

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI

FOTOTERAPİ UYGULANAN HİPERBİLİRÜBINEMİLİ
YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİYE MARUZ KALMA SÜRESİ
İLE GENOTOKSİSİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Hasan KAHVECİ

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ayhan TAŞTEKİN

Yan Dal Uzmanlık Tezi
ERZURUM – 2008

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI

FOTOTERAPİ UYGULANAN HİPERBİLİRÜBİNEMİLİ
YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİYE MARUZ KALMA SÜRESİ
İLE GENOTOKSİSİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Hasan KAHVECİ

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Ayhan TAŞTEKİN

Yan Dal Uzmanlık Tezi

ERZURUM – 2008

I

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	I-II
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Hiperbilirubineminin tanımı ve insidansı	3
Bilirubin metabolizması.....	3
Bilirubin toksisitesi.....	6
Yenidoğan hiperbilirubineminin yönetimi	7
Hiperbilirubinemi tedavisi	7
Fototerapi	7
Fototerapinin etki mekanizmaları.....	8
Fototerapi dozu.....	9
Spektrum	9
İrradyans.....	9
Bebeğin ışık kaynağından uzaklığı.....	11
Işığa maruz kalan yüzey alanı	11
Fototerapide kullanılan ışık kaynakları.....	11
Fototerapi alan bebeğin bakımı	12
Fototerapinin biyolojik etkileri ve komplikasyonları	12
Fototerapinin başlıca yan etkileri	13
Fototerapi ve genotoksosite	14
Ultraviyole ışığın genetik materyal üzerine etkileri	17
Ultraviyole ışığın kromozomal boyutta etkileri	17
Görünür floresan ışığın genetik materyal üzerine olan etkileri	17
Kardeş Kromatid Değişimi	19
Kardeş Kromatid Değişiminin oluş mekanizmaları	19
Kardeş Kromatid Değişiminin gösterilmesi.....	20
Kardeş Kromatid Değişim oranlarının spontan düzeyleri	20

II

GEREÇ ve YÖNTEM	22
Hastaların çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri.....	22
Laboratuvar incelemeleri	22
Kan örneklerinin alınması	22
Fototerapi uygulaması.....	23
Hücre kültürü için kullanılan kimyasal maddeler	23
Kullanılan alet ve cihazlar.....	23
Kullanılan çözeltilerin hazırlanması	24
Tespit solüsyonu.....	24
Hipotonik solüsyon.....	24
Hoechst 33258 stok çözeltisi.....	24
5-Bromo-2-deoksiüridin çözeltisi.....	24
20XSSC.....	24
XSSC	24
PBS tampon çözeltisi	25
Boya solüsyonu	24
Kültür işlemleri.....	25
Floresan plus Giemza tekniği ile boyama	25
Kardeş Kromatid Değişim sayımı	26
İstatistiksel değerlendirme	26
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR ve ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42

III

TEZ ONAYI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları Ana Bilim Dalı kararı ile ‘‘Fototerapi uygulanan hiperbilirübinemili yenidoğanlarda fototerapiye maruz kalma süresi ile genotoksisite arasındaki ilişki’’ adlı Yenidoğan Yan Dal Tezi’in Uzm. Dr. Hasan KAHVECİ tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere 24.01. 2007 tarih ve 27 sayı numarası ile etik kurula gönderilmiştir.

Etik kurul tarafından 09.02.2007 tarihinde yapılan 2 numaralı toplantıda incelenen terzin etik kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir. Karar 26.02.2007 tarih ve 23 sayı numarası ile Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı’na gönderilmiştir

Tez başvurusu incelenmek üzere Dahili Tıp Bilimlerine gönderilmiş ve Dahili Tıp Bilimlerinin 03.03.2007 tarih ve 1 numaralı oturumunda 6 numaralı kararla oy birliği ile kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında emmeğini, zamanını, düşüncelerini, maddi ve manevi desteğın esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Ayhan Taştekin'e, yetişmemede büyük emekleri bulunan hiçbir desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Rahmi Örs'e sitogenetik çalışmaları yapıp değerlendiren Doç. Dr. Mevlüt İkbal ve O'na yardım eden ekibe, hayatımı değerli kılan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Fototerapi yenidoğan sarılığının tedavisinde yıllardır yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Fototerapi lambalarının yaydığı görünür ışığın bakteri ve memeli, hücrelerinin genetik materyaline hasar verdiği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde, fototerapinin yenidoğanlarda gentoksik etkilerini inceleyen çelişkili sonuçları olan az sayıda *in vivo* çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmada, fototerapi alan sarılıklı yenidoğanlarda fototerapiye maruz kalma ile genotoksisite arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma Şubat 2007 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Ünitesinde yapıldı. Çalışmaya fototerapi için yatırılan toplam 22 sarılıklı term bebek (15'i erkek,7'si kız) alındı. Fototerapi öncesinde ve tedavinin 24., 48., 72. ve 96. saatlerinde alınan kan örneklerinde Kardeş Kromatid Değişim sıklığı çalışıldı. Ortalama Kardeş Kromatid Değişim sıklığı sırasıyla $6,20 \pm 0,57$; $7,75 \pm 0,40$; $8,16 \pm 0,47$; $8,50 \pm 0,40$; $9,36 \pm 0,55$ olarak tespit edildi. Fototerapi uygulaması sırasında Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı her gün, bir önceki güne göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$).

Bu çalışma fototerapi süresine bağlı olarak Kardeş Kromatid Değişimi sıklığında kararlı bir artı gösterdiğinden sarılıklı bebeklerde fototerapi sadece endikasyon oluştuğunda düşünölmeli ve gereksiz fototerapi kullanımından kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, fototerapi, genotoksisite, kardeş kromatid değişimi

ABSTRACT

Relationship between Exposure Time to Phototherapy and Genotoxicity in Newborn with Hyperbilirubinemia Undergoing phototherapy

Phototherapy has been used widely in the treatment of neonatal jaundice for many years. It was shown *in vitro* studies that visible light emitted by phototherapy lamps damage genetic material of bacteria and mammalian cells. In the literature, there are a few *in vivo* studies with conflicting results that investigate genotoxic effect of phototherapy in newborns. In this study, we aimed to investigate the relationship between genotoxicity and exposure time of phototherapy in jaundiced newborns undergoing phototherapy.

The present study was conducted at Neonatal Unit, Medical Faculty, Atatürk University from February to May 2007. A total of 22 full-term jaundiced infants (15 males, 7 females) hospitalized for phototherapy were included in the study. Sister chromatid exchange frequency was measured on the blood samples in the study. Sister chromatid exchange frequency was measured on the blood samples obtained before phototherapy and at the 24th, 48th, 72th and 96th hours of treatment.

Mean sister chromatid exchange frequency was measured found to be 6.20 ± 0.57 ; before therapy and 7.75 ± 0.40 , 8.16 ± 0.47 , 8.50 ± 0.40 , 9.36 ± 0.55 on the 24th, 48th, 72th and 96th hours of treatment, respectively. In the course of phototherapy, sister chromatid exchange frequency was found to be significantly high on the each day compared to the day before (all p values < 0.01).

Since the present study demonstrates a constant increase in sister chromatid exchange frequency depending on the phototherapy duration, it should be considered in jaundiced newborns only if an indication for phototherapy is present and should be avoided unnecessary phototherapy use.

Key words: newborn, phototherapy, genotoxicity, sister chromatid exchange

GİRİŞ

Tedavi edilmemiş indirek hiperbilirübinemi potansiyel olarak nörotoksik olduğundan erken dönemde tedavi edilmelidir (1,2). Ciddi hiperbilirübinemi, akut bilirübin ensefalopatisi, kernikterus, serebral palsi ve mental retardasyona yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık problemidir (3).

Hiperbilirübinemi tedavisinde amaç, etyoloji ne olursa olsun yüksek bilirübin seviyesini azaltmaktır (2). İlk olarak 1958'de Cremer ve ark. floresan ışığa maruz kalan infantlarda serum bilirübin seviyesinin düştüğünü gözlemledikten sonra, tüm dünyada fototerapi yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Böylece fototerapi, çok ciddi bazı komplikasyonları olan kan değişimi oranlarını belirgin bir şekilde azaltmıştır (4-6)

Fototerapi, deriye uygulanan belli dalga boyundaki ışıkların, deri ve derialtı yağ dokusunda bulunan bilirübin molekülleri tarafından emilmesi sonucu oluşan foto-kimyasal reaksiyonlar ile bilirübinden, suda eriyen ve karaciğerde konjugasyona uğramadan atılabilen yıkım ürünleri oluşması esasına dayanır. Fototerapide etkin olması nedeniyle en çok mavi ışıklar kullanılmaktadır (5,7-9).

Fototerapi uygulamasının birçok yan etkisinin olduğu bilinmektedir. Bu yan etkilerden erken görünenler sık dışkılama, deri döküntüleri, karın distansiyonu, ilk haftada geçici tartı kaybı, kalori ihtiyacında ve oksijen kullanımında artma, solunumda hızlanma gibi tedavisi kolay ve geçici olanlardır (5,10-12). Geç görünenler ise göz petlerinin oluşturduğu göz hasarı, serum büyüme hormonu düzeyinin azalması gibi nöroendokrin etkiler, tekli oksijen toksisitesi yoluyla hücre ve eritrosit zarlarında hasar, hemoliz, eritrosit ozmotik frajiltesinde artma, trombosit fonksiyon bozukluğu, ileus, bronz bebek sendromu ve genotoksitedir (13-16).

Fototerapi lambaları kısa dalga boylarında görünür ışık yayarlar ve spektrumlarında ultraviyole (UV) ışıkları da vardır (9,10,17). UV ışıklarının bilinen mutajenik, karsinojenik etkileri yanında görünür ışığın da DNA hasarına yol açtığı birçok *in vitro* çalışmada gösterilmiştir (18-22).

Canlı organizmanın genetik materyalinde hasar oluşturma kapasitesine sahip karsinojen ve mutajenlerin genotoksik etkilerinin gösterilmesinde Kardeş Kromatid Değişimi (KKD) oranlarının belirlenmesi yöntemi hızlı, güvenilir ve duyarlı olması nedeniyle yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (23-26).

Yenidoğan sarılığının tedavisinde kullanılan fototerapinin DNA üzerine olan genotoksik etkilerini ortaya koymaya yönelik literatürde çelişkili sonuçları olan çok az sayıda çalışma mevcuttur (27-34).

Bu çalışmanın amacı, sarılık nedeniyle fototerapi uygulanan yenidoğan bebeklerde fototerapinin KKD sıklığı üzerine etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

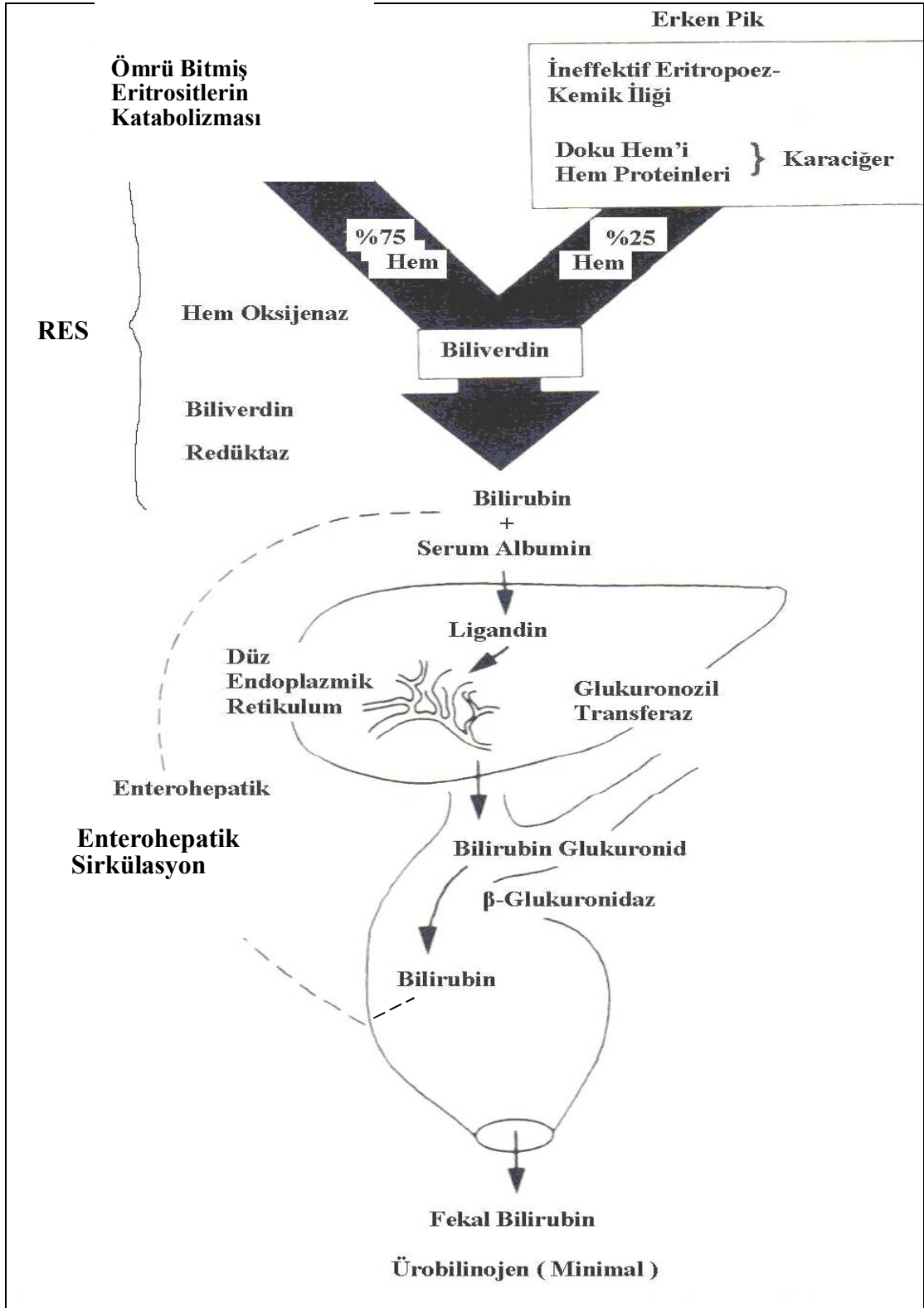
Hiperbilirübineminin Tanımı ve Sıklığı

Serum düzeyinin artması nedeniyle bilirübinin deri ve skleralarda gözle görünür hale gelmesine sarılık denir. Serum total bilirübin (STB) seviyesi yenidoğanlarda 5–7 mg/dl'yi aştığında sarılık gözle görünür hale gelir. Sarılık yenidoğan döneminde sık karşılaşılan fakat çoğu zaman zararsız bir durumdur (1). Hayatın ilk haftasında yenidoğanların %60-80'inde, prematürelerin %80'inden daha fazlasında görülür. Hiperbilirübinemili hastaların % 10-15'i fototerapiye ihtiyaç duyar. STB düzeyi prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek, daha uzun süreli ve nörolojik hasar birlikteliği daha fazladır (1,13,35)

Bilirübin Metabolizması

İnsan organizmasında sürekli olarak bilirübin oluşmaktadır. Bilirübin büyük oranda dolaşan eritrositlerin normal yolla yıkımının bir ürünüdür. Kısa eritrosit ömrü nedeniyle yenidoğanlarda diğer yaş gruplarına göre bilirübin oluşumu daha fazladır ve bilirübin yükü erişkinin 2–3 katı kadardır. Neonatal bilirübin üretim hızı 6-8 mg/kg/gün iken, erişkinlerde 3-4 mg/kg/gün'dür. Bazı yenidoğanlarda bilirübin üretimi, dolayısıyla ankonjuge (indirek) bilirübin yükü çok daha fazla olmaktadır (3,13).

İndirek bilirübin yağda eridiğinden karaciğere taşınması için plazmada albümine bağlanmalıdır. Karaciğer tarafından alınan indirek bilirübin hepatositlerde bulunan Üridin Difosfoglukuronat Glukuronozil Transferaz enzimi ile konjuge (direk) olarak suda erir hale gelir ve böylelikle safra ile atılır. Daha sonra barsak ve az miktarda böbrek yoluyla vücudu terk eder (Şekil 1). Bilirübinin bağırsaklar tarafından uzaklaştırılması sırasında bir miktar bilirübin indirek bilirübin olarak tekrar dolaşıma geçip bilirübin yükünü artırabilir (enterohepatik dolaşım). Bu nedenle konjugasyonu yetersiz veya enterohepatik dolaşımı artmış bebeklerde hiperbilirübinemi riski artmıştır. Başlıca hiperbilirübinemi nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (3,10,36).



RES: Retikuloendotelyal sistem.

Şekil 1: Neonatal bilirubin metabolizması, bilirubinün taşınması ve atılımı-Maisels (10)'dan alınmıştır.

Tablo 1: Yenidoğanlarda Başlıca Hiperbilirubinemi Nedenleri-Stokowski (15)'den Alınmıştır.

A) BİLİRÜBİN ÜRETİMİNDE ARTIŞ

- **Yenidoğanın hemolitik hastalığı**
 - Rh hemolitik hastalık
 - ABO uyumsuzluğu
 - Minör kan grubu uyumsuzluğu
- **Polisitemi**
- **Eritrosit enzim defektleri**
 - G6-PD* yetersizliği
 - Piruvat kinaz yetersizliği
- **Eritrosit membran defektleri**
 - Herediter sferositoz
- **Yenidoğanın travmaya uğraması**
 - Vakum veya forspis uygulaması
 - Yaygın ekimoz
 - Sefal hematoma veya subgaleal kanama
- **Yenidoğan enfeksiyonları**
 - Üriner enfeksiyon
 - Sepsis
- **Etnik köken**
 - Asya kökenli olma

B) KONJUGASYON VEYA ATILM YETERSİZLİĞİ

- **Yetersiz veya zayıf beslenme**
 - Prematürite
 - Gecikmiş veya yetersiz laktasyon
 - Yetersiz emzirme
 - Diğer beslenme bozuklukları
- **Enterohepatik sirkülasyonun artması**
 - İntestinal obstrüksiyon
 - Mekonyum ileusu
 - Mekonyum plug
 - Kistik fibrozis
- **Hormonal bozukluklar**
 - Hipotiroidizm
 - Hipopitüitarizm
- **Bilirubin metabolizma bozuklukları**
 - Crigler-Najjar sendromu I ve II
 - Gilbert hastalığı
 - Lucey-Driscoll sendromu

* G6-PD: Glikoz-6 Fosfat Dehidrogenaz

Bilirubin Toksikitesi

Bilirubin düzeyi fizyolojik sınırların dışına çıkıp serumda aşırı yükseldiğinde bilirubin toksisitesi gelişir. Bilirubin toksisitesinin santral sinir sistemi üzerinde akut olarak görülen klinik ve patolojik etkileri bilirubin ensefalopatisi, kronik veya kalıcı sekelleri kernikterus olarak tanımlanır. Nörotoksisiteden primer sorumlu olan albümine bağlı olmayan serbest indirek bilirubindir. Bilirubin nöronların içine girer, oksidatif fosforilasyon ve ATP sentezini bozarak hücrelerin ölümüne neden olur. Beyinde etkilenen başlıca bölgeler bazal ganglionlarda özellikle subtalamik nükleus ve globus pallidus, hipokampus, genikulat cisimler, inferior kollikulus, okulomotor, vestibüler, koklear ve olivar nükleuslar, serebellumda dentate nükleus ve vermistir. Histopatolojik olarak etkilenen bölgelerde sarıya boyanma, doku nekrozu, nöronal kayıp ve glial hücre artışı meydana gelir. Hiperbilirubinemiden etkilenen bebeklerin yarısı ölür. Beyinde oluşan nöropatolojik değişiklikler ve kernikterusun klinik bulgularının ağırlığı beyne geçen bilirubin miktarına göre değişir. Beyne geçen bilirubin miktarı da, bebeğin doğum ağırlığı, serbest bilirubin miktarı ve bilirubine maruz kalma süresi ile doğru orantılı olarak artar.

Akut bilirubin ansefalopatisinde ilk 1-2 gün emmede ve hareketlerde azalma, uyku hali, hipotoni ve nöbetler, 1. haftanın ortasında, hipertoni, opistotonus, başı geriye atma, fontanelde kabarıklık, yüksek ve tiz sesle ağlama, ileri vakalarda konvülsiyon, irritabilite ve ateş gözlenir. Derin koma ve hipertoni 1. haftadan sonra ortaya çıkar. Kan değişimi ile hızlı bir şekilde tedavi edilirse semptomlar gerileyebilir. Bu akut dönemden sonra kernikterus olarak isimlendirilen, bilirubin ansefalopatisinin kronik formu yerleşir. Hipertoni, derin tendon reflekslerinde artma, tonik boyun refleksinin devamlı hale gelmesi, opistotonus, kaslarda rijidite, düzensiz vücut hareketleri, konvülsiyon, motor becerilerde kayıp 1. yıl içinde oluşur. Opistotonus, nöbetlerde azalma, düzensiz ve istemsiz hareketler 2. yıl içinde meydana gelir, kas rijiditesi veya bazı hastalarda hipotoni görülür. Sıklıkla bilateral koreoatetoz, yüksek frekanslı seslerde sensörinöral işitme kaybı, yukarı bakış paralizi ve dental enamel hipoplazisi 3. yıl içinde gelişir.

Sağlıklı bir bebekte kan-beyin bariyerinden sadece serbest olan indirek bilirubin geçerken, sepsis, asidoz, hipertermi, aşırı hemoliz, düşük doğum ağırlığı, hipoalbuminemi ve asfiksi gibi kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda albümine bağlı olan direk bilirubin de beyne geçer ve bilirubin ensefalopatisi riskini artırır. Çok immatür bebeklerde 8 mg/dl indirek bilirubin kernikterus yol açarken, sağlıklı, term, normal ağırlıktaki bebeklerde 25 mg/dl'ye kadar kernikterus görülmeyebilir. Ancak

hangi bilirubin düzeylerinde bilirubin toksisitesi gelişeceği hala tam olarak belirlenebilmiş değildir (2,10,37,38).

Yenidoğan Hiperbilirubineminin Yönetimi

Hiperbilirubineminin yönetilmesinde, gerekli bilgilerin toplanması, ayrıntılı fizik muayene, düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi risk faktörlerinin belirlenmesi, laboratuvar incelemeleri, 48 saatten önce taburcu edilenlerin 1-3 gün içinde tekrar çağırıp serum total bilirubine bakılması, hiperbilirubineminin ayırıcı tanısının yapılması ve tedavi şekline karar verilmesi şeklinde bir disiplin izlenmelidir (3,13,39,40,41)

Hiperbilirubinemi Tedavisi

Hiperbilirubinemi tedavisinde amaç, etyoloji ne olursa olsun yüksek olan serum bilirubin seviyesini azaltmaktır. Hastanın beslenmesi ve hidrasyonu düzeltilmelidir. Hiperbilirubinemi tedavisinin başlıca yolları fototerapi, kan değişimi ve farmakolojik ajan kullanımıdır. Farmakolojik ajanlardan metalloporfirinler Glikoz 6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliğine bağlı sarılıkta faydalı olması beklenir. Fenobarbital çok nadir kullanılır, bu ajan nörotoksik olduğundan hemen hemen terk edilmiştir. İntravenöz immunglobulin coombs pozitif hemolitik anemilerde faydalıdır. Enterohepatik sirkülasyonu azaltan agar ve koleretiramin gibi ilaçların etkinliği kanıtlanmamıştır (42-45).

Kan değişiminde esas amaç bebek kanının uygun verici kanı ile değiştirilerek bilirubin düzeyini düşürmektir. Kan değişimi genel olarak hemolitik hastalıklı veya fototerapiye cevap vermeyen yüksek bilirubinli hastalara uygulanır. Yenidoğanda kan değişimi invaziv bir yöntem olup mortalite oranı %5, kan değişimi yapılan kernikteruslularda postikterik sekel oranı %80dir. Kan değişiminde en sık görülen problemler apne, bradikardi, siyanoz, vazospazm, hipotermi, daha az olanları ise koagülasyon bozuklukları, elektrolit bozukluğu, trombositopeni, nekrotizan enterokolit, portal ven trombozu, kanla geçen enfeksiyonlar, kardiyak aritmi ve ani ölümdür. Son yıllarda fototerapinin yaygınlaşmasıyla kan değişimi oranları çok belirgin bir şekilde azalmıştır (45).

Fototerapi

İlk kez 1956 yılında İngiltere Essex'de Rochford Hastanesi'nde Hemşire Jean Ward, güneşli havalarda pencere kenarına bırakılan sarılıklı yenidoğanların güneş ışığına maruz kalan açık kısımlarında sarılığın azaldığını fark etmiştir. Daha sonra aynı hastanenin doktorları, sarılıklı yenidoğanlardan alınan ve kazara güneşe maruz

birakılan serum örneklerinde bilirübin değerlerinin hızla azaldığını görmüşlerdir. Bu iki gözlemden hareketle hiperbilirübinemide fototerapi ilk kez 1958 yılında aynı hastanenin doktorları olan Cremer ve Perryman tarafından tanımlanmıştır (4,11,36). Fototerapi ile kan değişim oranlarının, dolayısıyla morbiditenin belirgin azalması, kolay ulaşılabilir olması ve komplikasyonlarının az olması nedeni ile fototerapi bütün dünyada yenidoğan hiperbilirübinemisinin tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (5,6).

Fototerapinin Etki Mekanizmaları

Bir bebeğe fototerapi uygulanması aslında bir ilaç molekülü verilir gibi enerji yüklü parçacıkların (fotonların) infüzyonunun yapılmasıdır. Yani bir tür deri yolu ile uygulanan bir ilaç gibidir. Bu fotonlar, ilaç moleküllerinin reseptörlerine bağlanması gibi, deride ve derialtı yağ dokusunda bilirübin molekülleri tarafından emilir. Daha sonra bilirübinden fotokimyasal reaksiyonlar sonucu suda eriyen ve nörotoksik olmayan daha az lipofilik ve polar olan atılabilir izomerler ve karaciğerde konjugasyona uğramadan atılabilen yıkım ürünleri oluşur. Bazı foto-ürünler idrarla da atılır (46). Fototerapi ile bilirübin etkileşimi muhtemelen deri hücrelerinde değil, en etkin olarak yüzeysel kapillerlerde ve interstisyel aralıkta gerçekleşir (47).

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

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

Fototerapi ile uygulanan enerji ne kadar fazla ise (yüksek yoğunluklu fototerapi) lumirubin yapımı da o kadar fazla olmaktadır. Ayrıca doğal bilirübinin küçük bir kısmı da fotooksidasyon yoluyla, suda çözünen, idrarla atılabilen, foto-ürünlere dönüşebilir. Monopirool ve diprol denen, renksiz olan bu ürünler idrarla atılır. Bu dönüşüm muhtemelen yavaş gerçekleşmekte ve bilirübinin temizlenmesine çok küçük bir katkı sağlamaktadır (5,8,9,36)

Fototerapi Dozu

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

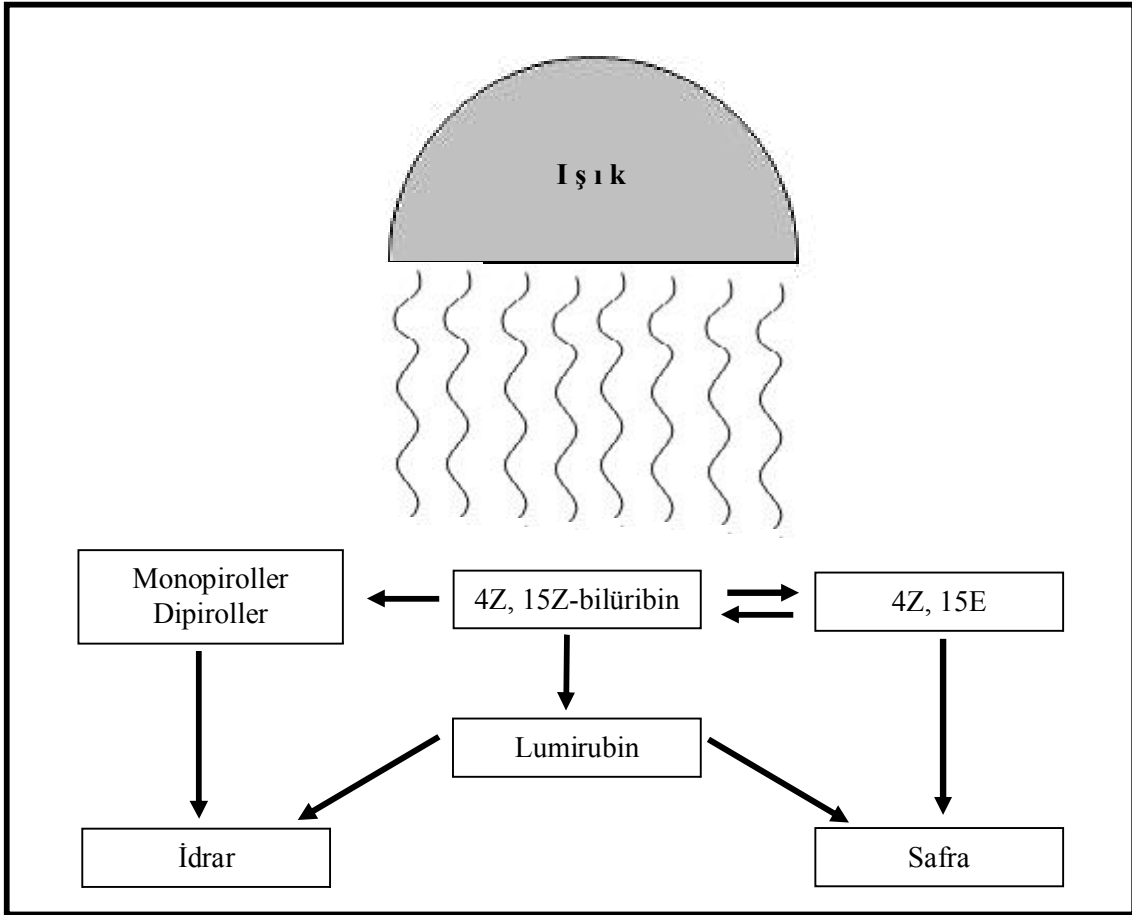
- Işığın spektrumu (dalga boyu aralığı ve pik dalga boyu)
- Işığın yoğunluğu (irradiyans-cm² başına düşen ışık enerjisi miktarı)
- Bebeğin ışık kaynağından uzaklığı
- Işığa maruz kalan yüzey alanı (9,36).

Spektrum

Bilirübin dönüşümünde en etkili ışıklar dar bir aralıkta ışık yayan mavi, yeşil ve turkuaz (mavi-yeşil spektrum) ışıklardır (400–520 nanometre [nm], pik 460 ± 10). Bu dalga boylarında ışık deriye iyi geçer ve bilirübin tarafından en üst düzeyde emilir (9,48).

İrradyans

Işığa maruz kalan deri yüzeyinin cm² si başına düşen ışık (foton) miktarına irradyans denir. İrradyans bir anlamda ışık yoğunluğudur. İrradyans fototerapinin etkinliğini belirler. İrradyans arttıkça serum bilirübinindeki azalma hızı da artar (12,48,49).



Şekil 2: Bilirubin metabolizması-Maisels MJ (9)'den alınmıştır

Belli bir dalga boyunda ışığa maruz kalan vücut yüzeyinin santimetre karesine düşen enerji miktarı, yani her nanometrenin her santimetre kareye mikrowat olarak etkisi spektral irradyans olarak adlandırılır ve $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak ifade edilir. Standart fototerapi ünitesi için $8-18 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ enerjiye ihtiyaç vardır. Yoğun fototerapi için spektral irradyansın $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olması gerekir. Spektral irradyans ne kadar yoğunsa bilirubin o kadar hızlı düşer. Fakat bu düşüş $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'den sonra sabit kalır. Işık enerjisini ölçmede her dalga boyu için farklı radyometreler kullanılır. Enerjileri azalan lambalar değiştirilmelidir (9,10,32,50).

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

Prematüre bebeklerde fototerapi cihazların kombine kullanmanın daha faydalı olduğu bulunmuştur. Kombine fototerapi ile bu hastalarda daha hızlı bilirubin düşüşü sağlandığı, tedavi süresinin kısaldığı ve kan değişimi oranının azaldığı tespit edilmiştir (51)..

İrradyansı arttırmak için küvezin çevresi alüminyum folye veya beyaz bir örtü ile örtülebilir (1).

Bebeğin Işık Kaynağından Uzaklığı

Bebek ışık kaynağından ne kadar uzak olursa spektral irradyans da o kadar azalır. Bu nedenle ışığı bebeğe yakın tutmak gerekir. Ancak halojen lamba kullanılıyor ise yanık açısından dikkatli olunmalıdır (9).

Işığa Maruz Kalan Yüzey Alanı

Işığa maruz kalan vücut alanı ne kadar fazla ise serum bilirubin düşme hızı da o kadar fazladır (9,48).

Fototerapide Kullanılan Işık Kaynakları

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

Son zamanlarda kullanıma giren galyum nitrit LED (Light Emitting Diodes) fototerapiler mavi ve mavi-yeşil spektrumunda yüksek irradyansa sahiptirler ve aşırı ısı üretimine yol açmazlar. Bu araçların ömrü uzun ve maliyeti etkindir (52).

Halojen lambaların irradyansı yeterli olmakla birlikte sadece merkezde en yüksek irradiyansa ulaşırlar. Bu araçların ışığı kullanıcıları rahatsız etmez, ancak önemli derecede ısı üretimine neden olurlar. Üretici firmanın en az mesafe konusundaki önerilerine uyulmalıdır. Aksi takdirde yanıklar oluşturabilirler (3)

Floresan tüp fototerapi cihazları birkaç tane floresan lambadan oluşur. Bu fototerapi ünitelerinde gün ışığı, mavi, süper (özel) mavi veya kombine şekilde bulunur. Süper mavi ışıklara en etkili olandır. 425–475 nm arasında benzer dalga boylarında olmalarına rağmen, bu üç ışık tipi arasında irradyansları açısından belirgin farklılıklar olabilir. Bu araçlar mümkün olduğunca bebeğe yakın tutulmalıdır. Beşikteki term bebeğe 10 cm mesafeden uygulandığında hem normal vücut ısısı korunmakta, hem de $50 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ gibi yüksek irradyans değerlerine ulaşabilmektedir (9). Fototerapide esas

etkiyi foresan tüplerden yayılan mavi ışık oluşturmakta, mavi ışık bebeğe bakım verenleri rahatsız ettiği için mavi lambaların yanında beyaz lambalar da konulmaktadır.

Fiberoptik fototerapi aralarında tungsten-halojen lambalardan çıkan ışıklar fiberoptik kablolar içeren plastik bir kısım içine gönderilir. Plastik kısım ısınmadığından direk olarak bebeğin altına konabilir veya bebek bunlarla sarılabilir. Bunların spektral gücü düşük olduğundan genellikle üstten de fototerapi verilmelidir (36,47,50).

Fototerapi Alan Bebeklerin Bakımı

Fototerapi sadece bir lambayı açmak demek değildir. Fototerapi etkinliği uygun bakım ile sağlanır. Uygun bakım ile potansiyel yan etkiler ve komplikasyonlar da azalır.

Işık kaynakları mümkün olduğunca bebeğe yaklaştırılmalıdır (halojen olanlar hariç). Belirli aralıklarla spektral irradyans ölçümü yapılmalıdır.

Retinal hasardan korumak için siyah göz bandı kullanılmalıdır. Bantlar gözyaşı akışına izin vermek, ödem ve enfeksiyonu önlemek, görme uyarısını sağlamak, aile ile göz teması sağlamak için aralıklı olarak çıkarılmalıdır. Bu bantların aşağı kayarak burun kanatlarına bası yapması ile apne oluşması, göz irritasyonu, korneal sıyrılma, nazal tıkanma ve konjunktivit yapma riski vardır.

Genital hasar riskine karşı testisler örtülmelidir. Amerikan Pediatri Akademisi, bilirubin seviyesi kan değişimi düzeylerine yaklaşmış bebeklerde bezin çıkarılmasını önermektedir.

Bebeğin vücut sıcaklığı yakından izlenmeli, hipotermi ve hipertermiden korunmalı, küvöz ısısı hava kontrolüne ayarlanmalıdır.

Lumirubin gibi foto ürünlerinin idrar ve barsaktan atılabilmesi için enteral beslenme ve hidrasyon yeterli olmalıdır. Bebek indirek bilirübinden dolayı çıkarılan siyah ve sulu gaitanın oluşturacağı perianal irritasyondan korunmalıdır

Prematüre bebekler, hemolizi olanlar ve hayatın 72 saatinden önce tedavi alan bebeklerde yakın bilirubin takibi yapılmalıdır. Kan değişimi adayı olanlarına spektral irradyansı $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ olan yoğun fototerapi verilmelidir (13,36,50,53).

Fototerapinin Biyolojik Etkileri ve Komplikasyonları

Hiperbilirubineminin tedavisinde 50 yıla yakın zamandır milyonlarca bebekte kullanılan fototerapi nispeten güvenli ve basit bir tedavi yöntemi olmakla birlikte az da olsa bazı yan etkileri olabilir. Nadiren ciddi komplikasyonlar da gelişebilir (5,36)

Fototerapinin Başlıca Yan Etkileri

Deri yanıkları, eritem, bandaja bağlı göz ve burun hasarı, oksidatif zedelenme, dehidratasyon, bronz bebek sendromu, ishal, hipertermi, hemoliz, trombositopeni, bazı organlarda kan akımı değişimleri, ilk iki haftada büyümenin yavaşlaması ve duktus arteriyozusun patent hale gelmesi, bronz bebek sendromu ve genotoksisitedir (10,11, 47,54).

Mavi ışığın *in vitro* olarak oluşturduğu oksidatif incinme eritrosit membran ATP'az aktivitesi ve potasyumun kaybına, lipid peroksidasyonu ile eritrosit membran lizisine neden olur. Ratlarda fototerapi sonrası eritrosit ozmotik frajilitesinin arttığı gösterilmiştir. Bazı hastalarda görülen fototerapiye bağlı eritrosit hasarının nedeni oksidatif incinme sonucu oluşan lipid peroksidasyonudur (5,32,52,54).

In vitro mavi ışığa maruz kalan trombositlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu gösterilmiştir (56).

Fototerapi sonucu artan nitrik oksit düz kasları relakse eder. Nitrik oksit ve barsağa atılan indirek bilirübin nedeniyle barsak salgıları artar. Buna bağlı olarak sulu dışkılama, ishal ve siyah-yeşil gayta çıkışı görülebilir. Oksijen kullanımında artma, solunumda hızlanma, karında distansiyon gelişebilir (5,11). Karın distansiyonunun fazla ağlama nedeniyle hava yutulması, göz bandına bağlı oryantasyon kaybı ve bandın lokal irritasyonu veya bandın vagal uyarı yoluyla gastrointestinal otonomik fonksiyonlara direkt etkisi ile oluşabileceği belirtilmiştir (12). Fototerapi alan çok düşük doğum ağırlıklı bir bebekte ileus tanımlanmıştır (14).

Fototerapi ile patent dukus arteriyozus arasında bir ilişki gösterilememiştir (57).

Fototerapi 2000 gramın altındaki bebeklerde kalori ve sıvı ihtiyacında atma, prematürelde dehidratasyon, beslenme düzeninde bozulma ve anne-baba anksiyetesine neden olur. Uzun süren izlemlerde fototerapiye bağlı büyüme ve gelişmede gecikme, nörolojik hasar ve davranış problemleri gözlenmemiştir (11,53,58,59).

Direkt bilirübin artışına bağlı purpura ve büllöz döküntüler oluşabilir. Bilirübin ışık duyarlaştırıcı olduğu için konjenital eritropoetik porfiride fotosensitivite ve şiddetli bül oluşumuna neden olabilir (52).

Konvansiyonel fototerapinin fiberoptik fototerapiye göre daha fazla beyin kan akımını attırdığı rapor edilmiştir (60).

Fototerapiye bağlı ilk haftalardaki büyüme duraklaması ve ağırlık artışı daha sonra normale döner. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hipokalsemi gelişebilir (11,36).

Lüteinizan hormon, folikül sitümüle edici hormon ve riboflavin düzeyinin azaldığı, büyüme hormonunun normal gecelik yükselmesinde blokaj olduğu, fototerapi kesildikten sonra bunun normale döndüğü gösterimiş, ancak nedeni tam anlaşılamamıştır (16).

Fototerapi ışınları skrotum cildi ve belki de overlere penetre olduklarından gonadal hasar yapma riski nedeniyle fototerapi sırasında gonadların örtülmesi önerilmektedir (10,13)

Yüksek enerjili ışık, gelişen bir bebekte potansiyel olarak tehlikeli olabilir. Fototerapiye bağlı potansiyel toksik etkiler indirek bilirubinun fotodinamik reaksiyonları fotooksidasyonla duyarlandırması sonucu hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri gibi serbest radikaller ve bunların metabolitlerinin oluşmasına bağlı olarak gelişebilir. Bu metabolitlerin oluşturduğu oksidatif stres lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu olay doymamış yağlardaki çift bağlarda gerçekleşir. Işık reaksiyonları, UV ışıklarını absorbe eden polipeptit zincirlerdeki aromatik amino asitlerde serbest radikal oluşumuna da yol açar. Sonunda hücre zarları ve nükleik asitler gibi önemli organik bileşikler zarar görür (5,61,62).

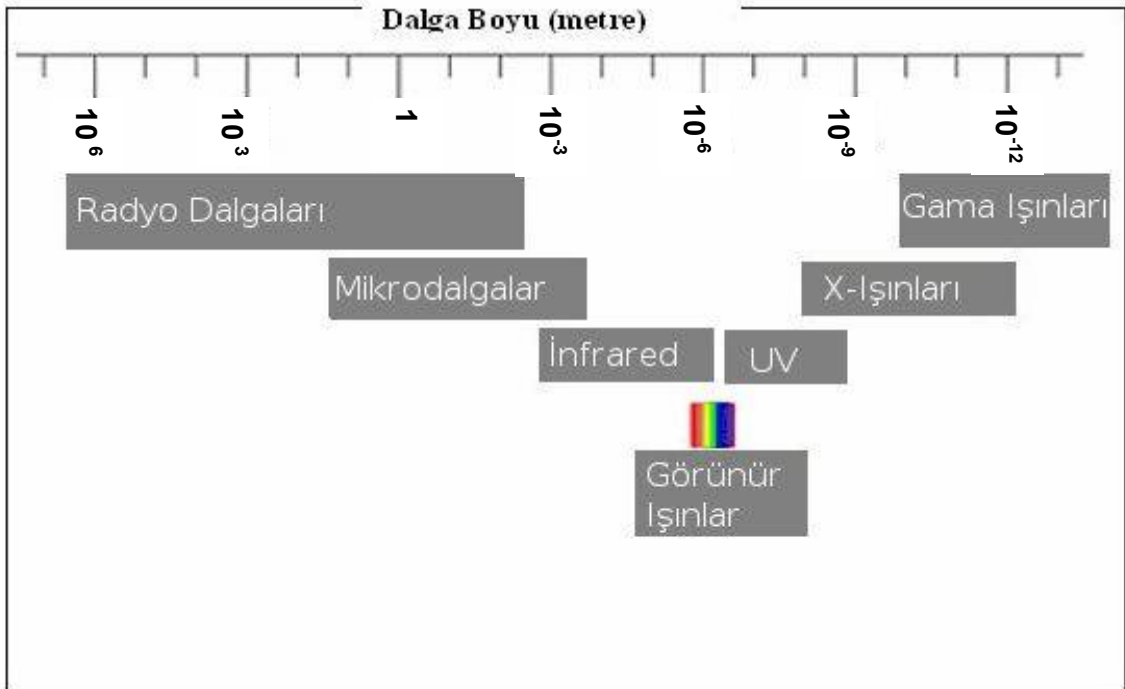
Fototerapi sonrası oluşan lumirubin, monopirolller ve dipiroller gibi fotodekompozisyon ürünleri nörotoksik değildir (10).

Fototerapi ve Genotoksisite

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

fotodinamik tedavi ve nihayet yenidoğan sarılığında fototerapi tıbbi tedavideki yerini almıştır (63).

Işık, bir dalga hareketidir. Işık dalgaları elektromanyetik dalgalardır. Elektromanyetik dalgalar içinde radyo dalgaları, mikrodalgalar, X ışınları ve gama ışınları da yer alır. Bu elektromanyetik dalgalar, dalga boyu veya frekansına göre tanınır ve değişkenlik gösterirler. Elektromanyetik dalgalar en uzun dalga boyundan en kisasına doğru radyo, mikrodalga, kızılötesi, görünür ışık, ultraviyole, X ışını ve gama ışınlarıdır (Şekil 3).



Şekil 3: Elektromanyetik dalgaların dalga boyları- Meteoroloji web sayfasından(64) alınmıştır.

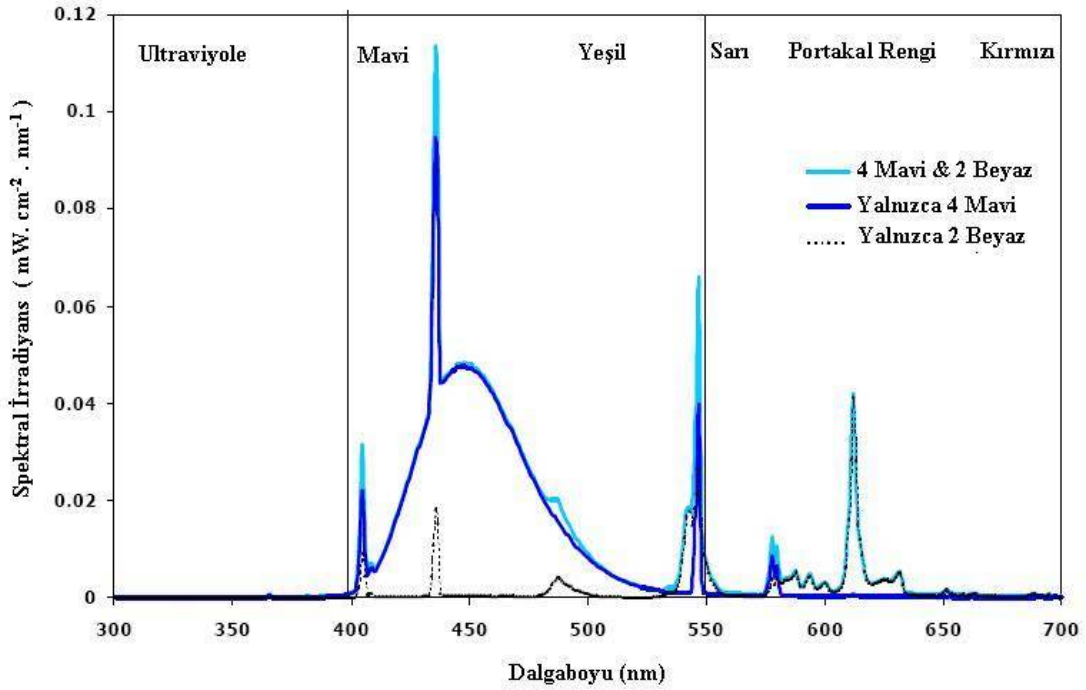
Dalga boyu bir elektromanyetik dalganın maddelerle etkileşimini belirleyen ana özelliktir. Görünür ışığın dalga boyu 400 nm (mor ışık) ile 760 nm (kırmızı ışık) arasında değişir. Beyaz ışık görünür dalga boylarının bir karışımı olup göz tarafından beyaz olarak algılanır. Görünür ışıktan daha kısa dalga boylu olanlar ultraviyole (morötesi), daha uzun dalga boylu olanlar ise infrared (kırmızı ışık) olarak isimlendirilir (65). Ultraviyole ve infrared ışınların alt grupları da mevcuttur (Şekil 4)

	UV-C	UV-B	UV-A	Görünür ışık	IR-A	IR-B	IR-C
	200	290	320	400	760	1400	3000

Işık dalga boyları: nm

UV: Ultraviyole (mor ötesi), IR: İnfrared (kızıl ötesi)

Şekil 4: Ultraviyole ve görünür ışığın dalga boyları-Grosweiner LA (65)'ten alınmıştır



Şekil 5: Fototerapi lambalarının yaydığı ışıkların dalga boyları ve irradyansları-MDA Evaluation 01162 December 2001'den alınmıştır(7).

Fototerapi lambaları tarafından yayılan ışık dalgaları Şekil 5'te gösterilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi fototerapi lambalarının yaydığı ışıkların spektrumunda görünür ışık yanında, görünmeyen UV ışıkları da bulunmaktadır (7,17).

Ultraviyole Işığın Genetik Materyal Üzerine Etkileri

UV ışıkların genetik etkileri; moleküler (DNA), kromatit ve kromozom, hücre, doku ve organlar düzeyinde olabilir (21,66). DNA, UV ışınlanmasında birinci dereceden biyolojik bir hedefdir (67). UV'nin prokaryot (bakteriler) ve eukaryot hücreler üzerinde genotoksik etkisi çok iyi bilinmektedir (68-71). Çocuk-erişkin ve sadece erişkinleri içeren hasta gruplarında, psöriyazis ve bir kısım genetik geçişli cilt hastalıklarının psöralen ve/veya UV ışıkları ile tedavisinden sonra araştırılmış, UV'nin genotoksik, mutajen ve kanserojen olduğu gösterilmiştir (72-75).

Ultraviyole Işığın Kromozomal Boyutta Etkileri

UV ışıkları mutasyon indüksiyonu dışında mitotik inhibisyon ve kromozom anomalilerine de yol açabilir (65). UV ışınlanmasından sonra anafazda delesyona uğramış kromozom segmentlerinin kaybı nedeniyle hücreler yüzeyden ayrılır, nükleus nekroza uğrar ve kromatin yoğun hale geçer. UV ışıkları, eğer G1 ve S fazında uygulanırsa reproduktif kapasite kaybı büyük olur (66).

UV ışıklarının *in vitro* olarak siklobütan dimerleri gibi fotooksidasyon ürünlerine neden olduğu, bunların da kromatid hasarı ile birlikte hücre hasarına yol açtığı saptanmıştır (71).

200-320 nm dalga boyundaki UV ışınları kullanarak Çin hamster (CH V-79) hücrelerinde non-dimer DNA hasarı ve sitotoksisite üzerine yapılan *in vitro* bir çalışmada, DNA'da doza bağımlı tek zincir kırıkları ve DNA-protein kroslinkleri tespit edilmiş, ayrıca UV ışıklarına maruz kalan hücrelerde DNA ve RNA sentezinin de inhibe olduğu gösterilmiştir (66). Başka bir çalışmada UV ışıklarının yol açtığı DNA kırıklarının doza bağımlı olarak arttığı rapor edilmiştir (76).

Görünür Floresan Işığın Genetik Materyal Üzerine Etkileri

Fototerapide kullanılan yüksek etki gücüne sahip görünür ışığın *in vitro* olarak DNA zincir kırıkları ve DNA hasarının bir göstergesi olan KKD'ni arttırdığı ve mutasyonlara yol açtığı rapor edilmiştir (20).

Micrococcus bakterileri üzerine bilirubin ekleyip 450 nm'de mavi floresan ışık uyguladığında, fotoreaktivasyonun DNA molekül yapısını ve DNA aktivitesini değiştirdiği ve DNA kırıkları oluşturduğu bildirilmiştir (77).

450-465 nm dalga boylarındaki mavi ışığa maruz bırakılan HeLa hücrelerinde DNA hasarı olduğu bildirilmiştir (78).

Kültüre edilmiş V-79 Çin hamster böbrek hücreleri 300-700 nm'de mavi, yeşil ve kırmızı ışık yayan ışık üç ayrı ışığa maruz bırakılmış, mavi ışığın göreceli olarak yeşil ve kırmızı ışığa göre tek zincir kırıklarından daha fazla sorumlu olduğu ve yine KKD'nin mavi ışık bandında diğerlerine göre iki kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (79).

UV'ye yakın ışık (405 nm) ve mavi ışık (434 nm) kullanılarak Çin hamster over hücreleri ile yapılan başka bir çalışmada hücrelerde oluşan DNA kırığının ve kırıkların tamirindeki yetersizliklerin her iki ışık grubunda da aynı miktarlarda anlamlı düzeyde olduğu ve korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, DNA'nın, görünür ışığın indüklediği hücre ölümü için önemli bir hedef olduğunu iddia etmişlerdir (21).

Başka bir çalışmada yetişkin fare hücreleri 24 saat boyunca 400-600 nm ışık yayan floresan ışığa tabi tutulmuş, bu hücrelerde kromatid kırıklarının arttığı saptanmış, ortama C vitamini eklenmesiyle kırıklar azalmıştır. Kromatid kırıklarının sorumlusunun hücre veya kültür ortamında bulunan hidrojen peroksit olabileceği düşünülmüştür (80).

İnsan lenfosit hücre kültürleri, tepe ışık yayılımı 450 nm olan mavi lamba ışıklarına maruz kaldığında DNA yıkım ürünlerinin arttığı gösterilmiş, en fazla mutajenik aktivitenin 450 nm'de olduğu rapor edilmiştir. Yine insan lenfosit hücre kültürleri ve floresan ışıkla yapılan başka bir çalışmada, tek iplikçikli DNA kırıkları gösterilmiştir (81,82).

İnsan fibroblast kültürleri gün ışığı, mavi ışık ve özel mavi ışık ile ışınlanmış, bilirübin ya da riboflavin gibi ışığa duyarlılığı arttıran hücre içi kromoforlar varlığında fototerapinin mutajenik etkilerinin daha kolay ve daha hızlı olduğu, bu maddelerin varlığında 30-40 kat daha fazla kromozom hasarı meydana geldiği, ayrıca DNA hasarının özel mavi ışıkla daha fazla arttığı rapor edilmiştir (20).

Glioblastom hücreleri değişik bilirübin konsantrasyonlarında ve bilirübin olmadan, 450 ± 10 nm'de ışık yayan mavi ve yeşil fototerapi lambalarına maruz bırakılmış, DNA'larda tek ve çift zincir kırıkları olduğu, ışık yıkım ürünlerinin artan süre ile birlikte daha çok arttığı, bilirübin konsantrasyonu arttıkça yıkımın daha fazla olduğu görülmüştür (22). *In vitro* olarak yapılan çalışmalarda görünür ışık spektrumunun DNA hasarı, DNA sentez inhibisyonu ve hücre yaşam süresinin azalmasında çok etkili olduğu gösterilmiştir (79). Floresan ışıklara bağlı *in vitro* genotoksisite doza bağımlı olarak artmakta ve en çok mavi ışıkta görülmektedir (22).

Literatürde, fototerapide kullanılan floresan ışığın yenidoğanda genotoksik etkilerini *in vivo* olarak inceleyen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Daha çok KKD yöntemi ile yapılan bu çalışmalar genellikle az sayıda ve homojen olmayan olgu

grupları ile yapılmış ve standart yöntemler kullanılmamıştır. Dolayısıyla çalışma sonuçları birbiriyle uyumsuz ve çelişkilidir (27-34)

Kardeş Kromatid Değişimi

Canlı organizmaların genetik materyalinde hasar oluşturma kapasitesine sahip kanserojen ve mutajenlerin genotoksik etkilerinin sitogenetik olarak gösterilmesi için birkaç *in vivo* ve *in vitro* mutajenite testleri bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullanılan ve bir mutajenite testi olan KKD oranlarının belirlenmesi yöntemi, hızlı, güvenilir, duyarlı ve basit bir testtir (83-87).

KKD *in vitro* ve *in vivo* kısa süreli deneylerde kullanılan birçok fiziksel ve kimyasal ajan için doz-cevap ilişkisinin belirlenmesinde, sitogenetik etkilerinin değerlendirilmesinde ve kimyasalların DNA hasarını indükleyip indüklediğinin saptanmasında bir biyolojik marker veya dozimetre olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca genotoksik ilaçlara düşük doz maruziyetin değerlendirilmesinde de sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. KKD genellikle yapısal bozukluktan ziyade genotoksik etkilerin duyarlı bir belirleyicisidir (88).

KKD, hücre bölünmesi sırasında, kromozom morfolojisi değişmeden, kardeş kromatidlerin özdeş segmentleri arasındaki simetrik genetik materyal alış veriştir (25). UV ışıkları ve X ışınına maruziyet gibi çeşitli fiziksel ajanlar, kimyasal etkenler, kanser kemoterapisinde kullanılan kemoteropatikler, UVA ışıkları ve psörolen ile yapılan tedaviler (PUVA tedavisi), kronik hastalıklar ve maligniteler DNA hasarına yol açarak KKD sıklığını artırır (89-92). Kromozom DNA'sında oluşan ve bölünme sırasında onarılamayan hasarlar kromozomlarda KKD'nin sayıca artmasına yol açar (84,92,93).

KKD ilk kez Taylor tarafından 1958 yılında tiridyum işaretli bitki mitotik kromozomlarının otoradyografik olarak incelenmesi ile görünür hale getirilmiştir (87). Daha sonra 1973'de Latt, floresan bir boya olan Hoechst-33258 ile insan kromozomlarında kardeş kromatidlerin farklı tonlarda boyandığını göstermiştir (94).

Kardeş Kromatid Değişiminin Oluş Mekanizmaları

İç veya dış faktörlerin etkisiyle hücre DNA'sındaki değişikliklere bağlı olarak meydana gelen KKD'lerin oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir (90). Birçok araştırmacı tarafından değişik modeller öne sürülmüştür. Latt tarafından öne sürülen modelde, her bir çift sarmalda tek zincir kırığı oluşmaktadır. KKD, çiftlerden birindeki kırık bir zincir ile karşı DNA'nın tamamlayıcı kırık zinciri arasında gerçekleşmektedir. Kalıp DNA'dan timidin yerine 5-bromodeoksiüridine (BrdU) alınarak komplementer

DNA zinciri sentezlenmektedir. Rekombinant heterodubleks uçlar oluşmakta, sentezin ilerlemesiyle heterodubleks bölgeler uzamaktadır. DNA molekülünün kırılma ve tekrar tamir edilme noktası etrafındaki rotasyonu ile X formasyonu meydana gelmektedir. Bu yapıdaki çentiklerin oluşması ve bunların ligazla birleştirilmesi sonucu her iki zincirde BrdU ve her iki zincirde timidin içeren iki rekombinant yapı oluşmaktadır. Bunlar farklı boyanarak KKD'lerin görünür hala gelmesini sağlamaktadır (88).

Kardeş Kromatid Değişiminin Gösterilmesi

Zakharov ve Egolina isimli araştırmacılar 1972 yılında bir timidin analogu olan 5 Bromo-2-Deoksiüridin (BrdU) kullanarak Çin hamster hücrelerinde KKD değişimlerini gözlediler (89). Kromozomlardaki DNA sentezini incelemek için sadece DNA yapısına giren ancak RNA yapısına girmeyen maddeler gereklidir. Böylece sadece DNA yapısında bulunan bazlar işaretlenerek DNA sentezi incelenebilmektedir. RNA ve DNA'da ortak olmayan bazlar DNA'daki timidin ve RNA'daki urasildir. Bu yöntemde timidin bazının analogu olan BrdU replikasyonu aksatmadan DNA'nın yapısına girer. BrdU mevcudiyetinde, replikasyonun ilk siklusunda iki kardeş kromatidden yalnızca birisi BrdU içerir, diğeri içermez. BrdU'nun, timidinin yerine girdiği kromatide boya bağlama kapasitesi azalmıştır. Giemza ile boyanınca ayrı fizikokimyasal özellikler taşıyan BrdU ve timidin içeren DNA bölgeleri farklı affinite gösterdiğinden, iki kardeş kromatidden BrdU içeren DNA bölgeleri daha az ve daha açık tonda boyanmasıyla kardeş kromatidlerin ayrılması mümkün olmaktadır. Sonuçta BrdU'lu kromatid giemza ile açık boyanırken, kardeş kromatidi koyu boyanmış olarak görülecektir.

KKD Oranlarının Spontan Düzeyleri

KKD insanlarda spontan olarak da bazal düzeyde oluşmaktadır. İnsan lenfositlerinde KKD'nin ve kromozomal anomalilerin temel sıklığında kişiden kişiye ve kişinin yaşına, cinsiyetine, sigara alışkanlığına, yaşama şekline, mesleki maruziyetine, laboratuvar dışı ve laboratuardan kaynaklanan nedenlere bağlı olarak varyasyonlar olduğu, yaş attıkça KKD sıklığının arttığı bir çok otorite tarafından rapor edilmektedir (26,91,92).

Spontan KKD'lerin en fazla görülme oranı her bir kromozomda 0,3 ya da bölünen hücrelerde her kromozomda 0,15'dir (142). Memeli hücrelerinde 10–30 mg/ml BrdU dozunda bir hücrede 5–14 arasında değişen KKD gözlenmiştir. İnsanlarda yaklaşık 5000 metafazın incelendiği araştırmalarda her metafazda 5,8-9,8 arasında değişen KKD saptanmıştır (95).

Bazı araştırmacılar sağlıklı yenidoğanlarda KKD sıklığını yaklaşık olarak hücre başına 10 olarak bulmuşlardır (75). KKD incelemesinde ortama eklenen BrdU düzeyi arttıkça KKD sıklığı da artmaktadır (96). 0,25 mg /ml ile 10 mg BrdU dozları arasındaki KKD oranında büyük farklılıklar gözlenmiştir. 20 mg/ml'den sonra BrdU miktarı doyuma ulaşmaktadır (97). Kültürün ışık görmesi de KKD sıklığını artırmaktadır. Hücrelerin üretildiği besi yerleri de içeriklerinin farklı olmalarından dolayı KKD sayısında önemli miktarda değişikliklere neden olabilmektedir (98). Kültür ortamının ısısındaki farklılıklar KKD sıklığını değiştirmektedir (99).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların Çalışmaya Alınma ve Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Bu çalışma Şubat 2007 ile Mayıs 2007 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma, zamanında doğan, sarılık dışında başka bir sorunu olmayan ve sarılık nedeniyle fototerapi uygulanan, 15 erkek, 7 kız, toplam 22 term bebek üzerinde yapıldı. Hastaların tanısı klinik muayene ve laboratuvar testleri ile kondu. Hiperbilirubinemi dışında enfeksiyon, kolestaz, ilaç alım öyküsü ve konjenital malformasyon gibi ek sorunları olan bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalardan izlem sırasında idrar yolu enfeksiyonu veya sepsis saptananlar ve fototerapiye rağmen kan değişimi yapılanlar, total parenteral besleme yapılanlar çalışmadan çıkarıldı.

Laboratuvar İncelemeleri

Her hastada hemogram, periferik yayma, serum total ve direk bilirubin düzeyi, retikülosit oranı, bebekte direk coombs, annede indirek coombs testleri, anne ve çocuğun kan grupları ve subgrupları, tiroid hormonları ve tam idrar tetkikleri yapıldı. Bilirubin tetkikleri otoanalizörle spektrofotometrik yöntemle otomatik olarak (Olympus AU 2700, Olympus Optical co. lit[®], Japan) ölçüldü.

Fototerapi sırasında 12 saat ara ile serum total bilirubin düzeyi takibi yapıldı.

Kan Örneklerinin Alınması

KKD için alınan 1 ml kadar kan, ikinci bir girişime gerek kalmadan diğer tetkik kanları alınırken ayrıldı. Hastaların ilk başvurdıkları anda kan örnekleri steril bir şekilde venöz yoldan heparinli plastik enjektöre alındı ve lenfosit kültürü için bekletilmeden laboratuvara götürüldü. Fototerapi uygulamadan önce alınan örneklerden elde edilen KKD değerleri (0. saat) kontrol değeri olarak kabul edildi. 0. saat kanının alınmasının ardından hastalar hiç bekletilmeden hemen fototerapiye alındı. Fototerapi sonlandırılana kadar hastalardan KKD analizi için günde bir kez kan örneği alındı (24., 48., 72., ve 96. saatler). Fototerapi süresine göre hastalardan 4 ya da 5 kez kan örneği alındı (3 gün fototerapi almışsa 4 örnek, 4 gün fototerapi almış ise 5 örnek gibi).

Fototerapi Uygulaması

Bütün hastalara ışık kaynağı olarak 58,8 cm uzunluğunda, 38 mm çapında, 57 volt/0,38 amperlik, iki adet mavi (TL 20W /52, B6 model, Philips®, Holland), iki adet beyaz (TLD 18 W, daylight 4 cl, Tekfen®) lamba içeren, üç adet standart fototerapi ünitesi (Hill-Rom® Air-Shields, Hillendbran Inc., USA) tarafından sağlanan, üç yönden konvansiyonel fototerapi uygulandı. Ölçülen spektral irradiyansı yaklaşık 15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ idi. Fototerapi cihazlarının irradyansları Air-Shields tarafından sağlanan Minolta Fluoro-Lite Meter 451 marka radyometre ile ölçüldü.

Fototerapi küvöz içindeki bebeklere 40 cm uzaklıktan, gözler özel bir siyah göz bandı ile kapatılmış, alt bezi hariç tamamen çıplak olarak ve yatışından itibaren sürekli bir şekilde uygulandı. Uygulama sırasında hastalar sadece 3 saatte bir kere 15–20 dakikalık beslenme, kısa muayene ve kan alma dönemi sırasında fototerapiden çıkarıldı. Serum total bilirübin düzeyleri 12 mg/dl'nin altına indikten sonra fototerapi uygulaması sonlandırıldı.

Hücre Kültürü için Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Hazır hücre kültür medyumu (Biological Industries)
- KCl (MERCK)
- Kolşemide solüsyonu (Biological Industries)
- KH₂PO₄ (MERCK)
- Na₂HPO₄ (MERCK)
- Giemsa boyası (MERCK)
- Asetik asit (MERCK)
- Methanol (MERCK)
- 5-Bromo-2-deoksiüridin (BrdU) (Sigma)
- Hoechst 33258 (Sigma)

Kullanılan Alet ve Cihazlar

- Elektronik terazi (Precisa 160 M)
- pH metre (Jenway 3010)
- Santrifüj (nüve CN180, NF048)
- Mikroskop (BH2)
- Mikroskop (Olympus BX51)
- Kromozom Görüntüleme ve Analiz Sistemi (Applied Imaging, MacKtype 5.6)
- Su banyosu (Nüve BM402)

- Isıtmalı manyetik karıştırıcı (Velp Scientifica)
- Derin dondurucu (REGAL PDD 1280)
- Cam erlen mayer
- Cam mezür
- Cam şale
- Plastik pastör pipeti

Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Tespit solüsyonu

1 kısım asetik asit / 3 kısım methanol

Hipotonik solüsyonu

0,56 gr KCl / 100 ml bidistile su

Hoechst 33258 Stok Çözeltisi

25 mg'lık Hoechst 33258 (sigma) şişesi 5 ml bidistile su ile sulandırıldı. Karanlık ortamda -20 0C de saklandı.

Bromo-2-deoksiüridin çözeltisi

5-Bromo-2-deoksiüridin (BrdU) (Sigma) 0.0026 g tartıldı ve 5 ml RPMI 1640 ile sulandırıldı. Alüminyum folyo ile sarılarak karanlık ortamda +4 0C de saklandı. Kültürde son konsantrasyon 10^{-2} M idi.

20XSSC

175,3 gr NaCl ve 88,2 gr Na-Sitrat. 800 ml distile suda çözüldü ve total hacim distile su ile 1 litreye tamamlandı.

2XSSC

100 ml 20XSSC solüsyonuna 850 ml distile su eklendi. pH NaOH ile 7,0'ye ayarlandı. Total volüm distile su ile 1 litreye tamamlandı.

PBS Tampon Çözeltisi

0,2 gr KCl + 0,2 gr KH₂PO₄ + 8 gr NaCl + 1,15 gr (anhidro) Na₂HPO₄ 1 litre distile suda çözüldü (pH 7,0)

Boya Solüsyonu

9,08 gr/L KH₂PO₄, 14,8 gr/L Na₂HPO₄.2H₂O hazırlandı. Na₂HPO₄.2H₂O solüsyonundan 20 cc alınıp üzerine KH₂PO₄ solüsyonu eklenerek pH 6,8'e ayarlandı (151).

Kültür İşlemleri

Hastalardan alınan periferik kan örneğinin 0,5 ml'si 5 ml'lik hazır hücre kültür medyumuna ekilerek iki ayrı kültür hazırlandı. Her bir kültür tüpüne 5 damla 10⁻² M stok BrdU çözeltisinden eklenerek 72 saat kapalı hücre kültürüne alındı. Kültürün 69. saatinde her kültür tüpüne 5 damla kolşisin (0,1 µg/ml) solüsyonu eklendi. 72. saatten sonra kültüre edilen tüpler 1000 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek süpernatant kısmı atıldı. Sonra pellet üzerine hipotonik solüsyonu (0,075 M KCl) eklendi ve tüpler 25 dakika 37⁰C'lik etüvde bekletildi.

Daha sonra 1000 rpm'de 10 dakika santrifüje edilerek süpernatant kısmı atıldı ve pellet üzerine 1:3 oranında soğuk asetik asit-metanol karışımı eklenerek tespit işlemi gerçekleştirildi. Tespit işlemi toplam üç kez tekrarlandı. Tespit işlemi sonunda süpernatantın 1-1,5 ml'lik alt kısmı hariç diğer bölümü atıldı. Dipte kalan pellet çalkalanarak resüspanse edildikten sonra soğuk tespit içinde bekleyen lamaların her birine 5-6 damla bu süspansiyondan damlatılarak 5 lam hazırlandı. Hazırlanan preparatlar üç gün oda sıcaklığında bekletilerek yaşlandırıldı. Bu süre sonunda her bir preparat floresan plus giemsa tekniği ile boyandı (100).

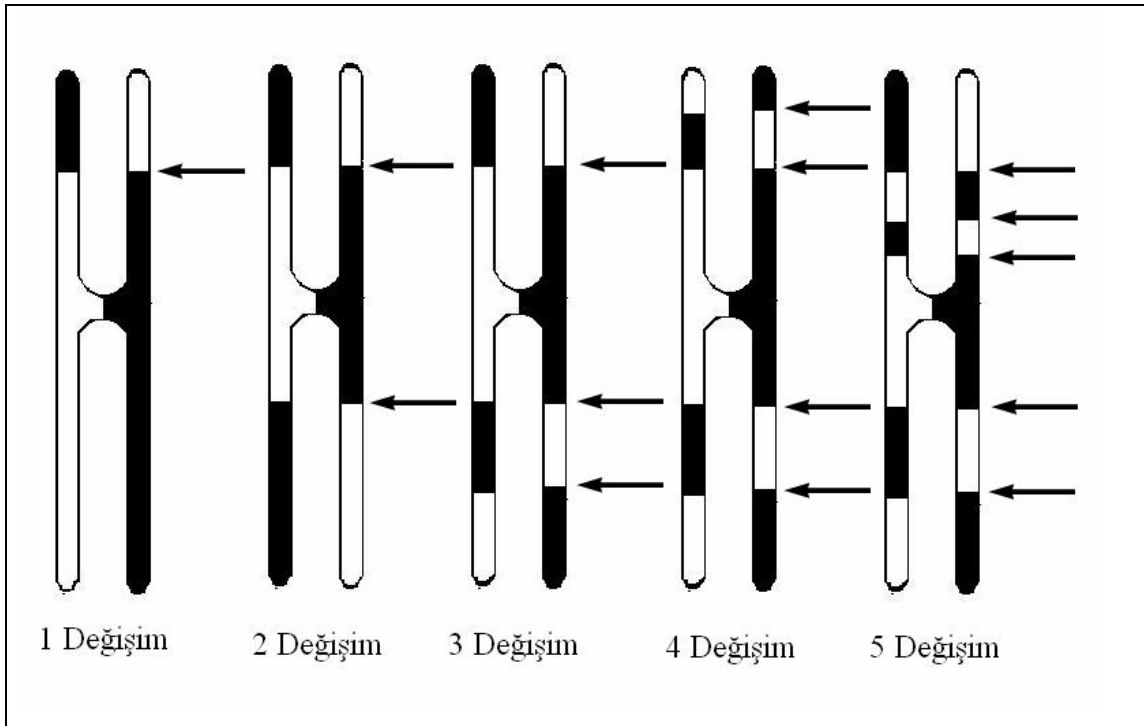
Floresan Plus Giemsa Tekniği ile Boyama

Hazırlanan preparatlar içinde 100 ml PBS tampon çözeltisi bulunan alüminyum folyoya sarılı temiz bir şalede 5 dakika oda ısısında bekletildi. Süre sonunda şaleden çıkarılan preparatlar 0,5 µl/ml konsantrasyondaki stok Hoechst 33258 solüsyonundan 1/100 oranında PBS tampon çözeltisi içerisinde hazırlanarak bu solüsyonda 10 dakika karanlık ortamda bekletildi. 1-2 saniye PBS'de yıkanan preparatlar bir kaba horizontal olarak dizilip üzerlerine lamel kapatıldı. Hazırlanan preparatlar 13 cm yükseklikte bulunan UV lambasının altında 25 dakika bekletildi. Daha sonra preparatlar lamelleri kaldırılarak 65⁰C'deki 2XSSC solüsyonu içinde 15 dakika bekletildi. 2XSSC

solüsyonundan çıkartılan preparatlar distile su ile yıkandı. Preparatlar 5 dakika Giemsa boyasında tutularak boyandı ve incelemeye alındı (100)

Kardeş Kromatid Değişim Sayımı

Her bir örnek için en az 20 metafaz, mikroskopta (Olympus BX50) 10X100 büyütmede değerlendirildi. Her kromozomda koyu boyalı KKD bölgelerinin bir kromatitten diğerine atladığı bölgeler bir adet değişim olarak değerlendirildi. Her olgunun ortalama KKD sıklığı belirlendi. KKD değişiminde esas alınan kriterler Şekil 6'te gösterilmiştir



Şekil 6 KKD'lerin sayılmasında esas alınan kriterler

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel yönden karşılaştırması eşleştirilmiş t testi (Paired Samples T-test) ile yapıldı. İşlemler IBM tipi bilgisayarlarda SPSS 15.0 istatistik programı ile gerçekleştirildi

BULGULAR

Çalışmamıza 15'i erkek (%68,2) 7'si kız (%31,9) toplam 22 olgu alındı. Bu olgular hiperbilirubinemi dışında sorunu olmayan yenidoğan term bebeklerdi. Gebelik yaşları 38 ile 40 hafta arasında değişmekteydi (ortalama $38,9 \pm 0,8$ hafta). Doğum ağılıkları 2600–4500 gr arasında (ortalama 3255 ± 545 gr) idi. Fototerapiye başlama yaşı ortalama $5 \pm 2,7$ gün idi (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 2: Olguların Demografik Özellikleri

Olgu	Cinsiyet	Gebelik Yaşı (hafta)	Doğum Ağırlığı (gram)	Fototerapi Başlangıç Yaşı (gün)
1	K	38	2700	4
2	E	39	4500	3
3	E	39	3780	3
4	K	38	3000	1
5	E	38	2800	4
6	E	39	2800	5
7	E	38	3700	10
8	E	38	2900	10
9	E	40	3000	5
10	K	40	3600	9
11	E	40	4200	5
12	K	39	2800	10
13	E	38	2600	5
14	K	39	3000	4
15	E	39	3600	5
16	E	38	2600	7
17	E	40	3850	3
18	E	40	3200	6
19	K	39	2800	3
20	E	40	3380	3
21	K	38	2900	4
22	E	40	3100	1

Tablo 3: Demografik Özelliklerin En küçük, En Büyük, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

22 olgu	En Küçük	En Büyük	Ortalama \pm SD
Gebelik Yaşı (hafta)	38	40	39,95 \pm 0,85
Vücut Ağırlığı (gram)	2600	4500	3255,91 \pm 545,37
Fototerapi Başlangıç Yaşı (gün)	1	10	5 \pm 2,69

Fototerapi ile total bilirübin değerlerinde tedrici bir azalma sağlandı. Tüm hastalara ait günlük bilirübin değerleri ve bunlara ait ortalama değerler ile standart sapma değerleri Tablo 4 ve Tablo 5'te gösterildi.

Hastaların fototerapiye başlanmadan önce alınan 0. saat serum total bilirübin değerleri en düşük 8,6 mg/dl ve en yüksek 30,3 mg/dl idi.

Hastalar en az 72 saat, en fazla 96 saat fototerapi aldılar.

Hastaların 10'unda (%46) ABO uygunsuzluğu, 3'ünde (%14) Rh uygunsuzluğu ve 9'unda (%40) nonhemolitik patolojik sarılık mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 4: Olguların Fototerapi Öncesi ve Fototerapi Uygulaması Sırasındaki Günlük Serum Total Bilirübin Değerleri ve Hastaların Tanıları

Olgu	Total Bilirübin (mg/dl)					Hastaların Tanıları
	0. Saat	24. Saat	48. Saat	72. Saat	96. Saat	
1	23	17,9	12,4	10		Nonhemolitik patolojik sarılık
2	23,6	18	12	10		Nonhemolitik patolojik sarılık
3	19,6	17,07	12,7	12	11,5	ABO Uygunsuzluğu
4	20,2	19	16,3	10,		ABO Uygunsuzluğu
5	23,4	17	16.4	10,4		ABO Uygunsuzluğu
6	22,4	16,2	12,5	12,4	9.8	Nonhemolitik patolojik sarılık
7	25	14,3	12,7	12,1	10.5	Nonhemolitik patolojik sarılık
8	27	18,6	12,6	12,1		Rh Uygunsuzluğu
9	26,4	15,9	12,6	12,1	10,2	Nonhemolitik patolojik sarılık
10	29	23	21	13	12	Nonhemolitik patolojik sarılık
11	30,3	24,7	18,4	12.5	11,1	Nonhemolitik patolojik sarılık
12	27,2	21,7	16,,3	13,4	11,7	Nonhemolitik patolojik sarılık
13	29,5	22,6	15,8	11,4		Nonhemolitik patolojik sarılık
14	28,4	21,7	14,5	10		Nonhemolitik patolojik sarılık
15	23,9	17,9	14,9	11.8		Nonhemolitik patolojik sarılık
16	21	16	12,4	10,2		Nonhemolitik patolojik sarılık
17	24	21	17	13	12	ABO Uygunsuzluğu
18	21,8	16,7	15,7	12,8	11,4	ABO Uygunsuzluğu
19	26	16,5	15	12	11	Rh Uygunsuzluğu
20	10,3	12,9	10	9		Rh Uygunsuzluğu
21	18,7	12,8	12,5	10,3		Nonhemolitik patolojik sarılık
22	8,6	9,7	12	10,9	9,5	ABO Uygunsuzluğu

Tablo 5: Olguların Fototerapi Öncesi ve Fototerapi Uygulaması Sırasındaki Günlük Serum Total Bilirubin Düzeylerinin en Küçük, en Büyük, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	Total Bilirubin (mg/dl)			
	Olgu	En Küçük	En Büyük	Ortalama \pm SD
0. Saat	22	8,60	30,30	27,85 \pm 5,50
24. Saat	22	9,70	24,70	17,80 \pm 3,66
48. Saat	22	10,00	21,00	12,24 \pm 2,72
72. Saat	22	9,00	13,40	12,24 \pm 1,30
96. Saat	11	9,50	12,00	11,00 \pm 0,87

KKD sıklığı fototerapi öncesi alınan 0. saat örneklerinde (bazal KKD sıklığı) 4,68–7,30; fototerapiden 24 saat sonra 7,12–8,42; 48 saat sonra 7,34–9,12; 72 saat sonra 7,69–9,39 ve 96 saat sonra 7,78–10,35 arasında değişmekteydi (Tablo 6). Ortalama KKD sıklığı fototerapi uygulaması sırasında her gün bir önceki güne göre anlamlı derecede artış gösterdi. Ortalama KKD sıklığı 0. saatte (bazal değer) 6,20 \pm 0,57; 24. saatte 7,75 \pm 0,40; 48. saatte 8,16 \pm 0,47; 72. saatte 8,50 \pm 0,40 ve 96. saatte 9,36 \pm 0,55 idi. Bir gün önceki değerlerle karşılaştırıldığında t ve p değerleri 24. saatte t=-9,89, p<0,001; 48. saatte t=-3,60, p<0,01; 72. saatte t=-5,28, p<0,001 ve 96. saatte t=-4,83, p<0,001 idi (Tablo 7).

Tablo 6: Günlere Göre KKD Sıklığı (Her bir olguda 20 metafaz sayılmıştır)

Olgu no	KKD Sıklığı				
	0. saat	24. saat	48. saat	72. saat	96. saat
1	6,78	7,12	7,56	8,44	
2	6,34	7,45	7,87	8,56	
3	6,22	7,86	7,98	8,23	9,34
4	5,56	7,44	7,34	8,34	
5	5,78	5,56	7,56	8,15	
6	6,12	7,88	7,90	8,16	8,98
7	6,24	7,80	7,89	7,90	8,78
8	6,48	8,42	8,56	8,87	
9	4,68	8,34	8,46	8,50	9,76
10	6,57	7,90	7,97	8,56	9,12
11	5,78	7,56	7,58	7,98	9,20
12	6,56	7,34	7,56	7,69	10,36
13	6,98	7,98	8,12	8,90	
14	7,30	7,9	8,44	8,55	
15	6,87	7,12	8,90	9,12	
16	5,68	7,34	9,12	9,38	
17	5,80	7,30	8,24	8,8	9,02
18	6,30	7,88	8,02	8,34	10,22
19	6,24	8,24	8,37	8,44	8,88
20	5,98	7,56	8,68	8,56	
21	5,80	8,34	8,36	8,88	
22	6,12	8,10	8,78	8,90	

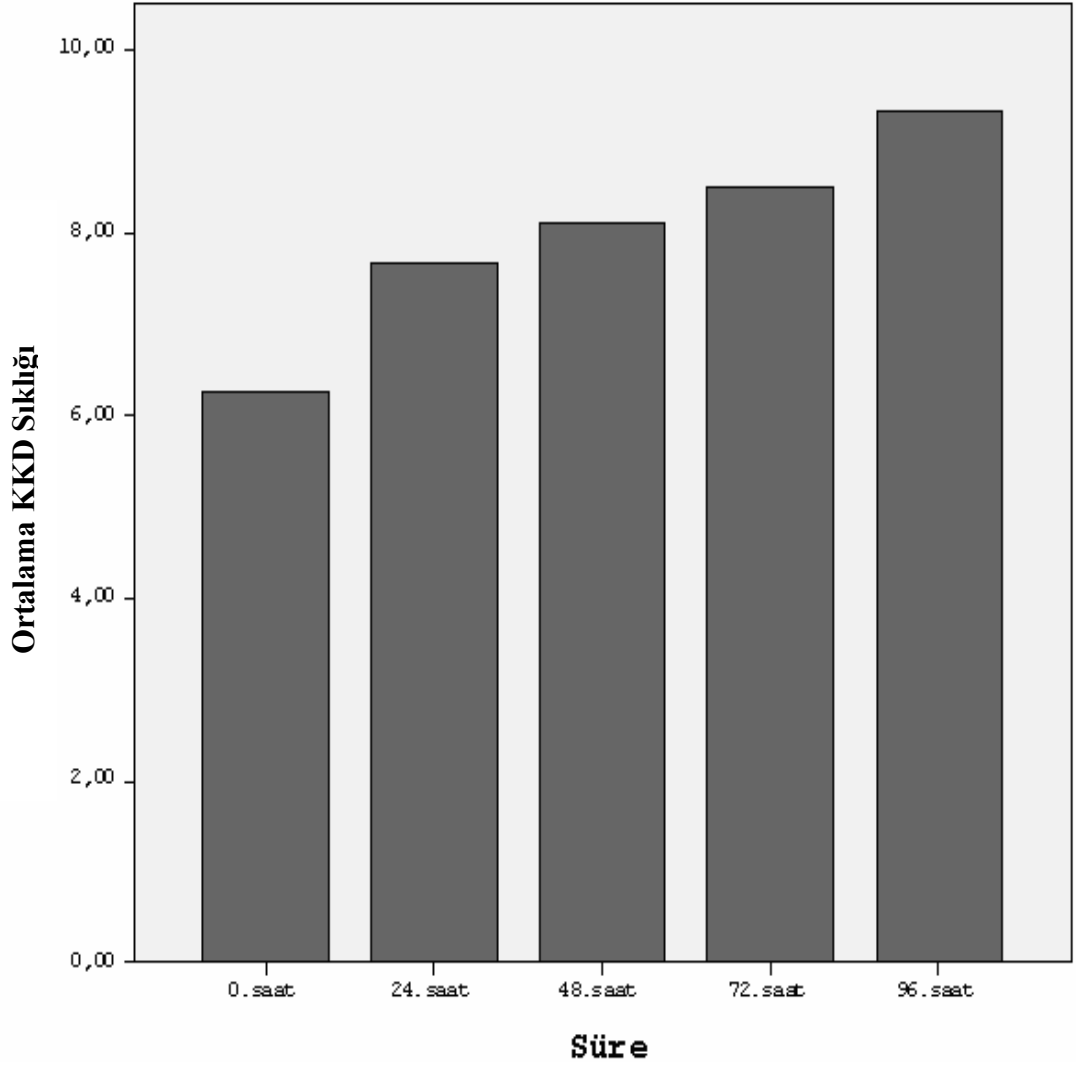
Tablo 7: KKD Sıklığının En Küçük, En Büyük, Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

	n	En Küçük	En Büyük	Ortalama ve \pm SD	t*	p*
0. Saat	22	4,68	7,30	6,20 \pm 0,57		
24. Saat	22	7,12	8,42	7,75 \pm 0,40	-9,89	<0,001
48. Saat	22	7,34	9,12	8,16 \pm 0,47	-3,60	<0,01
72. Saat	22	7,69	9,39	8,50 \pm 0,40	-5,28	<0,001
96. Saat	11	7,78	10,35	9,36 \pm 0,55	-4,83	<0,001

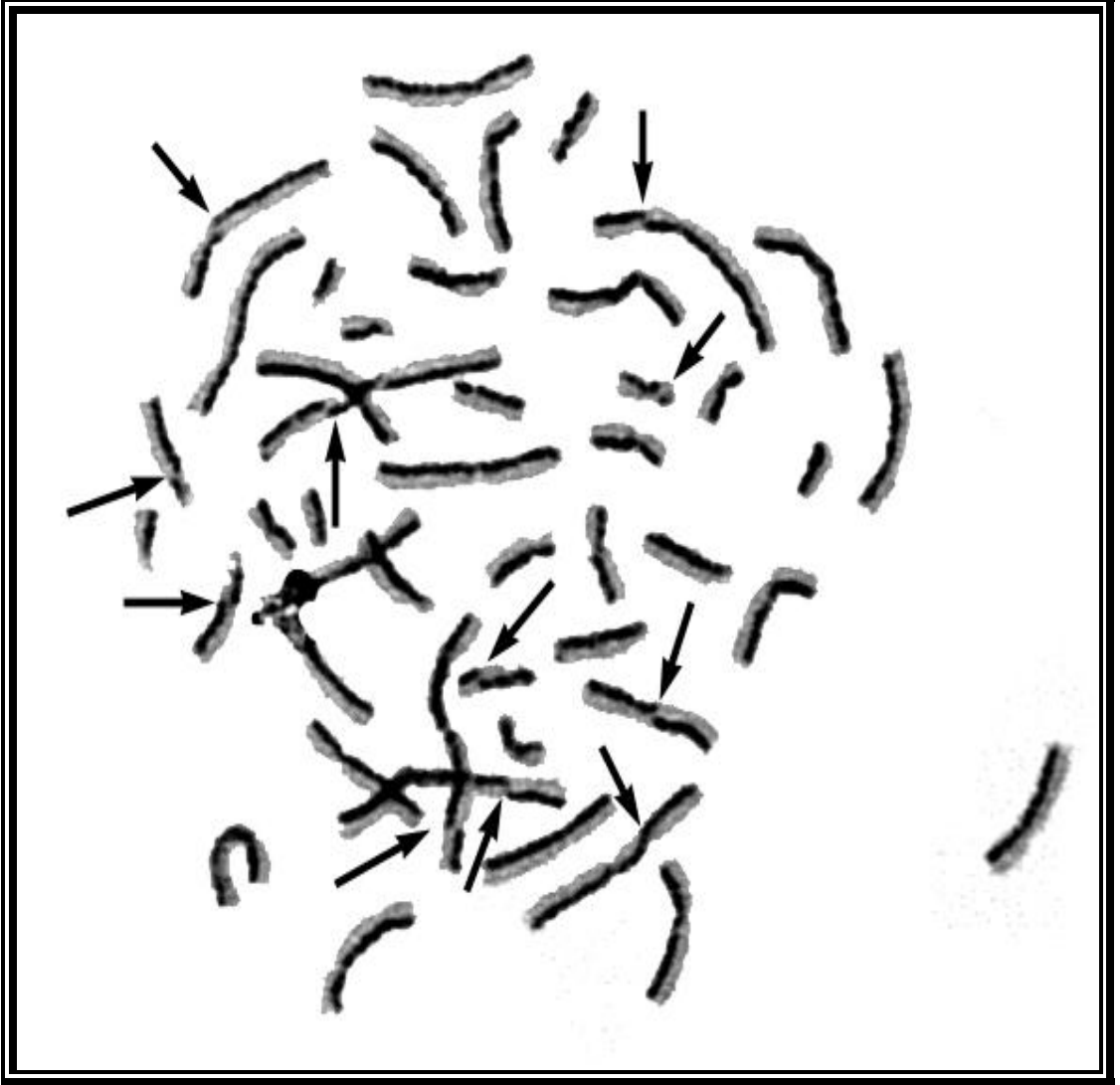
*t ve p değerleri bir önceki gün ile yapılan karşılaştırmaya aittir. Karşılaştırmalar 24. saat ile 0. saat; 48. saat ile 24. saat; 72. saat ile 48. saat; 96. saat ile 72. saatler arasında yapılmıştır.

Ortalama KKD sıklığının zamana göre değişimi grafik olarak şekil 7'da gösterilmiştir.

Şekil 8'de olgularımızdan birine ait olan ve fototerapi sonrası kardeş kromatid değişimini gösteren bir metafaz plağı görülmektedir



Şekil 7: Olgularımızın ortalama KKD sıklığının zamana göre değişimi



Şekil 8: Fototerapi sonrası kardeş kromatid değişimini gösteren ve olgularımızdan birine ait olan bir metafaz plağı görülmektedir. Oklar KKD değişim yerlerinin göstermektedir.

TARTIŞMA

Fototerapi yenidoğan sarılığının tedavisinde yaygın ve güvenli bir şekilde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Etkin bir yöntem olan fototerapinin uygulanması sırasında ortaya çıkan akut yan etkilerin hiç biri tedavinin sürdürülmesini engelleyecek nitelikte değildir. Fototerapide kullanılan lambaların yaydığı ışıkların spektrumunda asıl tedavi edici etkinliği olan görünür ışık yanında az miktarda UV ışıkları da bulunmaktadır. Ultraviyole ışığın oldukça iyi bilinen mutajenik ve karsinojenik etkilerine ilaveten görünür ışığın da memeli hücre kültürlerinde DNA üzerinde mutajenik etkisinin tespit edilmesi üzerine bu tedavinin genotoksik etkileri üzerinde endişeler ortaya çıkmıştır. Literatürde bu konuda yapılmış 8 tane çalışma bulunmaktadır (27-34) (Tablo 8)

Fototerapi uygulanan yenidoğanlarda fototerapi ve genotoksisite ilişkisi ilk kez 1973 yılında Sandor tarafından araştırılmıştır (27). Gebelik yaşı 28–41 hafta ve doğum ağırlığı 1,36–3,6 kg arasında değişen toplam 12 bebekten 7 tanesine 24 ve 5 tanesine 48 saat süreyle, 380–760 nm dalga boylarında ışık yayan lambalarla fototerapi uygulanmış; fototerapi öncesi ve fototerapi sonlandırıldıktan sonraki 48 saat içinde alınan örneklerde kromozom kırıkları açısından herhangi bir fark tespit edilmemiştir. Fototerapi süresinin de kromozom kırıkları üzerine bir etkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada az sayıda olgu kullanılması, hem prematüre hem de term bebeklerin çalışmaya dahil edilmiş olması ve farklı sürelerde fototerapi uygulanmış olması sonuçların sağlıklı değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Konvensiyonel kromozom analizi ile yapılan bu çalışmadan kısa bir süre sonra, 1977 yılında Goyanes-Villaescusa ve ark. (28) fototerapinin genotoksik etkisini ilk kez, daha duyarlı bir yöntem olan KKD metodu ile araştırmışlardır. On tanesi prematüre ve 9 tanesi term olan toplam 19 bebeğe 48–72 saat süreyle fototerapi uygulanmış ve bu bebeklerin fototerapiden 70 saat sonraki KKD değerleri 4 sarılıklı bebek ve 10 sarılıksız sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Fototerapi almayan sarılıklı bebekler ile kontrol grubu arasında KKD açısından anlamlı bir fark bulunmazken fototerapi uygulanan bebeklerde KKD değerleri (term ve prematüre bebeklerin hepsinin ortalama KKD değeri) kontrol grubuna göre %62 artış göstermiştir. Ayrıca fototerapi uygulanan bebekler içinde prematüre olanlarda term bebeklere göre KKD'nin daha fazla arttığı görülmüştür. Prematürelere derinin daha ince ve kapiller alanın daha geniş olması nedeniyle ışığa maruziyetin artmasına bağlı olarak KKD'nin daha fazla artmış olabileceği belirtilmiştir.

KKD, DNA hasarını saptamada en çok kullanılan ve en duyarlı yöntemlerden birisi olarak gözükmemektedir (83-87).

Bu çalışmanın hemen akabinde Schwartz ve ark.'nın (29) aynı yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada fototerapiye bağlı olarak herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır. Yaşı 3 günden küçük, düşük doğum ağırlıklı toplam 15 bebek üzerinde yapılan bu çalışmada, 24–48 saat fototerapi uygulanan 10 bebekten fototerapiden önce ve sonra alınan örnekler kontrol grubundaki 5 bebekten 24–48 saat ara ile alınan iki örnek ile karşılaştırılmıştır. Buna göre ne gruplar arasında ne de aynı grup içindeki iki örnek arasında anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca in vitro olarak sağlıklı erişkinlerden alınan lenfositlere bilirubin eklenmesi ve ışığa maruz bırakılması ile KKD sıklığında bir artış görülmemiştir. Araştırmacılar, kendi sonuçları ile Goyanes-Villaescusa ve ark.'nın sonuçlarının çelişmesini yöntem farklılıkları (gebelik yaşı, fototerapi süresi gibi) ile izah etmeye çalışmışlardır.

Bu çalışmadan 1 yıl sonra Hatcher ve ark. (30), Goyanes-Villaescusa ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonuçlarının sarılık tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemi ciddi şekilde etkileyebileceği düşüncesinden hareketle, fototerapi uygulanan bebeklerde fototerapi sonlandırılmadan 1 gün önce (en az 30 saat fototerapiden sonra), fototerapinin sonlandırıldığı gün ve fototerapi sonlandırıldıktan 1 ve 2 gün sonra KKD sıklığını çalışmışlardır. Her gün 2–4 arası bebek olmak üzere toplam 11 bebek üzerinde çalışılmış, günlere göre KKD sıklığı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bundan başka, bu 11 bebeğin ortalama KKD sıklığı, 29 bebekten oluşan kontrol grubununki ile karşılaştırılmış, yine anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fototerapi uygulanan bu 11 bebeğin 6 tanesinde elde var olan kord kanı örneklerindeki KKD sıklığı ile fototerapi sonrası değerler arasında da bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada olgu sayısı oldukça az olup örnek karşılaştırmaları çok sağlıklı bir şekilde yapılmamıştır. Örneğin fototerapi öncesi, fototerapi sonlandırıldıktan sonra ve bundan ve 1 ve 2 gün sonraki değerlerin ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Amato ve ark. (31) tarafından yapılan çalışmada 10 term bebekte fototerapiden önce ve 24 saat sonra bakılan KKD sıklığı açısından bir fark bulunmamıştır.

Galla ve ark. (32) 28–35 hafta arasındaki 22 prematüre bebek ve 38–40 hafta arasındaki 19 term bebekte 72 saat sürekli fototerapi sonrası KKD sıklığını araştırmışlar ve fototerapi öncesine göre KKD sıklığının term bebeklerde değişmediğini, prematürelere ise %9 bir artış olmakla birlikte normal sınırları (kendi laboratuvar değerlerine göre hücre başına KKD sıklığı: 5–18) aşmadığını tespit

etmişlerdir. KKD sıklığı ile doğum ağırlığı, gebelik yaşı ve bilirubin düzeyleri arasında da herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Wu FY ve ark. (33)'nin yaptığı çalışmada 10 tane sağlıklı yenidoğanın KKD sıklığı sarılık nedeniyle fototerapi uygulanmış 9 bebeğin KKD sıklığı ile karşılaştırılmış, ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada Down sendromlu 5 bebeğin fototerapi sonrası KKD sıklığı fototerapi öncesine göre anlamlı derecede artış göstermiştir. Bu çalışmada araştırmacılar karyotipi normal sarılıklı bebeklerde 5,5–25,5 saat arasında değişmek üzere her hastada değişik sürelerde fototerapi uygulamışlardır (5,5; 15,5; 16,0; 16,2; 16,5; 16,5; 17,5; 21,5; 25,5 saat; n=9). Aynı şekilde Down sendromlu 5 bebekte de 15,5–67 saat arasında değişen farklı sürelerde fototerapi uygulaması yapılmıştır (15,5; 24; 33; 45; 67; n=5). Bu hastalarda standart bir sürenin seçilmemiş olması KKD sıklığı sonuçlarını olumsuz yönde etkilemiş olabilir. Yazarlar ayrıca fototerapi süresi ile KKD sıklığı arasında bir ilişki bulamadıklarını ifade etmektedir. Ancak her bir hasta için değişken fototerapi süresi ve bu kadar az sayıda olgu ile KKD sıklığının fototerapi süresi ile olan ilişkisini belirlemek çok sağlıklı gözükmemektedir.

Bu konuda en son çalışma 1998 yılında Tsai FJ ve ark. (34) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 5 günden fazla fototerapi uygulanan 8 sarılıklı bebeğin fototerapi sonrası KKD sıklığının 8 sağlıklı bebeğin KKD sıklığına göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve 1 yıl sonra fototerapi alan 8 bebekten ölçüm yapılan 6'sında KKD sıklığının normale döndüğü gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi bugüne kadar yapılmış az sayıda çalışmada; çalışmaya alınan olgu sayısı, olguların gebelik yaşı ve doğum ağırlıkları, örnek alınma zamanı, örnek alınma zamanı ile fototerapi arasındaki ilişki, tedavide kullanılan ışıklar ve fototerapi süresi açısından bir standart bulunmamaktadır. Kullanılan yöntemlerin bu kadar farklı oluşu çalışma sonuçlarının çelişkili olması ile ilişkili olabilir. Biz bu çalışmayı sarılık dışında başka herhangi bir sorunu olmayan normal doğum ağırlıklı 22 term bebek ile yaptık. Çalışmamızın amacı fototerapinin KKD sıklığı üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışmamızın ikinci bir amacı fototerapi süresi ile KKD sıklığındaki değişimin niteliğini tespit etmektir. Fototerapinin sarılıklı yenidoğanlarda KKD sıklığını artırdığını ve bu artışın fototerapi süresi ile orantılı olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda fototerapi sonlandırıldıktan sonraki KKD sıklığının ne yönde seyrettiği konusunda bir veri bulunmamaktadır. Bu konuda tek örnek olan Tsai ve ark fototerapiye bağlı KKD sıklığının 1 yıl sonra normale döndüğünü tespit etmişlerdir. Fototerapiye maruz kalan bireylerde fototerapiye bağlı genotoksisitenin uzun dönem

muhtemel potansiyel riskleri bilinmemektedir. Fototerapinin hayatın ileri dönemlerindeki etkilerini yorumlayabilmek için fototerapiye bağı KKD değışikliklerinin uzun dönem sonuçlarını da görmek uygun olacaktır. Çalışmalarda bu konu üzerinde de durulması gerektiğini düşünöyoruz.

Konu ile ilgili çalışmaların bir kısmında kontrol grubunun farklı bireylerden oluştuğı bir kısmında da bizim çalışmamızda olduğu gibi fototerapi öncesi örneklerin kontrol grubu olarak seçildiğı (internal kontrol) görölmektedir. KKD sıklığı bireyden bireye, yaşa, cinsiyete ve değışik dış faktörlere göre değışiklik gösterebileceğinden internal kontrol grubu kullanılmasının daha sağlıklı olacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak bizim çalışmamız fototerapi süresine bağı olarak KKD sıklığında kararlı bir artışı gösterdiğinden fayda zarar ilişkisi göz önünde tutularak sarılıklı bebeklerde fototerapi sadece endikasyon oluştuğunda kullanılmalı ve mümkün olduğunca gereksiz fototerapi uygulamalarından kaçınılmalıdır. Bu çalışma tek başına fototerapinin genotoksik etkisini açık bir şekilde göstermiş olmakla birlikte fototerapiye bağı genotoksisite daha fazla sayıda ve değışik hasta gruplarında (term, prematüre, intrauterin büyüme geriliği bebekler, ağır hemolitik hastalıklı bebekler, yoğun fototerapi uygulananlar gibi) çalışılması uygun olacaktır.

Tablo 8: Fototerapi-Genotoksosite İlişisini Araştıran *In Vivo* Çalışmalar

Çalışma	Çalışma Yılı	Olgular	Kontroller	Kullanılan Işık	Fototerapi Süresi	Kullanılan Yöntem	Örnek Alınma Zamanı	Çalışma sonuçları
Sandor G ve ark. (27)	1973	Olgu sayısı: 12 GH: 28–41 hafta (ortalama 35,5 hafta)	İnternal kontrol	Açıkça belirtilmemiş	7 'sine 24 saat, 5'ine 48 saat	Periferik lenfositlerde kromozomal kırık	Fototerapi öncesi ve fototerapi sonlandırıldıktan sonraki 48 saat içinde	Anlamli fark yok
Goyanes-Villaescusa ve ark. (28)	1977	Olgu sayısı: 19 9 Term (GH: 38–40), 10 Prematüre (GH: 30–35)	Toplam kontrol: 14 Sağlıklı: 10 (GH: 34–40 hafta) Sarılıklı: 4 (GH: 32–40 hafta)	Standart 10 tüp, 40 cm mesafeden	48–72 saat	KKD	Fototerapiden 70 saat sonra	Sağlıklı bebekler ile fototerapi almayan sarılıklı bebekler arasında fark yok Fototerapi alanlarda sağlıklı bebeklere göre KKD sıklığı artmış
Schwartz ve ark. (48)	1978	Olgu sayısı: 15 (VA: 880–1950 gr)	Kontrol: 10 (GH: 29–35 hafta) (internal kontrol de kullanılmış)	8 lamba, 24 cm mesafeden	24–48 saat	KKD	Fototerapiden önce ve sonra	Anlamli fark yok
Hatcher ve ark. (30)	1979	Olgu sayısı: 11 (GH: 33–41 hafta) (VA: 2020–3900 gr)	Kontrol: 29 (GH: 34–43 hafta) (VA: 1900–4660 gr)	Belirtilmemiş	5–6 gün	KKD	Toplam 11 olgunun 3'ünde en az 30 saat fototerapiden sonra, 4'ünde fototerapi sonlandırıldığında, 2'sinde sonlandırıldıktan 1 gün ve 2'sinde 2 gün sonra	11 olgu içinde günlere göre ve 11 olgunun ortalamasında kontrole göre fark yok

GH: Gebelik Haftası, VA: Vücut Ağırlığı

Fototerapi-Genotoksisite İlişisini Araştıran *In Vivo* Çalışmalar (Tablo 8'in Devamı)

Çalışma	Çalışma Yılı	Olgular	Kontroller	Kullanılan Işık	Fototerapi Süresi	Kullanılan Yöntem	Örnek Alınma Zamanı	Çalışma sonuçları
Amato ve ark. (31)	1985	Olgu sayısı: 10 (GH>37 hafta, ortalama 39,5 hafta)	İnternal kontrol	Mavi floresan ışık, çift yönlü	24 saat	KKD	Tedavi öncesi ve tedaviden 24 saat sonra	Anlamli fark yok
Galla ve ark. (32)	1992	Olgu sayısı: Term: 19 (GH: 38–40 hafta) Prematüre: 22 (GH: 28–35 hafta)	İnternal kontrol	Mavi floresan ışık	72 saat	KKD	Tedavi öncesi ve sonrası	Prematürelere %9 artış Termlerde fark yok
Wu FY ve ark. (33)	1992	Olgu sayısı: 9 term	Kontrol: 10 term	Belirtilmemiş	5,5–67 saat	KKD	Fototerapi sonrası	Anlamli fark bulunmamış
		Down sendromlu 5 bebek	İnternal kontrol		15,5–67 saat		Fototerapi öncesi ve sonrası	KKD sıklığı artmış
Tsai FJ ve ark. (34) (ÖZET)	1998	Olgu sayısı: 8	Kontrol: 8	?	5 günden fazla	KKD	Fototerapi öncesi, sonrası ve 1 yıl sonra	Fototerapi sonrası KKD sıklığında görülen anlamli derecede artış 1 yıl sonra kaybolmuş
Bizim Çalışmamız	2008	Olgu sayısı: 22 term	İnternal kontrol	3'lü fototerapi (her biri 2 Beyaz, 2 Mavi) Spektral irradiyans: 15 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$	72-96 saat	KKD	Fototerapi öncesi ve fototerapinin 24., 48., 72. ve 96. saatlerinde	Fototerapi süresi ile orantılı olarak KKD sıklığında anlamli artış

GH: Gebelik Haftası, VA: Vücut Ağırlığı

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada sarılık dışında sorunu olmayan term yenidoğanlarda fototerapiye maruz kalma süresi ile genotoksisite arasındaki ilişki duyarlı bir yöntem olan Kardeş Kromatid Değişimi metodu ile araştırılmıştır.
2. Hastalardan fototerapi öncesinde ve tedavinin 24., 48., 72. ve 96. saatlerinde alınan kan örneklerinde Kardeş Kromatid Değişim sıklığına bakılmıştır.
3. Fototerapi uygulaması süresince Kardeş Kromatid Değişim sıklığının bir önceki güne nazaran düzenli bir şekilde anlamlı derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir.
4. Bu çalışma fototerapide kullanılan görünür ışığın kanıtlanmış *in vitro* genotoksik etkisini teyid etmekle birlikte daha fazla sayıda ve değişik hasta gruplarında yapılmış çalışmalarla desteklenmelidir.
5. Yenidoğan sarılığının tedavisinde fototerapinin gereksiz kullanımlarından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Madan A, MacMahon JR. Neonatal hyperbilirubinemia. In Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2005:1226-1256.
2. Stoll BJ, Kliegman RM. Digestive System Disorders. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier – Saunders, 2004:583-598.
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics*. 2004;114;297-316.
4. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet*. 1958; 24;094-1097.
5. Whittington PR, Alanzo EM. Disorders of Bilirubin Metabolism. In Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. Nathan DG, Orkin SH, eds. Philadelphia: W.B.Saunders, 1988:79-113.
6. Tan KL, Boey KW. Efficacy of phototherapy in non-haemolytic hyperbilirubinemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1361-1263.
7. Ennever JF, McDonagh AF, Speck WT. Phototherapy for neonatal jaundice: optimal wavelengths. *J Pediatr*. 1983;103:295-299.
8. Okada H, Masuya K, Kurono Y, et al. Change of bilirubin photoisomers in the urine and serum before and after phototherapy compared with light source. *Pediatr Int*. 2004;46:640-644.
9. Maisels, M. Jeffrey. A primer on phototherapy for the jaundiced newborn. *Contemporary Pediatrics*. 2005;6:38-57.
10. Maisels MJ. Jaundice. In MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:68-784.
11. [No authors listed] Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society. *CMAJ*.
12. Preis O, Rudolph N. Abdominal distension in newborn infants on phototherapy--the role of eye occlusion. *J Pediatr*. 1979;94:816-819.
13. Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. *Pediatr Nurs*. 2006;32:202-208.
14. Raghavan K, Thomas E, Patole S, Muller R. Is phototherapy a risk factor for ileus in high-risk neonates? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18:129-131.

15. Bertini G, Dani C, Fonda C, Zorzi C, Rubaltelli FF. Bronze baby syndrome and the risk of kernicterus. *Acta Paediatr.* 2005;94:968-971.
16. Kehyayan E, Galdi I, Pellicciotta G, Girardi AM, Caviezel F. Effect of phototherapy on plasma levels of GH, LH and FSH in the newborn. *J Endocrinol Invest.* 1985;8:561-565.
17. Gies HP, Roy CR. Bilirubin Phototherapy And Potential UVR Hazards. *Health Phys.* 1990;58:313-320.
18. R ger TM. Ultraviole light. In Bloognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP at all. eds. *Dermatology.* Spain: Mosby, 2004; 1353-1364.
19. Hawk JLM, Lim KY. Photodermatodeses. Bloognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. at all. eds. *Drematology.* Edinburg: Mosby, 2003:1365-1383.
20. Rosenstein BS, Ducore JM. Enhancement by bilirubin of DNA damage induced in human cells exposed to phototherapy light. *Pediatr Res.* 1984;18:3-6.
21. Churchill ME, Peak JG, Peak MJ. Repair of near-visible- and blue-light-induced DNA single-strand breaks by the CHO cell lines AA8 and EM9. *Photochem Photobiol.* 1991;54:639-644.
22. Christensen T, Reitan JB, Kinn G. Single-strand breaks in the DNA of human cells exposed to visible light from phototherapy lamps in the presence and absence of bilirubin. *J Photochem Photobiol B.* 1990;7:337-346.
23. Solomon E, Bobrow M. Sister chromatid exchanges--a sensitive assay of agents damaging human chromosomes. *Mutat Res.* 1975;30:273-278.
24. Nakanishi Y, Schneider EL. In vivo sister-chromatid exchange: a sensitive measure of DNA damage. *Mutat Res.* 1979;60:329-337.
25. Bradley MO, Hsu IC, Harris CC. Relationship between sister chromatid exchange and mutagenicity, toxicity and DNA damage. *Nature.* 1979;282:318-320.
26. Tucker JD, Preston RJ. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. *Mutat Res.* 1996;365:147-159.
27. Sandor G. Letter: Phototherapy and chromosome structure. *Lancet.* 1973 ;2:1384-1385.
28. Goyanes-Villaescusa VJ, Ugarte M, Vazquez A. ster chromatid exchange in babies treated by phototherapy. *Lancet.* 1977;2:1084-1085.
29. Schwartz AL, at all. Effect of phototherapy on sister chromatid exchange in premature infants. *Lancet.* 1978;2:157-815

30. Hatcher NH, Risemberg HM, Powers MM, Hook EB. Sister-chromatid exchange and phototherapy. *Mutat Res.* 1979;60:401-403.
31. Amato M, von Muralt G, Auf der Maur P. Double direction phototherapy and light-induced genetic abnormalities in human lymphocytes. *Helv Paediatr Acta.* 1985;40:285-291.
32. Galla A, et al. Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes in newborns treated with phototherapy and vitamin E. *Acta Paediatr.* 1992;81:820-823.
33. Wu FY, Iijima K, Takiguchi D, Nishida A, Higurashi M. Effect of phototherapy on sister-chromatid exchange in infants with Down syndrome. *Mutat Res.* 1992;283:65-67.
34. Tsai FJ, Tsai CH, Peng CT, Wang TR. Sister chromatid exchange in Chinese newborn infants treated with phototherapy for more than five days. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1998;39:327-932
35. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:455-458.
36. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care.* 2006;6:303-312.
37. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics.* 2006;117:474-485.
38. Watchko JF. Neonatal hyperbilirubinemia--what are the risks? *N Engl J Med.* 2006 4;354:1947-9194.
39. Stanley Ip, MD, Mei Chung, MPH, John Kulig. An Evidence-Based Review of Important Issues Concerning Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114: 130-153.
40. Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatr.* 2006;6:6.
41. Bhutani VK, Johnson LH, Schwoebel A, Gennaro S. A systems approach for neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2006;35:444-455.
42. Horn AR, et al. Phototherapy and exchange transfusion for neonatal hyperbilirubinaemia: neonatal academic hospitals' consensus guidelines for South African hospitals and primary care facilities. *S Afr Med J.* 2006;96:819-824.

43. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:6-10.
44. Dennery PA. Metalloporphyrins for the treatment of neonatal jaundice. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:167-916.
45. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics.* 1985;75:417-421.
46. McDonagh AF, Lightner DA. 'Like a shrivelled blood orange'--bilirubin, jaundice, and phototherapy. *Pediatrics.* 1985;75:443-455.
47. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:459-563.
48. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics.* 1996;98:283-288.
49. Tan KL. The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatr Res.* 1982;16:670-467.
50. Garg AK, Prasad RS, Hifzi IA. A controlled trial of high-intensity double-surface phototherapy on a fluid bed versus conventional phototherapy in neonatal jaundice. *Pediatrics.* 1995;95:914-916.
51. Romagnoli C, Zecca E, Papacci P, Vento G, Girlando P, Latella C. Which phototherapy system is most effective in lowering serum bilirubin in very preterm infants? *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:204-209.
52. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol.* 2004;28:326-333.
53. Facchini FP, Bianchi MO, Silva BA. Intensive phototherapy treatment for severe haemolytic disease of the newborn. *J Pediatr (Rio J).* 2000;76:387-390.
54. Ostrea EM Jr, Cepeda EE, Fleury CA, Balun JE. Red cell membrane lipid peroxidation and hemolysis secondary to phototherapy. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74:378-378.
55. Maurer HM, et al. Effects of phototherapy on platelet counts in low-birthweight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics.* 1976;57:506-512.
56. Maurer HM, Haggins JC, Still WJ. Platelet injury during phototherapy. *Am J Hematol.* 1976;1:89-96.
57. Scheidt PC, Bryla DA, Hoffman HJ. Phototherapy and patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1987;80:593-459

58. Pritchard MA, Beller EM, Norton B. Skin exposure during conventional phototherapy in preterm infants: A randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2004;40:270-274
59. Teberg AJ, Hodgman JE, Wu PY. Effect of phototherapy on growth of low-birth-weight infants--two-year follow-up. *J Pediatr*. 1977;91:92-95.
60. Hammerman C, Kaplan M. Comparative effects of two phototherapy delivery systems on cerebral blood flow velocity in term neonates. *Biol Neonate*. 2004;86:254-825.
61. Sola A. Turn off the lights and the oxygen, when not needed: phototherapy and oxidative stress in the neonate. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:293-296
62. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:319-322.
63. Grossweiner LI, Jones LR, Grossweiner JB, Rogers BHG. *The Science of Phototherapy: An Introduction: An Overview of Phototherapy*. Netherland: Springer, 2005:1-8.
64. <http://www.meteor.gov.tr/2006/arastirma/arastirma-ozon-elektromanyetikspektrum.aspx>
65. Grossweiner LI, Jones LR, Grossweiner JB, Rogers BHG. *The Science of Phototherapy: Optical Physics And Biotechnology*. Netherland: Springer, 2005:9-47.
66. Matsumoto K, Sugiyama M, Ogura R. Non-dimer DNA damage in Chinese hamster V-79 cells exposed to ultraviolet-B light. *Photochem Photobiol*. 1991;54:389-392.
67. Griggs HG, Bender MA. Photoreactivation of ultraviolet-induced chromosomal aberrations. *Science*. 1973;179:86-68.
68. Witkin EM. Ultraviolet mutagenesis and inducible DNA repair in *Escherichia coli*. *Bacteriol Rev*. 1976;40:869-907
69. Monticone RE, Schneider EL Induction of sister chromatid exchanges in human cells by fluorescent light. *Mutat Res*. 1979;59:215-221.
70. Marshall RR, Scott D. The Relationship Between Chromosome Damage And Cell Killing In UV-Irradiated Normal And Xeroderma Pigmentosum Cells. *Mutat Res*. 1976;36:397-400.
71. Parrington JM. Ultraviolet-induced chromosome aberrations and mitotic delay in human fibroblast cells. *Cytogenetics*. 1972;11:117-131.

72. Baysal V, Sahin F, Erel A, Oruk S, Menevşe S. The effect of PUVA treatment on sister chromatid exchange (SCE) values in psoriasis vulgaris patients. *J Dermatolog Treat.* 2003;14:22-25.
73. Gaynor AL, Carter DM. Greater promotion in sister chromatid exchanges by trimethylpsoralen than by 8-methoxypsoralen in the presence of UV-light. *J Invest Dermatol.* 1978;71:257-259.
74. Hamurcu Z, Demirtas H, Asciglu O, Dönmez-Altuntas H, Aktas E. Micronucleus evaluation in mitogen-stimulated lymphocytes of PUVA treated patients. *Tohoku J Exp Med.* 2002;198:11-12.
75. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:69-75.
76. Jostes RF, Dewey WC, Hopwood LE. Mutagenesis by fluorescent light in mammalian cell cultures. *Mutat Res.* 1977;42:139-44.
77. Speck WT, Rosenkranz HS. The bilirubin-induced photodegradation of deoxyribonucleic acid. *Pediatr Res.* 1975;9:703-705.
78. Speck WT, Chen CC, Rosenkranz HS. In vitro studies of effects of light and riboflavin on DNA and HeLa cells. *Pediatr Res.* 1975;9:150-153.
79. Sideris EG, Papageorgiou GC, Charalampous SC, Vitsa EM. spectrum response study on single strand DNA breaks, sister chromatid exchanges, and lethality induced by phototherapy lights. *Pediatr Res.* 1981;15:1019-1023.
80. Parshad R, Sanford KK, Jones GM, Tarone RE. Fluorescent light-induced chromosome damage and its prevention in mouse cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75:1830-3183.
81. Santella RM, Rosenkranz HS, Speck WT. Intracellular deoxyribonucleic acid--modifying activity of intermittent phototherapy. *J Pediatr.* 1978;93:106-109.
82. Ennever JF, Carr HS, Speck WT. Potential for genetic damage from multivitamin solutions exposed to phototherapy illumination. *Pediatr Res* 1983;17:192-194
83. Kanda R, Yamagishi Y, Hayata I. Sister chromatid exchanges in ring chromosomes following X-irradiation of human lymphocytes. *Int J Radiat Biol.* 2004;80:363-368.
84. Carrano AV, Thompson LH, Lindl PA, Minkler JL. Sister chromatid exchange as an indicator of mutagenesis. *Nature.* 1978;271:551-553.
85. Sönmez S, Senel K, Oztaş S, Erdal A, Cerrahoğlu L. Sister chromatid exchange analysis in the lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:275-277.

86. Sönmez S, Senel K, Oztaş S, Erdal A, Cerrahoğlu L. Sister chromatid exchange analysis in the lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:275-277.
87. Taylor JH. Sister Chromatid Exchanges in Tritium-Labeled Chromosomes. *Genetics.* 1958;43:515-529.
88. Latt SA, Schreck RR. Sister chromatid exchange analysis. *Am J Hum Genet.* 1980;32:297-313.
89. Zakharov AF, Baranovskaya LI, Ibraimov AI, Benjusch VA, Demintseva VS, Oblapenko NG. Differential spiralization along mammalian mitotic chromosomes. II. 5-bromodeoxyuridine and 5-bromodeoxycytidine-revealed differentiation in human chromosomes. *Chromosoma.* 1974;44:343-359.
90. Perry P, Wolff S. New Giemsa method for the differential staining of sister chromatids. *Nature.* 1974;251:156-158.
91. Bolognesi C. et al. Age-related increase of baseline frequencies of sister chromatid exchanges, chromosome aberrations, and micronuclei in human lymphocytes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6:249-256.
92. Lambert B, Lindblad A, Nordenskjöld M, Werelius B. Increased frequency of sister chromatid exchanges in cigarette smokers. *Hereditas.* 1978;88:147-149.
93. De Weerd-Kastelein EA, Keijzer W, Rainaldi G, Bootsma D. Induction of sister chromatid exchanges in xeroderma pigmentosum cells after exposure to ultraviolet light. *Mutat Res.* 1977;45:253-261.
94. Allen JW, Latt SA. In vivo BrdU-33258 Hoechst analysis of DNA replication kinetics and sister chromatid exchange formation in mouse somatic and meiotic cells. *Chromosoma.* 1976;58:325-340.
95. Latt SA. Localization of sister chromatid exchanges in human chromosomes. *Science.* 1974;185:74-76.
96. Kato H. Photoreactivation of sister chromatid exchanges induced by ultraviolet irradiation. *Nature.* 1974;249:552-355.
97. Wolff S, Perry P. Differential Giemsa staining of sister chromatids and the study of chromatid exchanges without autoradiography. *Chromosoma.* 1974;48:341-353.
98. Ikushima T, Wolff S. Sister chromatid exchanges induced by light flashes to 5-bromodeoxyuridine- and 5-iododeoxyuridine substituted Chinese hamster chromosomes. *Exp Cell Res.* 1974;87:15-19.

99. Pandita TK. Effect of temperature variation on sister chromatid exchange frequency in cultured human lymphocytes. *Hum Genet.* 1983;63:189-190.
100. Dean BJ, Danford D. Assay for the Detection of Chemically-induced Chromosome Damage in Cultured Mammalian Cells. In Venit S, Parry JM, eds. *Mutagenicity testing a practical approach.* Oxford: IRL Press, 1984:187-231.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI

FOTOTERAPİ UYGULANAN HİPERBİLİRÜBİNEMİLİ
YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİYE MARUZ KALMA SÜRESİ
İLE GENOTOKSİSİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzm. Dr. Hasan Kahveci

Yan Dal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi: 19.08.2004

Yan Dal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi: 19.08.2007

Yan Dal Uzmanlık Sınavı Tarihi: 03.03.2008

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayhan Taştekin

Jüri üyesi: Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU

Jüri üyesi: Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi: Prof. Dr. Rahmi Örs

Jüri üyesi: Prof. Dr. Sıtkı Öztaş

Jüri üyesi: Doç. Dr. Ayhan Taştekin

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Mart-2008
ERZURUM