels (triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL)), uric acid and albumin were studied by an autoanalyser (Abbott Aeroset).

At the end of the study; the level of TAC, TOS, OSI, LOOH, and albumin levels were found lower, ( $P<0,001$ ,  $P<0,001$ ,  $P<0,01$ ,  $P<0,001$ ,  $P=0,003$ ), PON, arylesterase and uric acid levels were found higher ( $P=0,003$ ,  $P=0,003$ ,  $P<0,001$ ) after photothearypy than before. TG level was found high ( $P=0,005$ ), LDL and VLDL levels were found low ( $P=0,008$ ,  $P=0,005$ ), HDL and TK serum levels were not markedly changed.

The decreasing levels of TAC, TOS, OSI, LOOH and the increasing levels of the PON and arylesterase do not only show the photothearypy does not increase the distresses, but also show that the antioxidant and the antiatherosclerosis enzymes such as PON and arylesterase increase after photothearypy. The increasing levels of the LDL after photothearypy supports that these patients should be followed up for the risk of atherosclerosis in long term.

**Key Words:** Newborn hyperbilirubinemia, Phototherapy, Paraoxonase, Arylesterase

## 1) GİRİŞ VE AMAÇ

Patolojik sarılık, yenidoğan döneminin en sık görülen sorunlarından biridir (1). Yenidoğanlarda yüksek plazma düzeylerinde bulunan bilirubin güçlü bir antioksidandır. Yenidoğanlarda total antioksidan kapasite ile bilirubin arasındaki ilişki doğru orantılı ve sarılıklı bebeklerde total antioksidan kapasite daha yüksek olarak saptanmaktadır (2,3,4,5). Yapılan çalışmalarda serum total oksidan durum, oksidatif stres indeksi fototerapi sonrası önemli derecede yüksek, antioksidan komponentlerden Vitamin C, ürik asit, total bilirubin fototerapi sonrası düşük bulunmuştur (6).

İnsan serum paraoksonaz enzimi karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum (Ca) bağımlı, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. Deneysel çalışmalar HDL-K'nin APO A1 ve APO-J proteinleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,8,9). Ayrıca PON1'in, LDL-K'ü Cu iyonu ve serbest radikallerin indüklediği lipit peroksidasyonundan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (10,11,12). Paraoksonaz aktivitesi, yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder (7). Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazo-okson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarda gösterilmiştir (13). Paraoksonaz ve arilesteraz her ne kadar iki ayrı enzim olarak algılandığında, yapılan çalışmalar ve araştırmalar insan serumunda tek gen ürünü enzimin hem arilesteraz hemde paraoksonaz aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (14). Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3 plazmada bulunmamaktadır (7,15).

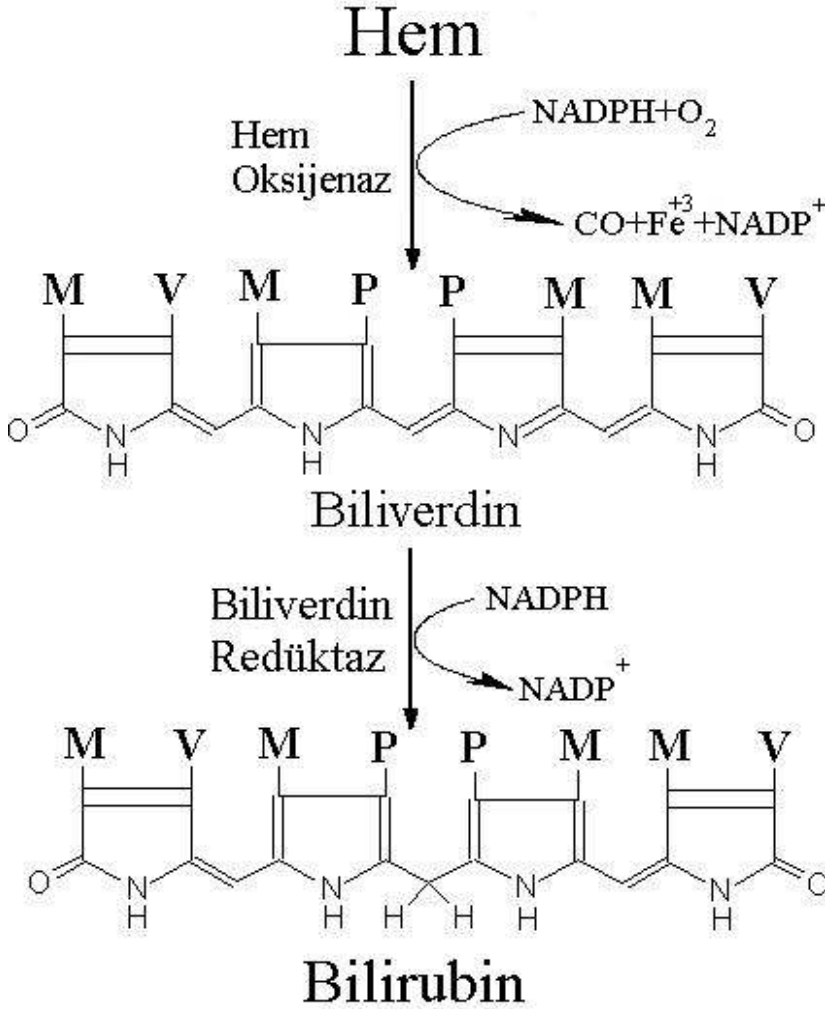
Fototerapi sonrası paraoksonaz, arilesteraz ve lipit profili, TAC, TOS ve OSİ yi birlikte yorumlayan çalışma literatürde taramalarımızda bulunamamıştır. Literatürde bir ilk olacağını düşündüğümüz bu çalışma ile fototerapi öncesi ve sonrası paraoksonaz ve aril esteraz seviyelerinin durumu ile yenidoğanın oksidatif stres durumunu belirlenecek ve bundan sonra yapılacak çalışmalara da ışık tutacaktır. Ayrıca başta ateroskleroz ve kanser olmak üzere birçok hastalığın riskini antioksidan özelliği ile azalttığı düşünülen paraoksonaz ve arilesterazın fototerapi sonrası aktivitesine göre, ileride oluşabilecek hastalık riskinin artıp artmayacağı veya yenidoğan döneminde fototerapi aldığı bilinen

yetişkinlerde diğer hastalıklar için risk faktörü olup olmayacağı konusundaki yapılacak yeni çalışmalara yön verebilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

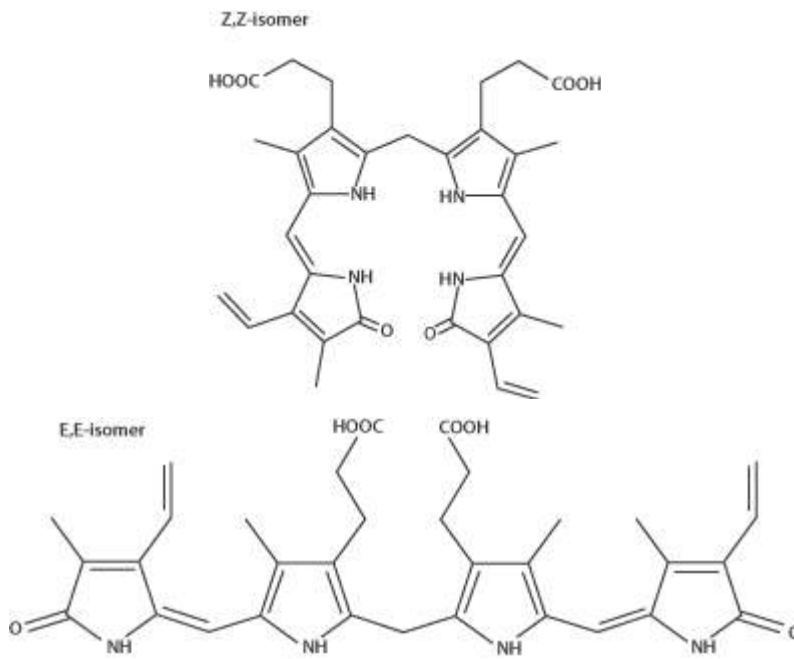
### 2.1. BİLİRUBİN ve METABOLİZMASI

Bilirubin, başlıca hemoglobin gibi hemoproteinlerin yıkımı sonucu meydana gelir. Bilirubinün % 75'i dolaşımdaki eritrositlerin yıkımından, % 25'i ise yetersiz eritropoez ile myoglobin, sitokrom, katalaz, siklooksijenaz, guanilsiklaz, nitrik oksit sentaz ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin yıkımından oluşur. Retiküloendotelial sistemde toplanan ve parçalanan eritrositlerden önce globin zincirleri ayrılır. Sonra hem oksijenaz enzimi aracılığıyla hem halkasındaki x-karbon atomu ayrılır ve karbonmonoksit (CO) olarak akciğerlerden atılır. Demir tekrar kullanıma girerken, hem önce biliverdine ve daha sonra biliverdin redüktaz enzimi aracılığıyla bilirubine dönüşür (Şekil 1).



Şekil 1: Hem'den bilirubin oluşumu

Bilirubin, üç tek karbon köprüsüyle birbirine bağlanmış dört pirol halkasından oluşur. 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. Bunlardan birine Z (Almanca zusammen = beraber), diğerine E (Almanca entgegen = karşılıklı) denir. Ana molekül olan hemde bu çift bağlar Z konumunda olduğu için bilirubin de 4Z, 15Z bilirubin IX  $\alpha$  adını alır (Şekil 2). Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazanır (18).



**Şekil 2: Bilirubinün 4Z,15Z ve 4E,15E izomerleri**

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. Retikuloendotelial sistemde meydana gelen bilirubin albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Her bir albumin molekülüne 2 bilirubin molekülü bağlanabilir. Albuminin 1 gr'ı teorik olarak 8,5 mg bilirubin bağlama kapasitesine sahiptir (21). Bilirubin serumda 4 farklı şekilde bulunabilir:

- 1) Albumine bağlı konjuge olmamış bilirubin,
- 2) Albumine bağlanmamış serbest bilirubin,



- 3) Konjuge bilirubin (Safra ve böbrek yoluyla atılabilir),
- 4) Albumine kovalan bağlı konjuge bilirubin (Delta bilirubin).

Serumda bilirubin analizi sırasında delta bilirubin ölçülemez. Konjuge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı ve serbest olan konjuge olmamış bilirubinin tamamı indirekt bilirubin olarak ölçülür. Karaciğere gelen albumine bağlı bilirubin, karaciğer hücre yüzeyinde albuminden ayrılır ve membran reseptörlerine bağlanır. Hepatosit içine geçen bilirubin sitozolde bulunan ligandin veya Y protein (glutasyon S-transferaz B) adı verilen reseptöre bağlanarak düz endoplasmik retikuluma taşınır. Hepatosit içindeki bir diğer reseptör olan Z proteininin (yağ asidi bağlayıcı protein) bilirubin afinitesi zayıftır. Bilirubinin bu sitozolik proteinlere bağlanması bilirubinin hücre dışına geri çıkışını önler. Bilirubinin safra içerisine salgılanması ve vücuttan atılımı için daha suda çözünür hale gelmesi gerekmektedir. Düz endoplasmik retikuluma gelen bilirubin IX  $\alpha$  (ZZ) 'uridildifosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi' yardımıyla suda eriyen iki glukuronil grubunun bilirubinin bir veya her iki propiyonik ucuna eklenmesi ile mono ve diglukuronid şekline dönüşür. Enzim eşliğinde meydana gelen bu glukuronidasyon vücuttaki en önemli detoksifikasyon mekanizmalarından biridir (22). Yenidoğanda UDPGT düzeyleri düşüktür, ancak doğumdan sonra bütün bebeklerde enzimin aktivitesi hızlı bir şekilde artar ve 1-2 hafta içinde erişkin düzeye ulaşır. Glukuronidle konjugasyon, bilirubin atılımının % 90'ını oluşturur. Kalan bilirubin ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjuge olarak veya oksidasyon, hidroksilasyon, veya indirgenme reaksiyonlarına girerek suda erir hale gelir ve atılır. Konjuge edilen bilirubin enerji harcayan bir taşıyıcı sistem aracılığıyla kanaliküler membrandan safra içine atılır. Safra kanalındaki bilirubin konsantrasyonu hepatosit içindekinin 100 katına kadar ulaşır. Safra kanalı aracılığıyla bağırsağa geçen konjuge bilirubin tekrar emilemez ancak konjuge olmamış bilirubin safra, safra tuzları, fosfolipidler, kolesterol, tiroksin ve diğer bazı maddelerle birlikte enterohepatik dolaşıma geçer. Bilirubinin monoglukuronid ve diglukuronid formları stabil moleküller olmadığı için bağırsaktaki alkali ortamda nonenzimatik olarak, mukoza yüzeyindeki  $\beta$ -glukuronidaz ile de enzimatik olarak hemen konjuge olmamış bilirubin haline dönüşebilir. Bu bilirubin de enterohepatik dolaşımla karaciğere geri döner. Yenidoğanlarda  $\beta$ -glukuronidaz enziminin yüksek konsantrasyonda olması nedeniyle enterohepatik dolaşım erişkinlere oranla daha fazla olmaktadır. Bağırsaktaki bilirubin en

çok duodenum ve kolondan emilir. Emilen miktar, diyetin cinsine ve miktarına göre değişmekle birlikte, bağırsağa geçen bilirubin yaklaşık %25'inin geri emildiği düşünülmektedir. Yenidoğanda bağırsak florasının henüz gelişmemiş olması, bilirubin urobilinojene dönüşümünü azalttığı için bağırsaktaki bilirubin yükü artar (18). Erişkinde ise bağırsağa gelen bilirubin çoğu bakteriler tarafından bilirubinoide (sterkobilin, urobilinojen) dönüşürler. Sterkobilin feçesle, ürobilinojen idrarla atılır. Çok az bir bölüm ise hidrolize olarak indirekt bilirubine dönüştürülür ve enterohepatik dolaşım ile karaciğere geri döner (21).

## **2.2. YENİDOĞAN BEBEKLERDE İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ**

İndirekt hiperbilirubinemi ve buna bağlı olarak gelişen sarılık yenidoğan bebeklerde sıklıkla görülen ve çoğunlukla selim seyir gösteren bir problemdir. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hemolitik anemiler, polisitemi, immaturite veya transfüzyona bağlı olarak eritrositlerin ömürlerinin kısa olması, artmış enterohepatik dolaşım ve infeksiyon karaciğerin metabolize etmesi gereken bilirubin yükünü arttırarak; genetik yetersizlikler, hipoksi, infeksiyon, olasılıkla hipotermi ve tiroid bezi yetersizliği transferaz enzimlerinin aktivitesini düşürerek; çeşitli ilaçlar (vitamin K3, novobiosin) ve diğer bazı maddeler glukuronik asit konjugasyonu için bilirubinle yarışarak veya konjugasyonu durdurarak; çeşitli genetik defektler, düşük doğum ağırlığı ve prematurite konjugasyon için gerekli enzimlerin yetersiz çalışmasına veya hiç çalışmamasına neden olarak yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemiye neden olabilirler (16). Erkek cinsiyet, yüksek rakım, polisitemi, sefal hematoma, yetersiz kalori alımı, dehidratasyon ve mekonyum çıkışının gecikmesi de bilirubin düzeyinin artmasında etkilidir (16,24,25). Annede diyabet varlığı, anne yaşının ileri olması, annenin sigara kullanıyor olması, annede oksitosin indüksiyonu yapılması ve doğum şekli (vaginal yolla doğanlarda sezaryen ile doğanlardan daha yüksek bilirubin değerleri görülür) bebeğin bilirubin seviyelerinin daha fazla yükselmesine neden olur (16,23,24,25,26). Anne sütü ile beslenen bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi formül süt ile beslenen bebeklere göre daha fazla görülür. İndirekt hiperbilirubinemi bazı ırklarda (Çinli, Japon, Koreli ve Amerika Yerlileri) daha fazla görülmektedir. Daha önce aile bireylerinde ciddi hiperbilirubinemi saptanmış olması da yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi için risk faktörüdür. Sarılık, nedene bağlı olarak,

doğum anından itibaren tüm yenidoğan dönemi boyunca herhangi bir anda ortaya çıkabilir. Genellikle önce yüzde fark edilir, bilirubin serum seviyesi arttıkça karın cildi ve bacaklarda da gözlemlenir (16).

### **2.2.1 Yenidoğanın Fizyolojik Sarılığı**

Normalde umbilikal kord kanındaki indirekt bilirubin miktarı 1-3 mg/dL'dir ve doğumun hemen sonrasında günde 5 mg/dL'den daha düşük bir hızla artmaya başlar. Yükselen indirekt bilirubin 2-4. günlerde 5-6 mg/dL seviyesinde zirve yaparak sonrasında giderek düşmeye başlar. İndirekt bilirubin 5-7. günlerde 2 mg/dL'nin altına düşer. Term bebeklerde indirekt bilirubin seviyeleri 10-14. günde erişkin değeri olan 1 mg/dL'nin altına düşer. Bu durum 'fizyolojik sarılık' olarak tanımlanmıştır ve karaciğerdeki geçici bilirubin konjugasyon yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yenidoğan fizyolojik sarılık için kriterleri:

- 1- Sarılığın ilk 24-36. saatten sonra başlaması,
- 2- Serum total bilirubin seviyesinin artış hızının 5 mg/dL/gün'den az olması,
- 3- Serum total bilirubin seviyesinin term infantlarda 12 mg/dL'yi, prematürelde 15 mg/dL'yi geçmemesi,

- 4- Serum direkt bilirubin seviyesinin <2 mg/dL olması,

5- Sarılığın term bebeklerde 1 haftadan, premature bebeklerde 10-14 günden kısa sürmesidir. Amerikan Pediatri Akademisinin 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gestasyon haftası  $\geq 35$  hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır. Major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler şunlardır (31):

Major Risk Faktörleri:

- 1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin yüksek riskli zonda olması,
- 2- Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi,
- 3- Kan grubu uygunsuzluğu bulunması,
- 4- Gestasyonel yaşın 35-36 hafta arası olması,
- 5- Daha öncesinde başka kardeşin fototerapi almış olması,
- 6- Sefal hematoma veya belirgin ezilmeler,
- 7- Sadece anne sütü ile beslenme (emzirme iyi gitmiyor ve aşırı tartı kaybı varsa)

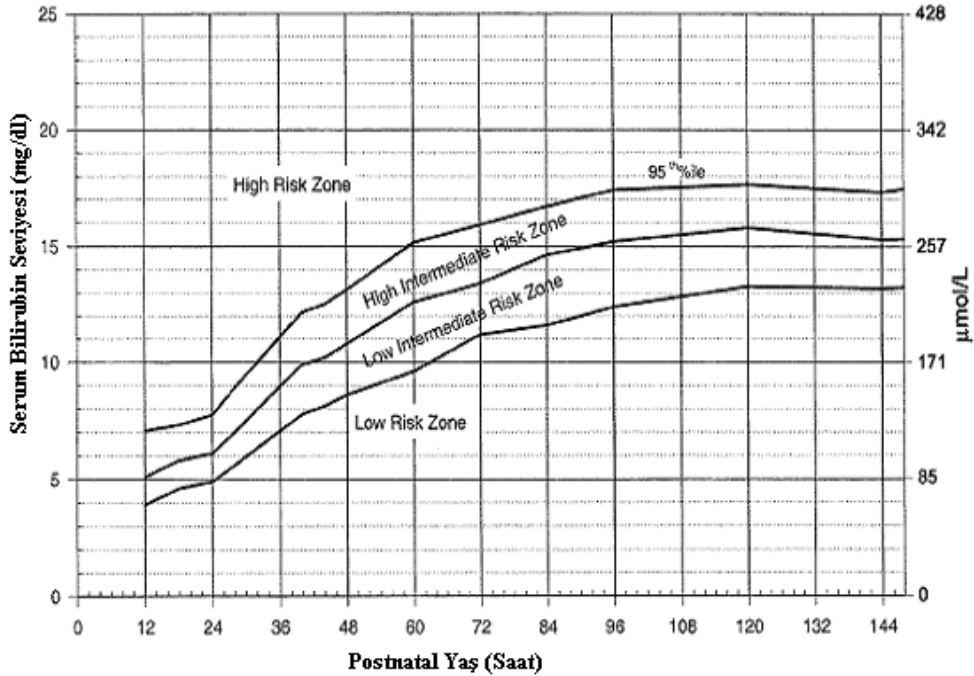
8- Doğu Asya ırkı,

Minör Risk Faktörleri:

- 1- Hastaneden taburcu edilmeden önceki total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubin düzeyinin yüksek-orta riskli zonda olması,
- 2- Gestasyonel yaşın 37-38 hafta arası olması,
- 3- Hastaneden taburcu edilmeden önce sarılık gözlemlenmesi,
- 4- Daha önceki kardeşinde sarılık öyküsü olması,
- 5- Diyabetik annenin makrozomik çocuğu,
- 6- Anne yaşının  $\geq 25$  yaş olması,
- 7- Erkek cinsiyet,

Azalmış Risk Faktörleri:

- 1- Total serum bilirubini veya transkutanöz bilirubinin düşük riskli zonda olması,
- 2- Gestasyonel yaşın  $\geq 41$  hafta olması,
- 3- Sadece formül süt ile beslenme,
- 4- Siyah ırk,
- 5- Hastaneden taburculuğun doğum sonrası 72. saatten sonra yapılmasıdır.



Şekil 3:  $\geq 35$  haftalık yenidoğan bebeklerde zaman ve bilirubin seviyelerine göre risk nomogramı

### **2.2.2 Patolojik Hiperbilirubinemi**

İndirekt hiperbilirubinemi ilk 24-36 saatten önce başlamış ve serum total bilirubin seviyesinin artış hızı 5 mg/dL/gün'den fazlaysa, serum total bilirubin seviyesi term infantlarda 12 mg/dL'yi, prematürelde 15 mg/dL'yi geçmişse, serum direkt bilirubin seviyesi >2 mg/dL ise veya sarılık term bebeklerde 1 haftadan, premature bebeklerde 10-14 günden fazla sürüyorsa patolojik hiperbilirubinemi düşünülmelidir. Bu bulguların dışında ailede hemolitik hastalık hikayesi varlığı, yenidoğanda solukluk, anemi, hepatomegali, splenomegali, kusma, letarji, beslenme problemleri, aşırı tartı kaybı, apne, bradikardi, vital bulgulara bozukluk, açık renkli dışkılama, kernikterus bulguları varlığında, idrarda bilirubin varlığında patolojik yenidoğan sarılığı düşünülmelidir. Fototerapiye rağmen bilirubin seviyesinin yetersiz düşüşü veya yükselmesi de patolojik sarılığı düşündürmelidir (16).

### **2.2.3 Anne Sütü Sarılığı**

Sadece anne sütü ile beslenen yenidoğanların % 2'sinde 7. günden sonra başlayan ve 2.-3. haftalarda 10-30 mg/dL'ye ulaşan indirekt hiperbilirubinemi gelişmektedir. Anne sütü sarılığının nedeni bilinmemekle beraber ön planda artmış enterohepatik dolaşım ile açıklanmaya çalışılmıştır. Gecikmiş mekonyum pasajı, değişen bağırsak kolonizasyon yapısı, ve bağırsakta yüksek  $\beta$ -glukoronidaz düzeyine sekonder olarak bu bebeklerde enterohepatik dolaşım artmaktadır. Bu duruma ek olarak düşük kalori alımının ve anne sütünde mevcut serbest yağ asitleri, nükleotidler, steroidler, metal iyonlar gibi maddelerle üridin difosfat glukoronil transferaz (UDPGT) enzimlerinin inhibisyonunun olayı hızlandırdığı ileri sürülmektedir (16).

### **2.2.4. Akut Bilirubin Ensefalopatisi ve Kernikterus**

Hiperbilirubinemiye eşlik eden en önemli komplikasyon serumdaki yüksek indirekt bilirubin seviyelerine bağlı olarak görülen bilirubin ensefalopatisi ve kernikterustur. Bilirubin ensefalopatisi gerçekte kernikterus ile birlikte çoğu kez gelişen akut ve kronik tabloyu yansıtır. Kernikterus ise bazal ganglionlar ve çeşitli beyin sapı nukleuslarının bilirubinle boyanmasına bağlı oluşan kronik ve kalıcı sekeldir (31). Prematurelerde, asfiksi, intraventriküler hemoraji, hemoliz ve bilirubinin albumine bağlanmasını engelleyen ilaçların kullanılması durumlarında kernikterus daha düşük bilirubin

seviyelerinde meydana gelebilir. Yüksek bilirubin seviyesine maruziyet süresi ve beyin bariyerini geçen bilirubin konsantrasyonu nörotoksisite gelişimi için önemli faktörlerdir. Bebek ne kadar prematürse kernikterus gelişme riski o kadar yüksektir (16).

## **2.3. FOTOTERAPİ**

### **2.3.1. Tarihçe**

Eski Romalılar ve Yunanlıların sağlıklarını sürdürmek ve terapötik fayda sağlamak için güneş banyoları yaptıkları bilinmektedir (27). Fototerapinin hiperbilirubinemi üzerine etkisi ilk olarak 1956 yılında İngiltere’de Miss. J. Ward tarafından rastlantısal olarak farkedilmiştir. Miss. J. Ward, sorumlu hemşire olarak çalıştığı premature servisindeki bebeklerin açık havada güneşe maruz kalmalarını takiben vücudun güneş ışınlarıyla temas eden yerlerinde sarılığın azaldığını, o bölgelerin beyazlaştığını farkeder. Bu konudaki ilk tıbbi yayın ise 1958 yılında Cremer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (28). Cremer ve arkadaşları kan değişimi yapmadan önce aldıkları kan örneğini güneş ışığı alan bir pencerenin yanında bıraktıklarında bilirubin düzeyinin önemli derecede azaldığını görünce, ışığın bilirubin üzerine etkisi olabileceğini düşünerek hiperbilirubinemi tedavisinde ilk defa fototerapiyi kullanmaya başladılar. Ancak fototerapinin yaygın olarak kullanılması, 1968 yılında Lucey ve arkadaşları fototerapinin yenidoğan sarılığı tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği konusunda yayın yaptıktan sonra başlamıştır (29). 40 yılı aşkın deneyime rağmen günümüzde hala standart bir fototerapi yöntemi oluşturulabilmiş değildir (31).

### **2.3.2. Etki Mekanizması**

Fototerapi hemen hemen tüm yenidoğanlarda bilirubin konsantrasyonunun yükselmesini durdurur veya azaltır. Bunu hemoliz varlığından, maturiteden veya derinin pigmentasyon derecesinden bağımsız olarak yapar (32). Vücuttaki bilirubinün uzaklaştırılması amacıyla kullanılan ışığın dalga boyunun  $460 \pm 10$  nm olması en yüksek verimliliği sağlar. 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlar bilirubin tarafından en fazla absorbe edilen fotonlardır. Mavi ışığın ardından en etkili diğer ışık 510 nm dalga boyundaki yeşil ışıktır. Gün ışığının dalga boyu 550-600 nm olduğundan etkisi daha azdır (18). Fototerapi, hızlı oksidatif reaksiyonlara neden olarak ve bilirubinün moleküller arası yeniden düzenlenmesini sağlayarak mutant bilirubin izomerlerinin

oluşumunu sağlar. Bu izomerler daha polar yapıdadırlar ve konjugasyona ihtiyaç duymadan safra ve idrar ile atılabilirler. İndirekt bilirubinun fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması birbirleriyle ilişkili 3 mekanizma ile meydana gelir. Bu mekanizmalar:

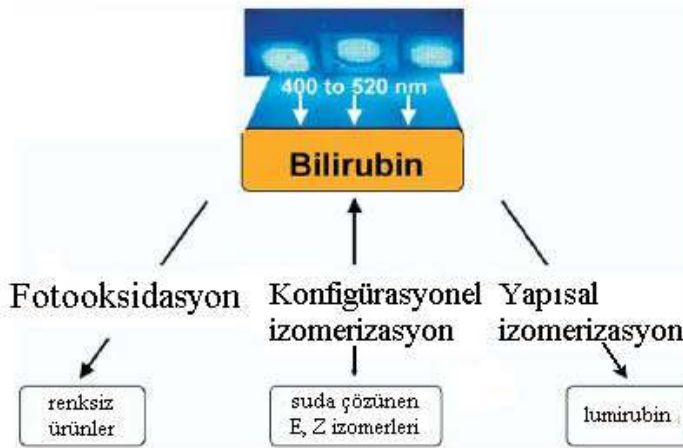
- 1) Bilirubinun ışık etkisiyle fotodeğişimi,
- 2) Ciltte oluşan fotoürünlerin kan dolaşımına geçmesi,
- 3) Kan dolaşımındaki fotoürünlerin karaciğer ve böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmasıdır.

Yukarıda bahsedilen üç mekanizmadan birincisi bir grup fotokimyasal reaksiyonlardan oluşur ve bilirubinun fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması sırasında hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülmektedir (17). Fototerapide meydana gelen ilk olay bilirubinun bir foton absorbe etmesidir. Bu olayın neticesinde bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu durumda fazla kalamayacağından dolayı tekrar eski haline dönmek için enerji kaybeder. Enerji kaybı 3 şekilde olabilir:

- 1) Foton emisyonu (floresans): Nadiren meydana gelir.
- 2) Isı üretimi: En sık meydana gelen olaydır.
- 3) Fotokimyasal reaksiyon.

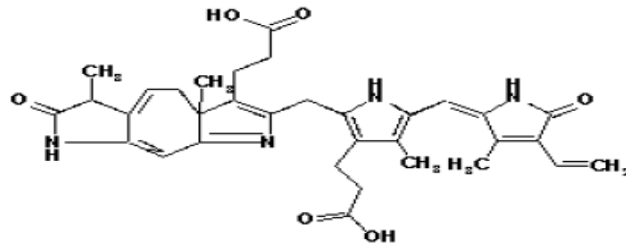
İlk iki olay sonucunda bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü değişir. Bu değişiklik 3 şekilde meydana gelebilir (Şekil 3):

- 1) Fotooksidasyon.
- 2) Konfigürasyonel (geometrik) izomerizasyon.
- 3) Yapısal izomerizasyon.



**Şekil 4: Bilirubinun fotokimyasal reaksiyonları**

Konfigürasyonel izomerizasyon sırasında, dış pirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri çözülür, dıştaki halka 180° döner ve yeniden çift bağ oluşur. Bu şekilde oluşan izomere E izomeri denir (Şekil 2). İzomerize olabilecek 2 çift bağ bulunduğu ve her biri de Z ve E konumunda olabileceği için 4 değişik izomer oluşabilir: 4Z 15Z esas formdur. Diğerleri 4Z 15E, 4E 15Z ve 4E 15E olarak adlandırılır. Bu izomerler fotokimyasal olarak geri dönüşümlüdürler ve birbirlerine dönüşebilirler (18). İzomerlerin hemen hemen hepsi deri, derialtı dokusu ve kapillerler içinde oluşurlar (30). E konumundaki çift bağ taşıyan izomerlerin suda çözünürlükleri fazladır. Bilirubin albumine bağlı olduğu halde bile izomerizasyon devam eder. Suda erir hale gelen bu izomerler plazma ile karaciğere, oradan safraya taşınır. Safra asitleri ile tekrar eski formuna dönerler ve barsaklara ZZ şeklinde atılırlar. Birkaç saat fototerapi sonrasında serumda oluşan başlıca izomer 4Z 15E izomeridir. Serumdaki tüm bilirubinin % 20'sine kadar oluşabilir (22). Serumdaki 4Z 15E izomerin miktarı, kullanılan ışığın rengi ile ilişkili olup yoğunluğuyla ilişkili değildir. Diğer bir deyişle ışığın rengini değiştirmeden, yoğunluğunu artırarak dengedeki serum 4Z 15E izomer miktarı değiştirilemez. Bilirubin eliminasyonu % 80 geometrik izomerizasyon yolu ile olur (18). Yapısal izomerizasyonda pirol halkası üzerindeki CH=CH<sub>2</sub> (vinil) grubu, komşu diğer pirol halkası ile birleşerek 7 karbonlu yeni bir halka oluşturur. Bu yapıya lumirubin, siklobilirubin veya fotobilirubin 2 adı verilir (Şekil 4). Daha polar olan bu izomerin de suda çözünürlüğü fazladır. Lumirubin irreversibl yapıdadır, yani esas bilirubine geri dönmez. Bu özelliği nedeniyle fototerapinin yoğunluğu arttıkça oluşan lumirubin miktarı da artar. Dolayısıyla uzun süreli fototerapi sırasında bilirubinin esas atılma yolu lumirubin olur. Fototerapi sırasında serumdaki total bilirubinin % 2-6'sı lumirubine dönüşür (22). Lumirubin oluşumu, bilirubin eliminasyonunda hız kısıtlayıcı basamaktır (18).



**Şekil 5: Lumirubin**

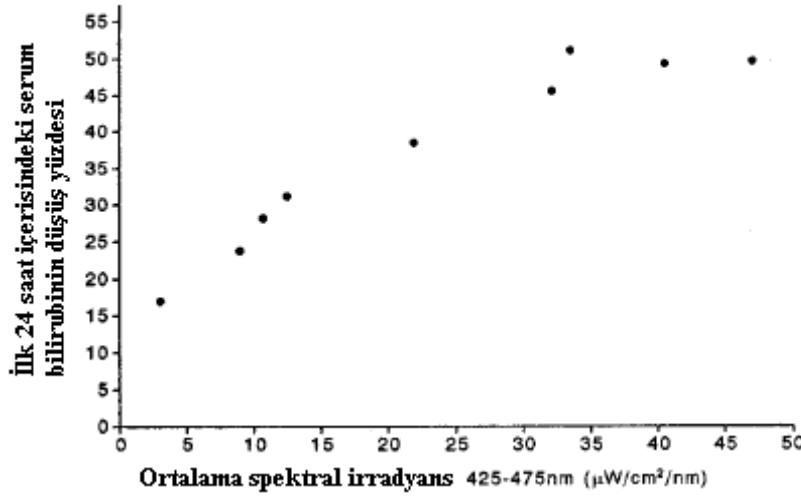


Fotooksidasyon, in vitro ortamda oldukça etkili olmasına rağmen sarılıklı bir yenidoğanda etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bir reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmadan karaciğer ve böbrekten atılır.

### **2.3.3. Fototerapi Sırasında Verimliliği Etkileyen Faktörler:**

**Işığın dalga boyu:** Cilt ve kan dolaşımındaki bilirubinün degradasyonu için gerekli ışık kaynağının ışık dalga boyu 400-520 nm arasında olmalıdır. Bu etki  $460\pm 10$  nm civarında en fazla olmaktadır. Pek çok çalışmada mavi ışığın bilirubin absorban spektrumunda en etkili ışık olduğu gösterilmiştir (17). Dünyada yaygın olarak 420-480 nm arası ışık yayan özel mavi lambalar kullanılmaktadır. F20T12/BB olarak adlandırılan bu özel lambalar F20T12/B olarak adlandırılan normal mavi lambalardan daha etkilidirler. Teorik olarak daha uzun dalga boyları cildi daha iyi geçmektedirler ve 525 nm dalga boyundaki yeşil ışığın kullanımının daha etkin fototerapi sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak klinik olarak pratikte kullanılan dar band mavi ışıklı fototerapiden üstünlüğü gösterilememiştir (22).

**Işığın irradyans miktarı:** Işığa maruz kalan vücut yüzeyinde 1 cm<sup>2</sup> lik alana düşen foton sayısıdır. İrradyans  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  birimiyle ifade edilir (17). Etkili fototerapi için enerji yoğunluğu bilirubin yıkımı için minimal efektif olarak ölçülenin üstündeki bir seviyede olmalı ve aynı zamanda belli bir seviyeyi de aşmamalıdır. Yapılan çalışmalarda irradyans miktarıyla bilirubinün degradasyon hızı arasında 30-40  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'ye kadar doğru orantı olduğu gösterilmiştir (Şekil 5) (26). Ancak çoğu fototerapi ünitesinde minimal efektif dozun hemen üzerinde yaklaşık 6  $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$  irradyans verilir (22). Klinik kullanımda irradyans spektrometrelerle ölçülür. Her üretici belirli bir ışık kaynağına yönelik spektrometre ürettiği için birden fazla markada fototerapi cihazı bulunduran klinikler için spektrometrelerin kullanımı pahalı ve zordur. Aynı fototerapi cihazının irradyansının iki ayrı marka spektrometre ile ölçülmesi neticesinde birbirleriyle uyumsuz, ayrı değerler elde edilebilir (31). Her tipte ışık kaynağının değerlendirilmesini sağlayabilecek, altın standart olarak kullanılacak evrensel ölçüm cihazı maalesef mevcut değildir.



**Şekil 6: Ortalama spektral irradyans ile serum bilirubin konsantrasyonlarındaki düşüş arasındaki ilişki (Tan) (33).**

**Işık kaynağı ve hasta arasındaki mesafe:** Yenidoğan ve ışık kaynağı arasındaki mesafe arttıkça cilde aktarılan enerji miktarı azalmaktadır. Bu mesafe kullanılan ışık kaynağının cinsine göre değişmekle birlikte en fazla 50 cm, yenidoğanın vücut ısısının sürekli takip edilmesi şartıyla en az 10 cm'dir (3,8). Işık kaynağını yenidoğana yaklaştırmak irradyansı artırır (34). Tüm lambalar emniyet açısından pleksiglas bir koruyucu içine alınmalıdır.

**Işınlanan vücut yüzey alanı ve kullanılan ışık kaynaklarının türü:** Işınlanan vücut alanı arttıkça total bilirubin düşüş hızı artar (33). Tek başına yenidoğana üstten veya alttan fototerapi uygulamak total vücut yüzeyinin % 30'una yeterli fototerapi verilmesini sağlar. Kullanılan ışık kaynağının tipi de ışınlanan vücut yüzey alanı miktarını değiştirmektedir. Floresan tüplü ışık kaynakları, halojen spot lambalar, fiberoptik ışık düzeniyle birlikte kullanılan halojen lambalar ve yüksek yoğunluklu LED lambalar günümüzde kullanılmakta olan ışık kaynaklarıdır. 25 cm uzaklıktan yenidoğana ışık yayan halojen lambalar 15 cm çapındaki bir alanda ~ 20 µW/cm<sup>2</sup>/nm değerinde irradyans sağlarken bu alanın periferinde irradyans miktarı ~ 7 µW/cm<sup>2</sup>/nm'ye düşmektedir. Fleksibl floresan panellerin kullanıldığı BiliBlanket merkezinde 35 µW/cm<sup>2</sup>/nm'lik spektral irradyans sağlarken 10x5 cm.lik panelin kenarlarında bu değer ~ 25 µW/cm<sup>2</sup>/nm'ye düşmektedir. Fototerapi tedavisi sırasında birden fazla cihaz kullanmak yenidoğan servislerinde nadir olmayan bir durumdur. Yeterli ışınlanan vücut yüzey alanına erişmek için uygun bir metoddur (17). Ayrıca Amerikan Pediatri

Akademisi ışınlanan vücut yüzey alanını arttırmak için yenidoğanın içerisinde yattığı sepet veya ısıtıcılı yatağın çevresinin alüminyum folyo ile kaplanmasını önermektedir (31).

**Cilt kalınlığı, pigmentasyonu ve tedavi başlangıcındaki total bilirubin seviyesi:**

Cilt kalınlığı ve pigmentasyon derecesi fototerapi verimliliğini etkileyebilir (35,36). Ayrıca başlangıçtaki bilirubin seviyesi de verimliliği etkilemektedir (37). Tedavi başlangıcı sırasındaki total bilirubin seviyesi ne kadar yüksekse uygulanan fototerapiye yanıt olarak bilirubinin düşüş hızı o kadar yüksek olur (31).

**Fototerapi süresi:** Fototerapinin sürekli veya aralıklı verilmesi konusu tartışmalıdır. Deride, fotoizomerizasyon yoluyla uzaklaştırılan bilirubin yerine yeni bilirubin oturması için 1-3 saat gerektiği göz önüne alınırsa, 1 saatten fazla fototerapiye ara vermenin çok fazla anlamlı olmadığı ve fototerapinin verimliliğini azaltacağı düşünülmektedir. Eğer yenidoğanın plazma bilirubin seviyesi kan değişimi sınırlarına yaklaşıyorsa fototerapi sürekli olarak verilmelidir (31).

**2. 3. 4. Fototerapinin Yan Etkileri:**

**Retina hasarı:** Mavi ışık retinada fotokimyasal hasara neden olmaktadır (38). Erişkinlerde retinanın mavi ışığa maruz kalmasını takiben renkli görmenin bozulduğu, ileri vakalarda prematur makuler dejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir (39). Preterm infantlarda parlak mavi ışıkla tedavi sonrasında premature retinopatisi sıklığında artış olabileceği düşünülmüş ancak yapılan kontrollü çalışmalarda bu düşünce ispatlanamamıştır (40,41,42). Fototerapi sırasında gözlerin korunması için göz bantları kullanılmalıdır. Bu bantların kullanımı sıklıkla ailelerde huzursuzluğa, nadiren yenidoğanlarda solunum sıkıntısına neden olmaktadır.

**Dehidratasyon ve ishal:** Fototerapi sırasında bağırsak geçiş süresi yarıya düşer. Sulu, yumuşak, hafif yeşil dışkı gözlenir. Nitrojen, sodyum ve potasyumun fekal atılımı artar. Dışkıyla kaybedilen sıvı miktarı normale göre 2-3 kat artar (43). Fototerapi alan bebeklerde bağırsaklarda geçici laktaz eksikliği geliştiği gözlenmiştir. Artan indirekt bilirubin bağırsak epiteli fırçamsı kenarında laktaz aktivitesini kısıtlar ve sonuçta laktoz hidrolize edilemez ve emilimi azaldığı için ishale neden olur (44). Dışkıda meydana gelen değişikliklerin nedeni olarak, fototerapi alan bebeklerde vazoaktif intestinal peptid sekresyonunun artmış olması öne sürülmüştür (18). Kontrol grubunun aldığıyla eşit

kaloride süt ile beslenen ve fototerapi alan infantların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az tartı alabildikleri gösterilmiştir. Ayrıca yenidoğanın maturasyonuna da bağlı olarak ciddi sıcaklık kontrollerine rağmen fototerapi sırasında insensibl sıvı kaybının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (45,46). Mehta ve ark. yaptığı bir çalışmada ise fototerapi alan ve intravenöz sıvı desteği verilen, serum osmolalitesi >290 mOsmol/kg olan term yenidoğanların bilirubin değerlerinin sıvı desteği almayan ve fototerapi alan term yenidoğanların bilirubin değerlerine göre anlamlı derecede hızlı düştüğü gösterilmiştir (19).

**Deri döküntüsü:** Fototerapi alan bebeklerde iğne başı büyüklüğünde geçici eritematöz döküntüler olabilir. Bu döküntüler fotosensitizasyon hasarı sonucu deri mast hücrelerinden salınan histamin nedeniyle meydana gelir (18).

**Trombositopeni:** Fototerapi alan bebeklerde hemoliz artabilir. Ayrıca fototerapi sırasında trombositlerin yıkımı da hızlandığından, kemik iliği kompensasyonu yetersiz kalırsa trombositopeni gelişebilir (30).

**Cilt yanıkları:** Kullanılan fototerapi cihazlarının düzenli bakımlarının yapılması gerekmektedir. Ultraviyole filtrelerinin zamanında değiştirilmemesine bağlı cilt yanıklarının geliştiği görülmüş ve rapor edilmiştir.

**Bronz bebek sendromu:** Özellikle uzun süreyle fototerapi alan ve kolestazı olan yenidoğanlarda safra asitlerinin birikmesine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Hastalığın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lumirubinin yıkım ürünleri sendromun tipik deri renginin oluşmasına neden olur. Serum, idrar ve deri kahverengi-bronz renk alır. Fototerapi kesildikten sonra bebeğin rengi yavaş yavaş doğal rengine döner. Kolestazı olan, direkt hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlara bronz bebek sendromu gelişme olasılığı nedeniyle fototerapi önerilmez. Bu hastalarda da kernikterus gelişebilir.

**Hemoliz:** Fototerapi ile eritrosit membranlarında hasar oluşumunu takiben lipid peroksidasyonu kolaylaşır ve hemoliz meydana gelir (17).

**Hipokalsemi:** Fototerapi alan pretermelerde hipokalsemi görülebilir. Bu etki fototerapi ile uyarılan pineal bezden melatonin salgılanmasının azalması ile açıklanmaktadır.

**Patent ductus arteriosus (PDA):** Fototerapi alan 1000 g'ın altındaki pretermelerde PDA gelişim olasılığı iki kat artmıştır.

**Konjenital eritropoetik porfiri:** Konjenital porfiri veya ailede porfiri hikayesi olan yenidoğanlara fototerapi uygulanması kontrendikedir. Hemoliz, splenomegali ve kırmızı idrarın eşlik ettiği bu hastalıkta fototerapi uygulanmasını takiben hastanın cildinde ağır büllöz lezyonlar ve hemoliz meydana gelir (18). Fotosensitizan ilaçların kullanımı sırasında da benzer klinik tablo meydana gelebilir (31).

**Oksidatif stres:** Fototerapi oksidatif hasar oluşturabilir. Oksidasyon ve serbest radikallerin fototerapi alan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeklerde bronkopulmoner displazi, premature retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve PDA gelişimine altyapı hazırladığı öne sürülmektedir. Fototerapi yenidoğan döneminde gerekli olabilecek antioksidanların kan dolaşımı ve dokulardan uzaklaştırılmasına neden olabilir. İn vitro olarak klinikte kullanılan fototerapi dozlarına eş seviyede kullanılan ışınlarla hücrelerde DNA hasarı oluşturulabilmiştir (47). Ancak yenidoğan döneminde fototerapi alan ve uzun süreyle takip edilen vakalarda büyüme, gelişme veya davranışsal açıdan herhangi bir komplikasyon gelişimi izlenmemiştir (17). Yeni LED teknoloji fototerapi cihazlarının fotooksidasyon etkisini minimuma indireceği düşünülmektedir. Kan ürünleri ve total parenteral beslenme sıvıları fototerapi alan yenidoğanlara dikkatle verilmelidirler. Bu ürünler fototerapi ışınlarından etkilendikleri ve yapıları bozulduğu için verildikleri setler alüminyum folyo ile sarılarak veya ışığa dirençli setler kullanılarak bu sorun önlenabilir.

**İleus:** Raghavan ve ark.'nın Avustralya'da yaptıkları bir çalışmada çok düşük ağırlıklı yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan grupta fototerapi uygulanmayanlara göre daha yüksek sıklıkta ileusun görüldüğü gösterilmiştir (48).

### **2. 3. 5. Fototerapi sırasında dikkat edilmesi gereken unsurlar:**

1. Bebeklerin gözleri fototerapi ışınlarına karşı göz maskesi ile korunmalıdır. Maske, tedavi sırasında kaymayacak ve burun deliklerini tıkamayacak şekilde takılmalıdır.

2. Kullanılan fototerapi cihazının tipi de dikkate alınarak tedavi gören yenidoğanla fototerapi cihazı arasında uygun mesafe sağlanmalıdır. Çok yakın yerleşimli cihaz bebeğin vücut ısısının artmasına ve hatta cilt yanıklarına, uzak yerleşimli cihaz ise etkin olmayan fototerapi verilmesine neden olur.

3. Vücut ısısı 2 saat aralıklarla ölçülmelidir.

4. Mmkn olan en fazla vücut alanının ınlarla maruz kalmasını sağlayabilmek için olanakların tümü kullanılmalıdır. Alt ve üstten birlikte fototerapi uygulaması veya bebeğin içinde bulunduğu sepetin kenarlarına ve altına yansıtıcı düzenekler yerleştirilmesi ınlanan vücut alanının artmasını sağlar.

5. İnsensibl sıvı kaybını takip edebilmek ve önleyebilmek için bebekler her gün tartılmalıdırlar. Eğer gününe göre düşük tartı gözlenirse hastanın aldığı sıvı miktarı artırılmalıdır.

6. Bilirubin lm en fazla 12 saat arayla yapılmalıdır.

7. Bebeğin monitorizasyonu amacıyla kullanılan pulse oksimetre ve ısı problemleri fototerapi ınlarından etkilenmektedirler. Eğer kullanılacaklarsa üzerleri alüminyum folyo ile kapatılmalıdır.

8. Fototerapi kesildikten sonraki gün içerisinde serum bilirubin düzeyi rebound etki açısından tekrar değerlendirilmelidir.

9. Eğer yenidoğana tek yönden fototerapi veriliyorsa 6 saatlik aralarla bebeğin pozisyonu değiştirilmelidir.

10. Yenidoğanda fotosensitizan ilaç kullanılmamasına dikkat edilmelidir.

11. Serum bilirubin seviyesini değerlendirmek amacıyla yenidoğandan kan alınırken fototerapi lambaları sndrlmelidir. Lambalar açık bırakılırsa çıkacak olan laboratuar sonucu etkilenebilir.

## 2.4. YENİDOĞANLARDA SERBEST RADİKALLER İLE İLİŞKİLENDİRİLEN HASTALIKLAR

Yenidoğan bebekler, doğum sonrasında ilk hafta yüksek düzeyde oksidatif strese maruz kalmaktadırlar. İntrauterin düşük oksijenli ortamdan, aniden yüksek oksijenli ortama geçişte serbest radikaller oluşmakta ve oluşan serbest oksijen radikalleri yenidoğan döneminde pek çok hastalığın gelişmesinde suçlanmaktadır. Bunların içinde bronkopulmoner displazi, kronik akciğer hastalığı, prematürite retinopatisi, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, patent duktus arteriosus, hipoksik-iskemik ensefalopati gibi hastalıklar sayılabilir (52,53,59,63,64).

## 2.5. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

### 2.5.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Oksijenin canlılardaki toksik etkileri başlıca iki tür mekanizma ile gerçekleşmektedir (57,67,68).

1. Aerobik canlılarda O<sub>2</sub> toksisitesinin ilk açıklaması, moleküler oksijenin bazı enzimleri inhibe ettiği şeklindedir. Buna örnek olarak O<sub>2</sub> glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA seviyesini düşürmesi gösterilmektedir (67).

2. Oksijenin enzim inhibisyonu etkisi sınırlı ve çok zayıftır. Oksijenin canlılardaki asıl toksik etkisinin “**oksijen radikalleri**” olarak adlandırılan ve oksijenin vücuttaki metabolizması sırasında oluşan reaktif türlerden kaynaklandığı belirtilmektedir (67).

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir. Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2p son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektronun, bir orbitali bırakıp diğerine geçmesi veya farklı yönde dönmesi durumunda “singlet oksijen” oluşmaktadır. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilmektedir (67).

### 2.5.2. Serbest Radikaller Nasıl Oluşur.

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (67,69).

Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuvar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (54,57,67).

Serbest radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşmaktadır

1. Kovalent bağların homolitik kırılması ile: yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olmaktadır. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalmakta ve radikal formu oluşmaktadır (54,67,68).

2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal formu oluşmaktadır (67,69).

3. Normal bir moleküle elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa da radikal oluşumuna neden olabilir (68,69).

Vücutta üretilen radikaller her zaman tehlikeli kimyasal türler olarak değerlendirilmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Örneğin, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, steroid yapıdaki çok sayıdaki bileşiklerin ve eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, çok sayıdaki oksidaz ve hidroksilaz enzimleri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur (69).

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır (67,69).

1.  $O_2^-$  (Süperoksit) Radikali
2.  $H_2O_2$  (Hidrojen Peroksit)
3.  $HO^-$  (Hidroksil Radikali)
4. Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )



### 2.5.3. Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )

Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit hasarlandırıcı özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $H_2O_2$  kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (67,69,70,71).

Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir. Bu radikal de çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (67,69).

### 2.5.4. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi veya süperoksitlerin enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. Oksitleyici olarak bilinmesinin nedeni, metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından kaynaklanmaktadır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (67,68,69).

### 2.5.5. Hidroksil Radikali ( $HO^-$ )

Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilen, normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılan reaktif bir ajandır (56,67,69,72). Dokular  $\gamma$  radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır.  $H_2O_2$ 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir (57,69,73). Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir. Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (67,69).

### **2.5.6. Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )**

Oksijenin uyarılmış şekline ‘singlet oksijen’ denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (69). Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (2,52,67,69).

### **2.5.7. Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri**

Serbest radikaller, hücrenin lipid, protein ve DNA’inde çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen, endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksisomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen perokside dönüştürülmektedir.  $Cu^{++}/Fe^{++}$  ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları,  $Fe^{(++)}$ ’in  $Fe^{(++)}$ ’ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (2,69).

#### **2.5.7.1. Membranların lipid peroksidasyonu**

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedirler. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (62,69). Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz  $A_2$ ’yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (62,74).

Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksidikale oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksidikale, elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri

oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etkide gösterir (56,62,67,69,71,74).

Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal  $Ca^{+2}$  girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Akciğer sürfaktanının peroksidasyonu ise atelektazi ve pulmoner disfonksiyona (ARDS) yol açabilmektedir (57,69,74,75).

Peroksiradikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehidlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehidler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehidler arasında en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenaldir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır (69). MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (69,76).

Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (69).

Lipid hidroperoksidleri ve lipidperoksi radikalleri, serbest  $O_2$  radikalleri gibi aynı hücrenin birçok komponentiyle reaksiyona girerek, hücrenel ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini göstermektedirler.

Bu etkiler

1- Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, iç membranın bozulmasına, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki belirteçlerin agregasyonu gibi bazı özelliklerini değiştirebilmektedir.

2- Transmembran iyon gradientini bozarak,  $Ca^{+2}$  gibi iyonlara karşı spesifik olmayan geçirgenliği arttırabilmektedirler.

3- Mitokondride oksidatif fosforilasyonu çözerler ve mikrozomal enzim aktivitelerinde değişiklik oluşturabilirler. Subsellüler organellerin (lizozom gibi) bütünlüğünü bozarlar.

4- Ayrıca, DNA'nın nitrojen bazlarıyla da reaksiyona girebilmektedirler (69,75,77).

#### **2.5.7.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu**

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedirler (69). Serbest radikallerin protein molekülleri üzerindeki etkileri ile oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır (74).

- 1) Amino asitlerin modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmantasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar

Serbest radikaller, polipeptit zincirlerinde fragmantasyona yol açabilirler. Bu şekilde oksidatif modifikasyon yolu ile, sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Aromatik aminoasitler de oksidatif ataklara çok hassas moleküllerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize hassasiyete neden olabilmektedir. Radikaller, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilmektedirler (69). Serbest radikallerin etkisiyle, IgG ve albuminin üç boyutlu yapıları bozulmaktadır. Yine bir protein olan  $\alpha$ -1 proteinaz inhibitörünün, oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu amfizem gelişimiyle sonuçlanmaktadır (74).

Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görebilmektedir. Özellikle okside olmuş hemoglobinin  $O_2$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olmaktadır (69).

#### **2.5.7.3. DNA Lezyonları**

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir (2,57,67,77,78,79).

Oksijen radikalleri, oksidatif yarıma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA zincirinin kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG),

oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde yüksek olduğu bildirilmektedir (2,69,78,79).

#### **2.5.7.4. Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (78). Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lokositlerden extraselller sıvıya salınan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gzn vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (50,69).

#### **2.5.8. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları.**

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, Periventriküler Lökomalazi ve travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuar distress sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığına, böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta, ayrıca hemoglobin ve immun sistem defektleri oluşurmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmun hastalıklar, enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (51,58,64,68,69,80,81,82).

## **2.6. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI SAVUNMA MEKANİZMALARI**

### **2.6.1. Antioksidan etki tipleri**

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler

1- Toplayıcı etki (Scavenging etki): Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki” denilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük moleküller bu tip bir etki göstermektedirler (3,65,69).

2- Bastırıcı etki (Quencher etki): Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki “bastırıcı etki” olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptirler. Bilirubin bu tarz antioksidan etkisi de vardır (52,69).

3- Zincir kırıcı (Chain-breaking etki): Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye “zincir kırıcı etki” denir. Bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler (49,69)

4- Onarıcı etki (Repair etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu gruba örnek olarak verilebilir (69,83,84).

### **2.6.2. Antioksidan Sistemler**

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları vardır (51,55).

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek yada reaktif O<sub>2</sub> türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (55,56,69,74).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, SOD, glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α-tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (55,60,69,85).

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenzin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (55,69).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler (86).

Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, β-karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan α-tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır (87). Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadır.

### **2.6.3. Enzimatik Antioksidanlar**

#### **2.6.3.1 Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerinin kullanan ve süperoksiti hidrojen perokside çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü, süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (55,56,69,70,79). Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (69).

#### **2.6.3.2. Katalaz (CAT)**

Katalaz peroksisomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırıştırılmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği,

karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz bulunduğu hücreye karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (55,70).

### **2.6.3.3 Glutasyon Peroksidaz (GPx)**

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin kullanır (56,69,70).

Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutasyon, glutasyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (79).

Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (88).

### **2.6.3.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)**

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit hidroperoksidlere karşı glutasyon-S-transferazlar “Selenyum” bağımsız aktivite göstermektedirler (69).

Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (69).

### **2.6.3.5. Glutasyon Redüktaz (GR)**

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (69).

### **2.6.3.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz**

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (69).



#### 2.6.4 Total Antioksidan Kapasite (TAC)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile m¼cadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. V¼cudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını s¼rd¼rebilmesinde kan ¼ok ¼nemlidir. ¼¼nk¼ kan antioksidanların v¼cudun t¼m b¼l¼mlerine taşınmasını ve dağıtımını ger¼ekleřtirmektedir (89).

Total antioksidan kapasiteye en b¼y¼k katkı plazmadaki antioksidan molek¼llerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ¼rik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır (49,90).

Albumin, ¼rik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşurmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ¼rik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Yenidoğanlarda ise bu sistemin en ¼nemli bileşenlerini bilirubin ve ¼rik asit oluşurmaktadır. Bağ kıran antioksidanlar (bilirubin, s¼lfhidril grupları, C vitamini, E vitamini) ¼zellikle yenidoğanlarda total antioksidan sisteme ¼nemli katkıda bulunmaktadır (89,90,91).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim i¼inde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjik olarak ¼alıřmaktadır. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme ¼rnek glutatyonun askorbatı, askorbatında tokoferol¼n yeniden aktifleşmesini sağlaması g¼sterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. ¼rneęin yenidoğanda postnatal d¼nemde fizyolojik şartlarda plazmada ¼rik asit, C vitamini, ve s¼lfhidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini d¼zeyleri artmaktadır. Total antioksidan kapasitenin ¼l¼m¼, antioksidanların tek tek ¼l¼m¼nden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu y¼zden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan ¼ok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ¼l¼m¼ yaygınlaşmaktadır (89,91,92,94).

Hasta yenidoğanlarda, plazma antioksidan kapasitesi hastalıktan veya tedavi y¼ntemlerinden etkilenebilmektedir. ¼rneęin hemoliz ile plazma bilirubin d¼zeyinin y¼kselmesi veya fototerapi ile azalması, an¼ri ile ¼rik asit seviyesinin artması ve di¼retiklerle d¼řmesi gibi nedenlerle antioksidan kapasitede değişiklikler oluşabilmektedir (91).

Beslenme şekli de antioksidan kapasiteyi etkileyebilmektedir. Örneğin anne sütü ile beslenen bebeklerde, antioksidan birer madde olan bilirubin ve karotenoidler, formüle mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olarak saptanmaktadır (91,95).

Bilirubin, fizyolojik sarılıkta plazmada önemli bir antioksidan role sahiptir. Sarılıklı yenidoğanlarda plazma total antioksidan kapasitenin, esas olarak bilirubinle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bilirubinin değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda yükselmesinin organizmayı koruyucu bir reaksiyon olduğu öne sürülmektedir (90,91).

#### **2.6.5. Vücutta Serbest Radikallere Karşı Savunma Gelişmesi**

Hamileliğin geç dönemlerinde fetusun akciğerlerinde antioksidan enzim miktarında artış olduğu gösterdiği bildirilmektedir. Farelerde, tavşanlarda, ratlarda, SOD, GPx ve CAT enzimlerinin hamileliğin son döneminde arttığı bilinmektedir (96).

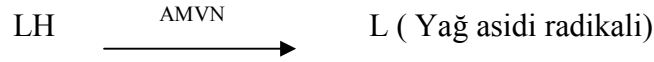
Yenidoğanlar göreceli olarak oksijen toksisitesine daha dirençli görünmektedir. Fakat özellikle antioksidan sistem komponentlerinin eksik olması nedeniyle, prematürelere oksijen toksisitesine çok duyarlıdır. Gestasyonun geç dönemlerinde artan SOD, GPx, CAT, E vitamini, seruloplazmin ve transferrin miktarının prematürite nedeniyle düşük olduğu tespit edilmiştir (92,96).

## 2.7. BİLİRUBİNİN ANTIOKSİDAN ÖZELLİĞİ

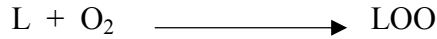
Bilirubin yüksek serum düzeylerinde toksik bir bileşik olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda konjuge çift bağ içeren bilirubinin in vivo ve in vitro güçlü bir antioksidan olduğu kanıtlanmıştır. Oksidatif stresle tetiklenmesi ve birçok oksidazla stimüle olabilmesi, bilirubinin hızlı ve uzun süreli oksidanlara bağlı hücre yıkımında fizyolojik koruyucu olarak rol aldığı düşünülmektedir (2,4,5,87,97,98,99).

Bilirubinin antioksidan özelliğinden ilk defa 1950'li yıllarda bahsedilmiş olup, 1980'lerde lipid peroksidasyonundaki rolü gösterilmiştir (61,100). Stocker ve arkadaşları 1987 yılında bilirubinin antioksidan aktivitesini incelemişlerdir. Bu çalışma, lipidin serbest radikal zincir mekanizması tarafından okside edildiği in vitro bir sistemde yapılmıştır (49).

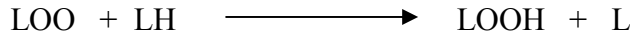
Linoleik asidin (LH) serbest radikaller ile gerçekleşen oksidasyonu ile linoleik asit hidroperoksid meydana gelmektedir. Linoleik asit oksidasyonun derecesi LOOH ölçülerek saptanabilmektedir. Yapılan çalışmanın başlangıcında, serbest radikal meydana getiren bir madde olan AMVN (2,3'Azobis, 2,4 dimetil valeronitril) kullanılmıştır. Bu madde sayesinde LH, serbest radikal zincir oksidasyonun ilk etabında yağ asidi radikaline dönüşmektedir.



Yağ asidi radikalı oksijen ile reaksiyona girince de LOO meydana gelmektedir.



LOO, serbest yağ asidi moleküllerini okside ederek LOOH oluşumunu sağlamaktadır:

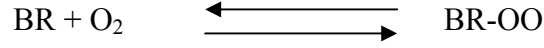


Hem katabolitleri olan bilirubin ve biliverdinin bulunmadığı ortamlarda söz konusu oksidasyonun sabit bir hızda ilerlediği görülmüştür. Mikromolar konsantrasyonlarda ise bilirubin ve biliverdinin konsantrasyona bağımlı olarak reaksiyona girdiği ve LOOH'ın belirgin bir şekilde oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır. Mikromolar konsantrasyonlardaki bilirubinin, peroksil radikal taşıyan zinciri, toplayıcı etki ile ortadan kaldırdığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada biliverdinin radikal toplama etkisi bilirubinle karşılaştırılmıştır. Biliverdin ile reaksiyonun daha hızlı olduğu saptanmıştır (49).

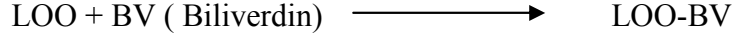
Bilirubin, kendi iskeletini oluşturan tetrapireol molekülünün C-10 köprüsüne bağlı hidrojen atomunu serbest bırakarak karbon merkezli bir radikalın oluşumunu sağlamaktadır. Bu radikal LOO ile reaksiyona girmektedir. Sonuç olarak, radikal olmayan bir ürün meydana gelmektedir (49).



Bilirubin ayrıca oksijenle de reaksiyona girebilmektedir.



Biliverdinin antioksidan aktivitesi ise olasılıkla konjuge polisaturasyon ile yeni model bileşikler oluşturarak karbon merkezli radikallerin ve LOO'in pigmente eklenmesiyle gerçekleşmektedir.



Bu çalışmada, alfa tokoferol ve beta karotenin, bilirubinin ile radikal toplama kapasitesi de karşılaştırılmıştır. Homojen konsantrasyonu olan çözeltilerde ve havanın oksijen konsantrasyonunda, 10 mikromol bilirubinin yaklaşık %16 oranında LH oksidasyonunu azalttığı görülmüştür. 10 mikromol beta karotenle bu oranın %10 olduğu saptanmıştır. Alfa tokoferol ile bu oran %97 olarak saptanmıştır (49).

Lipozomal sistem üzerinde yapılan bu çalışmada %2 oksijen konsantrasyonu olan ortamlarda bilirubinin antioksidan aktivitesinin  $\alpha$ -tokoferolden daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu da E vitamini ve diğer lipofilik antioksidanlar tarafından korunmaya ihtiyaç duyan yenidoğan plazmasındaki düşük lipid seviyesi ile orantılı olarak bulunmuştur (49,89).

Yapılan başka çalışmalarda da bilirubinin in vitro olarak fizyolojik konsantrasyonlarda antioksidan olarak rol aldığını ve hücreleri oksidasyondan koruduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalarda bilirubinin antioksidan özelliğinin,  $\alpha$ -tokoferol ve C vitamininden fazla olduğu tespit edilmiştir (54,87,101).

Yapılan çalışmalarda bilirubin ve biliverdinin singlet oksijen, süperoksit ve peroksit radikallerini temizlediği gösterilmiş, thioure, sodyum benzoat ve diğer radikal temizleyicilerden daha fazla radikalleri temizlediği gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlarda oluşan oksidatif hasarı da engellediği düşünülmektedir (2,102). Kronik gama aminolevulonik asid intoksikasyonunda da bilirubinin antioksidan olarak rol aldığı belirtilmektedir (103).

Bir çalışmada da bilirubinin plazmada nitrojen ve oksijen radikallerine karşı antioksidan etkinliğinden bahsedilmektedir. Bu çalışmada bilirubinin fizyolojik pH da peroksinitriti çok iyi absorbe ettiği ifade edilmektedir (3).

Mekonyumdaki yüksek bilirubin içeriğinin de yenidoğanda serbest oksijen radikalleri ile oluşabilecek doku zedelenmesine karşı doğal bir savunma mekanizması olduğunu belirten çalışmalar vardır (104).

Yapılan bir çalışmada da bilirubin in vivo bir antioksidan olduğu ve bilirubin yükselmesi sonucunda da SOD'un aktivitesinin arttığı belirtilmektedir. Ayrıca bilirubin hücre içi antioksidan olarak rol aldığı da düşünülmektedir (51).

Bilirubin plazmada albumine bağlı bulunmaktadır. Bu sayede albumine bağlı olan yağ asitlerinin oksidasyonunu önlediği gibi albumine bağlı bulunan diğer moleküllerinde oksidasyonunu engellediği bildirilmektedir (105,106). Bilirubin ve biliverdin, lipid peroksidasyona karşı  $\alpha$ -tokoferolle sinerjistik etki göstermekte ve lipozomlarda lipid peroksidasyonu engellemektedir (94,107).

Bilirubin ve biliverdin ortamdaki oksidan maddeleri tutarak  $\alpha$ -tokoferol tüketimini engellemekte, endojen antioksidanların olmaması durumunda da lipid peroksidasyonu inhibe etmektedir (108). Yapılan bir çalışmada da TAC ile  $\alpha$ -tokoferol arasında korelasyon saptanmazken, bilirubin ile pozitif korelasyon gösterilmiştir (109).

## 2.8. PARAOKSONAZ-1 ENZİMİ

PON1'ı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir. PON1, 354 aminoasitli glikoprotein yapısında ve üç aktiviteli bir enzimdir. Bunlar paraoksonaz, arilesteraz ve diazoksonazdır (58). İnsan serum PON1 enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu kabul edilen bir enzimdir. Deneysel çalışmalarda PON1 enziminin HDL-kolesterol'un Apo- A1 ve Apo-J (Clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110,111,113). Paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç üyesi vardır. PON2 ve PON3 105. pozisyonda lizin rezidüsü bulunmadığından paraoksonu hidroliz edemez ve plazmada bulunmazlar (114). Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarca gösterilmiştir (114,115). Ayrıca PON1'in, LDL-kolesterolü bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (12,112,113). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON1'in peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (65). PON1 enzim aktivitesinin; miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (10,118,119).

### 2.8.1. PARAOKSONAZ-1 ENZİMİNİN YAPISI

İnsan serum PON1 enzimi; karacigerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum (Ca) bağımlı ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (8,114,120). Ca, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik 21 mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (114). PON1'in yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. PON1 enzimi N-terminalhidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipitlere ve lipoproteinlere bağlanır (121,122). PON1 enzimi, karaciger, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (114,123). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON1 düzeyine etki eder (116,124). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise, yaş ile PON1 enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON1 enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat

çekilmiştir (125). İnsan serum PON1 enziminin iki genetik polimorfizmi bulunmaktadır. Bu iki polimorfizm 55. ve 192. pozisyonlardaki aminoasitlerin değişimi ile ortaya çıkar. 192. pozisyondaki glutamin (Q aleli) arginin (R aleli) ile değişince birinci polimorfizm; 55. pozisyondaki metionin (M aleli) lösin (L aleli) ile değişince 2. polimorfizm oluşur. 192. pozisyonda glutamin varlığında PON1, A Tipi; 192. pozisyonda arginin varlığında ise, B Tipi şeklinde ifade edilir. Ancak son zamanlarda A Tipi Q izoenzimi B Tipi ise R izoenzimi, olarak ifade edilmektedir ve PON1'in hem Q hem de R izoenzimlerinin LDL' yi oksidasyona karşı koruma özelliğine sahip oldukları gösterilmiştir. Ancak Q izoenzimi paraoksona karşı düşük afiniteye sahip iken, R izoenzimi yüksek afiniteye sahiptir (112,126). PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır (114). PON1, 3 adet sistein molekülü içerir, bunlardan iki tanesi molekül içi disülfit bağının oluşumuna katılırken, 284. pozisyondaki sistein molekülü ise serbest halde bulunur. Sistein 284'ün, enzimin aktif merkezine yakın bölgede bulunduğu ve bu bölgenin substrata bağlanma için gerekli olduğu düşünülmektedir. 284. pozisyondaki sisteinin, LDL'yi oksidasyondan korumada önemli bir fonksiyona sahip olmasına karşın organofosfatların hidrolizinde bir etkisi gözlenmemektedir. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek; PON1 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (8,12,114,). PON1 enzim aktivitesi, genellikle paraoksonun substrat olarak kullanıldığı yöntemler ile ölçülür. Enzimin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenmektedir, aktivitenin farklı toplumlarda çok geniş aralıklarda farklı profiller sergilediği gözlenmiştir (10,127,128). PON1 enzimi parationun oksidatif desülfürasyonu ile oluşan paraoksonu hidroliz ederek p-nitrofenol ve dietilfosfat oluşumuna yol açar. Paraokson oluşumu karaciğer ve diğer dokularda mikrozomal sitokrom p-450 enzim sistemi ile kataliz edilmektedir. PON1 enzim aktivitesi -20°C'de 1 yıl stabil kalır (114,119).

### **2.8.2. PARAOKSONAZ ENZİMİNİN FONKSİYONU**

Serum PON1 enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir (12,114,116). PON1 enzimi, paraoksondaki organofosfat ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır (129). Son yıllarda PON1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir (120). HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında

önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır (114,115,116). PON1; LDL kolesterolü, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır (12,112,117,130). HDL kolesterol yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde enflamatuvar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir (140,141) PON1, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri hidroliz eder (12). PON1'in, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda saflaştırılmış PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipit peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir (129). Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipit peroksidasyonuna uğramaktadır. PON1 lipit peroksitlerinin aterosklerotik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (12). LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipitlerden okside kolesterol esterleri ve lizofosfatidilkolinler PON1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar (115). LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarda desteklenmiştir (8,115). Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan PON1 enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. PON1'in serbest sülfidril grubu ile lipit peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir (8). Bu durum, okside LDL'deki okside kolesteril arşidonat veya okside arşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sisteinin 284 bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşimle ilişkili olabilir. Oksidatif sistemdeki  $Cu^{1+}/Cu^{2+}$  iyonlarının oksidasyon esnasında PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesi, PON1'i kısmen inaktive etmektedir. Bir çalışmada, hidrojen peroksidin PON1'in güçlü inaktivatörü olduğu gösterilmiştir (8). Son zamanlarda minimal modifiye LDL'nin, Apo J/PON1 oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (133). Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipitlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir (8). Yine son yıllarda flavonoidlerin LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve



HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. PON1 organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerekirken; lipit peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerekmez (8,133). Çalışmalar, PAF-AH ve PON1'in aynı ortamda bulduklarında minimal modifiye LDL'deki aktif lipitleri tek başlarına gösterdikleri etkinin toplamı bir etki ile yıktıklarını göstermiştir. LDL'nin  $Cu^{2+}$  iyonu ile uyarılmış oksidasyonunda PAF-AH; Apo-B100 modifikasyonunu ve konjuge dien oluşumunu inhibe eder, ancak reaktif tiyobarbitürik asit ürünlerinin oluşumu üzerine etkisi yoktur. PON1 ise hem lipid peroksit oluşumu hem de reaktif tiyobarbitürik asit ürünlerinin üretimini inhibe eder. PON1'in yokluğunda PAF-AH, LDL'yi oksidasyondan korumada çok etkili değildir. Oksidatif stres altında, HDL'de oksidasyona maruz kalmaktadır. HDL-kolesterol, lipid peroksitlerin serumdaki en önemli taşıyıcısıdır. HDL kolesterol yapısındaki kolesterol ester hidroperoksitler, LDL'de bulunanlara oranla daha hızlı ancak daha az reaktif hidroksitlere indirgenmektedir. HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. PON1, HDL'yi oksidasyondan koruyarak HDL kolesterol'nin ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (129,134,135).

## METODLAR

Çalışma nisan 2008-eylül 2008 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan Servisine sarılık şikayeti ile müracaat eden bebeklerde gerçekleştirildi. Çalışma prospektif ve kendi kontrollü olarak planlandı ve öncesinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek onay alındı. Çalışmaya alınan tüm vakaların ebeveynlerine bebeğin yenidoğan servisine yatışı sırasında çalışmayla ilgili ayrıntılı bilgi verilerek çalışmaya katılıp katılmak istemedikleri soruldu. Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden ebeveynlere aydınlatılmış hasta onam formu okutuldu ve dolduruldu. Çalışmaya indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yenidoğan servisine yatırılan ve fototerapi tedavisi uygulanan 25'i erkek, 22'si kız olmak üzere toplam 47 term yenidoğan alındı. Total bilirubin seviyesi 14 mg/dl'nin üzerinde olan term yenidoğanlara fototerapi uygulandı. Fototerapi süresi 1-3 gün arasında değişmekteydi. Fototerapi sonrasında total bilirubin seviyesi 14 mg/dl altında olanların fototerapisine son verildi. Fototerapi öncesi ve fototerapi sonrasında periferik venöz damardan kanları jelli biyokimya tüplerine fototerapi cihazı kapatılarak alındı. Kan örnekleri 4000 devirde 5-10 dakikada santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri -80 °C de 2 ay korundu.

Çalışma grubuna alınma kriterleri;

1. Miadında ( gestasyon yaşı 38-42 hafta )
2. Doğum kilosu 2500-4500 gr olan
3. Total bilirubin: 14 mg/dl ve üzeri olan
4. Sadece fototerapi tedavisi almış
5. 3-14 günlük
6. Sadece anne sütü alan
7. Yenidoğan sarılığı haricinde başka bir hastalığı olmayan
8. İlaç kullanmayan
9. Doğumda apgar skoru 1-5 dakikada 8 ve üzeri olanlar

Çalışmaya alınan bu hastalara 4 beyaz, 4 mavi floresan tüplü sistemi içeren 12-20  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  irradyasyonlu, 40 cm uzaklıktan standart Bilicrystal IV class 1 type B marka fototerapi cihazı ile fototerapi verildi. Bebeklerin genital bölge ve gözlerinin koruma için örtülmesi dışında fototerapi tüm vücuda çıplak olarak uygulandı.

Çalışmaya alınan term yenidoğanlardan fototerapi öncesi ve sonrasında periferik venöz damarlardan alınan serum örneklerinden total bilirubin, indirek bilirubin, paraoksonaz,

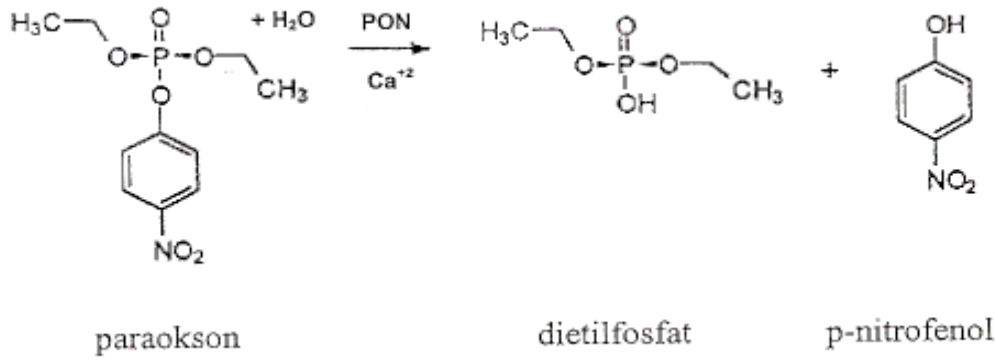
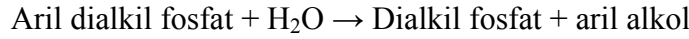
arilesteraz, lipit hidroperoksit, total anioksidan kapasite (TAC), total oksidatif stres (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, ürik asit, albümin çalışıldı.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri: Sepsis, dehidratasyon, bilirubin ensefalopatisi, kan değişimi uygulanması, ödem veya beklenmeyen başka bir komplikasyon gelişen vakaların çalışmadan çıkartılması planlandı, ancak hiç bir vakada komplikasyon izlenmedi ve çalışmadan çıkartılan vaka olmadı.

### 3.1.1 ANALİTİK METODLAR

#### Paraoksonaz

Paraoksonaz aktivitesi, Furlong (136.137) ve Mackness' in (138) metodları kullanılarak ölçüldü. Paraoksonaz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda görüldüğü gibidir;



**Şekil 7: Paraokson üzerinden paraoksonaz aktivitesinin tayini**

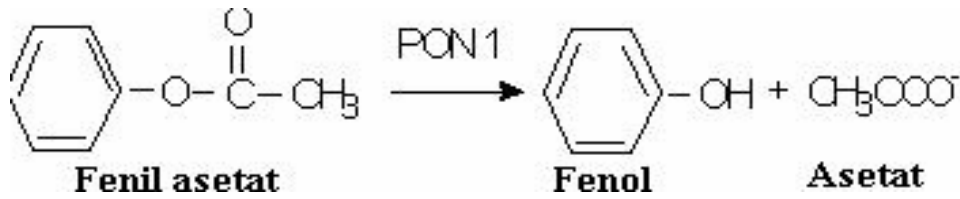
Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson (0,0- diethy -0-p-nitropheny phosphate), arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Paraoksonaz aktivite ölçümünde 5 mM CaCl<sub>2</sub> ve 7 mM paraokson ihtiva eden pH=8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanılarak; Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm deki oluşumu ölçülerek, paraoksonaz aktiviteleri incelenmiştir

Birim; U/L

#### Arilesteraz Aktivitesinin Tayini

Arilesteraz aktivitesi, Furlong (136,37) ve Mackness' in (138) metodları kullanılarak ölçüldü. Arilesteraz'ın katalizlediği reaksiyon aşağıda görüldüğü gibidir.

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için ise 2 mM CaCl<sub>2</sub> ihtiva eden 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılarak; substrat olarak paraokson yerine son konsantrasyonu 13 mM olacak şekilde fenilasetat ilave edilmistir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Techcomp 8500 11 uv/vis spektrofotometresinde ölçülmüştür. Paraoksonaz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk; arilesteraz aktivitesi için 1Unite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk. olarak tanımlanmıştır.



#### **Şekil 8: Fenilasetat üzerinden arilesteraz aktivitesinin tayini**

Birim; U/L

#### **Lipid hidroperoksit ölçümü (LOOH)**

Lipid hidroperoksit ölçümü Khelifa arab ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile çalışıldı. Bu metod asidik ortamda lipid hidroperoksitlerin feröz iyonlarını ferrik iyonla dönüştürülmesi ve ferrik iyonların Xylenol orange ile 560 nmde renk oluşturması esasına dayanır (139).

**Birim;** µmol/L

#### **Total serbest disülfidril grupların ölçülmesi**

Serum örneklerinin serbest sülfidril grupları Hu ve arkadaşlarının modifiye ettiği Elman metoduna göre ölçülmüştür. Kısaca, etanol içinde 50 mcL 0mMDTNB 'i takiben, 0.1MTris li tamondan 1 ml, 10m medta, ph 8,2 ve 50 mcl serum kaba katıldı. Her örnek için test olarak boşluklar hazırlandı, ancak metanolde DTNB yoktu. Oda sıcaklığında 15'dk lık inkübasyondan sonra örnek absorbansı Cecil 3000 spektrofotometrede 412 nm okundu. Örnek ve reaksiyon boşlukları çıkarıldı. Sülfidril grupların konsantrasyonları glutatyondaki azalma kullanılarak hesaplandı ve serbest sülfidril grup standart olarak ve milimolar şeklinde ifade edildi (140).

#### **Total Antioksidan Kapasite (TAC)**

TAC Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışıldı. Erel tarafından geliştirilen bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir methoddur. Çalışma prensipleri;

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu ( pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45µmol (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub> Fe(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-6H<sub>2</sub>O çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hirojen peroksit 75 mM Clark tamponu ( pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Prensip Fe<sup>2+</sup>-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (141).

Birim; µmol Trolox Eqv./L

#### **Total Oksidant Seviye (TOS)**

Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışıldı. Bu yöntem tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Çalışma prensipleri;

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (142).

Birim; µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Eqv. / L

#### **Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Total Oksidatif Stress (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAC) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (143).

#### **Rutin biyokimya tetkikleri**

TG, TK, HDL, LDL, VLDL, albumin, ürik asit ölçümleri Abbotte aeroset otoanalizör cihazında rutin biyokimya kitleri kullanılarak yapıldı.

### **3.2. İSTATİSTİK**

Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Aynı hasta grubundaki fototerapi öncesi ve sonrası ölçülen değerlerin arasındaki farklılıklar “paired-samples t test” kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standard deviasyon olarak belirtildi ve  $p>0,05$  anlamsız,  $p<0.05$  değeri anlamlı,  $p<0,01$  çok anlamlı,  $p<0,001$  ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 47 yeni doğan sarılığın olan hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 25'ü (%53) erkek, 22'si (%47) kızdı. Hastaların cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Bebeklerin hepsi miadında normal spontan vaginal yol ile doğurtulmuş ve ayrıca hepsi anne sütüyle beslenmekteydi. Çalışmaya alınan hastaların yaşları  $6\pm 3$  (4-14) gün, kiloları  $3210\pm 410$  (2500-4300) gramdı. Anne yaşları  $27\pm 6$  (19-40) yıl, gestasyon yaşı  $39\pm 1$  (38-40) hafta, gebelik sayısı  $2,74\pm 1,77$  (1-8) idi. Çalışmaya alınan hastaların fototerapi süresi  $1,51\pm 0,58$  (1-3) gün. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo I' de verildi.

Çalışmaya alınan tüm bebeklerde direkt coombs testi negatif olarak belirlendi.

**Tablo I. Hastaların demografik özellikleri**

	Hasta grubu
<b>Bebek sayısı</b>	47 (25E, 22K)
<b>Hasta yaşı (gün)</b>	$6 \pm 3$ (4-14 )
<b>Anne yaşı (yıl)</b>	$27 \pm 6$ (19-40 )
<b>Gestasyon yaşı (hafta)</b>	$39 \pm 1$ (38-40)
<b>Kilo (gram)</b>	$3210 \pm 410$ (2500-4300)
<b>Gebelik sayısı</b>	$3 \pm 2$ (1-8)
<b>Fototerapi süresi (gün)</b>	$1,51 \pm 0,58$ (1-3)

Değer ortalama  $\pm$  SD olup parantez içinde en düşük ve en yüksek değerler verilmektedir.

Çalışmaya alınan 47 yenidoğan sarılıklı bebeğin kan serumları fototerapi öncesi ve sonrasında alınarak total antioksidan kapasite (TAC), total oksidatif stres (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), paraoksonase, arilesteraz, lipit hidroperoksit (LOOH), trigliserit (TG), kolesterol, HDL, LDL, VLDL, total bilirubin (TB), indirek bilirubin (İB), albumin ve ürik asit düzeyleri çalışıldı. Çalışılan bu oksidan/antioksidan parametreler, lipit düzeyleri ve bilirubin değerleri tablo 2 de gösterilmiştir.

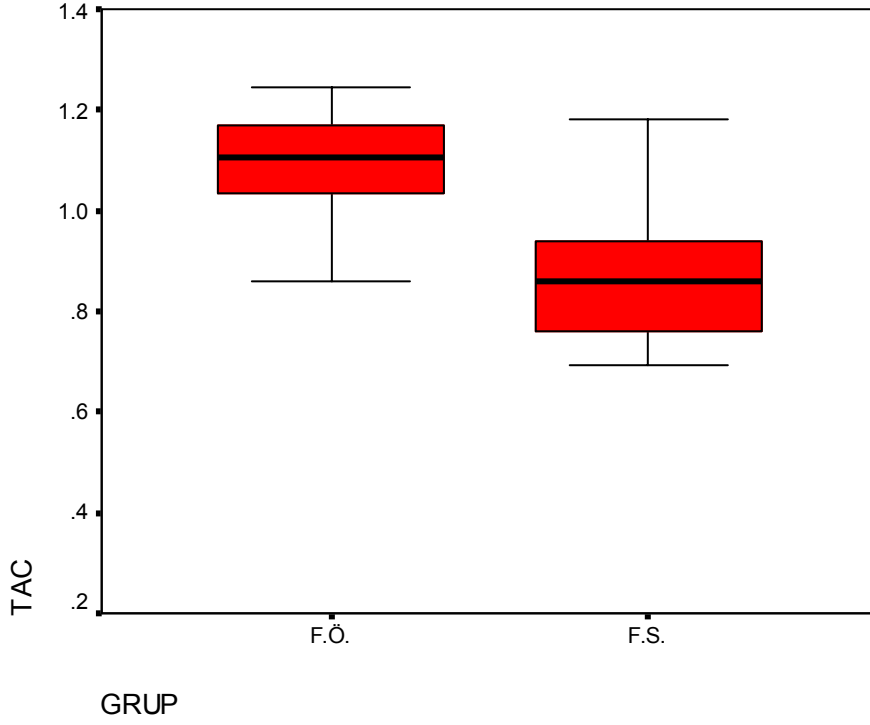
**Tablo 2.** Hastaların fototerapi öncesi (FÖ) ve sonrası (FS) serumlarında çalışılan total oksidan/antioksidan parametreler, lipit profili ve bilirubin değerleri.

	FÖ (n:47)	FS (n:47)	P
TAC (mmol troloxEqv./L)	1,08 ± 0,10	0,86 ± 0,13	0,001
TOS (µmol H2O2 Eqv./L)	25,11± 14,05	15,78 ± 6,70	0,001
OSİ (TOS/TAS)	2,50 ± 1,80	1,80 ± 0,67	0,01
Paraoksonaz (U/L)	40,00 ± 30,93	55,14 ± 37,63	0,003
Ariesteraz (U/L)	40,66 ± 25,02	53,38 ± 30,47	0,003
LOOH (µmol/L)	10,24 ± 4,26	7,28 ± 2,09	0,001
TG (mg/dl)	177,87 ± 51,99	152,21 ± 64,44	0,005
KOL (mg/dl)	119,28 ± 39,74	130,59 ± 35,85	0,058
HDL (mg/dl)	41,17 ± 11,82	43,85 ± 10,99	0,099
LDL (mg/dl)	43,13 ± 30,50	56,06 ± 27,03	0,008
VLDL (mg/dl)	35,57 ± 10,38	30,44 ± 12,88	0,005
TB (mg/dl)	19,04 ± 2,54	10,80 ± 2,02	0,001
İB (mg/dl)	18,02 ± 2,52	9,80 ± 2,04	0,001
Albumin (mg/dl)	3,67 ± 0,29	3,88 ± 0,35	0,002
Ürik asit (mg/dl)	5,43 ± 3,15	3,45 ± 0,97	0,001

P>0,05: anlamsız, P<0,05: anlamlı, P<0,01: çok anlamlı, P<0,001 ileri düzeyde anlamlı

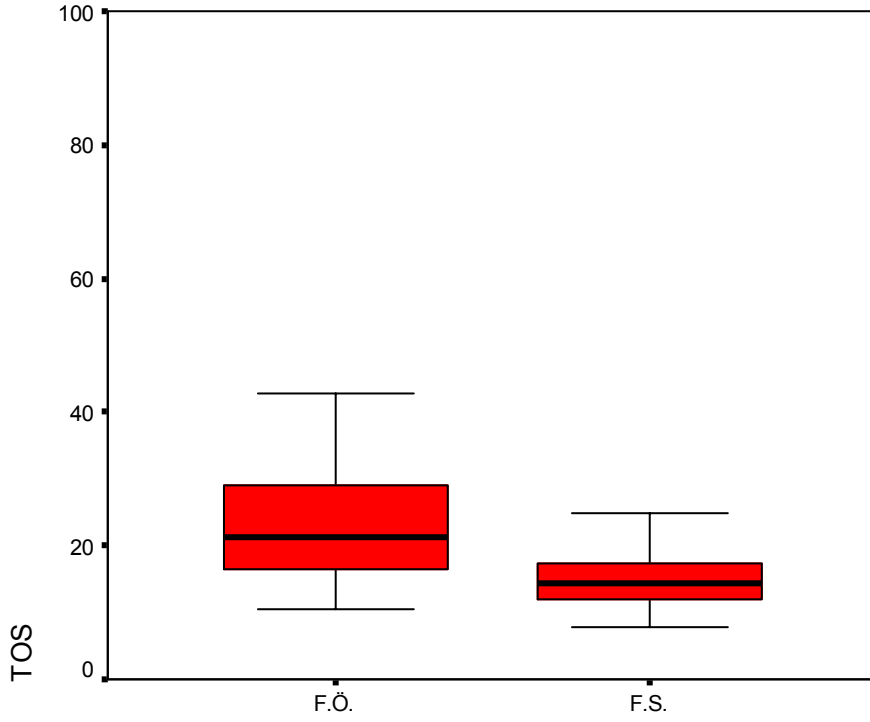


Total antioksidan kapasite (TAC) fototerapi öncesi ortalama değeri  $1,08 \pm 0,10$  ( $0,74 \pm 1,24$ )  $\mu\text{mol troloxEqv./L}$ , fototerapi sonrası ortalama değeri  $0,86 \pm 0,13$  ( $0,69 \pm 1,18$ )  $\mu\text{mol troloxEqv./L}$  bulundu. Fototerapi sonrası TAC değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $P < 0,001$ ) (Tablo 2). Grafik 1’de TAC’ın fototerapi sonrası düşmesi gösterilmiştir.



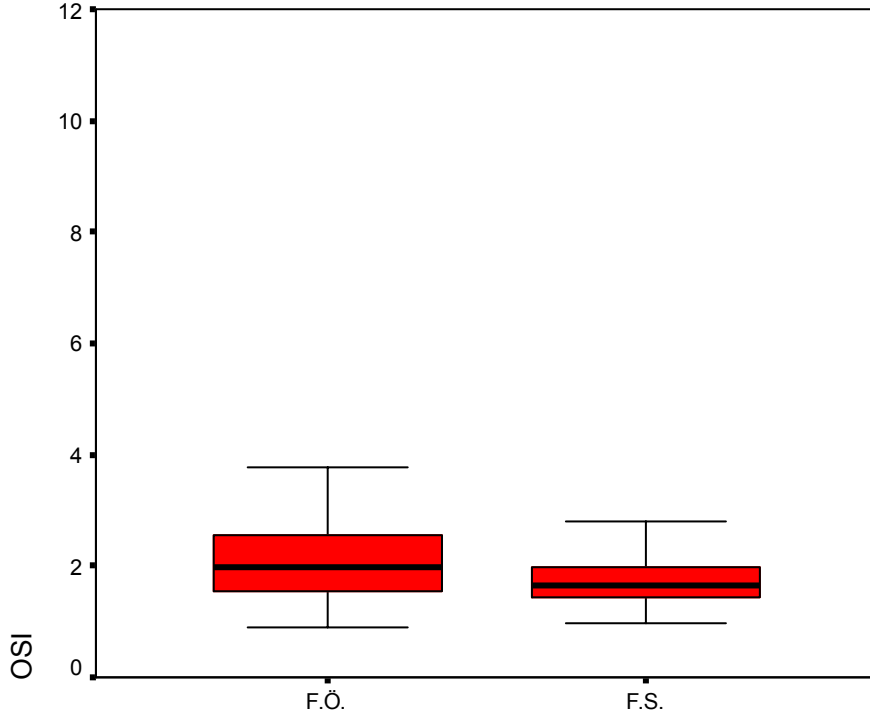
Grafik 1

Total oksidatif stres (TOS) fototerapi öncesi ortalama değeri  $25,11 \pm 14,05$  (10,79-84,04)  $\mu\text{mol troloxEqv./L}$ , fototerapi sonrası ortalama değeri  $15,78 \pm 6,70$  (7,7-34,71)  $\mu\text{mol troloxEqv./L}$  bulundu. Fototerapi sonrası TOS değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $P < 0,001$ ) (Tablo 2). Grafik 2’de TOS’un fototerapi sonrası düşmesi gösterilmiştir.



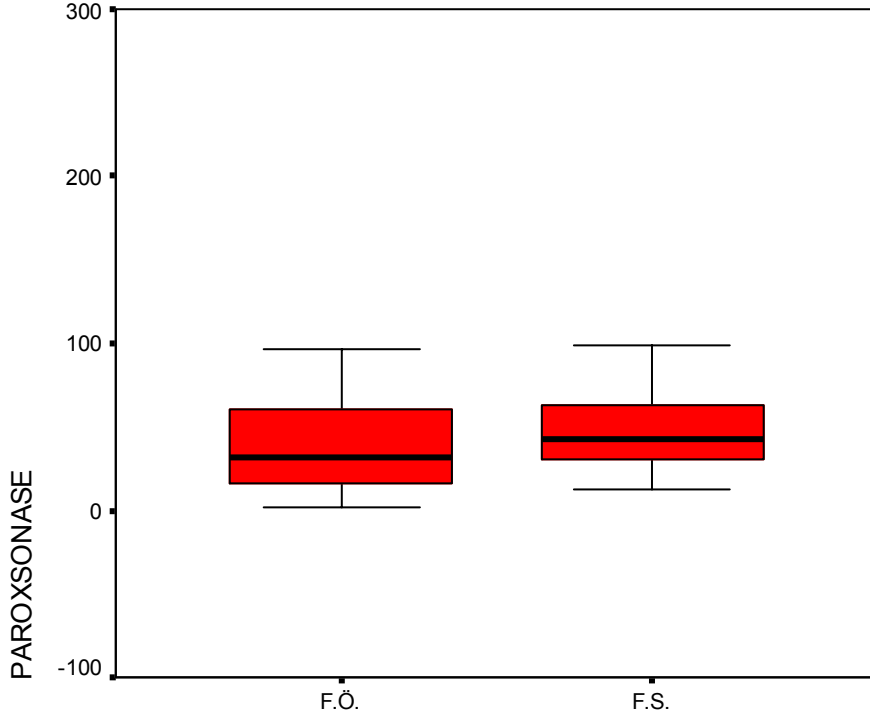
Grafik 2

Oksidatif stres indeksi (OSİ) fototerapi öncesi ortalama değeri  $2,50 \pm 1,80$  (0,91-9,98)  $\mu\text{mol trolox Ekv./L}$ , fototerapi sonrası ortalama değeri  $1,80 \pm 0,67$  (0,95-3,70)  $\mu\text{mol trolox Ekv./L}$  bulundu. Fototerapi sonrası OSİ değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $P=0,01$ ) (tablo 2). Grafik 3’de OSİ nin fototerapi sonrası düşmesi gösterilmiştir.



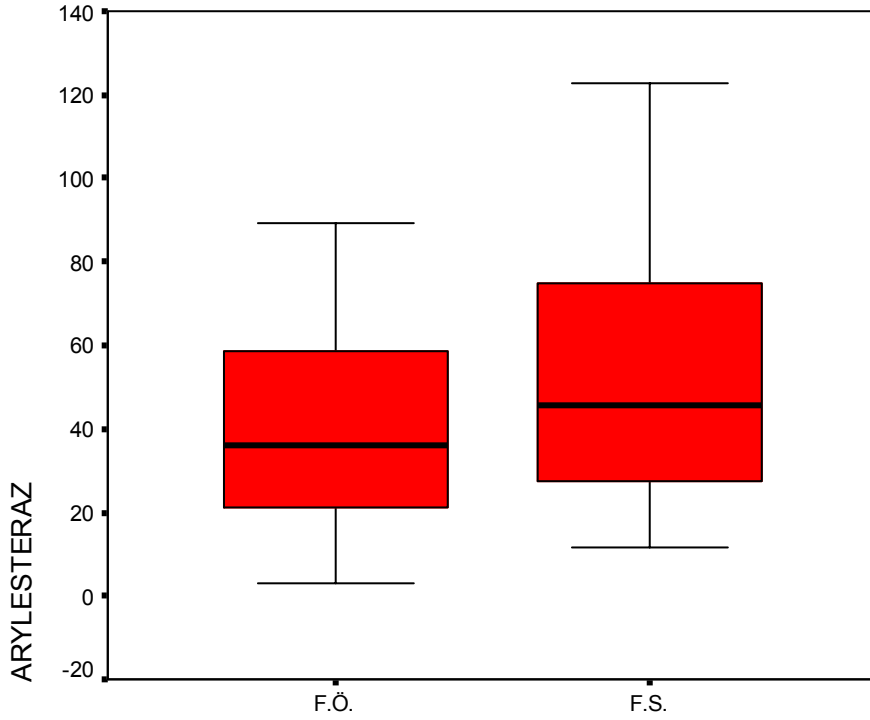
Grafik 3

Paraoksonaz fototerapi öncesi ortalama değeri  $2,50 \pm 1,80$  (5–156) U/L, fototerapi sonrası ortalama değeri  $55,14 \pm 37$  (13–189) U/L bulundu. Fototerapi sonrası paraoksonaz değerlerindeki yükseliş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $P=0,003$ ) (Tablo 2). Grafik 4’de paraoksonaz değerlerinin fototerapi sonrası yükselmesi gösterilmiştir.



Grafik 4

Arilesteraz fototerapi öncesi ortalama değeri  $40,66 \pm 25,02$  (3,14–89,03) U/L, fototerapi sonrası ortalama değeri  $53,38 \pm 30,47$  (11,77–122,70) U/L bulundu. Fototerapi sonrası arilesteraz değerlerindeki yükseliş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $P=0,003$ ) (tablo 2). Grafik 5’de arilesteraz değerlerinin fototerapi sonrası yükselmesi gösterilmiştir.



Grafik 5

Lipit hidroperoksit (LOOH) fototerapi öncesi ortalama değeri  $10,24 \pm 4,26$  (6,10–25,30)  $\mu\text{mol/L}$ , fototerapi sonrası ortalama değeri  $7,28 \pm 2,09$  (4,76–15,16)  $\mu\text{mol/L}$  bulundu. Fototerapi sonrası lipit hidroperoksit değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $P<0,001$ ) (Tablo 2).

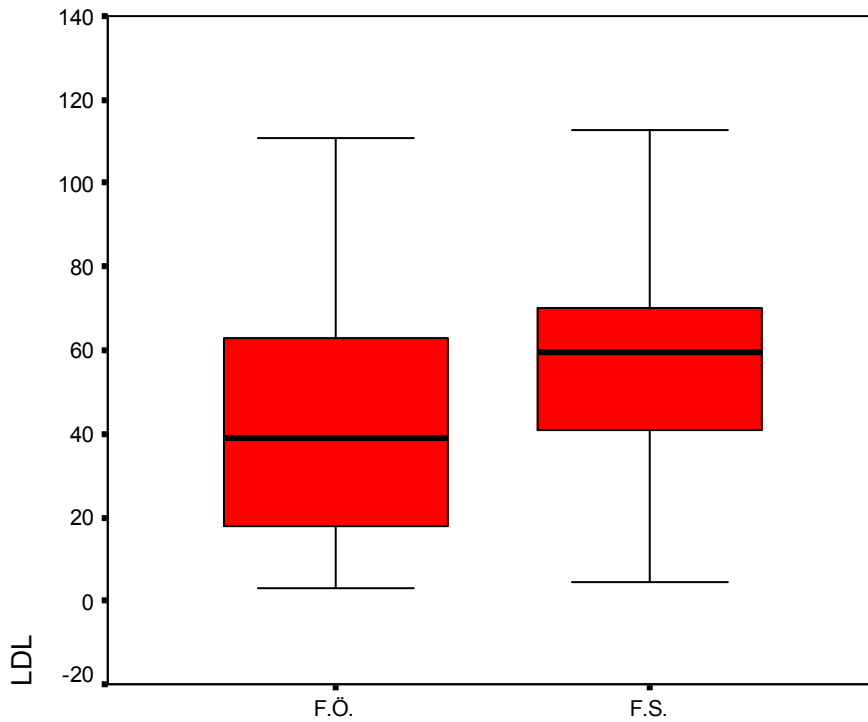
Trigliseritin fototerapi öncesi ortalama değeri  $177,87 \pm 51,99$  (90–322) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $152,21 \pm 64,44$  (49–362) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası trigliserit değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $P=0,005$ ) (Tablo 2).

Kolesterolün fototerapi öncesi ortalama değeri  $119,28 \pm 39,74$  (55–215) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $130,59 \pm 35,85$  (69–210) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası

kolesterol değerleri fototerapi öncesine göre yüksek bulundu ancak kolesteroldeki bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,058$ ) (Tablo 2).

HDL fototerapi öncesi ortalama değeri  $41,17\pm 11,82$  (22–59) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $43,85\pm 10,99$  (23–72) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası HDL değerleri fototerapi öncesine göre yüksek bulundu ancak HDL deki bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P=0,099$ ) (Tablo 2).

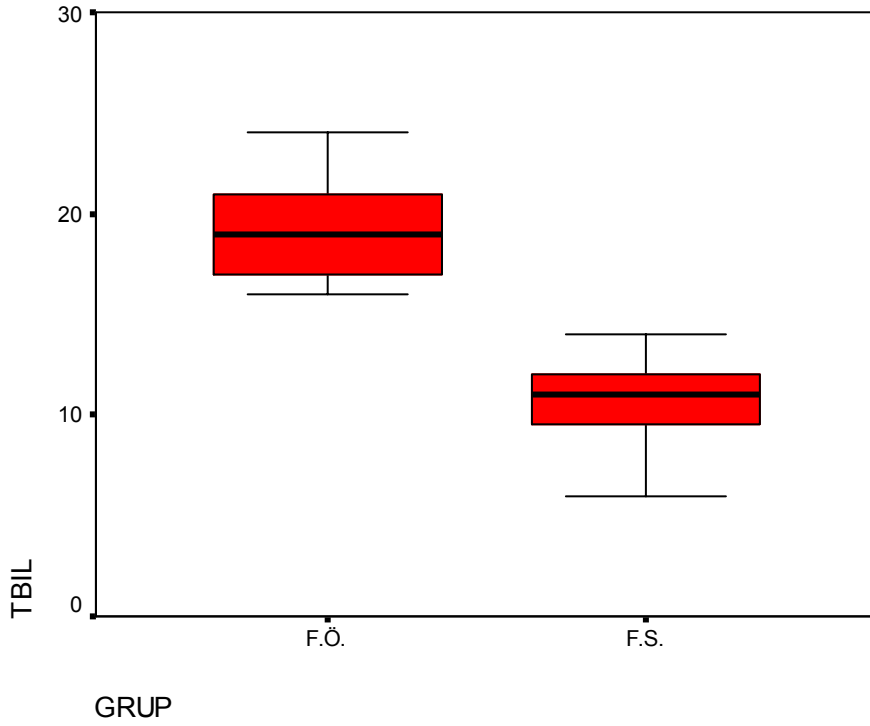
LDL fototerapi öncesi ortalama değeri  $43,13\pm 30,50$  (3,4–103) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $56,06\pm 27,03$  (4,4–119) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası LDL değerlerindeki yükseliş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $P=0,008$ ) (Tablo 2). Grafik 6’da LDL değerlerinin fototerapi sonrası yükselmesi gösterilmiştir.



Grafik 6

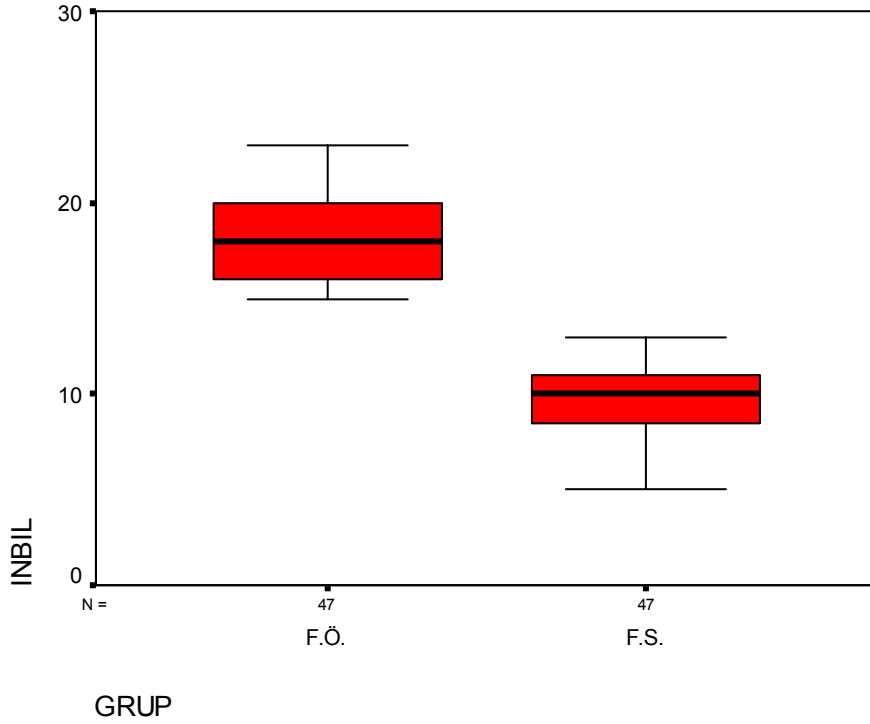
VLDL fototerapi öncesi ortalama değeri  $35,57\pm 10,38$  (18–64) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $30,44\pm 12,88$  (9,8–72) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası VLDL değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $P=0,005$ ) (Tablo 2).

Total bilirubin (TB) fototerapi öncesi ortalama değeri  $19,04 \pm 2,54$  (16–24) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $10,80 \pm 2,02$  (6–14) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası total bilirubin değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $P < 0,001$ ) (Tablo 2). Grafik 7’de total bilirubin değerlerinin fototerapi sonrası düşmesi gösterilmiştir.



Grafik 7

İndirek bilirubin (İB) fototerapi öncesi ortalama değeri  $18,02 \pm 2,52$  (15-3)mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $9,80 \pm 2,04$  (5-13) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası indirek bilirubin değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $P < 0,001$ ) (Tablo 2). Grafik 8’de indirek bilirubin değerlerinin fototerapi sonrası düşmesi gösterilmiştir.



Grafik 8

Albümin fototerapi öncesi ortalama değeri  $3,67 \pm 0,29$  (3,1–4,3) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $3,88 \pm 0,35$  (3,9–4,8) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası albümin değerlerindeki yükseliş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak çok anlamlıydı ( $P < 0,002$ ) (Tablo 2).

Ürik asit (ÜA) fototerapi öncesi ortalama değeri  $5,43 \pm 3,15$  (2,3–16,8) mg/dl, fototerapi sonrası ortalama değeri  $3,45 \pm 0,97$  (2,2–6,1) mg/dl bulundu. Fototerapi sonrası ürik asit değerlerindeki düşüş fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $P < 0,001$ ) (Tablo 2).



## 5. TARTIŞMA

Beklenen zamanda doğan bebeklerin %60'ında, erken doğan bebeklerin %80'inde hayatlarının ilk günlerinde sarılık gözlenmekte ve yenidoğan bebeklerin bir kısmında da bilirubin seviyesi fototerapi veya exchange transfüzyon ihtiyacı gerektirebilecek kadar yüksek değerlere ulaşabilmektedir (144).

Bizim çalışmamızda fototerapi sonrası indirek bilirubin değerleri fototerapi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $P<0,001$ ) (Tablo 2). Bu sonuç fototerapinin indirek hiperbilirubini tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

Son yıllarda non invaziv, kolay uygulanan, düşük maliyetli, birkaç yan etkisi dışında zararsız olduğu varsayılan, fototerapinin, fotodinamik stres ve lipid peroksidasyonuna neden olabileceğini gösteren ciddi yayımlar yapılmıştır (145). YD'daki birçok ciddi hastalığın gelişmesinde oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonunun rolünün anlaşılması bu konuya ilgiyi artırmıştır (146).

Fototerapinin bilinen ve henüz tam olarak belirlenememiş birçok yan etkisinin olduğu düşünülmektedir (147). Fototerapi çift bağları okside etme yeteneği bulunan bir reaktif oksijen türü olan singlet oksijeni açığa çıkarmaktadır (148).

Öztüre ve arkadaşları fototerapi sonrası lipid hidroperoksidasyonun bir son ürünü olan MDA'yı düşük bulmuş ve fototerapinin oksidatif stresi azalttığı yönünde görüş bildirmiştir (150). Ayçiçek A. ve ark'nın 36 tane yenidoğan sarıllığı nedeniyle fototerapi alan bebeklerde yapmış olduğu çalışmada fototerapi sonrası TAC, thiol içeriği ve albuminin değişmediği, Vitamin C, ürik asid, TB ve MDA'nın FÖ'de FS'dan önemli derecede düşük olduğu ( $p<0.05$ ), TOS, LOOH ve OSI'nin FS'da FÖ'den önemli düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0.05$ ). Ayrıca total bilirubin ve MDA arasında önemli pozitif korelasyon tespit edilmiş ( $r=0.434$ ,  $p=0.001$ ), ancak bu çalışmada MDA ölçümünün lipid hidroperoksit için spesifik bir metod olmadığı belirtilmişti. Bununla muhtemel sebebi lipid hidroperoksidasyonunun bir son ürünü olan MDA'nın oluşmasına kadarki ara basamakların bilirubin ve aldehit yapılar tarafından baskılanabileceği dolayısıyla MDA'nında düşük bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır (6).

Bizim çalışmamızdaki serum TAC düzeyi FS'da FÖ'ne göre düşük bulundu ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ( $P<0,001$ ) (Tablo 2). Bu düşüklük antioksidan özelliği çok iyi bilinen bilirubinin fototerapi sonrası düşmesine bağlı olabileceği düşünüyoruz. Ayrıca antioksidan özelliği bilinen ürik asit ve albumine bakıldığında FS'da ürik asitte düşüş

albuminde yükselme gözlemlendi. Ürik asitteki düşüş ( $P<0,001$ ) (tablo 2) ile albumindeki yükselme de ( $P=0,003$ ) (Tablo 2) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı. Ürik asitteki bu düşüş fototerapi sonrası TAC'daki düşüşe katkı sağlamış olabilir. Bohles ve ark.'nın fototerapi esnasında ürik asitte anlamlı düzeyde azalma olduğunu rapor etmişti (151). Gerek Ayçiçek A. ve ark.'nın, gerekse Bohles ve ark.'nın sonuçları ile bizim sonuçlarımızdaki ürik asit düşüklüğü arasında paralellik gözlenmektedir. Serum ürik asitteki azalmanın direk fotooksidasyonun bir etkisi mi yoksa oksidatif stresi azaltmaya yönelik bir düşüş mü olduğu yönünde yorum yapmak şimdilik mümkün değildi. Albumindeki yükselme fototerapi esnasında ısıya maruz kalma ve dehidratasyona bağlı olabilir.

Fototerapinin oksidatif stresi artırdığını bildiren yayınların dışında oksidatif stresi değiştirmedigi hatta oksidatif stresi azalttığını bildiren yayınlar da vardır. Stocker ve Peterhans 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada sıvı fazda konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikalleri temizlendiğini gösterdiler (83,94). Yine Stocker ve ark.'nın 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada da oksidatif strese maruz kalan hücrelerden açığa çıkan hem-oksijenaz enziminin oksidan özellikteki hem molekülünü ortamdaki uzaklaştırmakla kalmayıp, bilirubin gibi antioksidanları da arttırdığını savunmuşlardır (152).

Biz çalışmamızda total oksidatif stres, lipid hidroperoksit istatistiksel olarak ileri derecede ( $P<0,001$ ) ve oksidatif stres indeksi anlamlı düşük bulundu ( $P=0,01$ ) (Tablo 2). Bu azalmada fototerapi ile prostoglandin sentezinin azalmasının serbest radikal üretiminde azaltması (153), 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 etkilenmemesine (154), konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikalleri temizlemesine (83), TAC'ın düşerken oksidatif streside azaltıcı yönde rol oynamasına ve başka tam bilinmeyen faktörlere bağlanabilir.

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan Ca bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43-45 kDa molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (7,8). PON1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir (155). PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlerin (kolesteril linoleat hidroperoksidler) değil, aynı zamanda  $H_2O_2$  üzerine de etkilidir. HDL ile ilişkili PON1'in  $H_2O_2$ 'yi hidroliz edebilme

özelliği arterioskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde de önemli rol oynayabilir (155).

PON1'in, serumda HDL kolesterol ile ilişkili olduğu bilinmekte ve kesin bir bulgu olmamasına rağmen, artmış PON1 enzim aktivitesinin yüksek HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir (156). Son yıllarda, in vitro yapılan bir çalışmada, HDL'nin muhtemelen enzimatik bir mekanizma ile LDL'nin oksidasyonunu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (157).

LDL oksidasyonu esnasında PON1'in inaktive olduğuna ilişkin görüşler çalışmalarca desteklenmiştir (8,158). Yapılan bir çalışmada, PON1'in arilesteraz aktivitesinin, LDL oksidasyonu esnasında yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir (8). LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON1'in sistein 284 bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu ile etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar(158).

Ayrıca literatürdeki çeşitli çalışmalarda, bazı hastalık durumlarında paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitelerinin azaldığı ve bu hastalıkların ateroskleroz için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Packard CJ ve ark.'ları, koroner arter hastalıklı olgularda PON1 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (159). Selek ve ark.'ları yaptığı bir çalışmada, beta-talasemi minor olan erişkin hastalarda oksidatif stresin artarak PON1 enzim aktivitesini azalttığını, bununla beraber LOOH seviyelerinin ise arttığını rapor etmişler (160).

Bizim çalışmamızda paraoksonaz ve arilesteraz FS değerleri FÖ'ye göre yüksek bulundu. Bu yükselme hem paraoksonazda hemde arilesterazda çok anlamlıydı ( $P<0,003$ ) (Tablo 2). Oksidatif stresin azaldığı bir ortamda paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde artış beklenebilir. Fototerapi ile artan hemoliz paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde artışa neden olabilir (161). Gerek oksidatif stresin fototerapi sonrası azalmış olması gerekse fototerapinin yapabileceği hemoliz nedeniyle fototerapi sonrası paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde artış olabileceği öngörülebilmektedir. Bir düşük ihtimalde fototerapi ile bilirubinlerin düşmesi sonucunda karaciğerdeki yükün azalması ve karaciğerde sentezlenen paraoksonaz ve arilesterazın miktarının arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda TG, TK, LDL, VLDL seviyelerindeki artışın oksidatif stresi artırdığı, HDL'deki artışın oksidatif stresi azalttığı bildirilmektedir. Yine bu duruma paralel olarak antioksidan özelliği olan PON1 aktivitesinin HDL ile doğru diğer lipidler ile ters yönde olduğu görüşü hakimdir (162).

Bizim çalışmamızda fototerapi sonrası paraoksonaz ve arilesteraz seviyelerini yükselmiş olarak bulundu. Buna paralel HDL seviyesinde hafif bir yükselme gözlemlendi ancak bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer lipidlerden TG ve VLDL'de düşüş gözlemlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak çok anlamlıydı. LDL ve TK'de artış gözlemlendi ve LDL'deki bu artış istatistiksel olarak çok anlamlıydı ancak TK'daki yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2). Paraoksonaz ve arilesterazı tamponlamak için LDL yükselmiş olabilir.

TAC seviyesi düşmesine rağmen paraoksonaz ve arilesteraz seviyesinde artış gözlemlenmiştir. Bireysel antioksidanlar antioksidan defans sisteminde özel bir rol oynamasına rağmen bu antioksidanlar in vivo oksidatif hasara karşı organlara sinerjistik bir koruma sağlamak için birlikte etki edebilirler. Bu yüzden antioksidan defans sistemini değerlendirmek için total antioksidan kapasiteyi ölçmek daha anlamlı olabilir.

Sonuç olarak fototerapi sonrası TAC, TOS, OSİ, LOOH'da düşüklük paraoksonaz ve arilesteraz seviyelerinde yükselmenin olması oksidatif stresin azaldığı yönünde yorumlanabilir. Ayrıca LDL seviyesinin fototerapi sonrası artmış olması uzun dönemde arterioskleroz riskini artırabilir.

Çalışmamız fototerapi sonrası paraoksonaz, arilesteraz ve lipid profili, TAC, TOS ve OSİ nin birlikte yorumlanması yönünden literatürde ilk olması nedeniyle önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu konunun daha iyi anlaşılması açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. KAYNAKLAR

1. Osborn L.M., M.İ. Reiff, and R. Bolus, Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 1984; 73:4, 520-525.
2. Asad, S.F., S. Singh, A. Ahmad, et al., Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study, *Chem Biol Interact* 2001; 137:1, 59-74.
3. Minetti, M., C. Mallozzi, A.M. Di Stasi, et al., Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 352:2, 165-74.
4. Stocker, R., Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal*, 2004; 6:5, 841-9.
5. Baranano, D.E., M. Rao, C.D. Ferris, et al., Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002; 99:25, 16093-8.
6. Aycicek A, Erel Ö Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(4).
7. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum Paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
8. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med* 1999; 26: 892-904.
9. Abbot CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentrations and phenotype distribution in diabetes mellitus its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*. 1995; 15: 1812-1810.
10. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis*, 2000; 149: 91-7.
11. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon-Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 1994; 33: 832-39.
12. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, Billicke S, Draganov D, Rosenblat M. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid

- peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 101: 2510-17.
13. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoxonase. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 78-82.
14. Suchocka Z, swatowska J, pachecka J, suchocka P; RP-HPLC determination of Paraoxonase activity in human blood serum; *J of pharmaceutical and biomedical analysis* 2006; 42:113-119.
15. Cathcart MK, McNally AK, Chisolm GM. Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to oxidized and cytotoxic complex. *J Lipid Res* 1991; 32: 63-70.
16. Stoll B.J., Kliegman R.M. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders Comp. (17th edition) 2003;592-596.
17. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology* 2004;28(5):326-33.
18. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. *Neonatoloji İstanbul.Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.* 2000(50);453-455.
19. Mehta Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* 200 Dec;147(6):781-5.
20. Boo NY, Lee HT. Randomised controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infant with severe hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:151-155.
21. Çoban A. *Yenidoğanda Sarılık: Pediatri*. Neyzi O., Ertuğrul T. (ed) 3.baskı 2002; 402-21.
22. <http://www.emedicine.com/med/topic227.htm> (Bilirubin, Impaired conjugation)
23. Newman T.B., Escobar G.J., Gonzales V.M. et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics* 1999; 104; 1198-1203.

24. Chou S.C., Palmer R.H., Ezhuthachan S. et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: Measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112: 1264-1273.
25. Maisels M.J. Neonatal Jaundice. In: Avery G, Fletcher M.A., MacDonald M.G. (eds). *52 Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn* (fifth ed). Lippincott Williams & Wilkins, 1999, p.765-820.
26. Linn S., Schoenbaum S.C., Monson R.R. et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75(4): 770-774.
27. Mcdonagh AF. Phototherapy: From Ancient Egypt to the New Millennium. *Journal of Perinatology* 2001; 21:S7–S12.
28. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094.
29. Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* 1968;41:1047.
30. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara 1995 (5); 725-733.
31. American Academy of Pediatrics: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
32. Halomek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine Vol 2. Disease of the fetus and infant* 6th ed. St. Louis, USA; Mosby 1997;45: 1365-1369.
33. Tan KL: The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 16:670-674, 1982.
34. Hart G, Cameron R. The importance of irradiance and area in neonatal phototherapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Sep;90(5):F437-40. Epub 2005 May 4.
35. Jansen PL: Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 158:S89-S94, 1999 (suppl 2).
36. Ente G, Klein SW: Hazards of phototherapy. *N Engl J Med* 1970;283:544-45.
37. Caldera R, Maynier M, Sender A, et al: The effect of human albumin in association with intensive phototherapy in the management of neonatal jaundice. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:399-402.

38. Ham WT, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from short wavelength light. *Nature* 1976; 260: 153-5.
39. Arden GB, Berninger T, Hogg CR, Perry S. A survey of colour discrimination of German ophthalmologists. *Ophthalmology* 1991; 98: 567-75.
40. Hommura S, Usaki Y, Takei K, et al. Ophthalmic care of very low birth weight infants, report 4: clinical studies of the influence of light on the incidence of ROP. *Nippon Ganka Zasshi* 1988; 92: 456.
41. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 1572-6.
42. Seiberth V, Linderkamp O, Knorz MC, Liesenhoff H. A controlled trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 492-5
43. Wu PY, Moosa A. Effect of phototherapy on nitrogen and electrolyte levels and water balance in jaundiced preterm infants. *Pediatrics*. 1978 Feb;61(2):193-8.
44. Bakken AF: Temporary intestinal lactase deficiency in light treated jaundiced infants. *Acta Paediatr* 1977;66:91.
45. Oh W, Karecki H: Phototherapy and insensible water loss in newborn infant. *Am J Dis Child* 1972;124:230.
46. Wu PYK, Hodgman JE: Insensible water loss in preterm infants: Changes with postnatal development and non-ionizing radiant energy. *Pediatrics* 1974;54:704
47. Speck WT, Rosenkranz HS: Intracellular deoxyribonucleic acid-modifying activity of phototherapy lights. *Pediatr Res* 1976;10:553-555.
48. Raghavan K, Thomas E, Patole S, et al. Is phototherapy a risk factor for ileus in high-risk neonates? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Aug;18(2):129-31.
49. Stocker, R., Y. Yamamoto, A.F. McDonagh, et al., Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*, 1987; 235:4792, 1043-6.
50. Bowry, V.W., D. Mohr, J. Cleary, et al., Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem*, 1995; 270:11, 5756-63.
51. Yesilkaya, A., R. Altinayak, and D.K. Korgun, The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol*, 2000; 35:1, 17-20.



52. Hegyi, T., E. Goldie, and M. Hiatt, The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J. Perinatol*, 1994; 14:4, 296-300.
53. Dani, C., E. Martelli, G. Bertini, et al., Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003; 88:2, F119-23.
54. Dore, S., M. Takahashi, C.D. Ferris, et al., Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999; 96:5, 2445-50.
55. Scandalios, J.G., The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 2002; 27, 483-86.
56. Yiğit and M. Yurdakök, Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 1997; 39, 749-65.
57. Kremer, T. and M.R.e. al., Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004, 5:16.
58. Crissinger, K., Understanding necrotizing enterocolitis-promising directions. *Pathophysiology*, 1999; 5:4, 247-256.
59. Wijnberger, L.D., T.G. Krediet, G.H. Visser, et al., Early neonatal antioxidant capacity after preexisting impaired placental function. *Early Hum Dev*, 2003; 71:2, 111-6.
60. Gupta, P., M. Narang, B.D. Banerjee, et al., Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. *BMC Pediatr*, 2004; 4:1, 14.
61. Hulea SA, W.E., Kummerow FA., Inhibition of metal-catalyzed oxidation of low-density lipoprotein by free and albumin-bound bilirubin. *Biochim*
62. Buonocore, G. S. Perrone, M. Longini, et al., Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res*, 2000; 47:2, 221-4.
63. Krolak, B. K. Kaminski, and K.Olech-jedlikowska, Antioxidant agents-importance in neonatology. *Ginekol Pol*, 1992; 63:4, 199-203.
64. Huertas, J. and N.P.e. al., Lipid peroxidation and antioxidants in erythrocyte membranes of full term and preterm newborns. *Biofactors*, 1998; 8, 133-137.
65. Otani, K. S. Shimizu, K.Chijiiwa, et al., Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo1. *Journal of Surgical Research*, 2001; 96, 44-49.

67. Kılınç, K. and A. Kılınç, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33:2, 110-118.
68. Jensen, S.J.K., Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 2003; 666-667, 387-392.
69. Akkus, I., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri., ed. 1. 1995, Konya: Mimoza yayınları.
70. Raha, S. and B.H. Robinson, Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *TIBS*, 2000; 25, 502-507.
71. Yamamoto, Y., Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science*, 2001; 27:1, 1-4.
72. Aver'yanov, A.A., V.P. Lapikova, and T.D. Pasechnik, Active oxygen:A possible role for rice resistance to blast. *Cahiers Options Mediterraneennes*; 15:3.
73. Demple, B., Radical Ideas: genetic responses to oxidative stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 1999; 26, 64-68.
74. Cros, C.E. and B. Halliwell, Borish Et . Et Al: Oxygen Radicals And Human Disease. *Annals. Int. Med.*, 1987; 107, 526 – 45.
75. Rao, G.M., A.V. Rao, A. Raja, et al., Lipid peroxidation in brain tumours. *Clinica Chimica Acta*, 2000; 302, 205-211.
76. McCord, J.M., Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry*, 1993; 26:5, 351-357.
77. Marnett, L.J., Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 2002; 181-182, 219-222.
78. Allen, R.G. and Tresini M., Oxidative stress and gene regulaton. *Free Radical Biology & Medicine*, 2000; 28:3, 463–99.
79. Peng, T., H. Shen, and Z.L.e. all, Oxidative DNA damage in peripheral leukocytes and its association with expression and polymorphisms of hOGG1: A study of adolescents in a high risk region for hepatocellular carcinoma in China. *World J Gastroenterol*, 2003; 9:10, 2186-2193.
80. Frei, B., R. Stocker, and B.N. Ames, Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988; 85:24, 9748-52.

81. Bayır, H. and V.E. Kagan, Assessment of antioxidant reserves and oxidative stress in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research*, 2002; 51, 571-578.
81. Cirak, B., S. Inci, S. Palaoglu, et al., Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta*, 2003; 327, 103-107.
83. 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.
84. Lindeman, J.H., E.G. Lentjes, E. Houdkamp, et al., Effect of an exchange transfusion on plasma antioxidants in the newborn. *Pediatrics*, 1992; 90:2 Pt 1, 200-3.
85. Buhimschi, I.A., C.S. Buhimschi, M. Pupkin, et al., Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189:1, 181-8.
86. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*, 1990; 280:1, 1-8.
87. Tomaro ML and Batlle A M, Bilirubin: its role in cytoprotection against oxidative stress. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2002; 34, 216-20.
88. Zhao, J., X.J. Liu, J.W. Ma, et al., DNA damage in healthy term neonate. *Early Hum Dev*, 2004; 77:1-2, 89-98.
89. Qanungo, S., A. Sen, and M. Mukherjea, Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit. *Clin Chim Acta*, 1999; 285:1-2, 1-12.
90. Kiely, M., P.A. Morrissey, P.F. Cogan, et al., Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53:11, 861-4.
91. Korkmaz, A., M. Yurdakök, and Y.e. al, hiperbilirubinemili yenidoğan bebeklerde serum bilirubin ve ürik asit düzeyleri arasındaki denge. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*., 2001; 44, 338-41.
92. Bolisetty, S. and D.N.e. al., Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86:36-40.
93. Romay, C., C. Pascual, and E.A. Lissi, The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29:2, 175-83.

94. Stocker, R. and E. Peterhans, Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002:2, 238-44.
95. Sommerburg, O., K. Meissner, M. Nelle, et al., Carotenoid supply in breast-fed and formula-fed neonates. *Eur J Pediatr*, 2000; 159, 86-90.
96. Warner, B. and J. Wispe, Free radical-mediated diseases in Pediatrics, *Seminars in Perinatology*. 1992; 19:1, 47-57.
97. Brief Communication: Oxidation of Bilirubin in the Brain-Further Characterization of a Potentially Protective Mechanism. *Molecular Genetics and Metabolism*, 1999; 68, 404-09.
98. Arai, T., Y. Yoshikai, J. Kamiya, et al., Bilirubin impairs bactericidal activity of neutrophils through an antioxidant mechanism in vitro. *J Surg Res*, 2001; 96:1, 107-13.
99. Elbirt, K.K. and H.L. Bonkovsky, Heme oxygenase: recent advances in understanding its regulation and role. *Proc Assoc Am Physicians*, 1999; 111:5, 438-47.
100. Sedlak, T.W. and S.H. Snyder, Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics*, 2004; 113:6, 1776-82.
101. Marilena, G., New physiological importance of two classic residual products: carbon monoxide and bilirubin. *Biochem Mol Med*, 1997; 61:2, 136-42.
102. Stocker, R. and E. Peterhans, Antioxidant properties of conjugated bilirubin and biliverdin: biologically relevant scavenging of hypochlorous acid. *Free Radic Res Commun*, 1989; 6:1, 57-66.
103. Noriega, G.O., M.L. Tomaro, and A.M. del Batlle, Bilirubin is highly effective in preventing in vivo delta-aminolevulinic acid-induced oxidative cell damage. *Biochim Biophys Acta*, 2003; 1638:2, 173-8.
104. Kaapa, P., J. Kytola, H. Soukka, et al., Human meconium has potent antioxidative properties. *Biol Neonate*, 1997; 72:2, 71-5.
105. Stocker, R., A.N. Glazer, and B.N. Ames, Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987; 84:16, 5918-22.
106. Thomas, S.R., J. Neuzil, D. Mohr, et al., Coantioxidants make alpha-tocopherol an efficient antioxidant for low-density lipoprotein. *Am J Clin Nutr*, 1995; 62:6 Suppl, 1357S-364S.
107. Stocker, R. and B.N. Ames, Potential role of conjugated bilirubin and copper in the metabolism of lipid peroxides in bile. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987; 84:22, 8130-4.

108. Neuzil, J. and R. Stocker, Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem*, 1994; 269:24, 16712-9.
109. Dailly, E., S. Urien, J. Barre, et al., Role of bilirubin in the regulation of the total peroxy radical trapping antioxidant activity of plasma in sickle cell disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998; 248:2, 303-6.
110. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin and apolipoproteins A-I in the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1233-8.
111. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme ? *Med Clin (Barc)* 2003;121:537-48.
112. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000; 149: 91-7.
113. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon- Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 1994; 33: 832-39.
114. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharm* 1998; 3: 329-36.
115. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of highdensity lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-38.
116. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th edn. McGraw- Hill Companies. USA 2001; 1131-60.
117. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H, Emoto M, Kawagishi T, Morri H. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (OxLDL) and anti-oxidized LDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2000; 148: 171-7.
118. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13- 21.
119. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr 1 in copper homeostasis and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98: 6842-47.

120. Laytynen LA, Laytynen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 697-704.
121. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La dU BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19: 2214-25.
122. Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. *Türkiye Klinikleri* 2000; 13: 1-8.
123. Bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL associated antioxidant PON-1 is gender and regulated during inflammation. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 824-9.
124. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *ASAIO J* 2003; 49:295-9.
125. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 59-66.
126. Sanders SP. Asthma, viruses, and nitric oxide. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;220: 123-32.
127. Cao H, Girard-Globa A, Berthezene F, Moulin P. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation is independent of its esterase activity towards paraoxon and is unaffected by the Q-->R genetic polymorphism. *J Lipid Res* 1999; 40: 133-9.
128. James RW, Garin MCB, Calabresi L, Miccoli R, Eckardstein AV, Tilly-Kiesi M, Taskinen MR, Assmann G, Franceschini G. Modulated serum activities and concentrations of paraoxonase in high density lipoprotein deficiency states. *Atherosclerosis* 1998; 139: 77-82.
129. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein (HDL) oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
130. Heinecke JW. Eosinophil-dependent bromination in the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 2000; 105: 1331-2.
131. Nelson DL, Cox MM. Lipid Biosynthesis. ch 21. In: *Lehninger principles of Biochemistry* 3rd edn. Worth Publishers. New York 2000; 770-817.
132. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-66.

133. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-80.
134. Mackness MI, Arrol S, Abbott C, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993; 104: 129-35.
135. Watson AD, Navab SY, Hama A. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 95: 774-82.
136. Furlong C.E, Li W.F, Brophy VH, Jarvik G.P, Richter R.J, Shih D.M., Lusis AI, Costa L.G. The PON1 gene and detoxication. *Neurotoxicology*, 2000, 21(4):581-87
137. Furlong CE. Richter R.J. Seidel S.L. and Motulsky AG.: Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet.* 1998, 43:230-32.
138. Menckness M.I, Arrol S, Durrington P.N, Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991, 286: 152-54.
139. Arab K, Steghens J.P. Plasma lipid hydroperoxides measurement by an automated xylenol orange method. *Analytical Biochemistry* 2004, 325:158–63.
140. S. Selek et al. / *Clinical Biochemistry* 2008;41 140–44.
141. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry*, 2004;37:112-19.
142. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry.*, 2005;47:119-29.
143. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research.*, 2005;583: 49-54.
144. Porter ML: Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American Academy of Family Physicians*, 2002: 64-65.
145. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol.* 1991;18:423-39.
146. Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian J Pediatr.* 2000;67:805-8.

- 147 Drev JH, Marriage KJ, Bayle VY, Bajraszevski E, Mc Namara JM, Phototherapy shord and long-term komplikasyon. Arch Dis Child 1976;57:454-8.
- 149 Whittington PF, Gartner LM. Disorders of bilirubin metabolizm. In: Nathan DG, OskiFH, editors Hematology of infansy and childhood, 4th ed. philadelphia: WB saunders; 1992. p. 74-114.
- 150 Oztüre H, Duman M, Duman N, Ozkan H. How phototherapy affects the relation between serum bilirubin and plasma malondialdehyde in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;82:F171.
- 151 Bohles H, Schnall B. [The effect of phototherapy on serum uricacid (author's transl)]. Klin Padiatr 1981;193:308-10.
- 152 Stocker R. Induction of haem oxygenase as a defence against oxidative stress. Free Radic Res 1990; 9: 101-112.
- 153 Aplin CE, Brouhard BH, Cunningham RJ, Richarson CJ. Phototerapy and plazma immunoreaktive prostoglandin A value. Am J Dis Child 1979;133:625-7.
- 154 Koç H, Aköz M, Gürbilek M, Ak M, Ay M, Gürel A, Çalışkan Ü, Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda fototerapinin serbest radikaller üzerine etkisi. Genel Tıp Dergisi 1999;9(3):87-91.
- 155 Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest 1998; 101: 1581-1590.
- 156 Reardon CA. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues. Curr Opin Lipidol 2004;15:261-7.
- 157 Miller GJ, Miller NE. Plasma high density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. Lancet 1975; 1:16-8.
- 158 Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high-density lipoproteins by plasma factors. Atherosclerosis 1999; 145: 227-238.
- 159 Packard Cj, Shepherd J: Trigliseridler ile koroner kalp hastalığı arasındaki bağlantının metabolik temeli. Born GVR, Schwartz CJ (Eds.) Koroner Kalp Hastalığında Yeni Ufuklar'da (Çeviri Editörleri: E Canberk, A.Kalaçlar). İstanbul: Turgut Yayıncılık Tic. A.Ş. 1995:4,1-2
- 160 Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. Clin Biochem. 2007;40:287-291.



161 Gülcü F, Gürsu MF, Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu, Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2003; 28 (2); 45-49.

162 Özkan Y, Koca SS, Gürsu F, Sonkaya E, Poyrazoğlu OK, Dönder E, Hiperlipidemik hastalarda atorvastatin tedavisinin serum paraoksonaz-1 düzeyine etkisi, Fırat Tıp Dergisi 2004;9(4): 123-126.