

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**TERM İNFANTLARDA YOĞUN VE KONVANSİYONEL FOTOTERAPİ
İLE OKSİDAN STRES VE S100B PROTEİN ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Proje No: TSA-11-3099

Proje Türü: Tıp Sağlık

SONUÇ RAPORU

**Proje Yürütücüsü:
PROF.DR. TAMER GÜNEŞ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI**

**UZ.DR. DİLEK SARICI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YENİDOĞAN BİLİM DALI**

**MAYIS 2013
KAYSERİ**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4
ABSTRACT	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
GEREÇ VE YÖNTEM	26
BULGULAR	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	34
KAYNAKLAR	37

ÖZET

GİRİŞ

Bu çalışmada anlamlı hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlar ile sağlıklı kontrol grubu yenidoğanlarda daha önce bazı çalışmalarda yer alan malondialdehit (MDA), sadece bir çalışmada yer alan S100B protein ve hiç çalışılmamış olan ileri oksidasyon protein ürünü(AOPP) değerlerini ve bir de yoğun fototerapinin bu parametreler üzerine etkisini çalışmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma anlamlı hiperbilirubinemisi olan 36 hafta üzerinde doğan ve fototerapi ihtiyacı olan yenidoğanlar ve sarılığı olmayıp taburcu olduktan sonraya kontrole gelen sağlıklı kontrol grubu yenidoğanlar üzerinde yapıldı. Fototerapi grubu ve kontrol grubu demografik özellikleri, MDA, S100B ve AOPP değerleri açısından karşılaştırıldı. Fototerapi grubunda MDA, S100B ve AOPP değerleri fototerapi öncesi ve sonrasında da karşılaştırıldı. Çalışma grubunda demografik özellikler, MDA, S100B ve AOPP değerleri fototerapi öncesi ve sonrasında korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Serum total bilirubin, S100B ve MDA değerleri fototerapi öncesinde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmasına karşın, AOPP değerleri açısından gruplar arasında fark bulunamadı. Fototerapi alan yenidoğanlarda serum total bilirubin, MDA ve AOPP değerleri fototerapi sonrasında anlamlı olarak düşme göstermesine karşın S100B değerlerinde fototerapi sonrasında anlamlı fark yoktu. Korelasyon analizi sonucunda fototerapi sonrasında bilirubin düzeylerindeki düşme ile AOPP değerleri düşme arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ve fototerapi ile belirgin bilirubin düşmesi anlamlı derecede AOPP azalması olan vakalarda daha belirgindi.

Sonuç: S100B değerleri anlamlı hiperbilirubinemide bir belirteç olarak kullanılabilir ancak normalizasyon periyodunun anlamlı hiperbilirubinemilerde bilinmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. MDA değerlerinde fototerapi sonrasında görölen anlamlı azalma bilirubin düzeylerindeki azalmadan mı, fototerapinin etkisiyle olan azalmadan mı kaynaklandığı bilinemediğinden ileri çalışmalar gereklidir. AOPP değerlerinde fototerapi sonrasında anlamlı azalma yoğun fototerapinin antioksidan etkisini gösterebilir ve bütün bu bulgular ışığında yoğun fototerapinin anlamlı hiperbilirubinemide güvenle kullanılması düşünölebilir.

Anahtar kelimeler: bilirubin, malondialdehit, ileri oksidasyon protein ürünü, S100B, anlamlı hiperbilirubinemi, yoğun fototerapi

ABSTRACT

Background: We aimed to measure the levels of MDA, which was studied in several studies before, of S100B which was studied in only study, and of AOPP which was not ever studied before in newborns with significant hyperbilirubinemia, and to compare these newborns with healthy control newborns without hyperbilirubinemia on the basis of these parameters of oxidant stress. Also we investigated the effect of intensive phototherapy on these parameters during the treatment of significant hyperbilirubinemia for the first time in medical literature.

Methods: The study was performed on term and late preterm (≥ 36 weeks) newborns who underwent phototherapy because of significant hyperbilirubinemia. A control group was constituted from the newborns who had no jaundice and were about to be discharged or came to the first control visit after hospital discharge. Phototherapy and control groups were compared with respect to demographic characteristics and biochemical (laboratory) parameters including MDA, AOPP and S100B. MDA, AOPP and S100B were also compared before and after phototherapy in the phototherapy group. In the study group correlation analysis among demographic characteristics, MDA, AOPP and S100B values, and changes occurring with the effect of phototherapy in MDA, AOPP and S100B values was performed.

Results: Serum total bilirubin, S100B and MDA levels in the phototherapy group before phototherapy were statistically significantly higher than those of the control group, whereas AOPP levels did not significantly differ between the two groups. In newborns receiving phototherapy serum total bilirubin, MDA and AOPP levels decreased significantly after phototherapy, whereas S100B levels did not differ significantly with the effect of phototherapy in the phototherapy group. In correlation analysis of all the demographic and

biochemical parameters, there was a statistically significant negative correlation only between the amount of bilirubin decrease with phototherapy and AOPP levels after phototherapy in the study group indicating that bilirubin decrease with phototherapy was more prominent in cases with a more significant AOPP decrease.

Conclusion: S100B levels may be used as a reflectant marker of significant hyperbilirubinemia, however the normalization period of S100B levels in newborns with significant hyperbilirubinemia should be followed with further and longitudinal studies. Whether the significant decrease in MDA levels which were also higher before phototherapy is due to the decrease in serum bilirubin levels or to the effect of phototherapy itself remains to be determined in further studies. The significant decrease in AOPP levels after phototherapy confirms the antioxidant efficacy of intensive phototherapy, and under the light of all these findings intensive phototherapy proves to be a safe method of treatment for newborns presenting with significant hyperbilirubinemia.

Keywords: bilirubin, malondialdehyde, advanced oxidation protein product, S100B, significant hyperbilirubinemia, intensive phototherapy

GİRİŞ VE AMAÇ

Fototerapi hiperbilirubinemi tedavisinde çok önemli bir yer tutar. Fototerapi için belirlenmiş standart bir metot yoktur. Kullanılacak dalga boyları arasında en etkili olanı mavi-yeşil spektrumlu 430-490 nm arasındaki ışıktır (1). Özel mavi ışık veren flöresan lamba ve fiberoptik fototerapi ile galyum nitrit LED tamamen ve kısmen bu spektruma uyarak etkili fototerapi sağlar (1-4). Kullanılan ışığın dalga boyu, ışığın şiddeti, fototerapi uygulanan alan, uygulanan ışığın bebeğe uzaklığı gibi faktörler tedavinin etkinliğini belirler. Fototerapiye yanıt olarak bilirubin düzeylerinde farklılıklar olmakla birlikte eğer bilirubin düzeyi 30 mg/dl düzeylerinde ise yoğun fototerapi ile ilk birkaç saatte 10 mg/dl düşme sağlanabilir, ilk 4-8 saatte 0.5-1 mg/dl/sa azalma görülebilir (5,6). Yoğun fototerapi ile ışık şiddeti en az 30 uW/cm²/nm olmalıdır ve böylece ilk 24 saat içerisinde başlangıç bilirubin değerlerine göre %30-40 azalma sağlanabilir (2,4).

Tedavi alırken deride yanıklar, büller, dehidratasyon, ishal, bronz bebek sendromu, PDA, retinal dejenerasyon, hipokalsemi ve oksidatif stres gibi birtakım komplikasyonlar bildirilmiştir (7,8).

Organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halindedir. Dengenin bozulması, oksidatif strese ve oksidatif hasara neden olmaktadır (9). Erişkinlerde oksidatif strese karşı yeterli bir cevap sağlanırken yenidoğanlarda bu cevap yetersizdir (9). Oksidatif stres ve oksidatif hasarın da inflamasyon, yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenez, mutagenez, immünolojik, nörolojik, ürolojik hastalıklar ve sindirim sistemi, göz, deri, akciğer ve karaciğer hastalıklarının patogenezinde ve ilerlemesinde rolü olduğu düşünülmektedir (10,11). Oksidatif stresi gösteren bazı belirteçler

protein oksidasyon ürünlerini gösteren ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) ve lipid peroksidasyonunu gösteren malonaldehit (MDA), tiyobarbitürik asittir (12,13).

Bilirubin düşük değerlerde antioksidan, yükseldiğinde prooksidan gibi davranmaktadır (7) . Yoğun fototerapinin konvansiyonel fototerapiye göre oksidan stresi etkileme durumu bilinmemektedir. Oksidan stresle birlikte ortaya çıkabilen hastalıklar düşünülürse bu durumun tespiti önem arz etmektedir. Bilirubin yüksek dozlarında da prooksidan olarak davrandığı ve nöronal hasar yaptığı bilinmektedir. Beyin spesifik protein(S100 B), beyin ve santral sinir sistemini ilgilendiren hastalıklarda ve yaralanmalarda kullanılan spesifik bir biyomarkerdir (14,15).

Biz de çalışmamızda yoğun ve konvansiyonel fototerapi ile ortaya çıkabilecek oksidan stresi AOPP ve MDA ile, santral sinir sistemindeki etkilenmeyi S100B protein ile değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

YENİDOĞAN SARILIĞI

Sarılık kanda total serum bilirubin (TSB) miktarının artması ve bilirubinin dokularda birikmesi sonucu, deri ve mukoza renginin sarıya boyanmasıdır. Yenidoğanda 5-7 mg/dl üzerindeki serum TSB değerlerinde sarılık görünür hale gelir (16,17).

Yenidoğan sarılığı yaşamın ilk haftasında miadında doğan bebeklerin yaklaşık %60'ında, pretermilerin %80'inde gözlenmektedir (18,19). Genellikle geçici bir durum olmakla birlikte yenidoğan sarılığı doğum sonrası ilk hafta içinde hastaneye yatışların en sık nedenidir (20). Sarılıkların büyük bir kısmı selim seyirli olup sekelsiz iyileşir. Ancak yüksek indirekt bilirubin seviyelerinin nörotoksik etkisiyle kalıcı hasarlara neden olduğu bilinmektedir.

Yenidoğanlarda bilirubin düzeylerini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Hemolitik anemiler, polisitemi, immaturite veya transfüzyona bağlı olarak eritrositlerin ömürlerinin kısa olması, artmış enterohepatik dolaşım ve infeksiyon, karaciğerin metabolize etmesi gereken bilirubin yükünü arttıran genetik yetersizlikler, hipoksi, infeksiyon, hipotiroidi, çeşitli ilaçlar, çeşitli genetik defektler, düşük doğum ağırlığı ve prematurite, erkek cinsiyet, yüksek rakım, polisitemi, sefal hematoma, yetersiz kalori alımı, dehidratasyon ve mekonyum çıkışında gecikme de bilirubin düzeyinin artmasında etkilidir (21,22). Annede diyabet varlığı, anne yaşının ileri olması, doğumda oksitosin indüksiyonu yapılması ve doğum şekli bebeğin bilirubin seviyelerinin daha fazla yükselmesine neden olur (22-24). Anne sütü ile beslenen bebeklerde indirekt hiperbilirubinemi formül süt ile beslenen bebeklere göre daha fazla görülür. İndirekt hiperbilirubinemi bazı ırklarda daha fazla görülmektedir. Daha önce aile

bireylerinde ciddi hiperbilirubinemi saptanması da yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi için risk faktörüdür.

Amerikan Pediatri Akademisinin (AAP) 2004 yılında yayınladığı klinik uygulama kılavuzuna göre gestasyon haftası ≥ 35 hafta olan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır (25). Major, minör ve azalmış risk grubu olarak tanımlanan faktörler şunlardır (Tablo 5) (17):

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 kardeşinin fototerapi almış olması,
- 6- Sefal hematoma veya belirgin ezilmeler,
- 7- Sadece anne sütü ile beslenme (özellikle 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 kardeşte sarılık öyküsü olması,
- 5- Diyabetik annenin makrozomik bebeği,
- 6- Anne yaşının ≥ 25 yaş olması,
- 7- Erkek cinsiyet,

Azalmış Risk Faktörleri :

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

HİPERBİLİRÜBINEMİ TEDAVİSİ

Hiperbilirubinemi tedavisinde amaç, yüksek olan serum bilirubin seviyesini azaltmaktır. Hastanın beslenmesi ve hidrasyonu düzeltilmelidir.

Hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi, kan değişimi ve farmakolojik ajanlar kullanılır. Farmakolojik ajanlardan metalloporfirinlerin Glikoz 6-Fosfat Dehidrogenaz eksikliğine bağlı sarılıkta faydalı olması beklenir. Fenobarbital nadiren kullanılır, nörotoksik olduğundan hemen hemen terk edilmiştir. İntravenöz immunglobulin coombs pozitif hemolitik anemilerde faydalıdır. Enterohepatik sirkülasyonu azaltan agar ve kolestiramin gibi ilaçların ise etkinliği kanıtlanmamıştır (26-29).

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 %80'dir. 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 (29).

FOTOTERAPİ

İlk kez 1956 yılında İngiltere Essex’de Rochford Hastanesi’nde Hemşire Jean Ward, güneşli havalarda pencere kenarına bırakılan sarılıklı yenidoğanların güneş ışığına maruz kalan açık kısımlarında sarılığın azaldığını fark etmiştir. Daha sonra aynı hastanenin doktorları, sarılıklı yenidoğanlardan alınan ve kazara güneşe maruz bırakılan serum örneklerinde bilirubin değerlerinin hızla azaldığını görmüşlerdir. Bu iki gözlemden hareketle hiperbilirübinemide fototerapi ilk kez 1958 yılında aynı hastanenin doktorları olan Cremer ve Perryman tarafından tanımlanmıştır (30,31). 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 (32,33).

Fototerapinin Etki Mekanizmaları

Fototerapi uygulaması aslında bir tür deri yolu ile uygulanan bir ilaç gibidir. Bu fotonlar, ilaç moleküllerinin reseptörlerine bağlanması gibi, deride ve derialtı yağ dokusunda bilirubin molekülleri tarafından emilir. Daha sonra bilirubinden fotokimyasal reaksiyonlar sonucu suda eriyen ve nörotoksik olmayan daha az lipofilik ve polar olan atılabilir izomerler ve karaciğerde konjugasyona uğramadan atılabilen yıkım ürünleri oluşur. Bazı ürünler de idrarla atılır (34). Fototerapi ile bilirubin etkileşimi muhtemelen deri hücrelerinde değil, en etkin olarak yüzeysel kapillerlerde ve interstisyel aralıkta gerçekleşmektedir (35).

Fototerapi sırasında fotonlar bilirubin IXa molekülleri (indirek bilirubin) tarafından emildiğinde bilirubin molekülünde üç önemli değişiklik oluşur: konfigürasyonel izomerizasyon, yapısal izomerizasyon ve fotooksidasyon. İzomerler aynı moleküler yapıda ancak farklı fizikokimyasal özellikleri olan maddelerdir.

Fototerapi sırasında ilk meydana gelen reaksiyon bilirubinun kimyasal yapısı değişmeden şeklinin değişmesine neden olan, geometrik şekilli konfigürasyonsel izomerizasyondur. Bu yapı çift bağlı bileşiklerde meydana gelir. Bilirubin molekülünde biri C4 karbon atomunda, diğeri C15 atomunda olmak üzere iki adet çift bağ bulunur. Bu izomerler Z ve E harfleri ile gösterilir ve fototerapi ile dört adet konfigürasyonel fotoizomer oluşabilir. Bilirubin doğal formu olan indirek bilirubin (bilirubin IX) 4Z, 15Z yapısındadır. Bu bilirubin fototerapi altında hızlı bir şekilde başlıca 4Z, 15E (fotobilirubin) izomerine dönüşür. 4Z,15E izomeri geri dönüşümlü olup, karanlıkta çok hızlı bir şekilde tekrar stabil konumdaki indirek bilirubine şekline dönüşür. Fotobilirubin barsakta (ışıktan uzakta) tekrar doğal bilirubine dönüşebilir. Bu izomer total bilirubinun %20'sini oluşturduğu halde hızlı geri döndüğü için bilirubinun ışığa bağlı temizlenmesine katkısı azdır. 4E, 15Z yapısındaki lumirubin, bilirubinun yapısal izomeridir Yapısal izomerizasyon bilirubinun geri dönüşsüz bir şekilde intramoleküler dönme ile lumirubine dönüşmesidir. Lumirubin oldukça polardır ve safradan çok idrarla atılır. Total bilirubinun %2-6'sı lumirubine dönüşür ve stabil bir yapıdadır. Bilirubinun fototerapi ile az bir kısmı lumirubine dönüştüğü halde, serumdan bilirubinun temizlenmesinin asıl nedeni, stabil yapıdaki lumirubin oluşumudur. Her iki izomer yapıdaki bilirubinler indirek bilirubinun aksine konjugasyona ihtiyaç duymadan başlıca karaciğer yolu ile atılır. Fototerapi ile uygulanan enerji ne kadar fazla ise (yüksek yoğunluklu fototerapi) lumirubin yapımı da o kadar fazla olmaktadır. Ayrıca doğal bilirubinun küçük bir kısmı da fotooksidasyon yoluyla, suda çözünen, idrarla atılabilen ürünlere dönüşebilir. Monopirol ve diprol denen, renksiz olan bu ürünler idrarla atılır. Bu dönüşüm muhtemelen yavaş gerçekleşmekte ve bilirubinun temizlenmesine çok küçük bir katkı sağlamaktadır (31,32,36,37)

Fototerapi Dozu

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

Fototerapi dozunu belirleyen faktörler şunlardır.

- Işığın spektrumu (dalga boyu aralığı ve pik dalga boyu)
- Işığın yoğunluğu (irradiyans-cm² başına düşen ışık enerjisi miktarı)
- Bebeğin ışık kaynağından uzaklığı
- Işığa maruz kalan yüzey alanı (31,37).

Spektrum: Bilirubin dönüşümünde en etkili ışıklar dar bir aralıkta ışık yayan mavi, yeşil ve turkuaz (mavi- yeşil spektrum) ışıklardır (400 –520 nanometre [nm], pik 460 ± 10). Bu dalga boylarında ışık deriye iyi geçer ve bilirubin tarafından en üst düzeyde emilir (37,38).

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 bilirubinindeki azalma hızı da artar (38-40).

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 ≥ 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 (37,41-43). 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 (44) .

Bebegin 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 (37).

Işığa Maruz kalan Yüzey Alanı: Işığa maruz kalan vücut alanı ne kadar fazla ise serum bilirubin düşme hızı da o kadar fazladır (37,38).

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 (45). 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 (25). 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 irrad yans değerlerine ulaşılabilir (37). Fototerapide esas etkiyi floresan tüplerden yayılan mavi ışık oluşturmakta, mavi ışık bebeğe bakım verenleri rahatsız ettiği için mavi lambaların yanında beyaz lambalar da konulmaktadır. Fiberoptik fototerapi aralarında tungsten-halojen lambalardan çıkan ışıklar fiberoptik kablolar içeren plastik bir kısım içine gönderilir. Plastik kısım ısınmadığından direk olarak bebeğin altına konabilir veya bebek bunlarla sarılabilir. Bunların spektral gücü düşük olduğundan genellikle üstten de fototerapi verilmelidir (31,35,43).

Fototerapi Alan Bebeklerin Bakımı

Fototerapi esnasında uygun bakım ile potansiyel yan etkiler ve komplikasyonlar da azalır.

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

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

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 korunmalıdır.

Foto ürünlerinin idrar ve barsaktan atılabilmesi için enteral beslenme ve hidrasyon yeterli olmalıdır.

Prematüre bebekler, hemolizi olanlar ve hayatın 72 saatinden önce tedavi alan bebeklerde yakın bilirubin takibi yapılmalıdır. Kan değişimi adayları olanlarına spektral irradiyansı $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ olan yoğun fototerapi verilmelidir (31,43,46,47).

Fototerapinin Yan Etkileri

Hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılan fototerapi nispeten güvenli ve basit bir tedavi yöntemi olmakla birlikte az da olsa bazı yan etkileri olabilir. Nadiren ciddi komplikasyonlar da gelişebilir (31,32). Deri yanıkları, eritem, bandaja bağlı göz ve burun hasarı, oksidatif zedelenme, dehidratasyon, bronz bebek sendromu, ishal, hipertermi, hemoliz, trombositopeni, retinal dejenerasyon, hipokalsemi, bazı organlarda kan akımı değişimleri, ilk iki haftada büyümenin yavaşlaması ve duktus arteriyozusun patent hale gelmesi, bronz bebek sendromu ve genotoksisitedir (5-7,35,48). Fototerapi ışınları skrotum cildi ve belki de overlere penetre olduklarından gonadal hasar yapma riski nedeniyle fototerapi sırasında gonadların örtülmesi önerilmektedir (41,46)

Yüksek enerjili ışık, gelişen bir bebekte potansiyel olarak tehlikeli olabilir. Fototerapiye bağlı potansiyel toksik etkiler indirek bilirubinun fotodinamik reaksiyonları foto oksidasyonla 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 (12,32,49).

OKSİDATİF STRES, MALONDİALDEHİT, İLERİ PROTEİN OKSİDASYON ÜRÜNÜ

Organizmada fizyolojik koşullarda oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda; oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması, oksidatif strese ve oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidatif stres ve oksidatif hasarın da inflamasyon, yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenez, mutagenez, immünolojik, nörolojik, ürolojik hastalıklar ve sindirim sistemi, göz, deri, akciğer ve karaciğer hastalıklarının patogenezinde ve ilerlemesinde rolü olduğu düşünülmektedir (10,11). Erişkinlerde serbest oksijen radikallerine karşı yeterli bir cevap sağlanırken yenidoğanlarda bu cevap yetersizdir (10). Yenidoğanlarda artan serbest oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonu ile hücre membranına zarar verdiği ve bunun yenidoğanlarda gözlenen hipoksik-iskemik ensefalopati, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi gibi birçok patoloji ile ilişkili olabildiği bilinmektedir (50,51).

Organizmada, serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve bunların meydana getirdiği zararlı etkileri önlemek amacıyla gelişmiş olan sisteme antioksidan savunma sistemi ya da kısaca antioksidanlar denilmektedir. Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler. Endojen antioksidanlar başlığı altında; Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, sitokrom oksidaz gibi enzimler ve melatonin, seruloplazmin, transferin, ferritin, laktoferrin, bilirubin, sistein, glutatyon ve metiyonin, ürik asit, albümin gibi enzim olmayan antioksidanlardandır. Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler (52-54).

Serbest radikaller, organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de meydana gelebilmektedir. Bu nedenle serbest radikal kaynakları, endojen ve ekzojen olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Diyet, çevresel etkenler ve ilaçlar ekzojen serbest radikal kaynaklarını oluşturur. Endojen serbest radikal kaynakları ise mitokondriyal elektron transportu, küçük moleküllerin otooksidasyonu, peroksizomlar, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transfer sistemleri, araşidonik asit metabolizması, çözümler enzimler ve proteinler, geçiş metallerinin görev aldığı oksido-redüksiyon reaksiyonları ve solunumsal patlamadır (55-57).

Serbest radikaller hücrenin çeşitli bileşenleri ile etkileşerek hücrede metabolik, yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olmakta ve bu durumda hücre hasarı ve ölümüyle sonlanmaktadır. Serbest radikallerden etkilenebilecek başlıca hücrenel komponentler arasında nükleik asitler, lipitler, proteinler ve karbonhidratlar bulunmaktadır (12).

Serbest oksijen radikallerinin dokulara etkisi ile oluşan, lipid peroksidasyonu esnasında bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelen, oldukça reaktif olan metabolik ürünlerden birisi malondialdehit (MDA)'dir (51). Plazma MDA düzeyinin belirlenebilmesi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisidir (50,58).

MDA; Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonundan oluşan, tiyobarbiturik asit ile ölçülebilen bir üründür. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir göstergesi olmamakla beraber, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi uyum göstermesi nedeniyle oksidatif stresi belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır (8).

Protein oksidasyonu, proteinlerin serbest oksijen radikalleri ile direkt olarak veya lipid peroksidasyonu sırasında oluşan aldehidler gibi oksidatif stresin

sekonder ürünleri ile indirekt olarak indüklenen, proteinlerin kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelmektedir (59).

Serbest radikaller, aminoasitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein fragmentasyonuna neden olmakta ve sonuçta enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu gibi etkilere neden olmaktadır. Proteinlerin oksidasyonu sonucu oluşan ürünler: protein karbonil bileşikleri; 3-nitrotirozin, klorotirozin gibi yan zincir oksidasyon ürünleri; ditirozin ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) gibi çapraz bağlanma ürünleridir (60-63).

Hastalıkların patogenezinde ve/veya ilerlemesinde oksidatif stresin rolünü araştırmak için, uygun belirteçlerin kullanılması gerekmektedir. Serbest oksijen radikali kaynaklı oksidatif hasarın tayini için en çok protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (64).

Oksidatif stresi belirlemede, lipid oksidasyonunu yansıtan ölçümler de yapılabilmesine karşın daha stabil ve uzun ömürlü protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (64,65). Yüksek derecede okside proteinler olarak, ilk defa Witko-Sarsat ve arkadaşları (60) tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan İleri Okside Protein Ürünleri (AOPP), KBY sürecini yansıtan, güvenilir bir oksidatif stres belirteci olarak kabul edilmektedir. Üremik hastalarda, oksidatif stresle karbonil stres arasındaki ilişkiyi destekleyecek şekilde, plazma AOPP ile ileri glikozillenmiş son ürünlerin düzeyleri arasında, pozitif ilişki bulunması, AOPP'nin monosit aktivasyonu ile de ilişkili olduğunu göstermektedir (60,66)

Reaktif oksijen ürünleri, direkt olarak proteinler üzerine etki ederek okside olmuş aminoasitlerin oluşumuna yol açtıkları gibi, indirekt yolla karbonhidrat ve lipidlerin otooksidasyonu sonucu ortaya çıkan reaktif karbonil bileşiklerinin etkisi ile de ileri

glikozillenmiş son ürünlerine ve ileri lipoksidasyon son ürünlerine dönüşürler. Reaktif oksijen ürünleri, tirozin aminoasidini direkt olarak okside ederek ditirozin yapısını oluşturup protein yapıda agregasyona ve fragmantasyona yol açarlar. Bu karşılıklı bağlar ile oluşan ürüne "İleri Oksidasyon Protein Ürünleri" (AOPP) adı verilir (67)

Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP'nin kendi klirensini de önleyebilen yüksek molekül ağırlığına sahip olduğu, disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından oluştuğu ve saf albüminden farklı olduğu kromotografik ve elektroforetik tekniklerle gösterilmiştir. Bu nedenle oksidatif modifikasyona uğrayan albumin'in son çapraz bağlanma ürünleri AOPP olarak tanımlanmıştır (68). AOPP'nin mononükleer fagositleri aktive ederek, nötrofiller ve monositler arasında sitokin benzeri proinflamatuvar medyatör gibi davrandıkları da öne sürülmektedir (66).

S100B PROTEİN

S100, omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, EF-el tipi, multijenik bir ailedir. Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Bu protein ailesine S100 denmesinin sebebi, amonyum sülfatta %100 çözünmesidir. S100 proteini insanlarda 13 gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13), bu kodlanan diziler 1.Kromozom üzerinde yer alır (69). Matür dokuda,S100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkili değildir. Spesifik bir hücre tipi spesifik bir S100 tipine ihtiyaç duyar. Çok az olarak S100 proteinleri hedef proteinlerini paylaşır. Böylece kendine has aktivitelerini regüle eder (69).

S100B, S100 ailesinin bir üyesidir. S100B, 21 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir. İnsanlarda S100B 'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir (70). S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşım ve beynin

onarımında önemli bir faktör olduğu ve beyin hasarından sonraki ekstrasellüler konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan ek hücre hasarlarının da nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol aldığı öne sürülmektedir. S100B, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve kana rahatlıkla geçmektedir (69-71). S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (72). Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosfotidik asit tarafından artırılmaktadır (73,74). S100B içeren diğer hücrelerin salınım mekanizması bilinmemektedir. Glial hücrelerden salınan nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , insan endotelyal büyüme faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (75).

S100B'nin aksiyon mekanizması ve birçok hedef proteinler, hücre kültürlerinde ve in vitro deneylerde keşfedilmiştir. S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasında ve farklılaşmasında düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (70).

S100B, astrositler tarafından yapılıp, salınmaktadır (76). Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosfotidik asit tarafından artırılmaktadır (73,74). Ekstrasellüler S100B nöronlar üzerinde konsantrasyona bağlı olarak 2 farklı etki göstermektedir; nanomolar dozlarda sinirsel sağ kalımı artırıcı ve nöronal gelişmeyi uyarıcı, mikromolar dozlarda ise toksik etkili olmuştur (Apoptoz aracılığıyla sinir ölümü)(77).

S100B'nin sinirsel gelişim, farklılaşım ve beynin onarımında önemli bir faktör olduğunu ve beyin hasarından sonraki ekstrasellüler konsantrasyonundaki artışlardan

kaynaklanan ek hücre hasarlarında nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol aldığını öne sürmektedir (76).

S100B, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına ve daha sonra kana rahatlıkla geçmektedir (71). S100B'nin insan kan ve serebrospinal sıvısında travmatik beyin hasarı sırasında arttığı gösterilmiştir ve S100B'nin çeşitli iskemik durumlardaki seviyeleri de birçok çalışmayla incelenmektedir. BOS S100B seviyelerinin serebrovasküler olaydan sonra ya da iskemik inmede klinik sonuca ve infaktın boyutlarına bağlı olarak arttığı bulunmuştur. S100B akut iskemik inmeden 2-3 gün sonra maksimum seviyelere çıkmıştır (78-83). S100B kazaya bağlı kardiyak arrestten sonra gelişen hipoksik beyin hasarlarından 2-24 saat sonra tepe değerine ulaşmıştır (84,85). Akut olay anı ile S100B'nin maksimuma ulaşma süresi travmatik beyin hasarlarına göre inmede daha uzundur. Hipoksik durumlar da travmaya benzer sonuçlar vermiştir. Hemorajik inme hastalarının S100B artışı, iskemik inme hastalarından fazla bulunmuştur (86).

Birçok çalışmacı S100B konsantrasyonu ile enfakt volümü ve klinik sonuç arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (78-83,86-88). Kardiyak arrestten sonra gelişen hipokside S100B konsantrasyonları , klinik sonuç ve koma derecesi koreledir (84,85,89,90). S100B ve nöropsikolojik problemler arasında da korelasyon bulunmuştur (83).

Alzheimer hastalığı, Down sendromu, amyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, şizofreni ve depresyonda, kan ve BOS S100B seviyelerinin artışı gözlenmiştir (91).

Gazzolo ve ark., yeni bir çalışmayla S100B artışını preterm bebeklerin idrarlarında ölçerek intraventriküler kanama ihtimalinin yükseldiğini göstermişlerdir (92).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma yenidoğan servisine hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan 2-10 gün arasında olan 36–41 gebelik haftasında olan hastalarda yapıldı. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Çalışmaya;

- sarılığı ilk 24 saat dışında ortaya çıkan,
- hemoliz bulguları olmayan
- asfiksi olmayan,
- ağır konjenital malformasyon olmayan,
- sepsis bulguları olmayan bebekler alındı.

Hastaların demografik özellikleri, başvuru zamanı, gestasyon yaşları, doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, aldığı fototerapi türü ve kardeşlerde fototerapi yada exchange öyküsü kaydedildi. Annelerin ise yaşları, hastalık geçirme ve gebelik öyküleri sorgulandı.

Fototerapi uygulama ve kan değişimi kararı Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerinde bildirilen total serum bilirubini (TSB) değerlerine göre alındı (25). Hastalar fototerapi ve kontrol grubu olarak iki grupta değerlendirildi. Fototerapi ise yoğun fototerapi ve konvansiyonel olmak üzere iki grupta uygulandı. Yoğun fototerapi alan 32, konvansiyonel alan 29 hasta alındı. Kontrol grubu olarak yenidoğan polikliniğine başvuran sağlıklı aşikar sarılığı olmayan 30 bebek alındı. Hastaların gelişinde tam kan sayımı, retikülosit, kan grubu, direk coombs, total ve direk bilirubin, albumin, AOPP, MDA ve S100B düzeyleri alındı. Fototerapiden 24 saat sonra total ve direk bilirubin, AOPP, MDA ve S100B düzeyleri tekrar alındı. Kontrol grubundan ise total bilirubin, AOPP, MDA ve S100B düzeyleri alındı. Kanlar alındıktan sonra santrifüje edilerek çalışma zamanına göre -70 derecede saklandı.

Hastalar fototerapi alırken gözleri ve genital bölgeleri kapatılarak korundu. Fototerapi sadece beslenme, temizlenme ve kan alma sırasında kesildi. Hastaların ağırlıkları ve vücut ısıları takip edildi.

Yoğun fototerapi için Bilicrystal ® I.V.versus 2 yoğun foto cihazı kullanıldı (MEDESTIME S.A.,Rue des Francs, 112,6001 – Charleroi, Belgique) yoğunluğu: 35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, ve dalga spektrumu 450-470 nm idi. Konvansiyonel fototerapi için Hill-Rom Air-Shields Fluoro-Lite Medikal Neonatal Fototerapi Ünitesi (Hill-Rom® Air-Shields, Hillendbran Inc., USA) yoğunluğu 12-16 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, spektrumu 430-470 nm ve 3 floresan lamba içeren üniteler kullanıldı. Fototerapi cihazları düzenli olarak kontrol edildi ve gerektiğinde lambalar değiştirildi.

Kanlar hastanemiz Araştırma Biyokimya Bölümü'nde çalışıldı. MDA değerleri spektrofotometrik metot (93) ile ölçüldü. Plazma MDA değerleri mikromol/litre ($\mu\text{mol MDA}/\text{litre}$) olarak verildi.

AOPP ölçümü Witko-Sarsat ve ark çalışmalarına göre spektrofotometrik metotla değerlendirildi (60). AOPP değerleri micromol chloramine-T equivalents /litre of plazma (mmol/l) olarak verildi.

S100B değerleri Human S100B Elisa kitleri kullanılarak yapımcısının önerilerine göre çalışıldı (BioVendor Laboratory Medicine, Modrice, Czech Republic). Birimler pg/ml olarak verildi.

Kontrol ve fototerapi grupları demografik özelliklerine ve MDA, AOPP ve S100B değerlerine göre karşılaştırıldı. MDA, AOPP ve S100B fototerapi öncesi ve sonrası olarak fototerapi grubunda karşılaştırıldı. Çalışma grubunda MDA, AOPP ve S100B; ve demografik verilerin korelasyona analizleri ve fototerapinin MDA, AOPP ve S100B üzerine etkileri değerlendirildi.

İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için PASW Statistics 18.0 programı kullanıldı. One-sample kolmogorov smirnov test gruplar arasındaki dağılımı değerlendirmek için kullanıldı. Independent sample t-test fototerapi ve kontrol gruplarını karşılaştırmak için kullanıldı. Paired sample t-test fototerapi grubunda parametrelerin fototerapi öncesi ve sonrasını değerlendirmek için kullanıldı. Pearson korelasyon analizi demografik özellikler ve biyokimyasal parametrelerin (fototerapi öncesi ve sonrası) değerlendirilmesi için kullanıldı. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasındaki demografik özellikler ve onların istatistiksel karşılaştırmaları Tablo 1’de verildi.

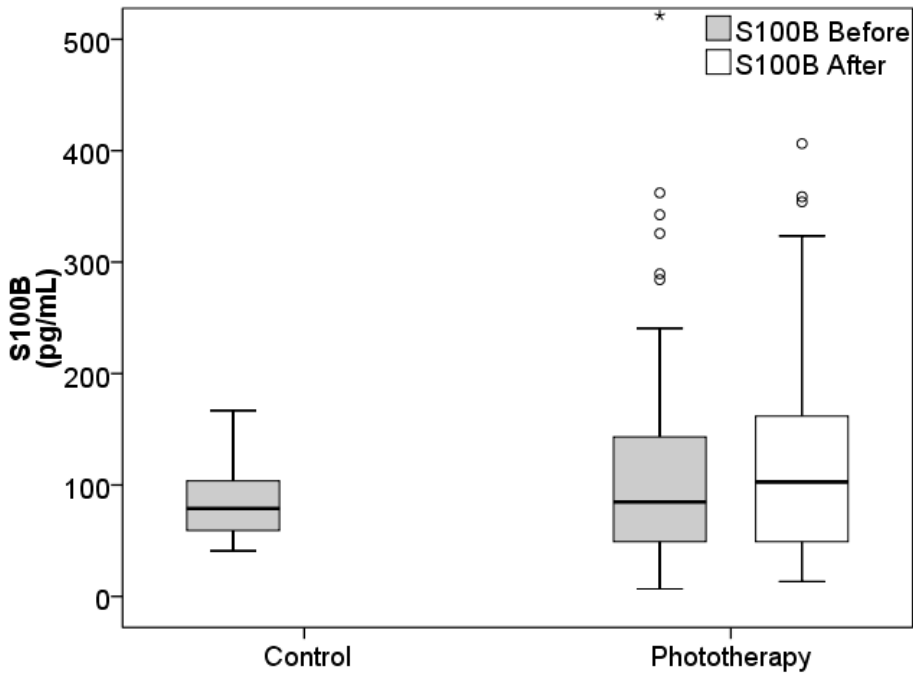
Tablo 1. Gruplar arasındaki demografik özelliklerin karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=30)	Fototerapi grubu (n=62)	p değeri
Cinsiyet (erkek/kız)	16/14	45/17	0.056
Doğum şekli (vajinal/sezaryen)	18/12	37/25	0.580
Doğum ağırlığı (g)	3246±287	3233±396	0.873
Boy (cm)	49.99±0.7	49.79±1.96	0.480
Baş çevresi (cm)	34.81±0.57	34.7±1.29	0.658
Gestasyonel hafta (hafta)	38.93±0.98	38.58±1.09	0.106
Başvuru yaşı (gün)	5.23±2.06	5.27±2.15	0.933
Anne yaşı (yıl)	27.7±5.16	29.19±6.74	0.245

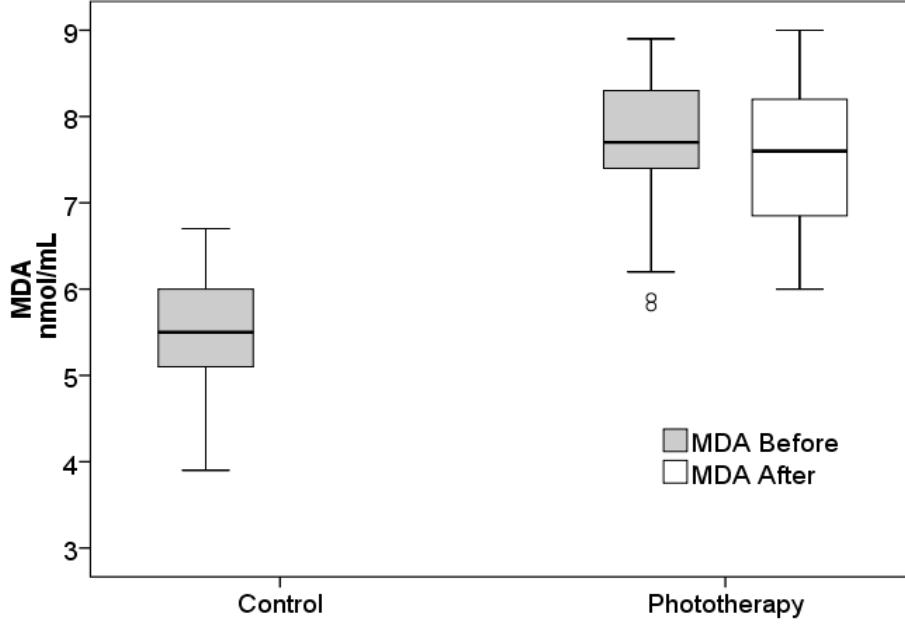
Fototerapi öncesinde fototerapi grubunun serum total bilirubin, S100B ve MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Tablo 2, Şekil 1, 2), ancak AOPP değerleri açısından gruplar arasında anlamlı derecede fark bulunmadı (Tablo 2, Şekil 3).

Table 2. Fototerapi öncesinde kontrol ve fototerapi grupları arasındaki biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

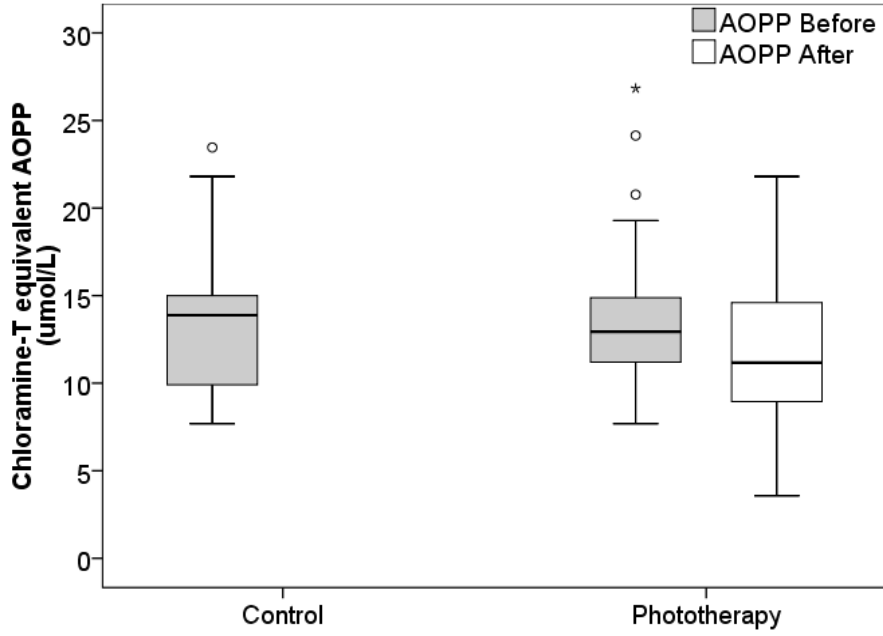
	Kontrol grubu (n=30)	Fototerapi grubu (n=62)	p değeri
Serum total bilirubin değeri (mg/dl)	8.1±1.71	20.58±2.96	<0.001
S100B değeri (pg/ml)	87.3±32.63	124.97±123.05	0.032
Malondialdehit (MDA) değeri (nmol/ml)	5.55±0.6	7.72±0.75	<0.001
İleri oksidasyon protein ürünü (AOPP) değeri (µmol/L)	13.42±4.04	13.19±3.77	0.787



Şekil 1. Kontrol ve fototerapi grubunda S100B değerlerinin fototerapi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması



Şekil 2. Kontrol ve fototerapi grubunda MDA değerlerinin fototerapi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması



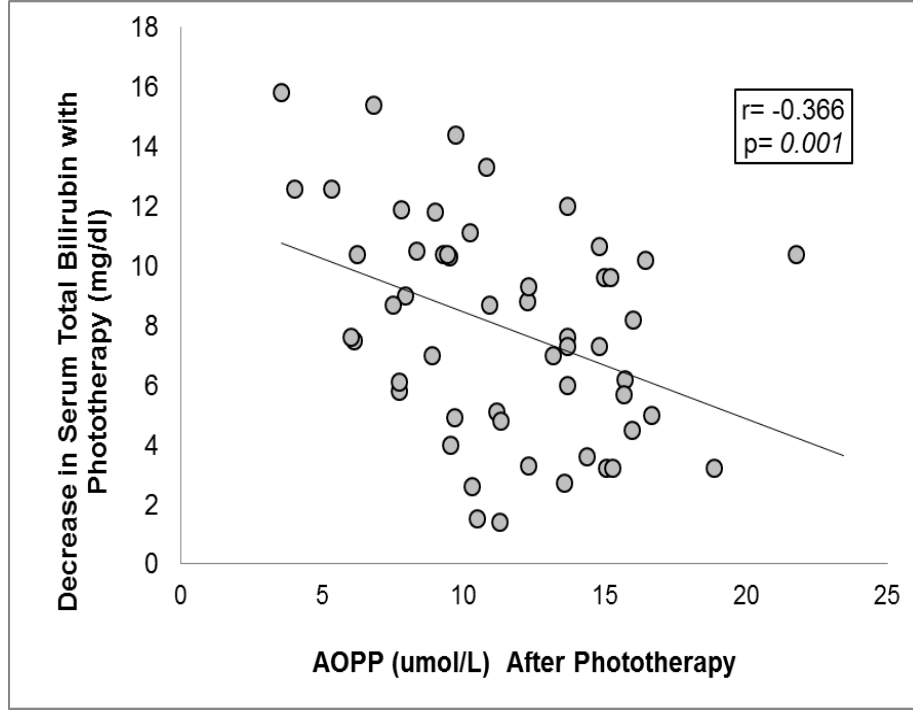
Şekil 3. Kontrol ve fototerapi grubunda AOPP değerlerinin fototerapi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

Fototerapi alan grupta serum total bilirubin, MDA and AOPP değerleri fototerapi sonrasında anlamlı derecede azaldı (Tablo 3, Şekil 2, 3), halbuki S100B değerleri fototerapi grubunda fototerapi etkisiyle anlamlı derecede farklılık göstermedi (Tablo 3, Şekil 1).

Tablo 3. Çalışma grubunda fototerapi öncesi ve sonrasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması (n=62)

	Fototerapi öncesi	Fototerapi sonrası	p değeri
Serum total bilirubin değeri (mg/dl)	20.58±2.96	12.49±2.67	<0.001
S100B değeri (pg/ml)	124.97±123.05	127.28±94.92	0.91
Malondialdehyde (MDA) değeri (nmol/ml)	7.72±0.75	7.52±0.79	0.04
İleri oksidasyon protein ürünü (AOPP) değeri (µmol/L)	13.19±3.77	11.51±3.77	<0.001

Demografik ve biyokimyasal parametrelerin korelasyon analizlerinde, çalışma grubunda fototerapi sonrası bilirubin azalması ile AOPP arasında anlamlı derecede negatif korelasyon saptandı. Çalışma grubunda fototerapi ile bilirubin düzeyindeki azalma, AOPP düzeyindeki belirgin azalma ile anlamlı ilişki göstermekte idi ($r=-0.366$, $t=0.001$) (Şekil 4).



Şekil 4. Fototerapi ile bilirubin azalması ve fototerapi sonrası AOPP değerleri arasındaki korelasyon

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada anlamlı bilirubin yüksekliği olanlarda ve fototerapi alanlarda olası beyin hasarının S100B ile ölçülmesi ve oluşabilecek hasarın S100B düzeyleri ile korelasyonunun olup olmadığı değerlendirildi. Literatürde S100B ile hiperbilirubinemi arasında yapılan tek çalışma Okumuş ve ark. çalışması vardır. Bu çalışmada 92 hiperbilirubinemili hastada S100B ve Tau proteinleri değerlendirilmiştir. Serum Tau ve S100B proteinlerinin serum bilirubin düzeyi 19.1 mg/dl'den sonra yükselmeye başladığı, 22 mg/dl'de minör nörolojik disfonksiyonların başladığı, 24 mg/dl'den sonra elektroensefalogramda anormalliklerin görüldüğü, 25 mg/dl'den sonra işitsel nöropatinin geliştiği bildirildi. Bu çalışmada serum Tau ve S100B proteinlerinin erken faz bilirubin ensefalopatisi ile güçlü bir korelasyon gösterdiği iddia edildi (14). Bu çalışmada da Okumuş ve ark olduğu gibi anlamlı hiperbilirubinemili hastalarda hiperbilirubinemisi olmayanlara göre belirgin derecede artmış S100B değerleri bulundu. Ancak fototerapi sonrasında S100B değerlerinde azalma saptanmadı. Bu bulgular S100B'nin anlamlı hiperbilirubinemi de önemli bir marker olduğunu gösterdi ancak anlamlı hiperbilirubinemide normalleşme periyodu için daha ileri ve uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Yenidoğan döneminde gelişen birçok hastalığın gelişiminde oksidatif hasarın ve lipid peroksidasyonunun kuvvetli bir rolü vardır (7). MDA da lipid peroksidasyonu göstergelerinden biridir. Birçok çalışmada anlamlı hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlarda MDA'nın yüksek değerlere ulaştığı gösterilmiştir (94-96). Yiğit ve ark ve Davutoglu ve ark MDA değerleri ile bilirubin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterdiler (94,95). Doğan ve ark fototerapi gereksinimi olan yenidoğanlarla kontrol grubu arasında anlamlı korelasyon saptadı. Korelasyon analizinde bilirubin değeri >20 mg/dL olduğunda MDA ile negatif korelasyon, bilirubin değeri ≤20 mg/dL olduğunda MDA ile pozitif korelasyon olduğunu gösterdiler (97).

Bir başka çalışmada 33 sarılığı olan ve 10 kontrol grubunda MDA ile bilirubin değeri >12 mg/dL olanlarda pozitif korelasyon saptadılar (98). Kumar ve ark'nın çalışmasında sarılıklı bebeklerde MDA değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterildi (8). Bizim çalışmamızda çoğu çalışmada olduğu gibi fototerapi gerektiren anlamlı hiperbilirubinemide MDA değerleri fototerapi grubunda kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu (94-98). Çalışmalar arasındaki MDA ölçümündeki farklılıkların sebebi lipid peroksidasyonu ölçümü için MDA'nın spesifik olmaması ve MDA'nın bilirubin ve bazı aldehitlerin yapılarından etkilenmesi olarak gösterilebilir (99).

Literatürde fototerapi öncesi ve sonrasında MDA değerlerin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Öztüre ve ark ve Ayçiçek ve ark çalışmalarında fototerapi sonrasında ölçülen MDA değerlerini fototerapi öncesine göre anlamlı derecede düşük buldular (96,12). Ayçiçek ve ark fototerapi öncesi ve sonrasında MDA değerleri ile bilirubin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadılar (12). Akisu ve ark 20 term infantta MDA değerleri arasında fototerapi öncesi ve sonrasında fark bulmadı (100). Bununla birlikte Erdem ve arkadaşları ve Dahiya ve ark MDA değerlerinde fototerapi sonrasında fototerapi öncesine göre daha yüksek sonuçlar elde ettiler (101,102). Dahiya ve ark bu durumu fototerapinin serbest oksijen radikallerini artırması nedeni ile MDA artışına neden olduğunu iddia ettiler (102). Çalışmamızda çoğu çalışma ile uyumlu şekilde MDA değerleri fototerapi sonrasında fototerapi öncesine göre anlamlı derecede düşüklük saptandı.

Oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlikler oksidatif strese neden olur ve bu durum da protein, lipid ve DNA hasarına yola açarak hücre transformasyonuna ve hücre ölümlerine neden olabilir (103). AOPP oksidan aracılıklı protein hasarının bir ürünüdür (60). Son zamanlarda artmış AOPP düzeyleri ile serbest radikal aracılıklı hastalıklar (104), nekrotizan enterokolit (105) ve hipoksi (106) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bilgilerimize göre ne anlamlı hiperbilirubinemide ne de fototerapi ile AOPP arasında

literatürde herhangi bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız anlamlı hiperbilirubinemi ve fototerapi etkisinin AOPP ile ilişkisini değerlendirme açısından ilk çalışmadır. Sağlıklı kontrol grubu ile fototerapi gerektiren anlamlı hiperbilirubinemili grup arasında AOPP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak fototerapi uygulandığında AOPP değerlerinde anlamlı derecede düşme gözlemlendi ve fototerapi sonrasında bilirubin düzeylerindeki düşme ile AOPP düzeylerindeki düşme arasında negatif korelasyon saptandı. AOPP değerlerindeki bu artışın fototerapinin etkisiyle pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Bu çalışmada S100B değerleri kontrol grubuna göre fototerapi grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ve S100B değerleri fototerapi sonrasında anlamlı derecede azalmadı. S100B anlamlı hiperbilirubinemide bir marker olabilir ancak anlamlı hiperbilirubinemide ne zaman normale döneceğinin saptanmasını değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. MDA değerleri fototerapi öncesinde yüksek iken fototerapi sonrasında anlamlı derecede düştü. Bu durumun bilirubin düşmesinden mi yoksa fototerapinin etkisinden mi olduğunu anlamak için ileri çalışmalar gerekmektedir. Bunların dışında AOPP ise ilk kez yenidoğan sarılığında çalışıldı ve anlamlı hiperbilirubinemi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte yoğun fototerapi sonrasında anlamlı derecede düşük değerlere ulaşan AOPP fototerapinin antioksidan etkisinin varlığını göstermektedir ve bütün bu bulgular varlığında yoğun fototerapinin anlamlı hiperbilirubinemide güvenli bir metot olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990; 17: 467-81.
2. Sarıcı SÜ, Alpay F, Dündaröz MR, Özcan O, Gökçay E. Fiberoptic phototherapy versus conventional daylight phototherapy for bilirubinemia of term newborns. *Turk J Pediatri* 2001;43:280-85.
3. Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E double versus single phototherapy in term newborns with significant hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2000;46:36-9.
4. Sarıcı SÜ, Alpay F, Ünay B, Özcan O, Gökçay E. Comparison of the efficacy of conventional special blue light phototherapy and fiberoptic phototherapy in the management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta pediatri* 1999;88: 1249-53.
5. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1991;18:423-39.
6. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dL or more in a large managed care organisation. *Pediatrics* 2003; 111:1303-11.
7. Gathwala G, Sharma S. Phototherapy induces oxidative stress in premature neonates. *Indian J Gastroenterol.* 2002;21:153-4.
8. Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR, Khanna HD. Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr.* 2007 ;53:69-71.
9. Dani C, Cecchi A, Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatr.* 2004;56:381-94.
10. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82:291-295.
11. Pacifici R. E., Davies K. J. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: The free radical-theory of aging revisited. *Gerontology* 1991;37: 166-180.
12. Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:319-322.

13. Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1996; 17: 555-575.
14. Okumus N, Turkyilmaz C, Onal EE, Atalay Y, Serdaroglu A, Elbeg S, Koc E, Deda G, Cansu A, Gunduz B. Tau and S100B proteins as biochemical markers of bilirubin-induced neurotoxicity in term neonates. *Pediatr Neurol.* 2008;39:245-52.
15. Aslan Y, Karahan SC, Şen Y, Ödemiş E, Orhan F, Alver A, Hacısalihoğlu Ş, Barlak Y. Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğanlarda erken dönem beyin hasarının belirlenmesinde nöron spesifik enolaz, protein S 100 ve kreatin kinazın rolü. *Turkiye Klinikleri Pediatri* 2003, 12:180-187.
16. Norr KF., Nacion K. Outcomes of postpartum early discharge, 1960-1986. A Comparative Review. *Birth* 1987; 14: 135-141.
17. Ip S, Chung M, Kulig J, et al. An evidence-based review of important tissues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114:130-153.
18. Gomella TL. Neonatology; Procedures, On-call Problems, Diseases, Drugs. *A Lange Clinical Manual, Fifth Edition; Hyperbilirubinemia: 64:381-396, 2004.*
19. Oski F.A. Neonatal Hyperbilirubinemia. *Principles of and Practice of Pediatrics, Second Edition, Cashore WJ., Lippincott Company, Philedelphia 1994; 446-455.*
20. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson textbook of Pediatrics. Saunders Comp. (17th edition) 2003;592-596.*
21. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* 2005;147:781-5.
22. Boo NY, Lee HT. Randomised controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinemia. *J Paediatr Child Health* 2002;38:151-155.

23. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, et al. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organisation. *Pediatrics* 1999;104; 1198-1203.
24. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-774.
25. 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.
26. Horn AR, Kirsten GF, Kroon SM, 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.
27. 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.
28. Dennery PA. Metalloporphyrins for the treatment of neonatal jaundice. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:167-916.
29. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity and mortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics*. 1985;75:417-421.
30. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*. 1958; 24;094-1097.
31. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care*. 2006;6:303-312.
32. Whittington PR, Alanso EM. Disorders of Bilirubin Metabolism. In Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood*. Nathan DG, Orkin SH, eds. Philadelphia: W.B.Saunders, 1988:79-113.

33. Tan KL, Boey KW. Efficacy of phototherapy in non-haemolytic hyperbilirubinemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1361-1263.
34. McDonagh AF, Lightner DA. 'Like a shrivelled blood orange'--bilirubin, jaundice, and phototherapy. *Pediatrics*. 1985;75:443-455.
35. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:459-563.
36. 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.
37. Maisels, M. Jeffrey. A primer on phototherapy for the jaundiced newborn. *Contemporary Pediatrics*. 2005;6:38-57.
38. Maisels MJ. Why use homeopathic doses of phototherapy? *Pediatrics* 1996 ;98:283-288.
39. Tan KL The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatr Res*. 1982;16:670-467.
40. Preis O, Rudolph N. Abdominal distension in newborn infants on phototherapy--the role of eye occlusion. *J Pediatr*. 1979;94:816-819.
41. Maisels MJ. Jaundice. In MacDonala MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. *Awery's Neonatology Patolophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincot williamas and Wilkins, 2005:68-784.
42. Galla A, Kitsiou-Tzeli S, Gourgiotis D, et al. Sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes in newborns treated with phototherapy and vitamin E. *Acta Paediatr*. 1992;81:820-823.

43. 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.
44. 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.
45. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol*. 2004;28:326-333.
46. Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. *Pediatr Nurs*. 2006;32:202-208.
47. Facchini FP, Bianchi MO, Silva BA. Intensive phototherapy treatment for severe haemolytic disease of the newborn. *J Pediatr (Rio J)*. 2000;76:387-390.
48. 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.
49. 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
50. Buonocare G, Zani S, Perrone S, et al. Intraerythrocyte nonprotein-bound iron and plasma malondialdehyde in the hypoxic newborn. *Free Radic Med* 1998;25:766-770.
51. Weinberger B, Anwar M, Henien S, Sosnovsky A, Hiatt M, Jochnowitz N, Witz G, Hegyi T. Association of lipid peroxidation with antenatal betamethazone and oxygen radical disorders in preterm infants. *Biol Neonate* 2004;85:121-7.
52. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41:1819-28.
53. Halliwell, B., Gutteridge, JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*.1990;280:1-8.

54. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews* 1994;74:139-172
55. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;149 :481- 493
56. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec JL. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med.* 1990;43:334-344.
57. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.
58. Knight JA, Pleper RK, Macellon L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. *Clin. Chem* 1988; 34: 2433-2438.
59. Marini JJ. Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1996; 17: 555-575.
60. Witko-Sarsat V, Friendlander M, Capeillere-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49:1304-1313.
61. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 2000; 32:307-326.
62. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 207-218.
63. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1151-1163.
64. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329:23-28.

65. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of antioxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27:1151-1163.
66. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen-Khoa T, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161:2524-2532.
67. Altered redox status in patients with Diabetes Mellitus Type 1. *Pharmacological Research* 2005; 51:375-380.
68. Yazıcı C, Köse K: Kronik Böbrek Yetmezliğinde 'Oksidatif stres ve Biyomarker'ları. *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi* 2004; 13:117-124.
69. Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type, *Biochim. Biophys Acta.* 1450,191 – 231,1999
70. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003;60: 614-32
71. Heinzmann WC, Fritt G, Schoter WB S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. *Frontiers in bioscience Zurich* 2002;7:1356: 1368.
72. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131-142.
73. Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battaglia G, D Alimonte I, D' Onafrio M, Nicoletti F, Caciagli F, Activation of A₁ Adenosine or mGlu₃ metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes *Glia* .1999; 27: 275-281.
74. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalves D, Karl J. Goncalves CA. Wofchuk S, Rodnight R. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology 2000 *FEBS Lett* 486:203-207.

75. Barger SW, Van Eldik LJ. S100 beta stimulates calcium fluxes in glial and neuronal cell. *J Biol Chem.* 1992; 267: 9689-9694.
76. Hu J, Castets F, Guevara JL, Van Eldik LJ. S100B stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. *J Biol Chem* 1996;271:2543-47.
77. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33: 637-668.
78. Bertsch T, Cassarin W, Kretechmar M, Zimmer W, Walter S, Sommer C, Muehlhuser F, Ragoschke A, Kuehl S, Schmidt R, Pohlmann-Eden B, Nassabi C, Nichterlein T, Faßbender K. Protein S100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin Chem Lab. 2001 Med*; 39: 319-323.
79. Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S100 Protein: Serum Marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997; 28: 1961-1965.
80. Elting JW, de Jager AEJ, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Smit Sibinga CT, Sulter GA, de Keyser J. Comparison of serum S100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neural Sci* 2000; 181: 104-110.
81. Kim JS, Yoon SS, Kim YH, Ryu JS. Serial measurement of Interleukin-6, Transforming Growth Factor- β and S100 Protein in patients with acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553-57.
82. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S100 Protein and Neuron Specific Enolase concentrations in blood as indicators of infarction and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1959-1690.
83. Wunderlich MT, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190-1195.

84. Böttiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bayer Gries A, Baartsch P, Motsch J, Mortin E. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001; 103: 2694-2698.
85. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. *Stroke* 1998; 29: 473-477.
86. Abraha HD, Butterworth J. Both PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA, Serum S100 protein, relations hip to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 546-550.
87. Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Mühlhauser F, Daffertshofer M, Hennerici M. Leakage of brain – originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J. Neurol Sci* 1997; 148: 101-105.
88. Hermann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue – specific proteins after acute stroke. A comparative analysis of serum concentrations of protein S100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000; 31: 2670-2677.
89. Martens P, Raabe A, Hohnsson P. Serum S100 and neuron specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1999; 29: 2363-2366.
90. Mussack T, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann F, Gippner-Steppert C, Jochum M. S100b, sE-selectin and sP-selectin for evaluation of hypoxic brain damage in patients after cardiopulmonary resuscitation pilot study. *World J Surg* 2001; 25: 539-543.
91. Tateishi N, Shimoda T, Yada N, Shinagama R, Kagamiishi Y. S100B: astrocyte specific protein. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2006; 26 (1): 11-6.
92. Gazzalo D, Bruschetti M, Lituanica M, Serra G, Bonacci W, Michetti F. Increased urinary S100b protein as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants; correlation with the grade of hemorrhage. *Clin chem* 2001; 47: 836-183.

93. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95(2):351-8.
94. Davutoglu M, Guler E, Olgar S, Kurutas EB, Karabiber H, Garipardic M, Ekerbicer HC. Oxidative stress and antioxidant status in neonatal hyperbilirubinemia. *Saudi Med J* 2008;29(12):1743-8.
95. Yigit S, Yurdakok M, Kilin K, Oran O, Erdem G, Tekinalp G. Serum malondialdehyde concentration in babies with hyperbilirubinaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:235–237.
96. Ozturk 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;82:171
97. Doğan M, Peker E, Kirimi E, Sal E, Akbayram S, Erel O, Ocak AR, Tuncer O. Evaluation of oxidant and antioxidant status in infants with hyperbilirubinemia and kernicterus. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(11):1751-60.
98. Bjelaković G, Stojanović I, Jevtović-Stoimenov T, Kostić G, Sokolović D, Ilić M, Bjelaković L. Polyamine oxidase activity in peripheral blood of newborn infants with neonatal hyperbilirubinemia: is bilirubin an antioxidant? *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2008;19(2):103-18.
99. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-11.
100. Akisü M, Coker C, Tüzün S, Yilmaz D, Kültürsay N. Serum malondialdehyde levels in preterm and fullterm infants undergoing phototherapy. *Acta Paediatr* 1998;87(5):605-6.
101. Erdem SS, Kurban S, Altunhan H, Annagür A, Ors R, Yerlikaya FH, Gökçe R, Mehmetoğlu I. Ischaemia-modified albumin levels in newborn jaundice before and after phototherapy. *Cell Biochem Funct* 2011;29(6):521-5.

102. Dahiya K, Tiwari AD, Shankar V, Kharb S, Dhankhar R. Antioxidant status in neonatal jaundice before and after phototherapy. *Indian J Clin Biochem* 2006;21(1):157-60.
103. Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain. *Brain Res Bull* 1999;48:233 –238.
104. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Longini M, Marzocchi B, Proietti F, Iacoponi F, Capitani S, Buonocore G. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. *Early Hum Dev* 2010;86:241-4.
105. Perrone S, Tataranno ML, Negro S, Cornacchione S, Longini M, Proietti F, Soubasi V, Benders MJ, Van Bel F, Buonocore G. May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:128-31.
106. Buonocore G, Perrone S, Longini M, Terzuoli L, Bracci R. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res* 2000;47:221-4.