

71173

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. İbrahim ERKUL

**SAĞLIKLI YENİDOĞANLARDA FOTOTERAPİNİN
DUKTUS ARTERİOSUS'UN KAPANMASI
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayhan ÇERİ

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Sevim KARAASLAN

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

KONYA - 1995

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL VE METOD	20
4. BULGULAR.....	25
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
6. ÖZET	37
7. SUMMARY	38
8. KAYNAKLAR	39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik boyunca tüm ihtiyaçları anne tarafından karşılanan fetus doğumla beraber yeni bir ortama adım atar ve bu ortama uyum gösterebilmek için bir dizi değişiklik geçirir. Doğumdan hemen sonraki dönemde gelişen önemli olaylardan biri fetal hayatta önemli bir işlev üstlenen duktus arteriosus'un kapanmasıdır. Eğer bu kapanma gerçekleşmezse yenidoğanın kardiovasküler işlevlerinde ciddi sorunlar gelişebilir. Bu nedenle duktus arteriosus'un kapanmasının fizyolojik süreci, kapanmayı kolaylaştıran ve güçleştiren faktörler ve bunların klinik yansımaları uzun süreden beri araştırılmaktadır.

Öte yandan sarılık yenidoğanda en sık gözlenen klinik belirtiler arasında yer almaktadır(1). Bu yüzden hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde sık rastlanan bir hastahaneye yatış nedenidir. A.B.D.'de 35.000'i aşkın yenidoğan bebek üzerinde yapılan bir çalışmada(2) hiperbilirubineminin etiolojisine bakılmaksızın, doğum ağırlığı 2500 gr'ın altında olan bebeklerin %27.8'sinde, doğum ağırlığı 2500 gr'ın üzerinde olan bebeklerin %6.19'unda; doğum kilosu dikkate alınmaksızın tüm yenidoğanların %7.62'sinde total bilirubin düzeyinin 13 mg/dl'yi aştığı gözlenmiştir.

Yenidoğanlarda eritrosit ömrünün daha kısa olması, hemolize yol açan fizyolojik faktörlerin varlığı ve karaciğer konjugasyon yeteneğinin yeterince gelişmemiş olması gibi nedenlerden dolayı daha çok indirekt bilirubin hakimiyeti gözlenmektedir(2). Yüksek indirekt bilirubin düzeyleri kernicterus olarak

adlandırılan çeşitli kalıcı nörolojik sekellere yol açabileceğinden dolayı (1,2,3,4) tedavi edilmesi gereken bir antitedir. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılan başlıca 2 yöntem fototerapi ve “exchange-transfusion”dur. Bu yöntemlerden fototerapi öncelikle seçilmesi gereken bir tedavi yöntemi olup kernicterus riski için öngörülen indirekt bilirubin eşik değerlerini aşmamış vakaların “exchange transfusion” gereksinimini azaltmak için uygulanır.

Çoğu tedavi yönteminde olduğu gibi fototerapinin de bazı istenmeyen etkileri mevcuttur. Bu nedenle fototerapinin serum bilirubin düzeylerini düşürmede etkin olduğu 1958 yılında keşfedilmesine rağmen(5,6) olası yan etkilerinden dolayı bu olanağın bir tedavi aracı olarak kullanılmasına ihtiyatla yaklaşmış ve rutin kullanım alanına girmesi 10 yılı aşkın bir süre almıştır. Fototerapi sırasında ortaya çıkan yan etkilerin çoğu ciltte geçici döküntüler, hafif trombositopeni, sıvı kaybında artış, dışkı kıvamında yumuşama gibi ciddi olmayan yan etkilerdir. Öte yandan fototerapinin ileride cilt kanserleri gelişimi, seksüel matürasyonda bozukluk gibi ciddi yan etkilerine ilişkin ortaya atılan iddialar varsayım olarak kalmıştır(7).

Fototerapinin yan etkisi olarak ileri sürülen iddialardan biri de duktus arteriosus'un kapanmasının geciktiğidir. Klasik kitaplarda(1,2,3,4) böyle bir yan etkiden söz edilmemekle beraber, hayvan deneylerinde daralmış duktus arteriosus'un ışığa maruz kalması sonucu gevşediğini belirten yayınlar(8,9,10) mevcuttur. Ayrıca Rosenfeld ve arkadaşları da(11) prematürler üzerinde yaptıkları bir klinik çalışmada fototerapinin duktus arteriosus'un kapanmasını geciktirdiğini saptamışlar ve bundan dolayı fototerapi alan bebeklerin fototerapi süresince göğüslerinin alüminyum örtü ile kapatılmasını önermişlerdir. Fakat bu görüş aynı zamanda karşı eleştiriler de almıştır(12,13).

Yukarıdaki bilgiler ışığında indirekt hiperbilürubenimi nedeni ile fototerapi alan term ve preterm bebeklerde fototerapinin duktus arteriosus'u açıcı bir etkisinin olup olmadığını, varsa bunun klinik önemini saptamak amacı ile bu çalışma planlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

PATENT DUKTUS ARTERİOSUS

Duktus arteriosus M.S.II. yüzyılda tanımlanmış olmasına rağmen işlevi ancak XVII. yüzyıl başlarında Sir William Harvey tarafından dolaşım konseptinin ortaya atılması ile anlaşılmaya başlanmıştır. 1898'de ise Gibson doğumdan sonra duktus arteriosus'un açık kalabileceğini keşfetmiş ve bunun yol açtığı karakteristik üfürümü tanımlamıştır(8). Bu yüzyılda ise tıbbın diğer alanlarında olduğu gibi teknolojik gelişmelerin de yardımı ile duktus arteriosus'un yapısı ve fonksiyonu çok daha iyi aydınlatılmıştır.

Fetal Yaşamda Duktus Arteriosus:

Fetus yaklaşık 6 haftalık iken duktus arteriosus sağ ventrikül atım hacminin büyük çoğunluğunu taşıyabilecek durumdadır(14). Fetal yaşamda akciğer dokusunun sahip olduğu yüksek vasküler resistans dolayısı ile sistemik kan akımının ancak %10'undan daha az bir kısmı(10,14) akciğer dolaşımına katılır.

Fetal yaşamda duktus arteriosus'un çapı ana pulmoner arterden biraz küçük(10) ya da eşit(8) olup, “descending aorta” ile aynıdır(8,10). Duktus arteriosus tüm memeli türlerinde mevcut olup(10) fetusun normal gelişimi için gereklidir. Fetal yaşamda ana pulmoner arter, duktus arteriosus, pulmoner arterin sağ ve sol dalları ve descending aortanın çapları üstlendikleri işlevin büyüklüğü ile doğru orantılıdır. Fetal hayatta akciğerler aracılığı ile gaz değişimi mümkün olmadığından akciğer kan dolaşımının pratik bir yararı yoktur. Bu nedenle fetal yaşamda toplam

kalp atım hacminin 1/3'ünü gerçekleştiren sağ ventrikül'ün(14) pompaladığı kanın büyük bölümü akciğerlere gitmeyerek ana pulmoner arterden duktus arteriosus aracılığı ile "descending aorta"ya geçer. Descending aortaya duktus arteriosus aracılığı ile aktarılan volüm toplam kardiyak atım hacminin %55-60'ını(10,14) oluşturur. Duktus arteriosus yüksek resistanslı fetal akciğer dokusunu devre dışı bırakarak ventriküllerin toplam yükünü azaltır.

Duktus arteriosus'un fetal yaşamda aktif fizyolojik bir rolü olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir(10,14). Komşu arterlerle yaklaşık eşit çapa sahip olmasından dolayı duktus arteriosus'un daha çok pasif bir işlevi olduğu düşünülmektedir. Duktal arterin her iki tarafındaki basıncın birbirine eşit olması da bu tezi desteklemektedir(15). Fakat öbür yandan fetal duktus arteriosus'un prostaglandinler tarafından dilatasyonunun sağlandığının kanıtlanması bu işlevin çok da basite indirgenmesinin hatalı olacağını düşündürmektedir(16,17,18,19).

Fetal yaşamın erken evrelerinde birbirine eşit olan ana pulmoner arter, duktus arteriosus ve aorta basınçları terme doğru farklılık göstermeye başlar ve ana pulmoner arter lehine 3-5 mm. Hg artar. Bu da gestasyon ilerledikçe duktus arteriosus'un ana pulmoner artere oranla gelişmesinin daha sınırlı kaldığını ya da terme doğru duktus arteriosus'un aktif olarak daralmaya başladığını düşündürmektedir(10).

Patent Duktus Arteriosus'un Morfolojisi:

Aort ve pulmoner arterlerin duvarında büyük ölçüde elastik doku bulunmasına karşın, duktus arteriosus'un özellikle medial katmanı düz kas hücrelerinden zengindir(15).

Matür bir duktus arteriosus'un yapısı incelendiğinde; belirgin ve yer yer lümen içine çıkıntı yapmış bir intimal doku ve bunu çevreleyen kalın bir kas dokusu gözlenir. Kas dokusundaki fibriller spiral şeklinde organize olmuştur. Bu nedenle kasıldıklarında duktus arteriosus'un boyu kısalırken aynı zamanda lümeni de daralır. Bu kas dokusu ile intimal katman arasında daha gevşek bir doku mevcuttur ve bu dokuda yer yer mukoid alanlar gözlenir. Medial ve intimal katmanlar arasında elastik doku olarak sadece ince bir tabaka bulunur.

Doğumdan Sonra Duktus Arteriosus'un Kapanması:

Yeni doğanda duktus arteriosus'un kapanması 2 aşamada gerçekleşir: Fonksiyonel ve anatomik kapanma.

Fonksiyonel kapanma: Bu süre sağlıklı bir bebekte 10-15 saattir(10). Fakat yapılan ekokardiografik çalışmalarda bu sürenin 4(20,21) hatta 7 güne kadar uzayabileceği de gösterilmiştir(22).

Doğumdan hemen sonra pulmoner arter direncinin düşmesine bağlı olarak fetal hayatta pulmoner arterden aorta'ya olan ductal şant ters döner ve aynı zamanda duktus arteriosus daralmaya başlar ve bunun sonucunda ductal üfürüm duyulur(8,10). Medial katmandaki düz kas hücrelerinin ve bu elastik tabakanın yer yer içeriye doğru çıkıntılar yaptığı gözlenir. Bu çıkıntılar duktusun kasılması sırasında lümenin daralmasını kolaylaştırır.

Anatomik kapanma: Kapanmanın kalıcı ve ikinci aşaması olup normal yeni doğanlarda yaşamın 2-3. haftalarında gerçekleşir(10). Doğumdan sonra duktus arteriosus fonksiyonel olarak kapanır ve kan akımı sonlanır. Kan akımının sonlanmasına paralel olarak intimal ve medial katmanlar beslenemezler ve yavaş

yavaş nekroz oluşur. Anotomik kapanma aşamasında endoteldeki kıvrımlaşma artar, yer yer parçalanmalar ortaya çıkar, daha alt katmandaki subintimal doku proliferer olur. Yer yer kanamalar ve nekrotik doku oluşumları gözlenir. Daha sonra bağ dokusu gelişimi ve fibrozis ortaya çıkar ve duktus arteriosus kalıcı olarak kapanır(10,14).

Duktus Arteriosus'un Fonksiyonel Olarak Kapanmasını Etkileyen Faktörler

Duktus arteriosus'un fonksiyonel olarak kapanmasında hangi etmenlerin rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir(9,14). Başlıca iki etmenden sözedilmektedir. Bunlar oksijen(8,10,14,23,24) ve prostoglandinler(8,14,16,23)'dir. Diğer bazı etmenlerin de rolü olması muhtemeldir(8,23,24). Ayrıca bir başka faktör de çeşitli etmenlere karşı çeşitli etmenlere karşı ductal doku duyarlılığının fetal matürasyona bağlı olarak farklılık göstermesidir.

Duktus arteriosus'un ortamdaki oksijen konsantrasyonunun artışı sonucunda daraldığına ilişkin çeşitli yayınlar mevcuttur(10,14,24). Ayrıca fetal matürasyona paralel olarak duktus arteriosusta daralmaya yol açan oksijen konsantrasyonu eşiği giderek düşmekte ve daralmanın şiddeti de artmaktadır(24). Bu olay aynı zamanda prematür bebeklerde duktus arteriosus'un daha sık görülme nedenlerinden birisi olabilir.

Fetal hayatta duktus arteriosus'un maruz kaldığı oksijen konsantrasyonu tam olarak bilinmemektedir. Fakat duktus arteriosus'u oluşturan hücrelerin lümen içerisindeki oksijen konsantrasyonlarına maruz kaldığı kabul edilirse; ductal kanaldan geçen kanın başlıca ana pulmoner arterden geldiği dikkate alınarak fetal hayatta ductal dokulara ulaşan oksijen konsantrasyonunun düşük olduğu söylenebilir(10).

Doğumdan hemen sonra ise sistemik arteriel oksijen konsantrasyonu 50 mm Hg'ye yükselir(10). Ayrıca ductal şant da ters döner; dolayısı ile ductal lümendeki oksijen konsantrasyonu da yükselir.

Duktus arteriosus'un kapanmasında ortamdaki oksijen konsantrasyonunda yükselmenin önemli bir rolü olduğu bilinmekle beraber oksijenin etki mekanizmasının nasıl olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli hormonlar(23), vasoaktif maddeler(24) ve farmakolojik ajanların(25) duktus arteriosus'un kontraksiyonunda etkili olduğu ileri sürülmektedir. Oksijenin ise aracı bir maddenin açığa çıkmasını sağlayarak duktusun kapanmasında rol oynadığı düşünülmektedir(10). Nitekim yapılan fetal hayvan deneylerinde matür duktus arteriosus'un oksijen konsantrasyonuna karşı gösterdiği kontraktilite cevabındaki artışın lokal olarak üretilen prostaglandinlere karşı cevabındaki değişikliklere bağlı olduğu görülmüştür(23).

Duktus arteriosus'un kapanmasında bir başka etmen de prostoglandinlerdir. Prostoglandinler araşidonik asitin siklooksigenaz enzimi yolu ile metabolize olması sonucu ortaya çıkan ürünlerdir.

Prostoglandinlerin etkinliği prostoglandinin türüne göre değişkenlik göstermekte olup daha çok dilatasyon şeklindedir. Fetal hayvan deneylerinde terme yakın dönemde yapılan çalışmalarda PGE₁, PGE₂ ve PGI₂'nin izole duktus arteriosus'u dilate ettikleri saptanmıştır. Bir başka deneysel gözlem de hamile deney hayvanlarına terme yakın dönemde prostoglandin sentetaz inhibitörlerinin verilmesi ile duktus arteriosusta daralma gözlenmesi ve bu daralmanın PGE₁ infüzyonu ile geri döndürülebilmesidir. Bu bulgular fetal yaşamda duktus arteriosusun açık kalmasında prostoglandinlerin rolü olduğunu akla getirmektedir(14,25). Coceani ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada(16) Duktus arteriosus üzerine en fazla dilatatör etkiye sahip prostoglandin'in PGE₂ olduğunu, buna karşın bir başka araşidonik asit metaboliti

olan TxA₂(Tromboxan A₂)'nin duktusun kasılması üzerinde etkisiz olduğunu gözlemişlerdir.

Prostoglandinlerin *in vivo* olarak nerede sentezlendikleri tam olarak belli değildir(14). Ayrıca prostoglandinlerin üretim miktarı da birbirinden farklıdır. Örneğin: Endojen olarak PGI₂ üretimi PGE₂'nin 10 katı civarındadır, buna karşın PGE₂, PGI₂'ye oranla dilatasyon üzerinde 3 kat daha fazla bir etkiye sahiptir(14).

Erişkinle kıyaslandığında fetal dolaşımdaki prostoglandin konsantrasyonu özellikle PGE₂ oldukça yüksektir. Bunun nedeni de prostoglandinlerin önemli bir yıkım yeri olan akciğer dokusuna giden kan akımının oldukça az olması ve ayrıca plasentanın da prostoglandin üretimine katkıda bulunmasıdır. Doğumla beraber akciğer kan akımının büyük ölçüde artması ve plasentanın işlevinin sona ermesine bağlı olarak dolaşımdaki PGE₂ hızla azalır(14).

Duktus arteriosus'un kapanmasında rol oynayan bir başka faktör de terme doğru ve doğumdan sonra ductal dokunun prostoglandinlerin dilatatör etkisine duyarlılığının azalmasıdır(23). Nitekim immatür fetusların duktus arteriosus'u matür fetusların duktus arteriosusuna oranla PGE₂ ve PGI₂'nin dilatatör etkilerine daha duyarlıdır(14). Bu duyarlılığın değişmesine yol açan faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Oksijen ve prostoglandinlerin yanısıra etki mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber bazı vasoaktif ajanlar da duktusun kapanmasına katkıda bulunurlar. Bu ajanlar otonom sinir sistemi nörotransmitteri olan asetilkolin, kalsiyum, epinefrin, norepinefrin, tiramin, 5-hidroksitriptamin, bradikinin ve histamindir(8,10,24).

Öte yandan bazı faktörler de duktus arteriosus'un kapanmasını olumsuz yönde etkilerler. Furosemid kullanımı, aşırı sıvı alımı, sürfaktan tedavisi, hipokalsemi, teofilin kullanımı ve ışık bunlara örnek olarak sayılabilir(8,26).

Daha çok *in vitro* olmak üzere ışığın duktus arteriosus üzerine gevşetici etkisi olduğuna ilişkin bazı yayınlar mevcuttur(8,9,11). Clyman ve arkadaşları(9) hayvanlar üzerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada floresan lambalarla izole immatür fetal duktus arteriosuslar üzerine ışık uygulamışlar ve duktus arteriosusta gevşeme oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Işığın bu dilatatör etkisi ductal doku üzerinde aortaya oranla daha belirgindir. Bu etkinin hangi mekanizma ile gerçekleştiği bilinmemektedir. Işığın fotokimyasal etkisi sonucu düz kas hücrelerinde iyonik geçirgenliğin değişmesi, siklik nükleotid metabolizmasında değişiklik oluşması, hücre yüzey reseptörlerinde değişiklik ya da prostaglandin metabolizmasında ortaya çıkabilecek değişiklikler yukarıdaki etkinin nedenleri olabilirler(9).

FOTOTERAPİ:

1958'de ışığın serum bilirubin düzeyini azaltmada etkili olduğu tesbit edildiğinden bu yana, fototerapi 35 yılı aşkın bir süredir hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılmaktadır(2,6).

Hiperbilirubinemi yeni doğan döneminde en sık rastlanan patolojilerden birisi olup tüm yeni doğanların %25-50'sinde gözlenir, bu oran prematürlerde daha da yüksektir(27). Halen ABD'de tüm yeni doğanların %18'inde bilirubin düzeyleri fototerapiyi gerektirecek kadar yüksek seyretmektedir(1).

Yapılan kontrollü çalışmalarda özellikle orta derecede hiperbilirubinemilerin tedavisinde fototerapinin etkili bir yöntem olduğu saptanmıştır. Bebeklerde 1 g nl k ken profilaktik olarak fototerapiye başlanması 1 haftalık süre içerisinde serum bilirubin düzeylerinde %30-50'lik bir azalma sağlar. Gene prematür bebeklerde sürekli fototerapi uygulanması sonucu bebeklerin ancak %8'inde serum bilirubin düzeyi 12 mg/dl üzerine yükselirken bu oran kontrol grubunda %44 olarak saptanmıştır(2). Rh uygunsuzluğu nedeni ile doğum sırasında kordon kanında bilirubin düzeyinin yüksek olması ya da aşırı anemisi nedeni ile hemen "exchange transfusion" gereken vakalar dışında daha hafif seyreden ve bilirubin düzeyleri yavaş yükselen Rh uygunsuzluğu vakalarında da fototerapinin yararı tartışılamazdır.

Yukarıdaki bilgiler ışığında Rh uygunsuzluğu da dahil tedavi gerektiren tüm indirekt hiperbilirubinemi vakalarında fototerapi ilk seçenek olmalıdır(1). Öte yandan direkt bilirubineminin hakim olduğu vakalarda "bronze baby sendromu"na yol açabileceği için fototerapi uygulanması sakıncalıdır(2). "Exchange transfusion"un getireceği riskler dikkate alındığında 1500 gr.'dan daha düşük doğum ağırlıklı tüm yeni doğanlara profilaktik fototerapi uygulanması önerilmektedir(1).

Fototerapinin hiperbilirubinemide ter p tik etkisi başlıca 2 mekanizma ile dir. Bu mekanizmalar fotooksidasyon ve fotodegradasyondur(1,2,7,27,28,29).

Fotoooksidasyon sonucu bilirubin izomerlerinin oluşumu için ilk aşama ışık cilde ulaştığında başlar. Cilde ulaşan bu ışığın bir kısmı dokular tarafından absorbe edilir ve IXa yapısındaki bilirubin kendisine ulaşan ışık enerjisi ile daha polar bir yapıya dönüşür. Bu yapı fotobilirubin olarak adlandırılır. Fotobilirubin pasif diffüzyonla dokulardan kana geçer ve plazmada albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğere taşınan bilirubin diğer dokulardan çekilmiş olur. Karaciğerdeki

bilirubin hepatositler tarafından safra kanallarına salgılanır ve normal safra ile beraber duodenuma atılır. Fotobilirubin'in bu atılım şekli plazmadaki konsantrasyonundan bağımsızdır ve konjugasyon gerektirmez. Safraya geçen fotoizomer tekrar ilk hali olan IXa yapısına dönüşebilir(2,7).

Oski(2) fotooksidasyon yolu ile bilirubinin atılımında yapısal izomere dönüşümün fazla bir önemi olmadığını belirtirken, Ennever ve arkadaşları(28) yaptıkları bir çalışmada fototerapi sırasında bilirubinin bir tür fotooksidasyon ürünü olan lümiribin formunda atılımının geometrik isomer formlarında atılımından daha önemli olduğunu, ayrıca ışık yoğunluğu artırıldığında serum geometrik isomer düzeyleri aynı kalırken lümirübine dönüşen bilirubin miktarının arttığını gözlemişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada da(26) bilirubinin fotooksidasyon yolu ile atılımında yapısal izomere dönüşümün geometrik izomere dönüşümünden daha önemli olduğu bildirilmiştir.

Fototerapinin bilirubin eliminasyonunda ikinci etkisi fotodegradasyon; yani bilirubinin ışık enerjisi sonucu parçalanarak daha küçük moleküllü ürünlere dönüşmesidir(29). Bu mekanizmanın etkisi fotooksidasyona oranla daha azdır(1,2,30). Cilt tarafından absorbe edilen ışık bilirubine ulaşınca bilirubin molekülünün enerji düzeyi değişir. Daha sonra bu enerji O₂ molekülüne aktarılır ve tekil oksijen (O) molekülleri ortaya çıkar. Bu tekil oksijen molekülleri çift bağ içeren moleküler yapıları okside etme yeteneğine sahiptir. Bu arada ışığın etkisi ile açığa çıkan bazı serbest radikaller de benzeri özelliğe sahiptir. Bu tekil oksijen molekülleri ve serbest radikallerin bilirubinle etkileşimi sonucu çeşitli bilirubin yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bu ürünlerin başlıcaları biliverdin, dipiroller ve monopirollerdir. Bu

degradasyon ürünleri suda eriyebilirler ve konjugasyona gereksinim duymaksızın karaciğer ya da böbrekler aracılığı ile atılabilirler(1).

Fotobilirubin bağırsaklara ulaştıktan sonra büyük ölçüde tekrar bilirubine dönüşür ve enterohepatik dolaşım ile tekrar plazmaya döner. Fototerapi bu enterohepatik dolaşımı artırır. Bundan dolayı fototerapi ile eş zamanlı olarak oral bağlayıcı ajanların kullanılması tedavinin etkinliğini artırır. Bu amaçla fototerapi sırasında agar kullanımının fototerapinin etkinliğini artırdığı bildirilmiştir(31).

Fototerapide Kullanılan Işık Dalga Boyları:

Fototerapide ideal olarak hangi dalga boyundaki ışık türünün kullanılması gerektiğine ilişkin çeşitli görüşler mevcuttur. En yaygın kullanılan ışık dalga boyu mavi ışıktır. Çünkü bilirubinin maksimal ışık absorpsiyonu 420-480 nm dalga boylarındaki mavi ışıktır(1,2,6). Bu arada fototerapinin etkisini gösterebilmesi için bir başka faktör de ışığın cildi geçip dokulara ulaşabilmesidir. Farklı dalga boylarındaki ışığın cilt geçirgenliği de farklıdır. Sisson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(32) normal gün ışığının doku penetransının mavi ışığa oranla daha fazla olduğu, fakat mavi ışığın da dokularda fotokimyasal reaksiyonlara yol açacak ölçüde penetransının olduğu tesbit edilmiştir. Hangi dalga boyundaki ışığın fototerapi için ideal olduğunu tesbit etmek amacı ile yapılan bir çalışmada(33) bilirubinin yapısal izomeri lümirübine dönüşme oranının en yüksek olarak tungsten-halojen lambalarla gerçekleştiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada diğer dalga boylarının birbirine oranla göreceli etkinliği giderek azalmak üzere şöyle sıralanmıştır: Özel-mavi ışık, mavi ışık, yeşil ışık ve gün ışığı. Diğer yandan Vecchi ve arkadaşları(6) ise yan etkilerinin azlığından dolayı yeşil dalga boyundaki ışığın fototerapide kullanılmasının daha yararlı olacağını ileri sürmüşlerdir.

Fototerapinin Yan Etkileri:

Tedavide kullanılan çoğu yöntem ve materyal gibi fototerapinin de bazı istenmeyen etkilerinin olması doğaldır. Bu olası istenmeyen etkilerinden dolayı fototerapi ABD'de ancak 1970'li yıllara doğru kullanıma girmiştir.

Fototerapi yeni doğanda bir takım fizyolojik, belki de patolojik değişikliklere yol açmaktadır. Fototerapi uygulanımı sırasında ortaya çıkan tekil oksijen molekülleri çeşitli kimyasal bileşiklerle reaksiyona girebilirler. Bu da fototerapinin yan etkilerini ortaya çıkaran başlıca süreci oluşturur. Fototerapinin bazı yan etkilerinin bilinmesine karşın olası bütün yan etkileri henüz tam anlamı ile değerlendirilebilmiş değildir(1).

Fototerapinin halen bilinen yan etkilerini literatürlerin ışığında şöyle sıralayabiliriz:

1.) Riboflavin eksikliği(1,7,34): Riboflavin insan organizmasındaki çeşitli enzim sistemlerinde koenzim olarak rol alan bir vitamindir. Ayrıca hiperbilirubinemde fototerapinin etkinliğini de artırır(7). Öte yandan riboflavin ışığa duyarlı bir vitamindir ve maximum ışık absorpsiyon spektrumu bilirubinin degradasyonunu sağlayan dalga boyları arasındadır. Bu nedenle fototerapi sırasında bu vitamin de parçalanır. Gromisch ve arkadaşları yaptıkları bir klinik çalışmada(34) 49 saatten daha uzun süreli fototerapi alan bebeklerin tümünde riboflavin eksikliği geliştiğini gözlemlemişlerdir.

2.) Retinal değişiklikler(7,35): Görmede rol oynayan A vitamini türevi retinal de ışığa duyarlıdır(7). Ayrıca yoğun fototerapi retinada histolojik olarak da çeşitli değişikliklere neden olur, hatta körlüğe bile yol açabilir(35). Bu nedenle fototerapi

alan tüm bebeklerde, özellikle de prematürlerde fototerapi süresince gözlerin kapatılması gerekir. Gözler uygun bir şekilde kapatılırsa retinada herhangi bir hasar oluşmaz(7).

3.) Çeşitli proteinlerin yapılarında değişiklikler(7): Ultraviyole ışınların doğrudan absorbe edilmesi ile polipeptid zincirlerdeki aromatik halkalarda serbest radikaller oluşur. Bunun sonucunda hücre membranları ve diğer organik komponentler hasar görebilirler.

Ayrıca oluşan serbest radikallerin reaksiyonları ile ya da doğrudan fototoksik etki ile bazı enzim sistemlerinin fonksiyonları bozulabilmekte, lipid ve nükleik asit yapılarında da fotomodifikasyonlar meydana gelmektedir.

4.) Sıvı kaybında artış: Buna neden olarak fototerapinin ısı etkisi sonucunda bebekte evaporasyon yolu ile sıvı kaybının artması gösterilmektedir. İyi bir hidrasyon hiperbilirubineminin kontrolünü kolaylaştırır(36).

5.) Trombosit sayısında kısmen azalma(2): Nedeni tam olarak belli değildir. Öte yandan fototerapi sonucu eritrosit membranlarındaki bazı enzimlerin fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı olarak hemolizin arttığı da ileri sürülmektedir(7).

6.) Dışkı kıvamında geçici yumuşama(2): Fototerapi sonucunda ortaya çıkan bazı toksik ürünlerin safra yolu aracılığı ile bağırsağa geçmesi sonucunda intestinal geçişin hızlanması (7) dışkıda yumuşama hatta diareye bile yol açabilir.

7.) Duktus arteriosusun kapanmasında gecikme(11): Işığın duktus arteriosusta dilatasyona yol açtığı deneysel olarak daha önceden bilinmesine rağmen bu alanda ilk klinik çalışma 1986 yılında Rosenfeld ve arkadaşları tarafından(11) yapılmış ve

fototerapinin ileri derecede prematür bebeklerde duktus arteriosus'un kapanmasını geciktirdiği ileri sürülmüştür.

Diğer olası bazı yan etkiler ise ciltte geçici döküntü, letarji, karında şişlik ve hipokalsemidir(2). Labil fotoizomerlerin beyin dokusuna diffüze olduktan sonra tekrar bilirubine dönüşüp nöronal hasara yol açabileceği endişesi de mevcuttur(7). Gene fototerapinin indirekt olarak nöroendokrin sistemi etkileyerek büyüme, hormon salgılanımı ve ritminde değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmüştür. Fototerapinin bir diğer yan etkisi ise direkt bilirubineminin hakim olduğu vakalarda uygulandığında ortaya çıkan "bronz baby" sendromudur. Fototerapinin ileride cilt kanserine yol açabileceği ve seksüel matürasyonu bozabileceği gibi kuşklar akla gelmekte ise de bunlara ilişkin henüz somut bir veri yoktur(7).

EKOKARDİOGRAFİ

Ekokardiografi ultrasonografinin temel yöntemlerinden yararlanılarak geliştirilmiş bir teknik olup günümüzde pediatrik kardiolojinin tüm yaş grupları için vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Özellikle M-Mode (motion-mode) ekokardiografiden sonra geliştirilen 2-D (2-dimensional) ekokardiografi pek çok anotomik kardiyolojik bozukluğun tanısına olanak verirken, kardiyak fonksiyonları değerlendirmede Doppler ekokardiografi oldukça yararlı bilgiler verir.

Ekokardiografi diğer ultrasonografik inceleme yöntemleri gibi noninvaziv bir tekniktir. Bundan dolayı uygulanımı kolay, invaziv tekniklerle kıyaslandığında göreceli olarak daha ucuz ve kayda değer herhangi bir yan etkisi olmayan bir yöntemdir. Halen tanı amacı ile uygulanan ultrasonografik tetkiklerle ilgili herhangi bir yan etki bildirilmemiştir(37).

1970'li yıllarda M-Mode ekokardiografinin kullanıma girmesi ile pediatrik ekokardiografide büyük deneyimler elde edilmiştir. Öte yandan M-Mode ekokardiografi yapısal lezyonların varlığı-yokluğu, büyüklüğü, çevre dokularla ilişkisini belirlemede yardımcı olmasına karşın, görüntünün tek boyutlu olarak elde edilebilmesi nedeni ile etkinliği sınırlıdır. Daha sonra uygulamaya giren 2-D ekokardiografi yeni olanaklar sağlamıştır. Daha sonraki yıllarda ise sırası ile Doppler ultrasonografi ve renkli ekokardiografi uygulama alanına girmiş ve pediatrik kardiolojide vazgeçilmez tanı araçları olmuşlardır. Bu gelişmeler sonrasında M-Mode ekokardiografinin önemi giderek azalmıştır. 2-D renkli ekokardiografi ve Doppler tekniğinin birbirlerini tamamlayıcı tarzda kullanımı ile bazı konjenital kalp hastalıklarında invaziv girişimlere gerek kalmaksızın cerrahi operasyon endikasyonu koyma olanağı doğmuştur(38). 3.5 mHz, 5 mHz, 7.5 mHz ve son olarak da 10 mHz gibi yüksek frekanslı ses dalgaları yayabilen problemlerin kullanıma girmesi normal yenidoğan ve prematür bebeklerde daha kesin değerlendirmeler yapabilme imkanı sağlamıştır.

2-D ekokardiografi kalbin tomografik görüntüsünün elde edilmesine olanak sağlar. 2-D ekokardiografide prob başlıca prekordial sagittal planda ya da sol ventrikül uzun aksı boyunca, prekordial transvers planda ya da sol ventrikül kısa aksı boyunca, büyük arterlerin kısa aksı boyunca, kalbin 4 odacığını apikal düzlemlerde görecektir şekilde, subksifoid bölgeden kalbin 4 odacığını görecektir şekilde ve suprasternal çıkıntıdan kalbe yönlendirilerek gerekli incelemeler yapılır(37).

Vücuda gönderilen ses enerjisi ile vücuttan geri dönen ses enerjisinin frekanslarındaki farklılıkların genellikle Doppler değişimi (Doppler shift) olarak adlandırılır ve tıpta bir süredir bilinen bir tekniktir(38). Bu olay ilk olarak

Avusturyalı bir fizikçi olan Christian Johann Doppler tarafından ortaya konduğu için onun adı ile anılmaktadır. Tıpta Doppler tekniği ilk olarak II. Dünya Savaşından sonra kullanılmaya başlanmış ve o zamandan bu yana teknik hayli gelişmiştir.

Halen pediatrik uygulamada başlıca 2 Doppler tekniği kullanılmaktadır: pulsed Doppler ve continous-wave Doppler. Her iki tekniğin de birbiri ile kıyaslandığında bazı üstünlükleri ve yetersizlikleri vardır ve kullanım amaçları kısmen farklıdır(37).

Renkli ekokardiografi bu alanda geliştirilen en son tekniklerden birisi olup ultrason ve Doppler tekniklerinin kombinasyonundan yararlanılarak icat edilmiştir. Alete göre farklılık göstermekle beraber renkli ekokardiografide proba yaklaşan akımlar genellikle kırmızı ve tonları, probdan uzaklaşan akımlar ise (genellikle) mavi ve tonları ile gösterilirler.

Renkli ekokardiografi -yukarıdaki bilgilerden de anlaşılabileceği gibi- 2-D ekokardiografiye oranla daha gelişmiş bir teknik olup özellikle küçük duktus arteriosusların varlığını, ASD ve VSD vakalarında -eğer varsa- birden fazla defektin mevcudiyetini anjiyografiye gerek kalmaksızın gösterebilir(38).

Patent duktus arteriosus en sık rastlanan kardiyak lezyonlardan birisidir(8,14). Tipik klinik bulguların varlığında klinik tanı kolaydır, fakat bu her zaman mümkün olmaz. Ayrıca prematür bebeklerde ve diğer intrakardiyak lezyonların varlığında klinik tanı daha da zorlaşır. Patent duktus arteriosus'un kapanmasını sağlamak üzere çeşitli farmakolojik ajanların kullanıma girmesi ile patent duktus arteriosus'un açık olup olmadığını saptamanın önemi artmıştır. Ayrıca açıklığın saptanmasının yanı

sıra patent duktus arteriosus'un hemodinamik özelliklerini değerlendirmek de önemlidir. İşte ekokardiografi bize bu olanağı verir.

Yeni doğanlarda ve prematürlerde patent duktus arteriosus'u görüntülemek için fokal odağı kısa, 7.5 mHz ses dalgaları gönderen prob önerilmektedir. 5 mHz'lik proba da görüntüleme yapmak mümkündür. İyi görüntüleme açısından bebeğin boynunun hafif ekstansiyonda olması yararlıdır, fakat mutlak gerekli değildir.

Patent duktus arteriosus'un görüntülenmesi için çeşitli pozisyonlar önerilmekle beraber en kabul göreni probu suprasternal bölgeden yönlendirerek yapılan görüntülemedir(37,39). Bazı vakalarda en iyi görüntüyü elde etmek için probu sol infraklavikular ya da yüksekte sağ veya sol sternal pozisyonlardan yönlendirmek gerekebilir(37). Patent duktus arteriosus genelde ana pulmoner arter ve sol pulmoner arter uzun aksları boyunca görüntü elde edildiğinde en iyi şekilde gözlemlenir(37,39) Ayrıca daha basit bir ekokardiografik inceleme gerektiren "sol atrium:aort kökü" oranının da duktus arteriosus'un açıklığı konusunda fikir verebileceği ileri sürülmektedir(40).

Ekokardiografinin kullanıma girmesinden sonra postnatal dönemde normalde 10-15 saat içerisinde gerçekleştiği varsayılan fonksiyonel kapanmanın aslında daha uzun bir zaman alabileceği(20,21) ayrıca duktus arteriosus'un ilk fonksiyonel kapanmasından bir süre sonra zaman zaman tekrar açılabilceği saptanmıştır(22).

3. MATERYAL VE METOD

Yenidoğan devrinde hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanan fototerapinin duktus arteriosus'un kapanması üzerine herhangi bir olumsuz etkisinin olup olmadığını tesbit etmeyi amaçlayan bu çalışma, S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı yenidoğan ünitesinde hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi alan ve Kadın-Doğum servisinde doğan sağlıklı bebekler arasında yapıldı. Çalışma Kasım'94 - Ağustos'95 tarihleri arasında doğan bebeklerde gene aynı tarihler arasında gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınacak bebeklerin çalışmanın sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen prenatal, natal ya da postnatal herhangi bir risk faktörü içermemesine özen gösterildi. Bu amaçla prenatal ve natal dönemde çalışma açısından özelliği olan veya risk faktörleri (hamilelik döneminde rubella öyküsü(41), teratojenik ajan alımı, anoksik zor doğum öyküsü(8,14), hamilelik döneminde steroid ya da indometazin kullanımı(23,42,43) vb.) bulunan bebekler çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan bebeklerin postnatal dönemde de hiperbilirubinemi ve -varsa- prematürlük dışında başka bir hastalığının olmamasına (Sepsis, hipoksik iskemik ensefalopati, respiratuar distress sendromu(8,14), Down Sendromu(44) ve diğer konjenital anomaliler vb.) dikkat edildi. Doğum ağırlığının düşük olmasına bağlı olarak oral alımı iyi olmayan ve bu nedenle nasogastrik sonda ile beslenen ya da IV mayii alan bebekler çalışmaya dahil edildi ve aldıkları günlük mayii miktarı cc/kg/gün olarak kaydedildi. Aşırı sıvı alımı, diüretik kullanımı, indometazin gibi bazı ilaçların alınmasının çalışmanın sonucunu etkileyeceği düşünülerek(8,26,45) bu konumdaki bebekler çalışma dışı tutuldu.

Çalışmaya alınan bebekler çalışma ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubu hiperbilirubinemi nedeni ile servisimizde fototerapi alan bebeklerden oluştu. Bu bebeklerin tümüne fototerapi sonrası ekokardiografik inceleme yapıldı.

Kontrol grubundaki bebekler Fakültemiz Kadın-Doğum servisinde normal vaginal yolla ya da sezeryan ile doğan normal sağlıklı yenidoğanlar arasından rastgele örnekleme yöntemi ile seçildi. Bu bebekler doğum sonrası uygun sürelerde kontrole çağırılarak ekokardiografik incelemeleri yapıldı.

Daha sonra çalışmaya alınan bebeklerin herbiri için bir form dolduruldu (Şekil 3.1). Gebelik yaşları annelerin güvenilir son adet tarihine göre veya Dubowitz skorlaması ile hesaplandı(46). Bebekler doğum ağırlıkları ve matürasyonlarına göre matür normal, matür düşük, prematür normal ve prematür düşük doğum ağırlıklı olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Prematür düşük doğum ağırlıklı grupta doğum ağırlığı 1500 gr'dan az olan bebekler genelde ek bir patolojinin bulunmasına ayrıca transport ve diğer teknik imkanların sınırlı olmasına bağlı olarak çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan matür ve prematür bebek grubunda yüksek doğum ağırlıklı bebeğe rastlanmadı.

Çalışmaya alınan bebeklerin ekokardiografik inceleme öncesi rutin fizik muayeneleri yapıldı, arteriofemoral nabazanları palpe edildi. Muayenede belirgin kardiyak üfürüm saptanan bebekler olası kardiyak anomoliler nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Fakat üfürümün fonksiyonel olduğu ya da duktus arteriosus'a bağlı olduğu düşünülen bebekler çalışmaya dahil edildi.

Fototerapi için 5 ya da 6 adet mavi floresan lamba (Philips marka 20W/52) içeren fototerapi aletleri kullanıldı. Fototerapi ortalama 40 cm. mesafeden uygulandı. Fototerapi sırasında retinal hasarı önlemek amacı ile(35) gözler siyah bant ile kapatıldı ve bebeğin vücudu tamamen çıplak bırakıldı. Bebekler 3-4 saat aralıklarla çevrilerek tüm cildin etkin fototerapi alması amaçlandı. Bebeklerin aldıkları fototerapi süreleri saat olarak kaydedildi.

Hastaların cilt yüzeyindeki ışık "irradiance"sını aletle ölçme olanağı bulunamadı, fakat literatür gözden geçirildiğinde yukarıdaki düzenekle fototerapi alan bebeklerin cildindeki "irradiance"ın yaklaşık $6 \mu\text{W}/\text{m}^2/\text{nm}$ olduğu düşünüldü(2) Bu değer fototerapinin etkin olması için gerekli minimum "irradiance" değeri olan $4 \mu\text{W}/\text{m}^2/\text{nm}$ 'nin üzerinde idi.

Bebeklerin ekokardiografik değerlendirilmeleri "Hewlett-Packcard Sonos 1000" marka cihaz ile yapıldı. 5 mHz'lik probalar kullanılarak yüksek parasternal kısa aks ve juguler çentikte(37, 39), yapılan ekokardiografik incelemede tüm bebeklerde duktus arteriosus açıklığının mevcudiyeti ve -varsa- akımın hemodinamiği 2-D ekokardiografi ve renkli Doppler tekniği ile değerlendirildi. Ayrıca her bebekte diğer rutin ekokardiografik değerlendirmeler de (M-mode ve 2-D ekokardiografi ile mesafe ölçümleri, Doppler tekniği ile akım dinamiği ve diğer kardiyak anomalilerin saptanması) yapıldı ve forma kaydedildi. Ayrıca duktus arteriosus'a ait görüntülerin video-kayıtları alındı.

Ekokardiografiyi yapan doktora incelemeye alınan bebeğin hangi gruba ait olduğuna ya da diğer özelliklerine ilişkin herhangi bir bilgi verilmedi. Böylece çalışma çift kör-kontrollü klinik çalışma olarak gerçekleştirildi.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) adlı istatistik-analiz programı kullanılarak PC bilgisayarda yapıldı. Buna göre önce değişkenlerin dağılımını incelendi, daha sonra “student t testi” kullanılarak bağımsız değişkenler karşılaştırıldı ve “Chi square(ki-kare testi)” ile iki grup arasındaki duktus arteriosus açıklığı bulunan vak'aların oranı karşılaştırıldı.



Şekil 3.1. Çalışmaya alınan bebekler için doldurulan fototerapi bilgi formu

Adı, Soyadı :	
Adresi :	
Varsa Tlf. :	
Cinsiyet :	☐ Kız ☐ Erkek
Doğum tarihi:	
Gün :	Saat :
Vücut ağırlığı (gr) :	
Doğduğunda :	
Ekokardiografi sırasında :	
Gestasyon yaşı(gün) :	
Matürasyonu :	
☐ Prematür	
☐ Normal	☐ Düşük
☐ Matür	
☐ Normal	☐ Düşük
Fototerapi:	
☐ Almıyor	
☐ Alıyor	
Süresi (saat) :	
Sıvı alıyorsa ortalama miktar (cc/kg/gün) :	
Ekokardiografi zamanı :	
☐ Fototerapi öncesi	
Hastanın yaşam süresi(saat):	
☐ Fototerapi sonrası	
Hastanın yaşam süresi(saat):	
Ekokardiografi Bulguları:	
1. Ekokardiografi (Eko No:):	
2. Yapılmışsa 2. Ekokardiografi (Eko no:):	

4. BULGULAR

Kasım 1994-Ağustos 1995 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan servisinde hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapiye alınan 111 bebek ve üniversitemiz kadın doğum servisinde doğduktan sonra fototerapi uygulanmayan 118 bebek çalışma kapsamına alındı. Bu bebeklerin 12'sinde duktus arteriosus açıklığı saptandı. Bu bebeklerin 6'sı (%50) prematür ve 6'sı (%50) ise matürdü. Prematür ve matür bebek grubunda 1'er bebeğin doğum ağırlıkları matürasyon yaşı için uygun olan ağırlığın altında, geri kalan 10 bebeğin doğum ağırlığı matürasyon yaşına uygun bulundu. Tablodan da görüldüğü gibi (tablo 4.1) prematür bebeklerde ekokardiyografi yapılncaya kadar geçen süre daha uzun olmasına rağmen ($P=0.05$) duktus arteriosus açıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($P<0.05$). Şöyleki duktus arteriosus açıklığı prematür bebek grubunda %8.1 (6 vaka) ve matür bebeklerde %3.9 (6 vaka) oranında saptanmıştır.

Tablo 4.1. Duktus arteriosus açıklığı saptanan 12 vakanın matürasyona göre dağılımı ve ekokardiyografi yapılncaya kadar geçen postnatal yaşam süreleri

	Duktus Arteriosus*		EYS (Saat)**
	Açık	Kapalı	Ortalama $\pm$ SD
	Vaka sayısı(yüzde)	Vaka sayısı(yüzde)	
Matür	6(3.9)	149(96.1)	136.2 $\pm$ 54.1
Prematür	6(8.1)	68(91.9)	144.1 $\pm$ 37.1
Toplam	12(5.2)	217(94.8)	

EYS: ekokardiyografi yapılncaya kadar geçen postnatal yaşam süresi

* Pearson=0.816 $P=0.036$

** $t=1.13$ $P=0.05$

Çalışmaya alınan tüm bebeklerin cinsiyet açısından dağılımı tablo 4.2'de görülmektedir. Fototerapi alan 111 bebeğin 55'i kız (%49.5), 56'sı erkek (%50.5) iken fototerapi almayan 118 bebeğin 57'si kız (%48.3), 61'i erkek (%51.7) idi. Fototerapi alan ve almayan bebekler ki-kare testi ile cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($P > 0.05$).

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan bebeklerin cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet		Toplam
	Kız	Erkek	
	Vaka sayısı(Yüzde)	Vaka sayısı(Yüzde)	
Fototerapi alan	55(49.5)	56(50.5)	111
Fototerapi almayan	57(48.3)	61(51.7)	118
Toplam	112(48.9)	117(51.1)	229

Pearson = 0.957 P = 0.850

Dubowitz skoru ya da annelerin güvenilir son adet tarihlerine göre bebekler matür iteleri ve doğum ağırlıkları dikkate alınarak matür normal doğum ağırlıklı, matür düşük doğum ağırlıklı, prematür normal doğum ağırlıklı ve prematür düşük doğum ağırlıklı olmak üzere 4 gruba ayrıldı bu gruplar incelendiğinde (tablo 4.3) 74 bebeğin (%32.3) prematür ve 155 bebeğin (%67.7) matür olduğu görülmüştür. 74 prematür bebeğin 37'sine (%50) fototerapi uygulanırken diğer 37 prematür bebeğe fototerapi uygulanmamıştır. Matür bebek grubunda ise 74 (%47.7) bebek fototerapi alırken 81 (%52.3) bebeğe fototerapi verilmemiştir. Fototerapi alan ve almayan her iki prematür bebek grubunda prematür normal (%94.6) ve prematür düşük doğum ağırlıklı bebeklerin (%5.4) yüzdelerinin eşit olduğu görülmektedir. Fototerapi uygulanan 74 matür bebeğin 65'i (%87.8) matür normal doğum ağırlıklı, 9'u (%12.2) matür düşük doğum ağırlıklı iken fototerapi uygulanmayan 81 matür

bebeğin 76'sı (%93.8) matür normal doğum ağırlıklı ve 5'i (%6.2) matür düşük doğum ağırlıklı olarak bulunmuştur. Fototerapi alan ve almayan bebekler arasında prematürite açısından Pearson'un ki-kare testi ile anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P > 0.05$).

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan bebeklerin matürasyon açısından dağılımı

	Prematür		Matür		Toplam
	PD(%)	PN(%)	MD(%)	MN(%)	
Fototerapi alan	2(5,4)	35(94,6)	9(12,2)	65(87,8)	111
Fototerapi almayan	2(5,4)	35(94,6)	5(6,2)	76(93,8)	118
Toplam	4(5,4)	70(94,6)	14(9)	141(91)	229

Pearson: 0.928 $P = 0.628$

PD: Prematür düşük doğum ağırlıklı

PN: Prematür normal doğum ağırlıklı

MD: Matür düşük doğum ağırlıklı

MN: Matür normal doğum ağırlıklı

Fototerapi alan bebeklerde fototerapi uygulama süresi 20-120 saat arasında değişmekte olup ortalama 67 ± 25 saattir. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin matürasyon yaşı, doğum ağırlığı ve ekokardiyografi yapılincaya kadar geçen postnatal yaşam süreleri student t testi ile karşılaştırıldığında (tablo 4.4), matürasyon yaş ortalamasının fototerapi alan grupta 267 ± 13 gün, fototerapi almayan grupta ise 269 ± 13 gün olduğu görülmüş ve her iki grupta matürasyon yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P > 0.05$). Doğum ağırlığı ortalaması fototerapi almayan grupta fototerapi alan gruba oranla biraz daha fazla olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$). Ekokardiyografik incelemeye kadar geçen postnatal yaşam süreleri fototerapi almayan grupta 12-278 saat arasında değişirken fototerapi alan grupta 79-281 saat

arasında değişmiştir. Ekokardiyografi yapıncaya kadar geçen postnatal yaşam süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P > 0.05$).

Tablo 4.4. Fototerapi alan ve almayan bebeklerin matürasyon yaşları, doğum ağırlıkları ve ekokardiyografik inceleme yapıncaya kadar geçen postnatal yaşam süreleri

	Sayı	MY (gün) Ort. $\pm$ SD	DA (gram) Ort. $\pm$ SD	EYS (saat) Ort. $\pm$ SD	FS (saat) Ort. $\pm$ SD
Fototerapi alan	111	267 $\pm$ 13 (238-287)	2775 $\pm$ 560 (1500-3900)	139 $\pm$ 43 (79-281)	67 $\pm$ 25 (20-120)
Fototerapi almayan	118	269 $\pm$ 13 (242-287)	2865 $\pm$ 585 (1500-4000)	139 $\pm$ 55 (12-287)	-

MY: Matürasyon yaşı $t = 0.67$ $P = 0.950$

DA: Doğum ağırlığı $t = 1.41$ $P = 0.379$

EYS: Ekokardiyografi yapıncaya kadar geçen postnatal yaşam süresi $t = 0.70$ $P = 0.214$

IS: Fototerapi süresi

Bebeklere yapılan ekokardiyografik inceleme sonunda toplam 12 bebekte duktus açıklığı saptanmıştır (tablo 4.5). Fototerapi alan 111 bebeğin 5'inde (%5), fototerapi almayan 118 bebeğin 7'sinde (%6) duktus açıklığı saptanmıştır. Fototerapi alan ve almayan bebekler arasında duktus açıklığı açısından pearson'un ki-kare testi ile anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P > 0.05$).

Tablo 4.5. Fototerapi alan ve almayan bebeklerde saptanan duktus arteriosus açıklığı

Tüm bebekler	DA açık (yüzde)	DA kapalı (yüzde)	Toplam (yüzde)
Fototerapi alan	5 (4.5)	106 (95.5)	111 (48.5)
Fototerapi almayan	7 (5.9)	111 (94.1)	118 (51.5)
Toplam (yüzde)	12 (5.2)	217 (94.8)	229 (100)

DA: Duktus arteriosus Pearson = 0.235 $P = 0.628$

Matür normal doğum ağırlıklı bebeklerde matürasyon yaşı, doğum ağırlığı ve ekokardiyografik inceleme yapılncaya kadar geçen zaman süresi tablo 4.6'de incelendiğinde, fototerapi alan ve almayan gruptaki değerlerin birbirine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Student t testi ile yapılan incelemede iki grup arasında matürasyon yaşı, doğum ağırlığı ve ekokardiyografik inceleme yapılncaya kadar geçen zaman açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır($P > 0.05$). Matür normal doğum ağırlıklı bebeklerde ortalama fototerapi süresinin 61 ± 21 saat olduğu görülmektedir.

Tablo 4.6. Fototerapi alan ve almayan matür normal doğum ağırlıklı bebeklerin matürasyon yaşları, doğum ağırlıkları ve ekokardiyografiye kadar geçen postnatal yaşam süreleri

Matür normal doğum ağırlıklı	Sayı	MY Ort. $\pm$ SD	DA Ort. $\pm$ SD	EYS Ort. $\pm$ SD	FS Ort. $\pm$ SD
Fototerapi alan	65	275 $\pm$ 6 (260-287)	3120 $\pm$ 325 (2500-3900)	140 $\pm$ 47 (20-281)	61 $\pm$ 21 (20-108)
Fototerapi almayan	76	267 $\pm$ 7 (260-287)	3180 $\pm$ 395 (2550-4000)	136 $\pm$ 60 (12-297)	-

MY: Matürasyon yaşı $t = 0.30$ $P = 0.520$

DA: Doğum ağırlığı $t = 0.98$ $P = 0.93$

EYS: Ekokardiyografiye kadar geçen postnatal yaşam süresi $t = 0.46$ $P = 0.050$

Fototerapi alan ve almayan matür normal doğum ağırlıklı bebeklerde duktus arteriosus açıklığı incelendiğinde (tablo 4.7) fototerapi alan grupta %3.2 ve fototerapi almayan grupta %3.9 oranında olduğu ve duktus arteriosus açıklığı açısından Pearson'un ki-kare testi ile fototerapi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir($P > 0.05$).

Tablo 4.7. Fototerapi alan ve almayan matür normal doğum ağırlıklı bebeklerde duktus arteriosus açıklığı

Matür normal doğum ağırlıklı bebekler	DA açık (yüzde)	DA kapalı (yüzde)	Toplam (yüzde)
Fototerapi alan	2 (3,2)	63 (96,8)	65 (46,1)
Fototerapi almayan	3 (3,9)	73 (96,1)	76 (53,9)
Toplam (yüzde)	5 (3,5)	136 (96,5)	141 (100)

Pearson = 0.077 P = 0.780

DA: Duktus arteriosus

Matürasyon yaşı, doğum ağırlığı, ekokardiyografi yapıncaya kadar geçen postnatal yaşam süresi ve fototerapi süresi gibi parametreler prematür normal doğum ağırlıklı bebekler için de incelendiğinde (tablo 4.8) fototerapi süresinin matür bebeklere oranla daha uzun olduğu (ortalama 79 ± 28 saat) ve aradaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmektedir ($P < 0.05$). Matür bebeklerde olduğu gibi prematür normal doğum ağırlıklı bebeklerde de fototerapi alan ve almayan gruplar arasında mütarasyon yaşı, doğum ağırlığı ve ekokardiyografi yapıncaya kadar geçen süresi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır ($P > 0.05$).

Tablo 4.8. Fototerapi alan ve almayan prematür normal doğum ağırlıklı bebeklerin matürasyon yaşları, doğum ağırlıkları ve ekokardiyografiye kadar geçen postnatal yaşam süreleri

Prematür normal doğum ağırlıklı bebekler	Sayı	MY Ort. $\pm$ SD	DA Ort. $\pm$ SD	EYS Ort. $\pm$ SD	FS Ort. $\pm$ SD
Fototerapi alan	35	252 $\pm$ 8 (238-257)	2240 $\pm$ 390 (1500-3180)	140 $\pm$ 32 (80-204)	79 $\pm$ 28 (20-120)
Fototerapi almayan	35	253 $\pm$ 7 (242-258)	2325 $\pm$ 390 (1600-3250)	143 $\pm$ 40 (42-212)	

MY: Matürasyon yaşı t = 0.94 P = 0.198

DA: Doğum ağırlığı t = 0.88 P = 0.450

EYS. Ekokardiyografiye kadar geçen postnatal yaşam süresi t = 0.31 P = 0.234

Fototerapi alan ve almayan prematür normal doğum ağırlıklı bebekler arasında duktus arteriosus açıklığı incelendiğinde (tablo 4.9) fototerapi alan prematür bebekler arasında duktus arteriosus açıklığı %5.7 bulunurken fototerapi almayan prematür bebeklerde daha yüksek oranda bulunmuştur(%8.5). Ancak aradaki fark pearson'un ki-kare testi ile anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.9. Fototerapi alan ve almayan prematür normal doğum ağırlıklı bebeklerde duktus arteriosus açıklığı

Prematür normal doğum ağırlıklı bebekler	Duktus Arteriosus		Toplam
	Var	Yok	
	Vaka sayısı(%)	Vaka sayısı(%)	Vaka sayısı(%)
Fototerapi alan	2(5,7)	33(94,3)	35(50)
Fototerapi almayan	3(8,5)	32(91,5)	35(50)
Toplam	5(7,1)	65(92,9)	70(100)

Pearson: 0.215 P= 0.640

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Duktus arteriosus postnatal dönemde ana pulmaner arter aort arasında kan akımını sağlayan ve normalde doğumdan kısa süre sonra fonksiyonel olarak kapanan damarsal bir oluşumdur. Duktus arteriosus açıklığı bulunan yenidoğan bebeklerde sıçrayıcı nabız ve oskültasyonda sol 2 ve 3. inter kostal aralıkta sistolik kresendo veya sistolik kresendo ve diastolik dekresendo tarzında kontinü bir üfürüm duyulabilir(14). Tanı sadece klinik bulgulara dayandırıldığında özellikle prematür yenidoğan bebeklerde yalancı menfi veya müsbet sonuçlar alınır(8,14). Duktus arteriosusun kesin tanısı için ayrıntılı ekokardiyografik incelemeye gereksinim vardır. Ekokardiyografinin ilk kullanıma girdiği dönemlerde teknik imkanların sınırlı olması nedeniyle duktus arteriosus açıklığını saptamada sol atrium: aort kök çapı oranı kullanılmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalardan sol atrium: aort kök çapı oranının kolay ölçülebilmesi ve deneyim gerektirmemesi nedeniyle yeni doğan servislerinde özellikle hemodinamik olarak anlamlı büyüklükte bir duktusa sahip prematür bebeklerin saptanmasında yararlı olduğu vurgulanmaktadır(38). Ancak suprasternal ya da parasternal pozisyonlarda yapılan iki boyutlu ekokardiyografik inceleme ve akım dinamiğinin renkli Doppler tekniği ile görüntülenmesine imkan tanıyan yeni teknolojik gelişmeler duktus arteriosus açıklığının tanısında daha kesin ve doğru sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır(39, 47, 48, 49, 50, 51). Hirsimaki ve arkadaşları(49) duktus arteriosus açıklığı anjiokardiyografi ile doğrulanmış 1-4 yaş arasındaki 79 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada iki boyutlu ve Doppler kombinasyonu ile yapılan ekokardiyografik incelemenin %95'in üzerinde bir

duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmamızda da duktus arteriosusun saptanmasında duyarlılık ve özgüllüğü kanıtlanmış iki boyutlu ve renkli Doppler ekokardiyografik incelemeler kullanılmıştır.

Klasik bilgilere göre matür sağlıklı yenidoğan bebeklerde duktus arteriosus fonksiyonel olarak genellikle doğumdan sonraki 10-15 saat içinde kapanır (8,10,14) prematüritelik kapanma süresini uzatır ve fonksiyonel kapanmadan sonraki açılma olasılığını artırır(14,23). Prematür bebeklerde duktus kapanmasındaki gecikmede prematür duktusların oksijene hassasiyetinin daha az olmasına karşın prostoglandinin etkisine daha hassas olmaları sorumlu tutulmaktadır(10,23). Bizim çalışmamızda da prematür bebeklerde ekokardiyografik inceleme anlamlı olarak daha geç yapılmış olmasına karşın duktus arteriosus açıklığı matür bebeklere oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur($P=0.036$) (tablo 4.1).

51 sağlıklı matür bebek üzerinde renkli Doppler ekokardiyografi ile araştırma yapan Lim ve arkadaşları(22), duktus arteriosusun bebeklerin %20'sinde ilk gün, %82'sinde 2. gün, %96'sında 3. gün ve %100'ünde 4. günde kapandığını gösterdiler. Aynı araştırmacılar 7. günde daha önce fonksiyonel olarak duktusu kapanan 20 bebeğin 6'sında (%30) duktusun tekrar açıldığını saptamışlardır. Çalışmaya alınan vaka grubumuzda duktus arteriosus açıklığını artıracak solunum distressi, volüm yüklenmesi vs. gibi faktörlerin bulunmamasına özen gösterilmiştir. Duktus arteriosus tüm vakaların %5,2'sinde (12 vaka) açık bulunmuştur. Matür bebekler arasında duktus arteriosusun açık bulunma oranı %3.9 (6 vaka) olarak saptanmıştır (tablo 4.1). Duktus açıklığı saptanan bebeklerin 4'ünde ekokardiyografik inceleme doğumdan sonraki ilk 4 gün içinde (en erken 21. saatte) diğer 2 vakada ise 5. ve 8.

günlerde yapılmıştır. 4. günden sonra açık bulunan duktusların fonksiyonel olarak kapandıktan sonra açılan duktuslar olup olmadığı bilinmemektedir.

Reller ve arkadaşları(52), prematür bebeklerin %58.3'ünde duktusun hayatın 2. gününde fonksiyonel olarak kapandığını, 3. günde fonksiyonel kapanmanın 30-33 haftalık grupta %83.3, 34-37 haftalık grupta %87.5 oranında olduğu, 4. günde ise 34-37 haftalık grupta sadece 1 bebekte duktusun (%4.1) açık kaldığını gösterdiler. Çalışmamızda prematür bebeklerde duktus arteriosus açıklığı %8.1 oranında (6 vaka) bulunmuştur (tablo 4.1). Duktus arteriosus saptadığımız tüm prematür vakalarda ekokardiyografik inceleme 4. günü doldurduktan sonra yapılmıştır. Bulduğumuz oran Reller ve arkadaşlarının bulduğu orandan daha yüksektir. Ancak Reller ve arkadaşlarının çalışmasında sadece duktusu açık bulunan vaka izlenmiştir. Fonksiyonel olarak duktusu kapanan vakalar 4. günden sonra izlenmemiş ve duktusların açılıp açılmadığına bakılmamıştır.

Duktus arteriosus hayatın değişik dönemlerinde çeşitli düzenleyici etkenlere karşı farklı duyarlılık gösteren kompleks bir yapıya sahiptir(10,14,17,23). Günümüze kadar, fetal dönemde açık kalan duktus arteriosusun doğumdan kısa süre sonra nasıl kapandığını aydınlatacak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Buna rağmen duktus arteriosusun kapanma mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar duktusun fetal hayatta açık kalmasında ve doğumdan kısa süre sonra kapanmasında birden fazla faktörün ortak etkisinin olduğunu göstermektedir(10,16,17,23,53,54).

Fototerapi 30 yılı aşkın bir süredir yenidoğan hiperbilirubinemisinin tedavisinde kullanılmaktadır. Bu süre içinde olumsuz etkileri de dahil olmak üzere fototerapiye ilişkin sayısız yayınlar yapılmıştır. Bu çalışmalarda genellikle

fototerapinin cilt ve cilt altı dokusunda yol açtığı çeşitli fotokimyasal olaylar sonucu oluşabilen cilt eritemi gibi yüzeysel etkilerinin yanısıra kromozom yapı değişiklikleri, çeşitli proteinlerin, enzimlerin yapısındaki değişiklikler ve bunların olan olumsuz sonuçlarına ek olarak duktus arteriosus'un kapanmasını da geciktirdiğine dair yayınlara rastlanmaktadır(9,11). Clyman ve arkadaşları(9) 1978 yılında fetal kuzulardan alınan duktus arteriosuslar kullanarak yaptıkları *in vitro* çalışmada kontrakte olan immatür fetal duktusların ışık ile gevşediğini buna karşın matür duktus arteriosus üzerinde böyle bir etki olmadığını göstermişlerdir. Işığın duktus üzerindeki etkisinin hangi mekanizmalarla oluştuğu bilinmemektedir. Ancak Clyman (9) ışığın düz adele hücre membranının ionik geçirgenliğini değiştirecek bazı fotosensitif maddelerin aktivasyonuna, siklik nükleotid metabolizmasındaki ve sitokrom oksidasyon durumundaki değişikliklere, yüzey reseptörlerinin inaktivasyonuna yol açabileceğini, prostoglandin metabolizması ve miyoglobülinin foto-oksidasyonu üzerinde etkili olabileceğini ve bunun araştırılması gerektiğini vurgulamıştır. Rosenfeld ve arkadaşları(11) daha sonra 1986 yılında, ağırlığı 539-1500 gm arasında değişen 26-32 hafta arasındaki 74 bebek üzerinde yaptıkları bir çalışmada fototerapi öncesi alüminyum ince levha ile kapatılan 36 bebeğin 11'inde (%30.5), alüminyum levha ile kapatılmayan 38 bebeğin 23'ünde (%60.5) patent duktus arteriosus geliştiğini gösterdiler($P=0.009$). Bu araştırmacılar alüminyum levha ile kapatmanın sadece patent duktus insidensini azaltmadığı aynı zamanda duktus açıklığının daha kısa sürdüğünü ve daha az tedavi gerektirdiğini de bildirdiler. Bu çalışmanın çift kör bir çalışma olmaması ve duktus tanısının sadece oskültasyon bulgusu ve M-Mode ekokardiyografiye dayandırılmış olması tenkit edilmiştir(12, 13). Çalışmamızda fototerapi uygulanan ve uygulanmayan matür ve prematür

normal doğum ağırlıklı bebekler dahil olmak üzere tüm bebeklerde duktus arteriosus açıklığı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (tablo 4.5). Fototerapi alan ve almayan bebek grupları arasında miad, ekokardiyografik inceleme yapılınca kadar geçen süre ve doğum ağırlığı açısından anlamlı bir fark mevcut değildir (tablo 4.4). Öte yandan Aplin ve arkadaşları (55) tarafından yapılan kontrollü bir çalışmada prematür bebeklerde 48 saatlik fototerapi sonrasında kontrol grubuna oranla serumda vazodilatör bir etkiye sahip prostoglandin A oranında bir düşme tesbit edilmiştir. Sisson ve arkadaşları da (35) çeşitli dalga boylarındaki ışığın canlı doku geçirgenliğini incelediklerinde, 2 mm derinlikteki cilt altında geniş spektrumlu mavi ışığın %3.5 ve dar spektrumlu mavi ışığın %6.5 oranında bir geçirgenliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Fototerapide kullanılan mavi ışığın canlı doku geçirgenliği bu kadar düşük olduğuna göre fototerapi sırasında bundan çok daha derinde bulunan duktus arteriosusun Clyman ve arkadaşlarının deneyinde (9) olduğu gibi ışıktan etkilenmesini düşünmek uzak bir ihtimaldir. Nitekim bizim çalışmamızda da fototerapinin matür ve prematür normal doğum ağırlıklı bebeklerde duktus arteriosusun kapanmasını geciktirdiğini gösteren bir veriye rastlanılmamıştır. Çalışmamızda matür ve prematür düşük doğum ağırlıklı bebek grubundaki vaka azlığı ve miadlarına göre yüksek doğum ağırlığına sahip bebeklerin bulunmaması bu bulgumuzu tüm bebek grupları için genelleştirmeyi engellemektedir. Bu çalışmanın ışığı altında matür ve prematür normal doğum ağırlıklı bebeklerin fototerapisi sırasında fototerapinin etki yüzeyini daraltacak ince alüminyum bir levha ile göğsün kapatılmasına gerek kalmamıştır.

6. ÖZET

Fototerapinin duktus arteriosus üzerindeki etkisini araştırmak amacı ile Kasım 1994-Ağustos 1995 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Kadın-Doğum servisinde doğan 118 ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın yenidoğan ünitesinde fototerapi uygulanan 111 bebek çalışma kapsamına alındı. Bebeklerde duktus arteriosus açıklığı iki boyutlu renkli Doppler ekokardiyografi yöntemi ile araştırıldı. Bebeklerin 12'sinde (%5.2) duktus arteriosus açıklığı tesbit edildi. Duktus arteriosus açıklığı literatüre uygun olarak prematür bebek grubunda (%8.1), matür bebek grubundan (%3.9) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Fototerapi alan ve almayan bebekler arasında matürasyon yaşı, doğum ağırlığı ve ekokardiyografi yapılıncaya kadar geçen postnatal yaşam süresi açısından anlamlı bir fark olmadığı gibi duktus arteriosus açıklığı yönünde de bir fark olmadığı saptandı. Bebekler matürasyon ve doğum ağırlıklarına göre alt gruplara ayrılıp incelendiklerinde matür ve prematür normal doğum kilolu bebek gruplarında fototerapi alan ve almayanlar arasında matürasyon yaşı, doğum ağırlığı, ekokardiyografi yapılmaya kadar geçen süre ve duktus arteriosus açıklığı yönünden anlamlı bir fark olmadığı da belirlenerek matür ve prematür normal doğum ağırlıklı bebeklerin fototerapileri sırasında göğsü örtmenin gereksiz olduğu sonucuna varıldı.

7. SUMMARY

Effect of the Phototherapy on Ductal Closure in Healthy Newborns

Aiming at revealing whether or not the phototherapy has a negative side-effect on ductal closure in healthy newborns, a total of 229 newborn over 1500 gr at birth were included to this research. The phototherapy had been applied on 111 newborns. State of the ductal closure was assessed by using 2-D and color-flow Doppler combined echocardiography in various times, just after the phototherapy in those phototherapy-applied, and suitable time intervals in those phototherapy-unapplied. The phototherapy-unapplied newborns formed the control group. Newborns with an open ductus arteriosus in each group were determined.

Then phototherapy-applied and unapplied newborns and their subgroups formed according to the gestational maturity were statistically compared with each other according to their birth-weights, gestational ages and postnatal time intervals until the echocardiography and no significance was found. Later cases with unclosed ductus arteriosus in both groups were statistically compared and no significance was found as well.

It's concluded that phototherapy hasn't a negative side-effect on ductal closure in healthy newborns with over 1500 gr birth weight taking phototherapy for hyperbilirubinemia, so it's needless to close chest of the newborns during phototherapy, which may even decrease effectivity of the therapy.

8. KAYNAKLAR

- 1. Whittington PF, Gartner LM:** Disorders of bilirubin metabolism. In: Nathan DG, Oski FA (ed.): Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, WB Saunders Co., 1992; 4th ed.:74-114.
- 2. Oski FA:** Physiologic jaundice. In: Taeusch HW, Bollard RA, Avery ME (ed.): Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. Philadelphia, WB Saunders Co., 1991; 6th ed.:753-757.
- 3. Thaler M:** Disorders of bilirubin metabolism. In: Rudolph AM (ed.): Rudolph's Pediatrics. Connecticut, Appleton and Lange, 1991, 19th ed.: 1054-1057.
- 4. Kliegman RM, Behrman, RE:** Kernicterus. In: Behrman R.E. (ed.): Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; 14th ed.: 479-481.
- 5. Bryla DA:** Development, design and sample composition. Pediatrics 1985; 75 (Suppl.):387-392.
- 6. Vecchi: C, Denzelli GP, Migliarini MG, et al:** Green light in phototherapy. Pediatric Research 1983; 17:461-463.
- 7. Chon AN, Ostrow JD:** New concepts in phototherapy: photoisomerization of bilirubin IXa and potential toxic effects of light. Pediatrics 1980; 4:740-747.
- 8. Corbet AJ:** Medical manipulations of the ductus arteriosus. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DG (ed): Pediatric Cardiology. Philadelphia, Lea and Febiger, 1990; Vol. 3: 2108-2125.
- 9. Clyman RI, Rudolph AM:** Patent ductus arteriosus: a new light on an old problem. Pediatric Research 1987; 12:92-94.
- 10. Heymann MA, Rudolph AM:** Control of the ductus arteriosus. Physiological Reviews 1975; 1:62-78.
- 11. Rosenfeld W. Sadhev S, Brunot V, et al:** Phototherapy effect and the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. Pediatrics 1986; 1:10-14.
- 12. Ward KE:** Phototherapy effect on the incidence of patent ductus arteriosus (letter). Pediatrics 1987; 4:653-654.

13. **Scheidt P, Bryla DA; Hoffman HJ:** Phototherapy and patent ductus arteriosus (letter). *Pediatrics* 1987; 4:593-594.
14. **Heymann MA:** Patent ductus arteriosus. In: Adams FH, Emmanoulides GC, Riemenschneider TA (ed.): *Moss' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents* Baltimore, Williams and Wilkins, 1989; 4th ed.: 209-224.
15. **Hoffman JIE:** Patent ductus arteriosus. In: Rudolph AM (ed.): *Rudolph's Pediatrics*. Connecticut, Appleton and Lange, 1991, 19th ed. 1361-1363.
16. **Coceani F, Bishai I, White E, et al:** Action of prostaglandins, endoperoxides, and thromboxanes on the lamb ductus arteriosus. *American Journal of Physiology* 1978; 234(2):H117-H122.
17. **Clyman RI, Mauray F, Roman C, et al:** Effect of gestational age on ductus arteriosus response to circulating prostoglandin E2. *The Journal of Pediatrics* 1983; 102:907-911.
18. **Coceani F, Gilley PM:** Considerations on the role of prostoglandins in the ductus arteriosus. In: Samuelsson B, Ramuell PW, Paoletti R (ed.): *Advances in Prostoglandin and Thromboxane Research*. Newyork Raven Press 1980; Vol.7:871-878.
19. **Clyman RI, Wong L, Heymann MA:** Responsiveness of the lamb ductus arteriosus to prostoglandins and their metabolites. *Prostaglandins* 1978; 15:325-331.
20. **Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, et al:** Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. *The Journal of Pediatrics* 1988; 112: 441-446.
21. **Gentile R, Stevenson G, Touley D, et al:** Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *The Journal of Pediatrics* 1981, 3:443-448.
22. **Lim MK, Hanretty K, Houston AB, et al:** Intermittent ductal patency in healthy newborn infants: demonstration by colour Doppler flow mapping. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67: 1217-1218.
23. **Clyman RI:** Patent ductus arteriosus in the prematur infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Avery ME (ed.): *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*. Philadelphia, WB Saunders Co., 1991; 6th ed.: 563-570.

24. **McMurphy D, Heymann MA, Rudolph AM:** Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: responses to oxygen and vasoactive agents in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. *Pediatric Research* 1972; 6:231-238.
25. **Elliot RB, Starling MB; Neutze JM:** Medical manipulation of the ductus arteriosus. *The Lancet*, 1975; Jan 18:140-142.
26. **Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, et al:** Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *The New England Journal of Medicine* 1980; 11:598-603.
27. **Onishi S, Isobe K, Itoh S, et al:** Metabolism of bilirubin and its photoisomers in newborn infants during phototherapy, *The Journal of Biochemistry* 1986; 3:789-795.
28. **Ennever JF; Costorins AT, Polin RA, et al:** Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. *The Journal of Clinical Investigation* 1987; 79(6):1674-1678.
29. **McDonagh AF, Palma LA, Lightner DA:** Blue light and bilirubin excretion. *Science*; 1980; 208(11):145-151.
30. **Mc Donagh AF:** Phototherapy: a new twist to bilirubin. *The Journal of Pediatrics* 1981; 6:909-911.
31. **Çağlayan S, Candemir H, Akşit S, et al:** Superiority of oral agar and phototherapy combination in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1983; 1:86-88.
32. **Sisson TRC, Wickler M:** Transmission of light through living tissue. *Pediatric Research* 1973; 7:316.
33. **Ennever JF, McDonagh AF, Speek WT:** Phototherapy for neonatal jaundice: optimal wavelengths of light. *The Journal of Pediatrics* 1983; 103:295-299.
34. **Gromisch DS, Lopez R, Cole HS:** Light(phototherapy)-induced riboflavin deficiency in the neonate. *The Journal of Pediatrics* 1977; 1:118-122.
35. **Sisson TRC, Glauser SC, Glauser EM, et al:** Retinal changes produced by phototherapy. *The Journal of Pediatrics* 1970; 2:221-227.
36. **Wu PYK, Hodgman JE, Kirkpatrick BV, et al:** Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics* 1985; Supplement: 427-433.

37. **Meyer RA:** Echocardiography. In: Adams FH, Emmanouilides GC Riemenschneider TA (ed.): Moss' Heart Disease in Infants Children and Adolescents. Baltimore, Williams and Wilkins, 1989; 4th ed.
38. **Sherman FS, Sahn DJ:** Pediatric Doppler echocardiography 1987: major advances in technology. The Journal of Pediatrics 1987; 110:332-342.
39. **Smallhorn, Huhta JC, Anderson RH, et al:** Suprasternal cross-sectional echocardiography in the assesment of patent ductus arteriosus. Brisith Heart Journal 1982; 48:321-329.
40. **Iyer P, Evans N:** Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. Archives of Disease in Childhood 1994; 70:F112-F117.
41. **Öneş Ü, Yalçın I, Salman N:** Rubella: Neyzi O, Ertuğrul T (ed.): Pediatri . İstanbul, Nobel 1993; Cilt I: 684-686.
42. **Nadas AS:** Indomethacin and the patent ductus arteriosus. The New England Journal of Medicine 1981; 2:97-98.
43. **Ramsay JM, Murphy DJ, Vick III GW, et al:** Response of the patent ductus arteriosus to indomethacin treatment. AJDJ 1987; 3:294-297.
44. **Jones KL:** Down Syndrome. In: Smith's Recognisable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, WB Saunders CO, 1988; 4th ed.:10-13.
45. **Green T, Thompson TR, Johnson D, et al:** Fluid administration and the development of patent ductus arteriosus. The New England Journal of Medicine 1980; 6:337.
46. **Can, G:** Yenidoğanın değerlendirilmesi: Neyzi O, Ertuğrul T. (ed.): Pediatri. İstanbul, Nobel 1989; Cilt I: 170-185.
47. **Segni ED, Bakst A, Chetbown I, et al:** Subcostal cross-sectional echocardiographic imaging of patent ductus arteriosus. Pediatric Cardiology 1988; 9:25-28.
48. **Kupferschmid CH, Lang D, Pohlandt F:** Sensitivity, spesivity and predictive value of clinical findings, M-Mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. European Journal of Pediatrics 1988; 147:279-282.

49. **Hirsimaki H, Pentti K, Wanne O:** Doppler ultrasound and clinical evaluation in detection and grading of patent ductus arteriosus in neonates. *Critical Care Medicine* 1990; 5:490-493.
50. **Knight DB, Yu VYH:** Contrast echocardiographic assesment of the neonatal ductus arteriosus. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61:484-488.
51. **Vick GW, Huhta JC, Gutgesell HP, et al:** Assesment of ductus arteriosus in preterm infants utilizing suprasternal two-dimensional/Doppler echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiology* 1985; 5:973-977.
52. **Reller MD, Ziegler ML, Rice MJ, et al:** Duration of ductal shunting in healthy preterm infants: an echocardiographic color flow Doppler study. *The Journal of Pediatrics* 1988; 3:441-446.
53. **Clyman RI:** Ductus arteriosus: current theories of prenatal and postnatal regulation. *Seminars in Perinatology* 1987; 1:64-71.
54. **Clyman RI, Maurcy F, Roman C, et al:** Factors determining the loss of ductus arteriosus responsiveness to prostoglandin E. *Circulation* 1983, 68:433-436.
55. **Aplin EC, Brouhard BH, Cunningham RJ, et al:** Phototherapy and plasma immune reactive prostoglandin A values. *American Journal of Diseases in Childhood* 1979; 133:625-627.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şeyler öğrendiğim başta S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Başkanı değerli hocam Prof.Dr. İbrahim ERKUL, tezimin hazırlanması boyunca yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Doç.Dr. Sevim KARAASLAN ve Yrd.Doç.Dr. Bülent ORAN olmak üzere, tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tezimin hazırlanması sırasında değerli yardım ve katkıları nedeni ile servisimizde ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde çalışan tüm asistan arkadaşlara da içtenlikle teşekkür ederim.