

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

**YENİDOĞAN BEBEKLERDE HİPERBİLİRUBİNEMİNİN
TROPONİN I VE PRO-BNP DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

Dr. Nilgün ÖZTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Bahri ERMİŞ

ZONGULDAK
2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubineminin Troponin I ve pro-BNP Düzeylerine Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Nilgün ÖZTAŞ

Tez Savunma Tarihi: 10/01/2011

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Bahri ERMİŞ

Yrd. Doç. Dr. Gonca Handan ÜSTÜNDAĞ
Jüri Başkanı



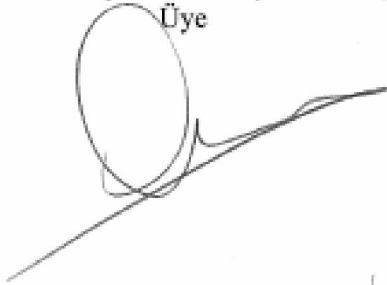
Doç. Dr. Ülkü BAYAR
Üye



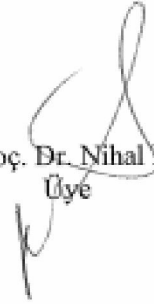
Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK
Üye



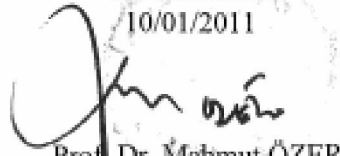
Yrd. Doç. Dr. Berna ŞAYLAN ÇEVİK
Üye



Yrd. Doç. Dr. Nihal PİŞKİN
Üye



UYGUNDUR
10/01/2011



Prof. Dr. Mahmut ÖZER
Dekan Vekili

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Bahri ERMİŞ' e;

Yetişmemdeki katkılarından dolayı değerli hocalarım Yrd. Doç. Gonca ÜSTÜNDAĞ, Yrd. Doç.Dr. İ. Etem PİŞKİN, , Yrd. Doç. Dr. Nazmiye YÜKSEK ve Yrd Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK'e

Tezimin laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Biokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr.Görkem MUNGAN'a, Doç. Dr.Şerefden AÇIKGÖZ'e, Yrd. Doç. Dr. Murat CAN'a ve biokimya laboratuvarı çalışanları'na;

Tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan SÜMBÜLOĞLU ve öğretim görevlisi Fûruzan KÖKTÜRK'e;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ve yardımlarından dolayı Uzman Dr Arzu Kutlu YAMAN ve Sevinç GARİP'e ,

Hayatımın her evresinde sevgi ve desteğini esirgemeyen canım anneme ve her konuda beni yüreklendirip bu günlere gelmemi sağlayan sevgili babama sonsuz teşekkürler...

Dr. Nilgün ÖZTAŞ
Zonguldak, 2010

ÖZET

Nilgün Öztaş, Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubineminin Troponin I ve ProBNP Düzeylerine Etkisi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Zonguldak, 2010.

Kalp hasarının gösterilmesinde kardiyak enzimlerin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda serum CK ve CK-MB değerlerinin patolojik sarılığı olan bebeklerde belirgin yükseldiği gösterilmiştir. Çocukların ve yenidoğanların kardiyak hastalıklarının teşhis, tarama ve tedaviye yanıtın izlenmesinde ProBNP ve Troponin I büyük bir öneme sahiptir. Ancak, hiperbilirubineminin kardiyak troponin I (cTnI) ve proBNP üzerine etkisiyle ilgili çalışmalar yetersizdir. Amacımız, hiperbilirubineminin kardiyak troponin I ve proBNP üzerine etkilerini araştırmak ve fototerapi sonrası bu enzimlerdeki değişimleri izlemektir.

Bu çalışma, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Polikliniği'nde; Nisan 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında başvuran, zamanında doğan, 3-5 günlük, sarılık dışında herhangi bir sorunu olmayan 30 bebek alındı. Bebeklerin fototerapi öncesi ve postnatal 10. gün kardiyak troponin I ve ProBNP düzeyleri ölçüldü. Çalışma grubunun verileri, 3-5 günlük, hastanemizde doğan, sağlıklı, patolojik düzeyde sarılık gelişmemiş kontrollerle karşılaştırıldı.

Bebeklerin 3. gün bakılan cTnI düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta $0,07 \pm 0,06$ (0,02-0,31) ng/ml; kontrol grubunda $0,07 \pm 0,03$ (0,04-0,15) ng/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,858$). 10. gün bakılan cTnI düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta $0,06 \pm 0,04$ (0,02-0,19) ng/ml; kontrol grubunda $0,06 \pm 0,04$ (0,02-0,22) ng/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,088$). Sarılığı olan bebeklerin cTnI'nın zaman içerisinde (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulunmadı ($p=0,182$). Kontrol grubunda troponinlerin zaman içerisinde (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulunmadı ($p=0,088$). Bebeklerin 3. gün bakılan ProBNP düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta $98,9 \pm 102,9$ (98) pg/dl; kontrol grubunda $147,4 \pm 193,7$ (147) pg/dl idi. Gruplar arasında belirgin istatistiksel fark yoktu ($p=0,054$). 10. gün bakılan ProBNP düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta $107,9 \pm 65,1$ (107) pg/dl; kontrol grubunda $69,5 \pm 78,5$ (69) pg/dl idi. Gruplar arasında belirgin istatistiksel fark yoktu ($p=0,681$). İndirekt hiperbilirubinemisi olan grupta, ProBNP'nin zaman içerisinde (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulunmadı ($p=0,198$). Kontrol grubunda, ProBNP'nin zaman içerisinde (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulundu ($p=0,024$).

Sonuç olarak, indirekt hiperbilirubinemili bebeklerde kardiyak troponin I değerleri değişmemektedir. Bu sonuçlar kardiyak hasarın oluşmadığını düşündürmektedir. Sarılıklı bebeklerde ProBNP değerleri de etkilenmemektedir. Ancak, fototerapi alan bebeklerde, ProBNP değerlerindeki beklenen fizyolojik düşüşün olmaması, fototerapinin kalp üzerine etkisinin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. Bu hususta daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hiperbilirubinemi, yenidoğan, sarılık, kardiyak troponin I, proBNP, fototerapi

ABSTRACT

Nilgün Öztaş, The Effect of Hyperbilirubinemia on Troponin I and ProBNP in Newborns, Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Thesis of Child Health and Illness. Zonguldak, 2010.

It is fact that cardiac enzymes have high speciality and specificity to cardiac injury. Significantly high serum CK and CK-MB levels were observed in newborns with pathological jaundice in many studies. ProBNP and Troponin-I have major role in diagnosis, treatment and follow up of cardiac diseases of children and newborns. Unfortunately, studies concerning the effects of hyperbilirubinemia on cardiac troponin-I(cTnI) and proBNP are insufficient. Our goal is to evaluate the effects of hyperbilirubinemia on cardiac troponin-I(cTnI) and proBNP and observe the changes in these enzyme levels after phototherapy.

This study involved 30 term and 3-5 days old newborns without any health problems except jaundice at the Newborn Clinics of ZKÜ Medical School Pediatrics Department between April 2009- April 2010. Before phototherapy and postnatal 10th day levels of cardiac troponin-I and ProBNP levels were evaluated. Data of study group were compared with the data of control group composed of healthy, without pathological jaundice, 3-5 days old newborns who were born at our hospital.

cTnI levels of 3rd day were, $0,07 \pm 0,06$ (0,02-0,31) ng/ml in indirect hyperbilirubinemia group; $0,07 \pm 0,03$ (0,04-0,15) ng/ml in control group. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0,858$). cTnI levels of 10th day were, $0,06 \pm 0,04$ (0,02-0,19) ng/ml in indirect hyperbilirubinemia group; $0,06 \pm 0,04$ (0,02-0,22) ng/ml in control group. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0,088$). Changes of cTnI levels in newborns with jaundice in that time period (between 3rd and 10th day) were not significant ($p=0,182$). Changes of troponin levels in control group in that time period (between 3rd and 10th day) were not significant ($p=0,088$). ProBNP levels of 3rd day were, $98,9 \pm 102,9$ (98) pg/dl in indirect hyperbilirubinemia group; $147,4 \pm 193,7$ (147) pg/dl in control group. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0,054$). ProBNP levels of 10th day were, $107,9 \pm 65,1$ (107) pg/dl in indirect hyperbilirubinemia group; $69,5 \pm 78,5$ (69) pg/dl in control group. There was no statistically significant difference between the groups ($p=0,681$). Changes of ProBNP levels in indirect hyperbilirubinemia group in that time period (between 3rd and 10th day) were not significant ($p=0,198$). Changes of ProBNP levels in control group in that time period (between 3rd and 10th day) were significant ($p=0,024$).

In conclusion, cardiac troponin I levels do not change in newborns with indirect hyperbilirubinemia. These outcomes can be interpreted as cardiac injury does not occur, also ProBNP levels does not change in newborns with jaundice. On the other hand, absence of the normal physiological decrease in levels ProBNP can be interpreted as the effects of phototherapy over the heart. Much more detailed studies are required on this subject.

Keywords: hyperbilirubinemia, newborn, jaundice, cardiac troponin I, proBNP, phototherapy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLO DİZİNİ.....	xii
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hiperbilirubinemi.....	2
2.1.1. Hiperbilirubineminin tanımı ve sıklığı	2
2.1.2. Bilirubin metabolizması.....	2
2.1.2.1. Bilirubin oluşumu ve yapısı	2
2.1.2.2. Bilirubinün plazmada taşınması	3
2.1.2.3. Bilirubinün karaciğere alınması	4
2.1.2.4. Bilirubinün konjugasyonu	4
2.1.2.5. Bilirubinün bilier eksresyonu ve intestinal geri emilimi	5
2.1.3. Yenidoğan sarılıklarının sınıflandırılması	5
2.1.3.1. Yenidoğan sarılığının epidemiyolojisi.....	6
2.1.3.2. Fizyolojik sarılık.....	6
2.1.3.3. Patolojik sarılık.....	8
2.1.4. Bilirubinün toksik etkileri ve patofizyolojisi	8
2.1.4.1. Bilirubinün hücresel düzeydeki toksik etkileri.....	9
2.1.4.2. Bilirubinün diğer dokulara etkisi.....	11
2.1.4.3. Bilirubin toksisitesini etkileyen faktörler	11
2.1.4.4. Bilirubinün kardiyak etkiler	12
2.1.4.5. Bilirubinün antioksidan etkileri.....	12
2.1.5. Yenidoğan hiperbilirubinemisinin izlemi	13
2.1.6. Hiperbilirubinemi tedavisi	14
2.1.6.1. Fototerapi	14
2.1.6.1.1. Fototerapinin etki mekanizması.....	15

2.1.6.1.2. Fototerapi sırasında verimliliği etkileyen faktörler.....	17
2.1.6.1.3. Fototerapinin yan etkileri	18
2.1.6.1.4. Fototerapinin kalp üzerine olan etkileri	21
2.2. Kardiyak Troponinler	22
2.2.1. Troponinlerin fizyolojik ve kimyasal özellikleri.....	22
2.3. Natriüretik Peptitler	26
2.3.1. Natriüretik peptitlerin fizyolojik etkileri.....	26
2.3.2. BNP ve ProBNP	27
2.3.3. Çocuklarda ve yenidoğanlarda BNP ve ProBNP	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışma Planı	32
3.2. Total Serum Bilirubin Ölçümü	33
3.3. Serum Direkt Bilirubin Ölçümü.....	33
3.4. ProBNP Ölçümü	34
3.5. Troponin I Ölçümü.....	34
3.6. Serum Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PDH) Enzim Ölçümü	34
3.7. Hemogram Ölçümü	34
3.8. Direkt Coombs Testi Ölçümü	34
3.9. Kan Grubu Bakılması.....	35
3.10. Retikülosit Ölçümü.....	35
3.11. Serum TSH Düzeylerinin Ölçümü	35
3.12. Serum Serbest T4 (sT4) Düzeylerinin Ölçümü	35
3.13. Serum Total T4 (TT4) Düzeylerinin Ölçümü.....	35
3.14. İdrar Kültürü Bakılması.....	35
3.15. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam	36
3.16. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	43
6. KAYNAKLAR.....	48
7. EKLER.....	61
Ek 1: Etik Kurul Onayı	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

Aa	: Aminoasit
AHA/ACC	: American Heart Association/American College of Cardiology
AMI	: Akut Myokard İnfarktüsü
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
ATPaz	: Adenozin Trifosfotaz
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
Ca	: Kalsiyum
cGMP	: Siklik Guanazin Monofosfat
cTnC	: Kardiyak Troponin C
cTnI	: Kardiyak Troponin I
cTnT	: Kardiyak Troponin T
C3	: Kompleman 3
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz-Myokard Band
Cl	: Klor
CO	: Karbon Monoksit
DCT	: Direkt Coombs Testi
DNP	: Dendrioaspis Natriüretik Peptid
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
FT	: Fototerapi
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
Gr	: Gram
H2O2	: Hidrojen Peroksit
HO	: Hem Oksijenaz
IL	: İnterlökin
IL-1b	: İnterlökin 1 Beta
kDa	: Kilodalton
mcg/l	: Mikrogram /Litre
mg/dl	: Miligram /Desilitre

MI	: Myokard İnfarktüsü
ml	: Mililitre
mmol/L	: Mikromol/Litre
mOsmol/kg	: Miliosmol/Kilogram
mw/cm ²	: Miliwatt / Santimetrekaare
Na	: Sodyum
ng / ml	: Nanogram /Mililitre
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NP	: Natriüretik Peptidler
NPR-A	: Natriüretik Peptid Reseptör-A
NPR-B	: Natriüretik Peptid Reseptör –B
NPR-C	: Natriüretik Peptid Reseptör –C
NSVD	: Normal Spontan Vajinal Doğum
P	: Persantil
PDA	: Patent Ductus Arteriosuz
RDS	: Respiratuar Distres Sendromu
Pg/ml	: Pikogram /Mililitre
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SSS	: Santral Sinir Sistemi
sT4	: Serbest Tiroksin
STB	: Serum Total Bilirübin
T4	: Tiroksin
TFT	: Tiroid Fonksiyon Testleri
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
Tn-C	: Troponin C
Tn-I	: Troponin I
Tn-T	: Troponin T
TSB	: Total Serum Bilirubin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TT4	: Total Tiroksin
>	: Büyüktür
<	: Küçüktür

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Troponin değerleri.....	24
Tablo 2: ProBNP'nin yaşa göre değerleri	30
Tablo 3: Bebeklerin demografik özellikleri	37
Tablo 4: Yenidoğanların bilirubin değerleri.....	39
Tablo 5: Yenidoğanların troponin I değerleri.....	40
Tablo 6. Yenidoğanların ProBNP değerleri	41

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Bilirubin metabolizması.....	1
Şekil 2: Bilirubinun fotokimyasal olaylar sonucu değişimi	16
Şekil 3: Troponin kompleksi	23
Şekil 4: BNP'nin yapısı	27
Şekil 5: Zaman değişimli bilirubin değerleri	39
Şekil 6: Zaman değişimli troponin I değerleri	41
Şekil 7: Zaman değişimli ProBNP değerleri.....	42

1. GİRİŞ

Yüksek bilirubin düzeylerinin nörotoksik olduğu ve kernikterus sekeline yol açtığı iyi bilinmektedir (1). Yüksek bilirubin değerlerinin hücresel düzeyde toksik etkiler yapması birden çok mekanizmayla açıklanmaktadır. Bu mekanizmaların çoğu bilirubin toksisitesinin neden olduğu oksidatif stresin bir sonucudur. İndirekt bilirubinün nöral hücrelerdeki ilk hedefi mitokondridir ve önemli mitokondriyal fonksiyonlardan biri olan oksidatif fosforilasyondaki ayrışmanın bozulmasını sağlamaktadır (2). Oksidatif strese bağlı ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, hücre bütünlüğünün bozulmasına, sinir hücrelerinin disfonksiyonuna, nekroz veya apoptotik yolla hücre ölümüne neden olmaktadır.

Hiperbilirubineminin kalp üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Kalp hasarının gösterilmesinde kardiyak enzimlerin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip oldukları bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda serum CK ve CK-MB değerlerinin patolojik sarılığı olan bebeklerde belirgin yükseldiği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, kardiyak hasarın geçici olduğu ve hiperbilirubineminin düşmesi ile normale döndüğü belirtilmektedir (3).

ProBNP ve Troponin I erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda ve yenidoğanlarda kardiyak hastalıkların teşhis, tarama ve tedaviye yanıtın izlenmesinde çok büyük bir role sahiptir.

Kardiyak troponin I yüksek doku duyarlılığıyla mikroskobik lezyonların teşhisinde uygun bir belirteçdir (4). Hiperbilirubineminin kardiyak troponin I (cTnI) üzerine etkisiyle ilgili de birkaç çalışma bulunmaktadır ve sonuçlar çelişkilidir. Hiperbilirubineminin proBNP üzerine etkisiyle ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Amacımız, hiperbilirubineminin kardiyak troponin I ve proBNP üzerine etkilerini araştırmak ve fototerapi sonrası bu enzimlerdeki değişimleri gözlemlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hiperbilirubinemi

2.1.1. Hiperbilirubineminin tanımı ve sıklığı

Bilirubin serum düzeyinin artması nedeniyle deri ve skleralarda gözle görünür hale gelmesine sarılık denir. Serum total bilirubin (STB) seviyesi yenidoğanlarda 5–7 mg/dl'yi aştığında sarılık gözle görünür hale gelir. Sarılık yenidoğan döneminde sık karşılaşılan fakat çoğu zaman zararsız bir durumdur (5). Term bebeklerin yaklaşık %60'ında, prematüre bebeklerin ise %80'inde yaşamın ilk 5 gününde klinik olarak sarılık görülür (5, 6).

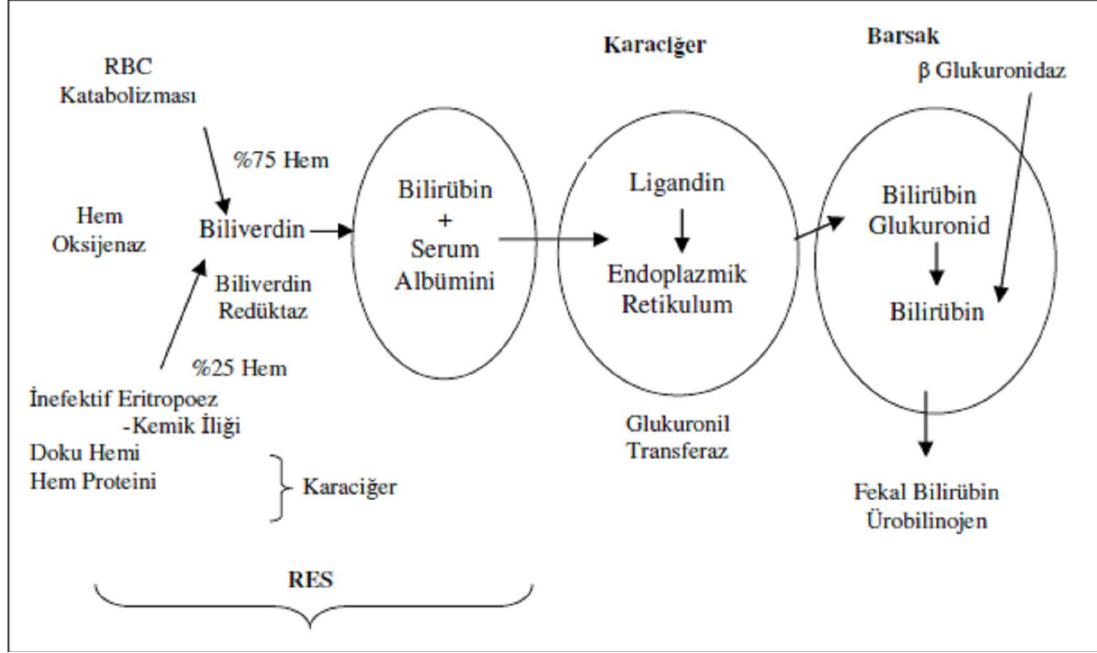
Yenidoğan sarılıkları, bilirubin cinsine göre indirekt hiperbilirubinemi (konjuge olmamış bilirubin) ve direkt hiperbilirubinemi (konjuge olmuş bilirubin) olarak ikiye ayrılır. En sık görülen tip indirekt hiperbilirubinemidir. Yenidoğan sarılıklarının çoğu fizyolojiktir ve tedavi gerektirmez. Ancak yüksek bilirubin değerlerinin nörotoksik etkileri nedeniyle bu bebeklere ciddiyle yaklaşılmalıdır (1)

2.1.2. Bilirubin metabolizması

2.1.2.1. Bilirubin oluşumu ve yapısı

Bilirubin hem katabolizmasının son ürünü olan bir pigmenttir. Hemoglobin kimyasal olarak bir protein olan globinden ve iki değerli demir içeren porfirin halkası olan hemden meydana gelir. Hem; hemoglobinin %3,8'ini oluşturur (7). Hemoglobin yıkımında hemoglobin molekülü önce hem ve globine ayrılır. Hem; matür ve immatür eritrosit prekürsörlerinin parçalanması ayrıca sitokrom, miyogloblin, peroksidaz ve katalaz gibi doku proteinlerinin yıkımı ile oluşan bilirubin metabolizmasının ilk basamağıdır (6, 8, 9). Globulin yıkılarak aminoasit havuzuna katılırken, hem bir dizi reaksiyona uğrar. Hem, siklik bir tetrapirrol halkası şeklindedir. Açığa çıkan hemin porfirin halkası hem oksijenaz enziminin katalize etmesiyle açılır. Hem'in mikrozomal hem oksijenaz (HO) enzimi ile biliverdine dönüştüğü bu reaksiyon bilirubin oluşumundaki hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu

reaksiyon sonucu ortaya demir, karbonmonoksit ve biliverdin çıkar. Karbonmonoksit akciğerlerden atılır, demir ise vücutta tekrar kullanıma girer. Biliverdin de biliverdin redüktaz enzimi aracılığıyla bilirubine dönüşür. Hem'den biliverdin ve bilirubin oluşumu Şekil 1'de verilmiştir (10).



Şekil 1: Bilirubin metabolizması

Bilirubin, üç tek karbon körpüsüyle birbirine bağlanmış dört piro halkasından oluşur. Bu molekülün üç boyutlu yapısında, bütün polar gruplar molekül içinde bulunduğundan moleküle hidrofobik ve lipofilik bir özellik kazandırır. Membranlardan geçisi kolaylaştıran bu özellik, bilirubinin intrauterin döneminde plasenta yoluyla temizlenmesini sağlarken, postnatal dönemde kan-beyin bariyerini kolayca geçebilmesine ve zararlı etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bilirubin bu zararlı etkilerini azaltmanın bir yolu albumine bağlanmasıdır (11).

2.1.2.2. Bilirubinün plazmada taşınması

Hem yıkımının ilk basamağının tamamlanması ile retikuloendotelial sistem veya hepatik parankim hücrelerinde oluşan bilirubin dolaşıma salınır. Bilirubin konjuge olmadığında suda erimediği için plazmada transportu ancak bir taşıyıcıya bağlanarak mümkün olur. Bu taşıyıcı protein albumin ve alfa-fetoproteindir. Albumin üzerinde

biri yüksek, diğeri düşük afiniteli iki bağlanma bölgesi vardır ve her bir albumin molekülüne 2 bilirubin molekülü bağlanabilir. 1gr albumin yüksek afiniteli bağlanma bölgeleri ile 8,5 mg bilirubini bağlar (8, 9, 12). Asidoz, uzun zincirli yağ asitleri, sülfonamidler, penisilinler, oksasilin, sefalotin gibi bazı antibiyotikler, analjezikler, antiinflamatuvar ilaçlar, furosemid gibi bazı diüretikler, heparin gibi bazı maddeler serbest bilirubini artıracakları için kernikterus riskini de arttırlar (8,913).

Bilirubin serumda 4 değişik halde bulunabilir:

- 1- Albumine bağlı konjuge olmamış bilirubin,
- 2- Albumine bağlanmamış serbest bilirubin,
- 3- Konjuge bilirubin (Safraya ve böbrek yoluyla atılabilir),
- 4- Albumine kovalan bağlı konjuge bilirubin (Delta bilirubin).

Serumda bilirubin analizi sırasında delta bilirubin ölçülemez. Konjuge bilirubin direkt bilirubin olarak ölçülürken, albumine bağlı ve serbest olan konjuge olmamış bilirubinin tamamı indirekt bilirubin olarak ölçülür.

2.1.2.3. Bilirubinin karaciğere alınması

Albumine bağlı bilirubin hepatik dolaşıma geldiğinde bilirubin albümininden ayrılarak hepatosit içine kolaylaştırılmış difüzyon ile geçer. Hepatositin plazma membranındaki bazı reseptörleri, albumine bağlı bilirubini tutarak bilirubinin buradan hücre içine tek başına taşınması işlemi başlatırlar. Hücre duvarını geçen bilirubin bazı hücre içi proteinlere bağlanır. Bu proteinlerden en önemlisi Y protein olarak bilinen ligandindir. Ligandin miktarı yaşamın ilk günlerinde az olup, zamanla artmaktadır. Fenobarbital gibi bazı ilaçlar hücre içindeki ligandin miktarını artırarak etki etmektedirler (8, 10,14).

2.1.2.4. Bilirubinin konjugasyonu

Hepatosit içine alınan bilirubin, düz endoplazmik retikulumda uridildifosfat glukronil transferaz (UDPGT) enzimi yardımıyla suda eriyen mono ve diglukronid şekline dönüşür. Bu olayın sonucunda konjuge olmamış ve suda erimeyen bilirubin suda eriyebilen konjuge bilirubine dönüşür ve bu haliyle safraya salgılanabilir (15). Yenidoğanlarda UDPGT aktivitesinin azlığı ya da yokluğu nedeniyle konjugasyon

işlevi yetersiz olabilir, ancak 4-8 haftada artarak erişkin seviyelerine ulaşır. İlk 48 saatte meydana gelen konjuge bilirubinun hemen hemen tamamı monoglukuronid şeklindedir, ancak üçüncü günden itibaren safraya salgılanabilen şekli olan diglukuronidler ön plana çıkar (16).

2.1.2.5. Bilirubinun bilier eksresyonu ve intestinal geri emilimi

Direkt bilirubinun bilier konsantrasyonu plazmanın 40 katı kadardır. Bu nedenle kanaliküler boşluğa bilirubin sekresyonu bu konsantrasyon gradientine karşı enerji gerektiren bir işlemdir. Klinikte bilirubin yapımının arttığı durumlarda, eksresyon kapasitesindeki fizyolojik kısıtlanma nedeniyle, orta derecede direkt bilirubin artışı görülebilir. Bağırsağa ulaşan direkt bilirubin geri emilmez. Yenidoğanlarda başlangıçta mukozal bir enzim olarak bulunan ve daha ileri dönemlerde bakterilerce oluşturulan beta glukuronidaz enzimi bulunur (10). Bu enzim sayesinde bilirubin kolayca geri emilebilen indirekt bilirubin haline çevrilir. Direkt bilirubin barsak lümenindeki bakteriler tarafından sterkobilin, sterkobilinojen, ürobilin ve ürobilinojene redükte olur. Ancak ilk günlerde yenidoğanın barsağının steril olması bu dönüşümü geciktirir. Ayrıca duodenum ve jejunumun hafif alkali olması nedeniyle bilirubin kolayca hidroliz olmakta ve enterohepatik dolaşımı artmaktadır. Ürobilinojenin büyük bir kısmı karaciğer tarafından atılırken kalanı idrarla atılır (10, 14,17).

2.1.3. Yenidoğan sarılıklarının sınıflandırılması

Yenidoğan sarılıkları biriken bilirubinun cinsine göre indirekt (konjuge olmamış bilirubin) ve direkt bilirubin (konjuge olmuş bilirubin) olmak üzere ikiye ayrılır. Yenidoğanda en sık görülen tip olan indirekt hiperbilirubinemi, fizyolojik sarılıkta ve bunun dışında bilirubin yapımının arttığı ya da bilirubinun karaciğer hücresine alınmasının ve konjugasyonunun azaldığı patolojik durumlarda da görülür. Direkt hiperbilirubinemi ise her zaman patolojiktir ve yenidoğan döneminde daha nadirdir (8).

2.1.3.1.Yenidoğan sarılığının epidemiyolojisi

Fizyolojik sarılıkların süresini ve bilirubin düzeylerini etkileyen çeşitli faktörler söz konusudur (5,14)). Coğrafik dağılım, etnik ve ailevi özellikler, gebelik yaşı, anneye verilen ilaçlar, annenin hastalıkları gibi faktörler etkilidir (8, 14).

2.1.3.2.Fizyolojik sarılık

Doğumda kordon kanında bilirubin düzeyi 1-3 mg/dl olup 2-4. günde 5-6 mg/dl'ye yükselir ve 5-7. günde 2-3 mg/dl'ye iner. Bilirubin artış hızı günde 5 mg/dl'den azdır. Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan bu geçici hiperbilirubinemi fizyolojik bir durumdur. Fizyolojik sarılıkta bilirubin değerinin ulaşabileceği en yüksek değer 12,9 mg/dl kabul edilmektedir. Prematürlerde pik değere ulaşma daha geç (5-7.günlerde), kaybolma süresi daha uzun ve en yüksek pik değeri de 15 mg/dl'dir (12, 13).Term yenidoğanların yaklaşık %50'sinde klinik sarılık mevcuttur. Prematürlerde bu oran daha yüksektir. Sarılığın devam süresi termlerde 7-14 gün, pretermelerde 2-3 haftadır (8).

Klasik olarak yenidoğan indirekt hiperbilirubinemisi bilirubin konjugasyonundaki yetmezliğe bağlıdır. Fetal ve neonatal karaciğerde glukuronil transferaz enzim aktivitesi düşük düzeylerde bulunur (8, 15,18).Glukuronil transferaz aktivitesinin inhibisyonunda çeşitli faktörlerin rolü (örneğin anneden geçen steroidlerin) olduğu düşünülmektedir.

Fizyolojik sarılıkta potansiyel olarak önemli bulunan diğer faktörler şunlardır:

1- Duktus venozus'un açık kalması; indirekt bilirubinin bir kısmının karaciğere uğramadan direkt dolaşıma geçmesine yol açar (18).

2- Bilirubin detoksifikasyonunu ve atılmasını sağlayan plasental mekanizmalar doğum ile birlikte devre dışı kalır (18).

3- Yenidoğanda karaciğer hücresine gelen bilirubin yükü artmıştır. Eritrosit hacmi fazla, eritrosit ömrü ise kısa (erişkinde 120 gün, yenidoğanda 45-90 gün, prematürede 35-50 gün), hemoglobin dışı hem proteinlerinin yıkımı da fazladır (5, 14).

4- İndirekt bilirubin neonatal albumine daha az bağlanır (18).

5- İndirekt bilirubin karaciğer hücrelerine alınması için gerekli olan akseptör proteinler tam olarak gelişmemiştir. Burada Y proteinin(ligandin) ve Z proteinin yetersiz yapımı etkendir (5).

6- Bilirubinün yenidoğanda enterohepatik dolaşımı daha fazladır (18).

Yenidoğan bağırsağında bakteri sayısı çok azdır, bilirubini dekonjuge eden beta-glukuronidaz enziminin aktivitesi ise yüksek düzeydedir. Bu durum bağırsaktaki konjuge bilirubinün ürobilinojene dönüşerek dışkı ile atılması yerine bu enzimin etkisi ile hidrolize olarak konjuge olmamış bilirubine dönüşmesine ve bağırsaktan reabsorbe olmasına yol açar (8,14). Herhangi bir nedenle mekonyum atılımındaki bir gecikme, enterohepatik dolaşımı daha da arttırarak fizyolojik sarılığı arttırır. Yenidoğanın erken beslenmesi mekonyum pasajını arttırıp, barsak florasını erken oluşturup, karaciğere yeterince glikoz sağlar. Bu da fizyolojik sarılıktan korumada önemli bir faktördür.

7- Bilirubin konjugasyonunda yetersizlik mevcuttur. Term bebekte UDPGT aktivitesi erişkindekinin %1'i kadardır. Doğum sonrası giderek artan bu aktivite 14-18. haftalarda erişkin düzeylerine ulaşır (8).

Fizyolojik sarılık sağlıklı bebeklerde zararlı değildir. Yenidoğanda deri ve skleralarda sarılık serum bilirubin düzeyi 5 mg/dl'yi geçtiğinde fark edildiğinden, çoğu fizyolojik sarılık bilirubin düzeyleri ortalama değer altındaysa fark edilmeyebilir. Serum bilirubin düzeyi 10-12 mg/dl düzeyinde olanlarda sarılık rahatlıkla fark edilir. Bu bebeklerde ayırıcı tanıda sarılığın başlangıç gününe, anne-bebek arasında minor kan grubu uyumsuzluklarına, hematoma veya enfeksiyon gibi bulguların bulunup bulunmadığına, beslenme şekline ve 3. günden sonra sarılığın seyrine bakmak gereklidir.

Yenidoğanın fizyolojik sarılığı için kriterler:

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

5- Sarılığın term bebeklerde 1 haftadan az, prematür bebeklerde 10-14 günden az sürmesidir (5, 6,10).

2.1.3.3.Patolojik sarılık

Fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı dışındaki tüm nedenler patolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır (19).Yenidoğan bebeklerde patolojik sarılık bilirubin aşırı üretimi, bilirubin hepatosite alımında ya da konjugasyon mekanizmalarında kısmi veya tam eksiklik sonucunda meydana gelir (5, 10).Serum total bilirubin (STB) konsantrasyonu term yenidoğanlarda, ilk gün 5 mg/dl'den, ikinci gün 10 mg/dl'den, daha sonraki günlerde 12-15 mg/dl'den fazla olursa patolojik indirekt hiperbilirubinemi olarak kabul edilir (5)

STB düzeyi term yenidoğanların %6-7'sinde 12,9 mg/dl, %3'ünde 15 mg/dl'in üzerindedir (6).

Patolojik sarılık kriterleri:

- 1- Sarılığın ilk 24 saatte görülmesi
- 2- Kord kanında bilirubin 5 mg/dl veya daha fazla olması
- 3- STB artış hızının saatte 0,5 mg/dl veya günde 5 mg/dl'den fazla olması
- 4- STB düzeyinin term bebeklerde beyaz ırkta 12 mg/dl, Asyalı yenidoğanlarda 15 mg/dl, prematüre bebeklerde 10-14 mg/dl'nin üzerinde olması veya STB düzeyinin doğum saatine göre 95. persantilin üzerinde olması
- 5- Term yenidoğanlarda sarılığın 14 günden uzun sürmesi
- 6- Direkt bilirubin düzeyinin 1,5-2 mg/dl'nin üzerinde veya STB konsantrasyonunun %20'sinden fazla olması (5, 6,10).

2.1.4. Bilirubin toksik etkileri ve patofizyolojisi

Bilirubin düzeyi fizyolojik sınırların dışına çıkıp serumda aşırı yükseldiğinde bilirubin toksisitesi gelişir. Bilirubin toksisitesinin santral sinir sistemi üzerinde akut olarak görülen klinik ve patolojik etkileri bilirubin ensefalopatisi, kronik veya kalıcı sekelleri kernikterus olarak tanımlanır. Kernikterusta bazal ganglionlar, talamus, kranial sinir nukleusları, pons, serebellum hipokampal korteks, serebral hemisferlerin beyaz ve gri cevherleri tutulabilir (5, 14,10).Bilirubin kan-beyin

bariyerini geçişinde nöronlarda bilirubine bağlı oluşan fonksiyon bozukluğu ve bilirubinin protein fosforilasyonunu inhibe etmesi rol oynamakta, fakat mekanizması tam olarak bilinmemektedir (14).

Nöronal disfonksiyon ile ilgili aşağıdaki hipotezler öne sürülmektedir:

1- Serbest bilirubin geçişi: Bilirubinin toksik etki yapabilmesi için plazmadan nörona geçmesi gerekir. İndirekt serbest bilirubin lipofilik özelliği nedeniyle kan-beyin bariyerini geçebilir, albümine bağlı bilirubin ise serebral dolaşımdan beyin dokusuna geçemez. Bilirubinin beyine geçişinde bilirubin düzeyinin kan ve diğer dokularda yükselmesi, kan-beyin bariyerinde geçirgenliğin artması, albümin ve diğer proteinlerin bilirubin bağlama kapasitesini aşması gibi mekanizmaların rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Bu mekanizmalardan biri veya bir kaçında bozulma sonucunda serbest bilirubin kan beyin bariyerini geçip beyin dokusunda birikir (5,20).

2- Asidozun bilirubinin çözünürlüğünü azaltarak bilirubinin dokulara geçişini kolaylaştırması: Bu teoride asıl risk asidotik bebeklerdedir. Alkali pH'da bilirubin dokulardan kolayca uzaklaştırılırken, asidozu olan yenidoğanlarda bilirubin dokulara çökerek bilirubin toksisitesi oluşturabilir(5).

3- Kan-beyin bariyerinin bozulması ile albümine bağlı bilirubinin geçmesi: Bu teori lokal olarak oluşan bilirubin toksisitesini açıklamaktadır. Vasküler bozukluklar, asfiksi, hipertermi, septisemi, asidoz, hiperosmolarite durumlarında kan-beyin bariyerinin geçirgenliği artarak bilirubin toksisitesi oluşmaktadır (5, 21).

2.1.4.1.Bilirubinin hücresel düzeydeki toksik etkileri

Hücresel düzeyde toksik etkilerin mekanizması tam bilinmemekle birlikte bazı teoriler öne sürülmektedir (5).

- Normal sinir iletiminin kesilmesi
- Mitokondriyal disfonksiyon
- Sellüler ve intrasellüler membran bozukluğu
- Enzim aktivitelerinin engellenmesi

1-Normal sinir iletiminin kesilmesi: Yapılan çalışmalarda orta dereceli bilirubin (10-20 mg/dl) düzeylerinde, beyin sapı işitsel uyarı testlerinde geri

dönüşümlü olarak etkilenme olması, erken dönemde sinir iletiminin bilirubin toksisitesinin hedefi olduğunu düşündürmektedir (5).

2-Mitokondriyal disfonksiyon: Bilirubin fosfolipit membrana çökerek mitokondriyal disfonksiyona sebep olur. Mitokondriyal disfonksiyon bilirubin ensefalopatisi patogenezindeki geri dönüşümsüz en önemli basamaktır (5).

3-Sellüler ve intrasellüler membran bozukluğu: Bilirubin hücrelere ve mitokondriye asit formunda bağlanıp, sellüler ve intrasellüler membranlarda bozulma yaparak nörotransmitter salınımı bozup bilirubin toksisitesini başlatır (5).

4-Enzim aktivitelerinin engellenmesi: Bilirubin bazı spesifik enzimlerdeki reseptör bölgelerine bağlanarak enzim aktivitelerini azaltır, enzimlerin çalışamaz duruma gelmesine yol açar (5). Bilirubin toksisitesinin hangi bilirubin düzeyinde meydana geldiği hala tam olarak bilinmemektedir (22).

Bilirubin ensefalopatisi multifaktöriyel bir olay olup, buradaki en önemli aşama serbest bilirubinün santral sinir sisteminde(SSS) ve nöronlarda toksik etki oluşturma aşamasıdır.

Mekanizmaların çoğu bilirubin toksisitesinin neden olduğu oksidatif stresin bir sonucudur. İndirekt bilirubinün nöral hücrelerdeki ilk hedefi mitokondridir ve bilirubin mitokondriyal fonksiyonlardan biri olan oksidatif fosforilasyondaki ayrışmayı bozmaktadır (23). Oksidatif strese bağlı ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, hücre bütünlüğünün bozulmasına, sinir hücrelerinin disfonksiyonuna, nekroz veya apoptozis yoluyla hücre ölümüne neden olmaktadır.

Amit ve ark.'nın yaptığı çalışmada fetal ratların glial hücre kültürlerinde indirekt bilirubinün hücre morfolojisine, hücre bütünlüğüne ve mitokondriyal fonksiyonlara etki ettiği saptanmıştır (24) Nöronların indirekt bilirubine maruz kalması oksidatif strese neden olarak, protein ve lipid peroksidasyonuna ve glutatyon homeostazisinin bozulmasına neden olmaktadır (25). Ayrıca indirekt hiperbilirubinemi glutamat geri alımını azaltarak, NMDA(N-metil-D-aspartat) reseptörlerinin uzun süre uyarılmasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak glutatyon homeostazisinin ve hücre bütünlüğünün bozulması sonucu hücre içine Na, Ca, Cl ve su girişi artar; hücre şişmesi, nekroz ve apoptozisla hücre ölümü gerçekleşir (26).İndirekt bilirubin glial hücreler ve nöronlardan TNF- α ve IL-1b salınımı uyarır; IL-6 salınımını azalır. İnflamatuar sitokinler, kortikal

nöronlarda dendrit gelişimini azaltır. Sinir hücrelerinin indirekt hiperbilirubine maruz kalması nöral gelişimin bozulmasına neden olmaktadır. Bu durum beyin gelişimi sırasında nöronal bağlantılarda yetersizlik ve uzun süreçte nörolojik disfonksiyona yol açmaktadır (27).

Farklı bir mekanizmayla indirekt hiperbilirubin hücre içinde Ca bağlayıcı proteinlerin düzeyini azaltarak hücre içi Ca seviyelerini artırmaktadır. Hücre içi Ca artışı, birçok enzimin (CaMKII gibi) uyarılmasına ve apoptozisin tetiklenmesine neden olur (28). Bilirubin sinir hücre membranlarına direkt teması, oksidatif hasarı ve membran permeabilitesini artırır, lipid ve protein yapıda bozulmaya neden olur. İndirekt bilirubin mitokondrial membranları etkileyerek membran geçirgenliğini artırır, mitokondrial şişme ve sitozole sitokrom c salınımı olur. Caspase- 3 aktivasyonu, Bax translokasyonu ve polimerazın (ADP –riboz) parçalanması sonucu apoptozis yoluyla hücre ölümü gerçekleşir. Ayrıca bilirubin nöronal hücre ve dokularda DNA ve protein sentezi engellemekte, karbonhidrat metabolizmasında değişikliklere neden olmakta, nörotransmitter sentez ve salınımını değiştirmektedir (29).

2.1.4.2. Bilirubin diğer dokulara etkisi

Hiperbilirubineminin beyin dışında diğer organların hücreleri üzerine etki edip etmediğine dair yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Eritrositler indirekt bilirubin bağlanması için hazır hedeflerdir. İndirekt bilirubin /albumin oranı 1' den büyük olduğu durumlarda bu bağlanma daha fazla olmaktadır ve eritrositlerde morfolojik değişiklikler, hücre parçalanması ve membran lipidlerinin kaybı ile sonuçlanmaktadır (30). Seubert ve ark.'ı fare hepatositlerinde (Hepa 1c1c7) indirekt bilirubin bağımlı apoptozisi göstermişlerdir. Bilirubin bu etkisini Aryl hidrokarbon reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmektedir (31).

2.1.4.3. Bilirubin toksisitesini etkileyen faktörler

Bilirubin ensefalopatisinde en önemli etkenler, bilirubinün üretim hızı ve SSS maturasyonudur (5). Bilirubin toksisitesini etkileyen faktörler, asfiksi, hiperbilirubineminin uzaması, kalori yetersizliği, hipertermi, düşük doğum ağırlığı,

düşük gestasyonel yaş, sepsis, hipoalbuminemi ve aşırı hemoliz olarak sayılabilir (5). 1960'dan günümüze kadar 14 farklı ülkeden term ve terme yakın (gebelik yaşı 34 haftadan büyük) olmak üzere 123 kernikterus vakası bildirilmiştir. STB düzeyi bunların %2'sinde 20 mg/dl ve üzerinde, %0.15'de 25 mg/dl ve üzerinde, %0.01'inde 30 mg/dl nin üzerinde bulunmuştur (32).

2.1.4.4. Bilirubinün kardiyak etkiler

Hiperbilirubineminin kalp üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Liu ve ark. , indirekt bilirubinün ratların aort düz kas hücre kültürlerinde apoptozisi stimüle ettiğini göstermişlerdir. Düşük değerlerdeki indirekt hiperbilirubinün DNA zincirinde önemli değişikliklere sebep olduğunu saptamışlardır (33).

Yapılan bir çalışmada indirekt hiperbilirubinemili yenidoğanlarda tedavi öncesi ve sonrası myokardiyal enzim değerleri ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Enzim değerlerinin sarılığın süre ve derecesine bağlı olarak arttığı ve myokardiyal hasar yaptığı saptanmıştır (34). Benzer bir çalışmada patolojik sarılıklı yenidoğanlarda myokardiyal enzim değişiklikleri incelenmiştir. Patolojik sarılığın kalp kasına zarar verebileceği saptanmıştır. Bu zararın sarılığın süre ve derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Antibiyotik kullanımı, vitamin C ve ATP COA'nın beslenmeye katılmasıyla enzim değerlerinin sarılığın azalmasıyla düştüğü saptanmış ve kalp kası hasarının geri dönüşümlü olduğunu öne sürülmüştür (35).

Huang ve ark. patolojik sarılığı olan 60 yenidoğan ile sağlıklı 30 yenidoğanda CKMB ve serum cTnI değerlerini karşılaştırmış, patolojik sarılığı olan hasta grubunda serum cTnI ve CK-MB değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (p=0,01). cTnI değerlerinin patolojik sarılığı olan hastalarda miyokardiyal hasarı erken teşhis ve tedavi için iyi bir indeks olabileceğini belirtmişlerdir (36).

2.1.4.5. Bilirubinün antioksidan etkileri

Bilirubinün zararlı etkileri olduğu gibi, son yıllarda yapılan çalışmalarda antioksidan etkilerine de dikkat çekilmiştir. Sarılıklı yenidoğanlarda serum bilirubin

konsantrasyonu ile bilirubinin antioksidan etkisi arasında anlamlı etkileşim olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda hiperbilirubineminin eritrositlerin hemolizini yavaşlattığı gösterilmiştir (37)

Pek çok çalışma bilirubinin kardiyoprotektif ve antiaterojenik olaylarda güçlü bir rol oynadığını öne sürmektedir. İndirekt bilirubin düşük dansiteli lipoprotein(LDL)'in oksidasyonunu inhibe ederek aterogenezi azaltmaktadır (38). Hem oksijenaz'ın iki formundan biri olan HO-1, normalde vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde düşük yoğunlukta bulunmakta ve oksidatif stres, inflamasyon mediatörleri, hipoksi, okside LDL, hem ve metaller tarafından uyarılmaktadır. HO-1 bir çeşit stres yanıt proteini olarak rol oynar ve HO-1'in oksidatif hasarda hücre savunma mekanizmalarında önemli bir fonksiyonu bulunmaktadır.

Moterlini ve ark., aort endotel hücrelerini tedavi etmek için hem oksijenaz aktivitesini ve indirekt bilirubini artıran nitrik oksit salan bileşikler kullanmışlar ve bu hücrelerin H₂O₂ bağımlı sitotoksiteden korunduğunu saptamışlardır(39).

Clark ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ratlarda düşük indirekt bilirubin düzeylerinin kardiyak iskemik reperfüzyon hasarını ve infarkt alanı küçülttüğünü, miyokardial fonksiyonları düzelttiğini göstermişlerdir (40). Schwertner ve ark total serum bilirubini ve koroner arter hastalıkları arasında ters bir ilişki olduğu saptanmışlar, düşük serum bilirubin yoğunluğunun iskemik kalp hastalığı riskini artırdığını öne sürmüşlerdir (41).

Foresti ve ark. , hipoksi anında ratların kardiyomiyositlerinde indirekt hiperbilirubininin hücre hasarını ve reaktif oksijen radikallerini azalttığını saptamışlardır (42).

2.1.5. Yenidoğan hiperbilirubineminin izlemi

Hiperbilirubineminin izleminde, gerekli bilgilerin toplanması, ayrıntılı fizik muayene, düşük doğum ağırlığı ve prematürite gibi risk faktörlerinin belirlenmesi, laboratuvar incelemeleri, 48 saatten önce taburcu edilenlerin 1-3 gün içinde tekrar çağrılıp serum total bilirubine bakılması, hiperbilirubineminin ayırıcı tanısının yapılması ve tedavi şekline karar verilmesi şeklinde bir disiplin izlenmelidir (43, 44, 45).

2.1.6. Hiperbilirubinemi tedavisi

Hiperbilirubinemi tedavisinde amaç, etyoloji ne olursa olsun yüksek olan serum bilirubin seviyesini azaltmaktır. Hastanın beslenmesi ve hidrasyonu düzeltilmelidir. Hiperbilirubinemi tedavisinin başlıca yolları fototerapi, kan değişimi ve farmakolojik ajan kullanımındır. Hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar hepatik glukronil transferaz konjugasyon sistemini stimule eder ve bağırsak lümeninde bilirubini bağlayıp enterohepatik dolaşımı önleyerek etkisini gösterirler. Hepatik mikrozomal enzimlerin kuvvetli bir indüktörü olan fenobarbital, hepatositlerde Y proteininin düzeyini, bilirubin alımını, bilirubin konjugasyonunu artırarak, tedaviye başlamasının 3.günden itibaren TSB düzeyini azaltır (46,47). Fenobarbitalin, yenidoğan bebekteki hiperbilirubinemiye %50 oranında azalttığı saptanmıştır (46,47). Bağırsaktaki bilirubini bağlayan ilaçlar arasında yer alan aktif kömür, agar, kolestiramin fototerapi ile birlikte kullandıklarında fototerapinin süresini kısaltmaktadırlar.

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 bilirubin düzeyi olan hastalara uygulanır. Yenidoğanda kan değişimi invaziv bir yöntem olup mortalite oranı %5, kan değişimi yapılan kernikteruslularda postikterik sekel oranı %80dir. Kan değişimi esnasında 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 sıklığı çok belirgin bir şekilde azalmıştır (48).

2.1.6.1. Fototerapi

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

bırakılan serum örneklerinde bilirubin değerlerinin hızla azaldığını görmüşlerdir. Bu iki gözlemden hareketle hiperbilirubinemide fototerapi ilk kez 1958 yılında aynı hastanenin doktorları olan Cremer ve Perryman tarafından tanımlanmıştır (49,50). Fototerapi ile kan değişimsıklığının, dolayısıyla morbiditenin belirgin azalması, kolay ulaşılabilir olması ve komplikasyonlarının az olması nedeni ile fototerapi bütün dünyada yenidoğan hiperbilirubinemisinin tedavisinde ilk seçenek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (51-52).

2.1.6.1.1. Fototerapinin etki mekanizması

Günümüzde fototerapi uygulamalarına yönelik standart bir yöntem yoktur (43). Vücuttaki bilirubinin uzaklaştırılması amacıyla kullanılan ışığın dalga boyunun 460 ± 10 nm olması en yüksek verimliliği sağlar. 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlar bilirubin tarafından en fazla absorbe edilen fotonlardır. Mavi ışığın ardından en etkili diğer ışık 510 nm dalga boyundaki yeşil ışıktır. Gün ışığının dalga boyu 550-600 nm arasında olduğundan etkisi daha azdır (16). Fototerapi, hızlı oksidatif reaksiyonlara neden olarak ve bilirubinin moleküller arası yeniden düzenlenmesini sağlayarak mutant bilirubin izomerlerinin oluşumunu sağlar. Bu izomerler daha polar yapıdadırlar ve konjugasyona ihtiyaç duymadan safra ve idrar ile atılabilirler. İndirekt bilirubinin fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması birbirleriyle ilişkili 3 mekanizma ile meydana gelir. Bu mekanizmalar:

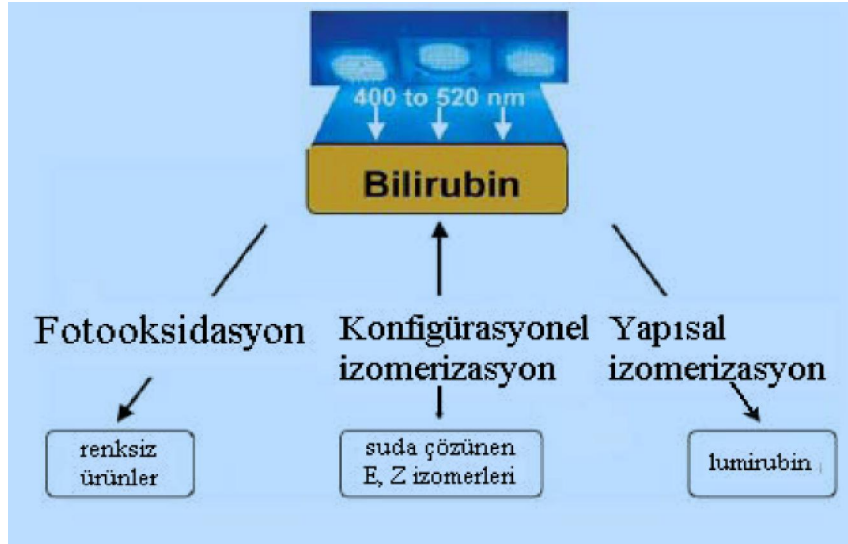
- 1) Bilirubinin ışık etkisiyle foton değişimi,
- 2) Ciltte oluşan fotoürünlerin kan dolaşımına geçmesi,
- 3) Kan dolaşımındaki fotoürünlerin karaciğer ve böbrekler aracılığıyla vücuttan uzaklaştırılmasıdır.

Yukarıda bahsedilen üç mekanizmadan birincisi bir grup fotokimyasal reaksiyonlardan oluşur. Bu basamağın bilirubinin fototerapi ile vücuttan uzaklaştırılması sırasında hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülmektedir (53). Fototerapide meydana gelen ilk olay bilirubinin bir foton absorbe etmesidir. Bu olayın neticesinde bilirubin uyarılmış hale gelir, ancak bu durumda fazla kalamayacağından dolayı tekrar eski haline dönmek için enerji kaybeder. Enerji kaybı 3 şekilde olabilir:

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

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

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



Şekil 2: Bilirubinün fotokimyasal olaylar sonucu değişimi

Konfigürasyonel izomerizasyon sırasında, dış pirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri çözülür, dıştaki halka 180° döner ve yeniden çift bağ oluşur. Bu şekilde oluşan izomere E izomeri denir. İzomerize olabilecek 2 çift bağ bulunduğu ve her biri de Z ve E konumunda olabileceği için 4 değişik izomer oluşabilir: 4Z 15Z esas formdur. Diğerleri 4Z 15E, 4E 15Z ve 4E 15E olarak adlandırılır. Bu izomerler fotokimyasal olarak geri dönüşümlüdürler ve birbirlerine dönüşebilirler(16). İzomerlerin hemen hemen hepsi deri, derialtı dokusu ve kapillerler içinde oluşurlar (47). E konumundaki çift bağ taşıyan izomerlerin suda çözünürlükleri fazladır. Bilirubin albumine bağlı olduğu halde bile izomerizasyon devam edebilir. Suda erir hale gelen bu izomerler plazma ile karaciğere, oradan da

safraya taşınır. Safra asitleri ile tekrar eski formuna döner ve barsaklara ZZ şeklinde atılırlar. Birkaç saat fototerapi sonrasında serumda oluşan başlıca izomer 4Z 15E izomeridir. Serumdaki tüm bilirubinin %20'sini oluşturabilir. Serumdaki 4Z 15E izomerinin miktarı, kullanılan ışığın rengi ile ilişkili olup yoğunluğuyla ilişkili değildir. Diğer bir deyişle ışığın rengini değiştirmeden, yoğunluğunu arttırarak dengedeki serum 4Z 15E izomer miktarı değiştirilemez. Bilirubin eliminasyonu %80 geometrik izomerizasyon yolu ile olur (16).Yapısal izomerizasyonda pirol halkası üzerindeki CH=CH₂ (vinil) grubu, komşu diğer pirol halkası ile birleşerek 7 karbonlu yeni bir halka oluşturur. Bu yapıya lumirubin, siklobilirubin veya fotobilirubin 2 adı verilir. Daha polar olan bu izomerin suda çözünürlüğü fazladır. Lumirubin irreversibl yapıdadır, yani esas bilirubine geri dönmez. Bu özelliği nedeniyle fototerapinin yoğunluğu arttıkça oluşan lumirubin miktarı da artar. Dolayısıyla uzun süreli fototerapi sırasında bilirubinin esas atılma yolu lumirubin formu ile olur. Fototerapi sırasında serumdaki total bilirubinin %2-6'sı lumirubine dönüşür. Lumirubin oluşumu, bilirubin eliminasyonunda hız kısıtlayıcı basamaktır(16).Fotooksidasyon, in vitro ortamda oldukça etkili olmasına rağmen sarılıklı bir yenidoğanda etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bir reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmadan karaciğer ve böbrekten atılır.

2.1.6.1.2. Fototerapi sırasında verimliliği etkileyen faktörler

Fototerapi vermenin standart bir metodu yoktur. Fototerapiyi başlıca şunlar etkiler (43).

1. Mavi spektrumdaki fototerapinin enerji verimi (mW/cm² olarak ölçülür)
2. Işık kaynağının tipiyle belirlenen, fototerapi biriminin verilen ışığın spektrumunu
3. Fototerapiye maruz kalan yenidoğanın yüzey alanı.

Sürekli FT: Aralıklı fototerapiden farklı olarak yenidoğanın beslenme zamanı sırasında kesilir.

Konvansiyonel FT: Hemolitik olmayan sarılıklarda veya serum bilirubin değerlerinin artış hızı yavaş ise, konvansiyonel(geleneksel) veya fiber-optik fototerapi tercih edilir.

Yoğun FT: Hemolitik sarılıklarda veya hızla yükselen bilirubin değerleri olan yenidoğanlarda kullanılır. Mavi-yeşil spektrumunda, 430-490 nm dalga boyunda, en az 30 mW/cm²/nm irradiasyon yayan “özel mavi” lambalar kullanılır (54).

Son yıllarda fiber-optik sistemler geliştirilmiştir. Bunlar yüksek yoğunluklu bir lambadan fiber-optik bir battaniyeye ışık vermektedir. Bu cihazların çoğu mavi-yeşil ışık spektrumunda sağlarlar (55). Aralıklı (intermitan) veya sürekli FT konusunda bilimsel bir gerekçe bulunmamaktadır. Olguların çoğunda fototerapinin sürekli olmasının gereği yoktur. Beslenme zamanında fototerapi kesilebilir. Ancak >24 mg/dl (428 mmol/L) olduğu durumlarda sürekli fototerapi uygulanmalıdır(43).FT şiddeti hastanın gereksinimine göre ayarlanır. Çift FT, eğer bilirubin değerleri konvansiyonel fototerapiye rağmen yüksek veya bilirubin değeri exchange transfüzyon sınırına yaklaştığı zaman kullanılır. Fazla sıvı vermenin TBS düzeyini etkilediğine dair bir kanıt yoktur (56). Ancak bazı yenidoğanlar yüksek TBS ile birlikte hafif derecede dehidratasyona sahiplerdir. Bu tür hastaların hemen hepsi mama veya anne sütü ile beslenmelidir. Rutin paranteral sıvı desteği, dehidratasyon bulguları yoksa gereksizdir (43). Fototerapiye ne zaman son verileceği konusunda bir standart bulunmamaktadır. 14-15 mg/dl'nin altına düştüğünde FT kesilebilir. Son yapılan çalışmalarda hemolitik hastalığı olmayan yenidoğanlarda ortalama bilirubin tekrar yükselmesi 1 mg/dl'den azdır. Reboundu gözlemlemek için taburculuk geciktirilmemelidir (57). Ancak, hemolitik hastalık için DCT pozitif veya erken FT uygulanmışsa, bebek postnatal 3-4 günlük olmadan FT kapatılmışsa, tabucu olduktan 24 saat içinde ayaktan bilirubin kontrolü yapılmalıdır (58).

2.1.6.1.3. Fototerapinin yan etkileri

Retina hasarı: Mavi ışık retinada fotokimyasal hasara neden olmaktadır. Erişkinlerde retinanın mavi ışığa maruz kalmasını takiben renkli görmenin bozulduğu, ileri vakalarda prematür makuler dejenerasyona neden olduğu

gösterilmiştir (59). Preterm infantlarda parlak mavi ışıkla tedavi sonrasında prematüre retinopatisi sıklığında artış olabileceği düşünülmüş ancak yapılan kontrollü çalışmalarda ispatlanamamıştır (60, 61,62). Fototerapi sırasında gözlerin korunması için göz bantları kullanılmalıdır. Bu bantların kullanımı sıklıkla ailelerde huzursuzluğa, nadiren yenidoğanlarda solunum sıkıntısına neden olmaktadır.

Dehidratasyon ve ishal: Fototerapi sırasında bağırsak geçiş süresi yarıya düşer. Sulu, yumuşak, hafif yeşil dışkı gözlenir. Nitrojen, sodyum ve potasyumun fekal atılımı artar. Dışkıyla kaybedilen sıvı miktarı normale göre 2-3 kat artar. Fototerapi alan bebeklerde bağırsaklarda geçici laktaz eksikliği geliştiği gözlenmiştir. Artan indirekt bilirubin bağırsak epitelini fırçamsı kenarında laktaz aktivitesini kısıtlar ve sonuçta laktoz hidrolize edilemez ve emilimi azaldığı için ishale neden olur (63). Dışkıda meydana gelen değişikliklerin nedeni olarak, fototerapi alan bebeklerde vazoaktif intestinal peptid sekresyonunun artmış olabileceği öne sürülmüştür (16). Kontrol grubunun aldığıyla eşit kaloride süt ile beslenen ve fototerapi alan infantların kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az tartı alabildikleri gösterilmiştir. Ayrıca yenidoğanın maturasyonuna da bağlı olarak ciddi sıcaklık kontrollerine rağmen fototerapi sırasında insensibl sıvı kaybının 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (64, 65). Fototerapi alan bebeklerde sıvı ihtiyacı arttığı için dehidratasyon gelişimi önlenmelidir. Boo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sağlıklı term ve ciddi hiperbilirubinemi olan yenidoğanlarda yoğun fototerapi ile ilk 4 saat sonunda meydana gelen bilirubin seviyesindeki azalmanın oral sıvı tedavisi alan grupla intravenöz sıvı tedavisi alan grup arasında farklı olmadığını göstermişlerdir. Ancak her iki grupta da bilirubin düşüş hızı Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği fototerapi sırasında erişilmesi gereken ideal bilirubin düşüş hızının üzerindedir (66, 43). Mehta ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise fototerapi alan ve intravenöz sıvı desteği verilen, serum osmolalitesi >290 mOsmol/kg olan term yenidoğanların bilirubin değerlerinin sıvı desteği almayan ve fototerapi alan term yenidoğanların bilirubin değerlerine göre anlamlı derecede hızlı düştüğü gösterilmiştir (67).

Deri döküntüsü: Fototerapi alan bebeklerde iğne başı büyüklüğünde geçici eritematöz döküntüler olabilir. Bu döküntüler fotosensitizasyon hasarı sonucu deri mast hücrelerinden salınan histamin nedeniyle meydana gelir (16).

Trombositopeni: Fototerapi alan bebeklerde hemoliz artabilir. Ayrıca fototerapi sırasında

trombositlerin yıkımı da hızlandığından, kemik iliği kompensasyonu yetersiz kalırsa trombositopeni gelişebilir (47).

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

Bronz bebek sendromu: Özellikle uzun süreyle fototerapi alan ve kolestazi olan yenidoğanlarda safra asitlerinin birikmesine bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir.

Hastalığın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Lumirubinin yıkım ürünleri sendromun tipik deri renginin oluşmasına neden olur. Serum, idrar ve deri kahverengi-bronz renk alır. Fototerapi kesildikten sonra bebeğin rengi yavaş yavaş doğal rengine döner. Kolestazi olan, direkt hiperbilirubinemisi olan yenidoğanlara bronz bebek sendromu gelişme olasılığı nedeniyle fototerapi önerilmez.

Hemoliz: Fototerapi ile eritrosit membranlarında hasar oluşumunu takiben lipid peroksidasyonu kolaylaşır ve hemoliz meydana gelir (68) .

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

Konjenital eritropoetik porfiri: Konjenital porfiri veya ailede porfiri hikayesi olan yenidoğanlara fototerapi uygulanması kontrendikedir. Hemoliz, splenomegali ve kırmızı idrarın eşlik ettiği bu hastalıkta fototerapi uygulanmasını takiben hastanın cildinde ağır büllöz lezyonlar ve hemoliz meydana gelir (16). Fotosensitizan ilaçların kullanımı sırasında da benzer klinik tablo meydana gelebilir (43).

Oksidatif stres: Fototerapi oksidatif hasar oluşturabilir. Oksidasyon ve serbest radikallerin fototerapi alan çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeklerde bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve PDA gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmektedir. Fototerapi yenidoğan döneminde gerekli olabilecek antioksidanların kan dolaşımı ve dokulardan uzaklaştırılmasına neden olabilir. İn vitro olarak klinikte kullanılan fototerapi dozlarına eş seviyede

kullanılan ışınlarla hücrelerde DNA hasarı oluşturulabilmiştir (69). Ancak yenidoğan döneminde fototerapi alan ve uzun süre takip edilen vakalarda büyüme, gelişme veya davranışsal açıdan herhangi bir komplikasyon gelişimi izlenmemiştir (70). Yeni LED teknolojili fototerapi cihazlarının fotooksidasyon etkisini minimuma indirdiği düşünülmektedir. Kan ürünleri ve total parenteral beslenme sıvıları fototerapi alan yenidoğanlara dikkatle verilmelidirler. Bu ürünler fototerapi ışınlarından etkilendikleri ve yapıları bozulduğu için verildikleri setler alüminyum folyo ile sarılarak veya ışığa dirençli setler kullanılarak bu sorun önlenabilir.

İleus: Raghavan ve ark.'nın, Avustralya'da yaptıkları bir çalışmada çok düşük ağırlıklı yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi uygulanan grupta fototerapi uygulanmayanlara göre daha yüksek sıklıkta ileusun görüldüğü gösterilmiştir (71).

2.1.6.1.4. Fototerapinin kalp üzerine olan etkileri

Fototerapi alan 1000 gr'ın altındaki pretermelerde PDA gelişim olasılığı iki kat artmıştır. Fototerapinin PDA üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, Rosenfield ve ark. fototerapinin 1500 gr'dan daha düşük ağırlıklı prematürlerde ductusun kapanmasının geciktiğini bildirmişlerdir (72). Scheidt ve ark.'ı ise yaptıkları geniş bir çalışmada fototerapinin duktus arteriosusun kapanmasında gecikme yapmadığını göstermişlerdir (72, 73).

Benders ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada preterm bebeklerde fototerapi sonrası %50 oranında ductus arteriosusun tekrar açılmakta olduğunu saptamışlardır. Ayrıca fototerapi sırasında vasodilatasyona bağlı olarak periferik kan basıncı da artmaktadır (74). Sisson ve ark.'na göre fototerapi sırasında yayılan ışık deride fotokimyasal reaksiyona ve vasküler yatakta relaksasyona neden olmaktadır. Kan damarlarındaki bu relaksasyon inen aort düz kas hücrelerine, pulmoner artere ve ductus arteriosusa etki ederek 12 saatlik fototerapiden sonra sol ventrikül outputunu ve sol pulmoner arter kan basıncını artırmakta ve ductus arteriosusun açılmasına neden olmaktadır(75).

Fototerapinin periferik kan basıncını azalttığı bilinmektedir, ancak kardiovasküler etkileri hakkındaki bilgiler net değildir. Frans ve ark. yaptığı bir çalışmada 12

preterm ve 13 term yenidoğanın fototerapi esnasında ve fototerapi sonrası ekokardiografi ile kardiyak output ve strok volümlerini, pletismograf ile arteriyel basınçları ve fotopletismografi ile deri kan basınçlarını ölçmüşler, fototerapi sırasında azalan strok volüme bağlı olarak kardiyak outputun %6 düşüş gösterdiğini, kan basıncının %38 arttığını saptamışlardır. Kardiyak outputtaki bu düşüşün doku perfüzyonundaki azalmaya bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (76).

2.2. Kardiyak Troponinler

Kardiyak troponinler (cTnT ve cTnI) akut miyokard iskemisinde hücre hasarına işaret eden en sensitif ve spesifik laboratuvar parametrelerindedir. American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ve European Society of Cardiology (ESC) miyokardiyal iskemi ve infarktüs tanısında troponinlerin hem tanı hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü olduğunu belirtmişlerdir (77, 78).

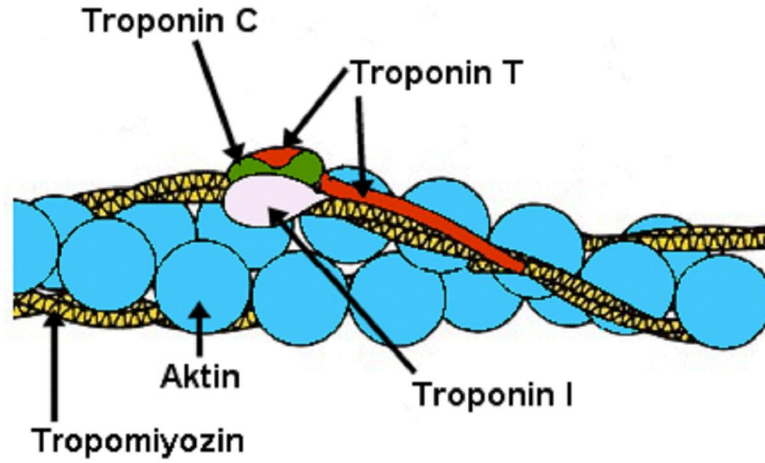
2.2.1. Troponinlerin fizyolojik ve kimyasal özellikleri

Troponinler vücutta kalp kası fibrillerinde kompleks olarak bulunan globüler yapıdaki proteinlerdir. Troponinler üç temel üniteden oluşurlar. Bunlar Tn-I, Tn-T ve Tn-C olarak isimlendirilirler (79).Troponin kompleksi şekil 2’de gösterilmiştir. Troponin-T, 33 kDa ağırlığındadır. Tropomyozine troponin kompleksini bağlayan ve tropomyozin için güçlü bir affiniteye sahip olan bir proteindir.

Troponin-I, 23 kDa ağırlığında bir proteindir. Aktin filamentleri için güçlü bir affiniteye sahiptir ve aktomyozin ATPaz aktivitesinin bir inhibitörü olarak rol oynar. Troponin-I, aktin-tropomyozin kompleksindeki miyozin köprülerinin oluşmasını engeller. Böylece çizgili kas kasılmasını önleyen troponin kompleksinin inhibitör parçası olarak görev alır. Troponin I’nın üç farklı izoformu mevcut olup bunlar kardiyak Troponin I, yavaş iskelet Troponin I, hızlı iskelet Troponin I dir (80, 81, 82).

Troponin-C 18 kDa ağırlığındadır. Troponin kompleksinin kalsiyumu bağlayan bir ünitesidir (83). Troponin C (cTnC)’nin kalp ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda bulunduğu için, cTnC’nin kardiyak spesifitesi düşüktür. Buna karşın kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin T (cTnT) iskelet

kasındaki izoformlarına göre tamamen farklı genler tarafından üretildiği için kardiyak özgüllüğü oldukça yüksektir (84). Ancak çapraz reaksiyon ve iskelet kasının kalpten daha büyük olan kısmi kütlesi nedeniyle kardiyak hasarlarda belirlenen cTn-T iskelet kasının belirgin yaralanmalarında hatalı pozitif sonuçlara yol açabilmektedir (85).



Şekil 3: Troponin kompleksi (114)

Kardiyak Troponin I (cTnI) akut miyokard hasarına özgül spesifitesinden dolayı rutin uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır (86,87). cTnI'nın serum analizleri klinikte MI tanısında kullanılmaktadır (86,88). Kardiyak troponin seviyeleri ile kardiyak nekrozun boyutu arasında önemli ilişki bulunduğu gösterilmiştir (89).

Yapılan çalışmalar, cTnI ve cTnT'nin akut miyokard enfarktüsü (AMI) riskini ve AMI'nü diğer biyokimyasal parametrelerden daha iyi gösterdiğini ortaya koymaktadır (90,91). Normal şartlarda cTnT ve cTnI kanda tespit edilemez. Bu nedenle minör derecedeki harabiyetin tespitinde kullanılabilirler. Kardiyak troponinlerin klinik pratikte kullanılmaya başlanması ile AMI tanısında belirgin artış görülmüştür. Göğüs ağrısının başlamasından sonraki üçüncü saatte referans değerinin üzerine çıkarlar. Miyositlerde kontraktıl yapıların dejenerasyonu sonucu, troponinler 7-10 gün kadar kanda yüksek seviyede kalırlar. Bu özellik nedeni ile AMI'nün geç tanısında da kullanırlar.

cTnI'nın düzeylerinin yaşa, cinsiyete, kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal referans aralığının değişebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Troponin değerleri

Study	n	Source	Assay used	Values, juug/l
Baum [23]	869	Healthy term infants Cord blood	Third generation Elecsys 2010	0.018 [0-1.26] Mean [min-max]
Clark [24]	215	Healthy infants (mean 39 weeks) Cord blood	Third generation Elecsys 2010	0.010 [0.010-.014] Median [IQR]
Clark [25]	113	Healthy infants (mean 38 weeks) Venous samples	Third generation Elecsys 2010	0.025 [0.010-62] Median [IQR]
Fortunato [27]	87	Health term infants Cord blood	Third generation Elecsys 2010	0.005 [0-0.062] Mean [min-max]
Trevisanuto [46]	85	Health term infants Cord blood	Second generation Elecsys 2010	0 [0-0.019] Median [IQR]
Boo [32]	50	Health term infants Venous samples	Third generation Elecsys 2010	0.02 [0.01-.03] Median [IQR]
Clark [42]	33	Sick infants (mean 33 weeks) Venous samples	Third generation Elecsys 2010	0.010 [0.010-.011] Median [IQR]
Fortunato [27]	22	Fetuses: 20-25 weeks'gestation Cord blood	Third generation Elecsys 2010	0.17 [0-0.31] Mean [min-max]

min = Minimum; max = maximum; IQR = interquartile range; SD = standard deviation.

Myokardit, pulmoner emboli, konjestif kalp yetersizliği, kardiyomyopati, septik şok, renal yetmezlik, göğüs travması, endokardit sonrası koroner emboli, kardiyotoksik ilaçlar sonrası ve koroner girişim veya kardiyoversiyon gibi terapötik prosedürler sonrası da yükselmiş troponin değerleri görülebilir (92,93).

Yenidoğanlarda Troponin I ölçümü asfiksi, respiratuar distres sendromu, plasental yetmezlik, septik ya da kardiyojenik şoka bağlı miyokard hasarının teşhisinde kullanılmaktadır. Daha büyük çocuklarda myokardit, Kawasaki hastalığı, ilaca bağlı kardiyotoksosite gibi pek çok iskemik ve iskemik olmayan myokard hasarını belirlemede kullanılmaktadır(94)

Türker ve ark.'nın yaptıkları çalışmada iyi bir kardiyak gösterge olan Troponin I'nin intrauterin hipoksiye bağlı mortaliteye ve serebral hasarın erken teşhisine yardımcı olup olmadığını araştırmışlar. Çalışmaya hipoksik iskemik ensefalopatili 54 hasta ve 50 sağlıklı yenidoğan almışlar. Çalışmaya alınan vakalarda 3. ve 7. günlerde troponin I, kreatin kinaz MB ve arteriyel kan gazına bakmışlar. HİE grupta 3. ve 7. günde bakılan serum cTnI değerlerini yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır($p<0,0001$). Serum cTnI'nin HİE için en uygun değerini 0,35 mcg/l olarak belirlemişler. cTnI değeri ile doğum kilosu, gestasyon yaşı, pH ve apgar skoru arasında korelasyon saptamamışlardır (95)

Trevisanuto ve ark.'nın yaptığı çalışmada cTnI değerlerini inotrop kullanan infantlarda kullanmayanlara göre yüksek saptamış, aynı zamanda asfiktik bebeklerde de cTnI değerlerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir(96).

Mcauliffe ve ark. intrapartum olayları açıklamak için 110 infantta umbilikal arter kanında fetal cTnI ve umbilikal arter Ph incelemişler, ortalama troponin I değerini 0,03 ng/ml bulmuşlar, düşük arter pH ı olan grupta cTnI değerlerini yüksek saptamışlardır ($p = 0,005$). Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, Apgar skoru ve mekonyum ile ilişkisini saptamamışlardır (97).

Disfenano ve ark.'nın RDS li hastalarda yaptığı çalışmada cTnI düzeylerine eş zamanlı ekokardiografi yaparak bakmışlar, ventile edilen hastaların değerlerinin sağlıklı olan gruptan anlamlı derecede yüksek çıktığını saptamışlardır ($p<0,005$).RDS'li pretermelerde cTnI değerlerinin miyokardial hasarı göstermede yararlı ve spesifik bir gösterge olabileceğini belirtmişlerdir (98).

Araujo ve ark.'nın yaptığı çalışmada neonatal sarılık tanısı ile izlenen sağlıklı 206 yenidoğanda cTnI düzeyine bakmışlar. cTnI'nin cinsiyet, gestasyonel yaş, apgar, plazma bilirubin düzeyleri ile ilişkisini araştırmışlar. 48 saatten önce bakılan ortalama cTnI değerlerini anlamlı derecede düşük saptamışlar($p=0,03$). Ancak cTnI düzeyleri ile cinsiyet, gestasyonel yaş, apgar, plazma bilirubin düzeyleri ile arasında ilişki bulamamışlar ve ilk 48 saatteki bu düşüklüğün nedenini açıklayamamışlardır (4).

Huang ve ark.'ı patolojik sarılığı olan 60 yenidoğan ile sağlıklı 30 yenidoğanda CK-MB ve serum cTnI değerlerini karşılaştırmış, patolojik sarılığı olan hasta grubunda serum cTnI ve CK-MB değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı

derecede yüksek saptamışlardır (p=0,01). cTnI dğerlerinin patolojik sarılığı olan hastalarda miyokardial hasarı erken teŖhis ve tedavi için iyi bir indeks olabileceğini belirtmişlerdir (99).

2.3. Natriüretik Peptitler

Natriüretik peptitler kan basıncının ve sıvı elektrolit dengesinin regölasyonunda görev almaktadırlar. Natriüretik peptid (NP) ailesi benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır. Atrial natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), C- tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroaspis natriüretik peptid(DNP)dir. Bunlar bir takım işlemlerden geçerek sistin köprüsü ile birbirine bağlanan farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler. ANP ve BNP dolaşımdaki ana kardiyak hormonlar olup kardiyak natriüretik peptitler olarak adlandırılırlar. ANP kalbin atriumlarından kaynaklanır. BNP ise ventriküllerden duvar gerilimi ve/veya basınç artışına cevap olarak plazmaya salınır. CNP ise vasküler endotelden salınır ve vasküler dokuda antiproliferatif, vazorelaksan etkiye sahiptir. DNP ise insan plazmasından ve atriyal miyokard'tan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (100-101). Natriüretik peptitler için 3 tip reseptör tanımlanmıştır. Bunlar NPR-A, NPR-B ve NPR-C'dir (102). NPR-A ve NPR-B natriüretik peptitlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu iken, NPR-C ise bu peptitlerin dolaşımdan temizlenmesinden sorumludur. Her üç tip reseptör böbrek, kalp, düz kas, böbreküstü bezi ve santral sinir sisteminde bulunur. NPR-A ve NPR-B transmembranöz yerleşim gösterir ve guanilat siklazı aktive ederek hedef hücrede siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini arttıırırlar; cGMP'nin güçlü vazodilatör etkisi vardır. BNP ve ANP daha çok NPR-A'ya bağlanırken, CNP ise NPR-B'ye bağlanarak etki etmektedir. Natriüretik peptitler NPR-C'den başka nötral endopeptitaz denilen ve transmembranöz yerleşimli enzimler tarafından da yıkılır. Nötral endopeptitazlar akciğerde, karaciğerde, böbrekte yüksek düzeylerde bulunurlar (103).

2.3.1. Natriüretik peptitlerin fizyolojik etkileri

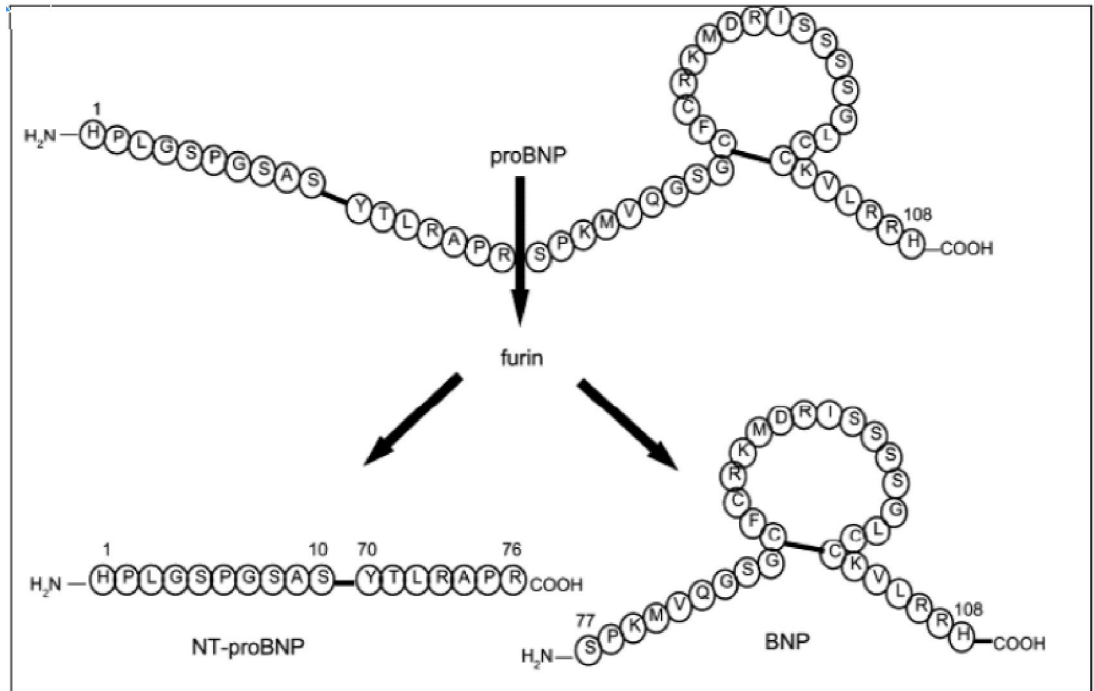
Natriüretik peptitler santral ve periferik etkileri ile sıvı ve elektrolit dengesini kontrol ederler. Beyin sapında sempatik tonusu azaltırlar, hipotalamusta arjinin-

vazopressin ve kortikotropin salınımını, üçüncü ventrikülün bitişiğindeki bölge ile tuz isteğini ve su içimini engellerler (104). Miyokardiyal iskemi ve hasar sonrası miyokardiyal proliferasyonu ve hipertrofik cevabı sınırlarlar. Ayrıca merkezi ve periferik sempato inhibitör etkileri de mevcuttur (103).

2.3.2. BNP ve ProBNP

B-Tipi natriüretik peptid (BNP) basınç artışına ve volüm genişlemesine cevap olarak ventriküllerden ve çok az miktarda atriumlardan salınan bir nörohormon olup; diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. 1988'de domuz beyinde tespit edilmiş ve beyin natriüretik peptid adını almıştır. Fakat daha sonraki çalışmalarda BNP'nin esas kaynağının ventrikül miyokardı olduğu gösterilmiştir (105, 106).

B-Tipi natriüretik peptid (BNP) kalpte miyozit içinde 132 aminoasitli preprohormon olarak sentezlenir; daha sonra 26 aa ayrılmasıyla 108 aa'li Pro-BNP ye dönüşür (şekil 2). Kana salınan Pro-BNP proteolitik bir enzim olan endoproteaz furin sayesinde biyolojik olarak aktif olan 32 aa' li carboxyl terminal peptid (BNP) ve 76 aa' li amino grup-terminal(N-terminal) parçalı NT-ProBNP'ye dönüşür (107).



Şekil 4: BNP'nin yapısı

BNP, renal hemodinamiyi değiştirerek ya da direkt tübüler etki ile diürez ve natriürez yapar (102). Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstrüksiyon ile glomerül filtrasyon hızını arttırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve direzi arttırır. Damar duvarı düz kasında gevşeme yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda kardiyak ard ve n yük azalır(108).

Miyokard'ta BNP'nin direkt gevşetici etkisi vardır ve vasküler dokuda antiproliferatif, antifibrotik etkileri olabilir. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu arttırır, renin-aldesteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (109).

BNP salınımını uyaran en önemli faktör atriyum ve özellikle ventrikül duvarında artmış duvar gerilimidir. BNP'nin ANP'ye göre granüllerde depolanması daha azdır. ANP'den daha yavaş salınır ancak kalp yetmezliğini göstermesi açısından plazma düzeyleri ANP den daha yüksektir (103). Bu yüzden kalp yetmezliğinin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi belirlemede önemlidir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunda, akut koroner sendromlarda, kapak hastalıklarında, pulmoner embolide de BNP düzeyleri yükselmektedir. Yine akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde, miyokard infarktüsü sonrası dönemde prognostik marker olarak da kullanılmaktadır (110).

BNP ve ProBNP karşılaştırıldığında normal hastalarda plazma seviyeleri birbirine benzer bulunmuştur. Ancak kardiyak bozulma sonunda proBNP seviyelerinin BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda arttığı saptanmıştır. ProBNP nötral endopeptitazlarla yıkılmadığından yarılanma ömrü daha uzun, ölümü daha kolaydır ve düzeyi serum alındığı andaki şartlardan (pozisyon, egzersiz gibi) daha az etkilenir. Bu özelliklerinden dolayı ProBNP'nin; inaktif formda olmasına rağmen kalp yetmezliğinde BNP' ye göre daha iyi spesivite ve pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (109, 111, 112).

Yapılan çalışmalarda BNP gibi proBNP'nin de ventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventrikülün özellikle iskemik hasarlanmasının kuvvetli bir prediktörü olduğu ortaya konulmuştur. Günümüzde biventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventriküler hasarlanmanın teşhisinde, tedavi planlanmasında, tedavi takibinde, yüksek riskli grupların belirlenmesinde ve mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır (110,112).

Ayrıca BNP ve proBNP'nin ciddi sepsis ve septik şokta da arttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu olsun veya olmasın, natriüretik peptidlerin prognostik öneminin olduğu da kanıtlanmıştır (113, 114).

2.3.3. Çocuklarda ve yenidoğanlarda BNP ve ProBNP

BNP ve ProBNP, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda ve yenidoğanlarda kardiyak hastalıkların teşhis, tarama ve tedaviye yanıtın izlenmesinde çok büyük bir role sahiptir. Özellikle pediatrik ekokardiyografinin yapılamadığı durumlarda yol gösterici olabilmektedir(115).

ProBNP düzeyinin araştırıldığı ve 284 hastanın alındığı bir çalışmada ortalama ve maksimum ProBNP düzeyleri belirlenmiştir. Serum ProBNP düzeyleri umbilikal kord kanında ve yaşamın ilk iki gününde önemli derecede bir artış göstermekte, bunu takip eden ilk bir yıl içinde hızlı bir düşüşe geçmekte, daha sonraları infant döneminde kademeli olarak düşmekte ve normal adult değerlerine gelmektedir. Bu yükseklik doğum sonrası olan hemodinamik değişikliklere, yüksek sistemik vasküler resistansa, renal immatüriteye bağlanmaktadır. BNP ve ProBNP düzeylerinin yaşa, cinsiyete, kullanılan kite ve ölçüm tekniğine bağlı olarak normal referans aralığının değişebileceği birçok çalışmada gösterilmiştir(84). Koch ve ark. sağlıklı çocuklarda ilk günlerdeki yüksek BNP düzeylerinin birinci haftadan itibaren giderek azaldığını, 10 yaş altı erkek ve kızların ortalama BNP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını, yaşamın ikinci on yılında ise tanner evresi ile uyumlu olarak kızlarda BNP düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (116).

Tablo 2: ProBNP'nin yaşa göre değerleri

	gender	n	range [pg/ml]	mean [pg/ml]	SD [pg/ml]	median [pg/ml]
UCB	all	62	281-2595	818	546	668
day 0-1	all	8	273-13224	6072	4930	4558
day 2-3	all	40	621-8122	2972	1808	2492
day 4-8	all	11	243-4130	1731	1236	1321
day 9-365	all	26	48-739	215	169	157
yr >1-10	all	55	5-675	107	110	77
yr >10-13	f	16	5-157	50	35	43
	m	14	8-150	54	50	30
yr >13-18	f	11	9-162	69	49	68
	m	15	5-161	42	50	23
yr >18-57	f	17	11-145	77	43	72
	m	9	5-32	14	10	9

Mir ve ark.'nın, mitral regürjitasyon, Fallot tetrolojisi, dilate kardiyomyopati gibi pek çok sebebe bağlı kalp hastalığı olan 31 kalp hastası çocukta yaptığı çalışmada ProBNP değerleri hasta çocuklarda (ortalama 846;min-max 219-2718fmol/ml) sağlıklı çocuklardan (ortalama 311 fmol/ml; range 74-654 fmol/ml) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (117).

Başka bir çalışmada myokardit ve akut dilate kardiyomyopatisi olan çocukların ProBNP ve BNP değerleri çalışılmış, değerlerin klinik skor, ejeksiyon fraksiyon hızının kısalığı ve sol ventrikül end diastolik basıncı ile korele olduğu saptanmıştır. Klinik ve ekokardiografik olarak myokardit, sol ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu olan hasta çocuklarda ProBNP değeri (3154 pg/ml), sağlıklı çocuklardan (122 pg/ml) anlamlı derecede yüksek çıkmıştır(118).

Pro BNP değerleri konjestif kalp yetmezliğinde kalbin fonksiyonel kapasitesini göstermede, dilate kardiyomyopatide ise sol ventrikül disfonksiyonunu takip etmede iyi bir yol göstericidir(119). Koulouri ve ark. kalp hastalığına bağlı respiratuar distresi olan infantların BNP değerlerinin (693pg/ml) akciğer hastalığına bağlı RDS'si olanlardan (45pg/ml) anlamlı derecede yüksek çıktığını saptamışlardır (120).

Cohen ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş, ayrıca bu çalışmada respiratuar distres sendromlu infantlarda BNP ve ProBNP ölçümlerinin, akut kalp yetmezliği ve akciğer hastalığının ayırımında, tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir(121).

Pretermelerde ProBNP ve PDA arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış, Farombi ve ark gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan 49 infantta (32 erkek, 17 kız) postnatal 1, 3, 5ve 10. günlerde ProBNP değerlerini ölçüp, eş zamanlı ekokardiografi

yapmışlardır. 3. günden sonra bakılan ProBNP değerlerinin PDA yı saptamada iyi bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır. Ancak sepsisin de yüksek ProBNP değerleri ile ilişkili olduğunu ve ekarte edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (122, 123) ProBNP ve PDA arasında bu ilişki fareler üzerinde yapılan başka bir çalışma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Fetal ductal dokuda yüksek oranlarda natriüretik peptid reseptörleri bulunduğu saptanmış, ProBNP'nin vazodilatör etkisiyle ductal kapanmayı geciktirebileceği öne sürülmüştür (124,125)

ProBNP infant ve çocuklarda kalp hastalıkları ve yetmezliğinin tanı ve takibinde(126,127), dilate kardiyomyopati ve miyokarditli hastaların belirlenmesinde ve izleminde(128) ,konjenital kalp hastalıklarının takibinde (129), kalp cerrahisinde (129, 130)sepsiste kullanılmaktadır (131)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışmaya, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Polikliniği'nde; Nisan 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında başvuran, zamanında doğan, 3-5 günlük, sarılık dışında herhangi bir sorunu olmayan 30 bebek alındı. Bebeklerin fototerapi öncesi ve postnatal 10. günlerde ProBNP ve troponin I (cTnI) düzeyleri ölçüldü. Çalışma grubunun verileri, 3-5 günlük, hastanemizde doğan, sağlıklı, patolojik düzeyde sarılık gelişmemiş kontrollerle karşılaştırıldı. Sarılıklı bebeklerin tüm tetkikleri yapıldı. Ağırlıklı anne sütü ile beslenmeleri sağlandı.

Bebeklerin bilirubin düzeylerinin ProBNP ve Troponin I üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca fototerapi sonrası ProBNP ve Troponin I değerleri tekrar değerlendirildi. Böylece fototerapinin kalp üzerine olabilecek olası yan etkileri de araştırıldı. Hastalarımızın Ekokardiyografilerini yapamadık; ancak patolojik düzeyde üfürüm duyulan ve EKG'lerinde patoloji saptanan bebekler çalışmaya alınmadı.

Ebeveynlerine çalışma hakkında yazılı bilgi veren bilgilendirilmiş onam formu verildi. Yazılı izinlerinin olduğu bilgilendirilmiş onam formu okutularak imzalatıldı. Tüm gönüllü ve hastaların bilgileri bilgi formuna işlendi. Bebeklerin doğum haftası, doğum şekli, cinsiyeti, doğum ağırlığı, beslenme şekli öğrenildi. Annelerin doğum sayısı, kronik hastalığı (kalp, diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi vb.), hamilelikte ilaç kullanımı, sigara ve alkol kullanımı kaydedildi.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- 1) Prematüre (<37 hf) veya postmatür (>42 hf) bebekler
- 2) Doğum ağırlığının 2500 gr altında veya 4000 gr üzerinde olması
- 3) Prenatal veya postnatal sorunu olan bebekler (Asfiksi, sepsis, konjenital anomali gibi)
- 4) Annede diyabet, hipertansiyon, preeklampsi öyküsünün olması
- 5) ABO veya Rh uyumsuzluğunun olması
- 6) G6PD enzim eksikliğinin saptanması
- 7) Bebeklerde anemi varlığı
- 8) Direkt coombs testinin pozitif olması

- 9) Suprapubik idrar örneklerinde üreme saptanması
- 10) TSH taramasında geri çağrılan bebekler
- 11) Ağırlıklı formula mama ile beslenme
- 12) Annenin ilaç tedavisi alıyor olması
- 13) Kardeşinde sarılık öyküsünün olması
- 14) Kan değişimi uygulanan bebekler
- 15) Ailede Gilbert veya Crigler Najjar hastalığı öyküsünün olması
- 16) Sarılığın ilk 48 saat içinde başlaması
- 17) Daha önce fototerapi almış olması
- 18) Sarılıklı bebeklerin başvuru anında bilirubin ensefalopatisi bulguları göstermesi (başını geriye atma, tiz sesle ağlama, hipotonik veya hipertonic bebekler)

Bilirubin değerleri yüksek olan hastalara fototerapi uygulanırken her üç saatte bir beslenme amacıyla fototerapi kesildi. Fototerapi bebeğe tamamen (genital bölge ve gözlerin fototerapi bandı ile örtülmesi dışında) çıplak olarak uygulandı. Vakaların TSB değerleri, ortalama 8-10 mg/dl oluncaya kadar fototerapiye devam edildi. Işık kaynağı olarak 420-560 nm mavi dalga boyundaki irradiyasyon miktarı olan 12 adet özel terapi lambası (6 tane üst kısımda, 6 tane yatak altında) ile 8 mW/cm² ışık etkinliği olan Bilicrystal Duo (Bilicrystal Duo.2) piyasa isimli cihaz kullanıldı. Bu cihazın konvansiyonel cihazlardan farkı bilirubin değerlerini çok hızlı düşürmesidir. Diğer taraftan, bu cihazda rebound hiperbilirubinemi yüksek oranda görülmektedir.

3.2. Total Serum Bilirubin Ölçümü

Alınan kan örnekleri Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda kolorimetrik ölçüm yöntemi ile Roshe Modüler P cihazında aynı firmanın Bil-T kiti (MannHeim Germany) ile çalışıldı. Kanlar 10 ml'lik jelli biyokimya tüpüne alındıktan sonra 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

3.3. Serum Direkt Bilirubin Ölçümü

Alınan kan örnekleri Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda kolorimetrik ölçüm yöntemi ile Roshe Modüler P

cihazında aynı firmanın D- Bil kiti (MannHeim Germany) ile çalışıldı. Kanlar 10 ml'lik jelli biyokimya tüpüne alındıktan sonra 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

3.4. ProBNP  l m 

Çalışmaya katılan bütün hastaların kan  rneği ProBNP analizleri IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA) cihazında ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

3.5. Troponin I  l m 

Çalışmaya katılan bütün hastaların kan  rneği Troponin I analizleri kemiluminesens yöntemle Access II (Beckman Coulter, Fullerton CA, USA) cihazında aynı firmanın ticari kitleri ile çalışıldı.

3.6. Serum Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PDH) Enzim  l m 

Alınan kan  rnekleri Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda enzimatik kinetik ölümle UV 1601 Shivadzu (Kyoto, Japon) spektrofotometrede Bi Olabo Reagents G6PDH kiti (Mazy, France) ile 340 nm'deki absorpsiyon okutulularak, sonuçlar hesaplandı. Kanlar K3 EDTA'lı 2 ml tüpe alınarak çalışıldı. Eksiklik tanısı konan olgularda enzim düzeyi 3 ay sonra kontrol edildi ve düşüklük tespit edilenlerde tanı doğrulandı.

3.7. Hemogram  l m 

K3 EDTA'lı tüpe 2 ml kan alınarak Coulter LH 780 Analyzer cihazında tam kan sayımı yöntemi ile  l ld .

3.8. Direkt Coombs Testi  l m 

K3 EDTA'lı 2 ml Hemogram tüpüne kan alınarak Jel Santrifugasyon yöntemi ile Diamed-ID Micro Typing System (DiaMed AG, Switzerland) kiti ile çalışıldı.

3.9. Kan Grubu Bakılması

K3 EDTA'lı 2 ml Hemogram tüpüne kan alınarak Jel Santrifugasyon yöntemi ile Diamed-ID Micro Typing System (DiaMed AG, Switzerland) kiti ile çalışıldı.

3.10. Retikülosit  l m 

K3 EDTA'lı tüpe 2 ml kan alınarak Coulter LH 780 Analyzer cihazında ölçüldü.

3.11. Serum TSH Düzeylerinin  l m 

Poliklinie başvuru gününde alınan kan örneklere elektrokemiluminesans immün Assay (ECLIA) yöntemi ile Roche Elecsys E170 cihazında (Tokyo, Japon) aynı firmanın TSH kiti ile (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) alışıldı.

3.12. Serum Serbest T4 (sT4) Düzeylerinin  l m 

Alınan kan örneklere elektrokemiluminesans immün Assay (ECLIA) yöntemi ile Roche Elecsys E170 cihazında (Tokyo, Japon) aynı firmaya ait FT4 kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

3.13. Serum Total T4 (TT4) Düzeylerinin  l m 

Alınan kan örneklere elektrokemiluminesans immün Assay (ECLIA) yöntemi ile Roche Elecsys E170 cihazında (Tokyo, Japon) aynı firmaya ait TT4 kiti (Roche Diagnostic, MannHeim Germany) ile çalışıldı.

3.14. İdrar Kültürü Bakılması

Steril şartlarda alınan (suprapubik aspirasyon) 0,5-1 ml idrar  rnei kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agar besiyerine kantitatif ekim yöntemi ile ekilip etüvde 18-24 saat bekletildi. Ertesi gün üreme açısından değerlendirildi.

3.15. Etik Kurul İzni ve Bilgilendirilmiş Onam

Çalışma, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 26/02/2009 tarihli toplantısında onaylanmıştır (Belge no:2009/03 sayı:22) (Ek 1).

3.16. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (min-max), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından grupların karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin 3. gün ve 10. gündeki değişimleri parametrik test varsayımları sağlandığında iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile analiz edildi. Sayısal iki değişken arasındaki doğrusal ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yenidoğan polikliniğine Nisan 2009-Nisan 2010 tarihleri arasında başvuran, indirekt hiperbilirubinemisi olan 30 yenidoğan, kontrol grubu olarak sağlıklı 30 yenidoğan olmak üzere 60 bebek yer aldı.

İndirekt hiperbilirubinemisi olan gruptaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin demografik özellikleri Tablo 4’de gösterildi.

Tablo 3: Bebeklerin demografik özellikleri

		Hasta n=30		Kontrol n=30		p
Doğum ağırlığı(kg)		3128±457 (2620-4000)		3223±376 (2580-4000)		0,380
Doğum haftası(hf)		38,5±0,7 (38-41)		38,5±0,5 (38-40)		0,761
Apgar	1.dakika	8,5 (7-10)		9,0 (8-10)		0,281
	5.dakika	10,0 (8-10)		10,0 (8-10)		0,392
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kız	14	46,7	16	53,3	0,796
	Erkek	16	53,3	14	46,7	
Doğum şekli	NSVD	12	40,0	8	26,7	0,411
	Sezaryen	18	60,0	22	73,3	
Beslenme	Annesütü	16	53,3	13	43,3	0,294
	Karma	14	46,7	17	56,7	

*Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan bebeklerin demografik özellikleri incelendiğinde, bebeklerin kilosu; hiperbilirubinemisi olan grupta 3128±457 (2620-4000) gr, kontrol grubunda 3223±376 (2580-4000) gr. idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,380).

İndirekt hiperbilirubinemisi olan bebeklerin fototerapi öncesi doğum kiloları ile fototerapi sonrası doğum kiloları arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,541$)

İndirekt hiperbilirubinemisi olan bebeklerin 14'ü (%46,7) kız, 16'sı (%53,3) erkek; kontrol grubundaki bebeklerin 16'sı (%53,3) kız, 14'ü (%46,7) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,796$).

Bebeklerin ortalama doğum haftası; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta $38,5\pm 0,7$ hafta, kontrol grubunda $38,5\pm 0,5$ hafta idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,761$).

Bebeklerin doğum şekillerine bakıldığında; indirekt hiperbilirubinemisi olan bebeklerin 12'si (%40) normal spontan vajinal doğum (NSVD), 18'i (%60) sezaryen; kontrol grubundaki bebeklerin 8'i (%26,7) NSVD, 22'si (%73,3) sezaryen ile doğmuştu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,411$).

Bebeklerin beslenme şekilleri değerlendirildiğinde; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta 16'sı (%53,3) anne sütü, 14'ü (% 46,7) karma (ağırlıklı anne sütü); kontrol grubundaki bebeklerin 13'ü (%43,3) anne sütü, 17'si (%56,7) karma (ağırlıklı anne sütü) besleniyordu. Gruplar arasında bebeklerin beslenme şekilleri açısından istatistiksel fark yoktu ($p=0,294$).

Bebeklerin Apgarlarına bakıldığında; indirekt hiperbilirubinemisi olan bebeklerin

1. dakika Apgarı 8,5 (7-10), 5. dakika Apgarı 10,0 (8-10); kontrol grubundaki bebeklerin 1. dakika Apgarı 9,0 (8-10), 5. dakika Apgarı 10,0 (8-10) idi. Gruplar arasında 1. dakika ve 5. dakika Apgarları arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,281$ ve $p=0,392$).

İndirekt hiperbilirubinemisi olan gruptaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin total bilirubin değerleri Tablo 5'te gösterildi.

Tablo 4: Yenidoğanların bilirubin değerleri

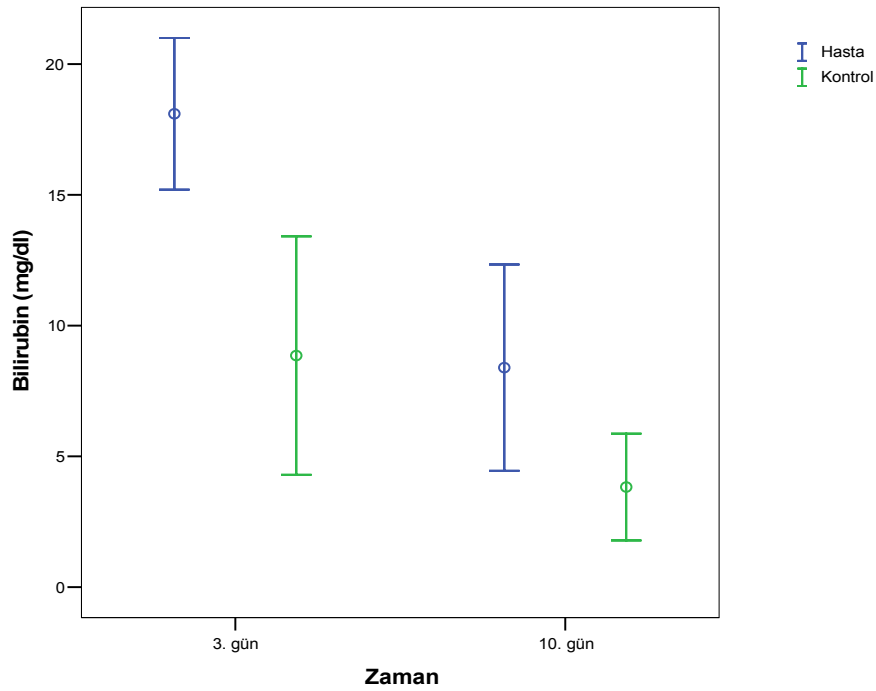
		Hasta n=30	Kontrol n=30	p
Bilirubin(mg/dl)	3.gün	18,0±1,4 (17,0 ±22,5)	8,3±1,9 (3,5±13,5)	<0,001
	10.gün	8,8±2,2 (4,1±11,7)	3,8±1,0 (2,3±6,2)	<0,001

*Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Bebeklerin 3. gün bakılan total bilirubin düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta 18,0±1,4 (17,0-22,5) mg/dl; kontrol grubunda 8,3 ±1,9 (3,5 -13,5) mg/dl idi. Gruplar arasında istatistiksel fark vardı (p<0,001).

10. gün bakılan total bilirubin düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta 8,8±2,2 (4,1-11,7) mg/dl; kontrol grubunda 3,8 ±1,0 (2,3 -6,2) mg/dl idi. Gruplar arasında istatistiksel fark vardı (p<0,001).

İndirekt hiperbilirubinemisi olan grup ile kontrol grubunda zaman değişimli bilirubin değerleri Şekil 5’de gösterildi.



Şekil 5: Zaman değişimli bilirubin değerleri

İndirekt hiperbilirubinemisi olan gruptaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin 3. gün ve 10 gün cTnI değerleri Tablo 6’da gösterildi.

Tablo 5: Yenidoğanların troponin I değerleri

		Hasta n=30	Kontrol n=30	p
Troponin I (ng/ml)	3.gün	0,07±0,06 (0,02-0,31)	0,07±0,03 (0,04-0,15)	0,858
	10.gün	0,06±0,04 (0,02-0,19)	0,06±0,04 (0,02-0,22)	0,618

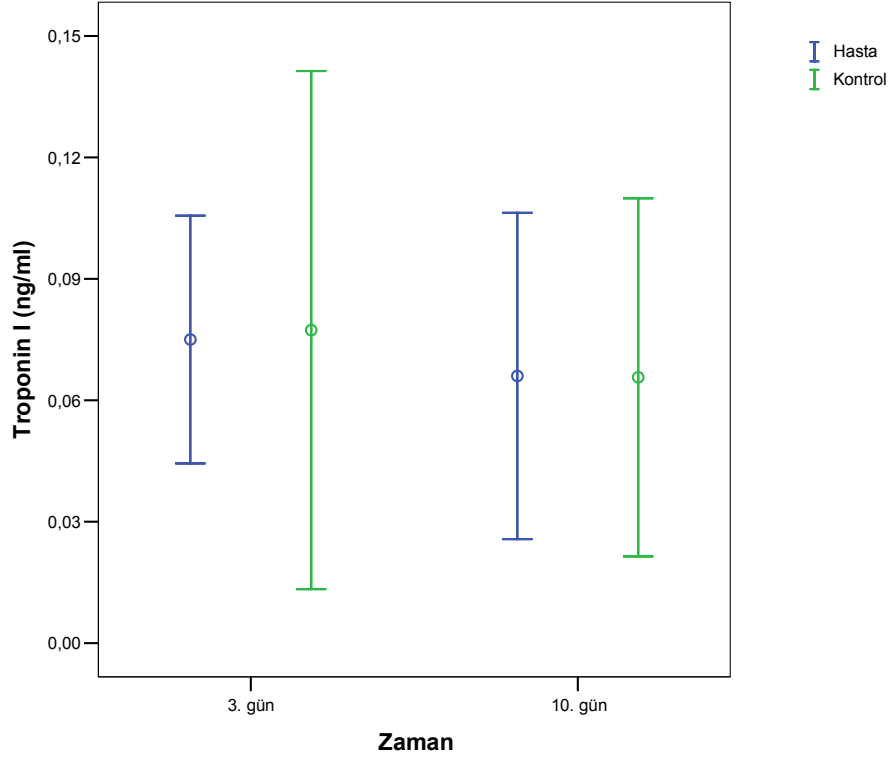
*Sonuçlar ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.

Bebeklerin 3. gün bakılan cTnI düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta 0,07±0,06 (0,02-0,31) ng/ml; kontrol grubunda 0,07 ±0,03 (0,04-0,15) ng/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,858).

10. gün bakılan cTnI düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta 0,06 ±0,04 (0,02-0,19) ng/ml; kontrol grubunda 0,06 ±0,04 (0,02-0,22) ng/ml idi. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p=0,618).

Sarılığı olan bebeklerin cTnI’nın zaman içerisinde (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulunmadı (p=0.182). Kontrol grubunda troponinlerin zaman içerisinde (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulunmadı (p=0.088).

İndirekt hiperbilirubinemisi olan grup ile kontrol grubunda zaman değişimli troponin I değerleri Şekil 6’de gösterildi.



Şekil 6: Zaman değişimli Troponin I Değerleri

İndirekt hiperbilirubinemisi olan gruptaki bebekler ile kontrol grubundaki bebeklerin 3. gün ve 10 gün ProBNP değerleri Tablo7'de gösterildi.

Tablo 6: Yenidoğanların ProŞekil tablosu ögesi bulunamadı.BNP değerleri

		Hasta n=30	Kontrol n=30	p
ProBNP (pg/dl)	3.gün	98,9±102,9 (98)	147,4±193,7 (147)	0,054
	10.gün	107,9±65,1 (107)	69,5±78,5 (69)	0,681

*Sonuçlar ortalama±standart sapma (ortanca) olarak gösterilmiştir.

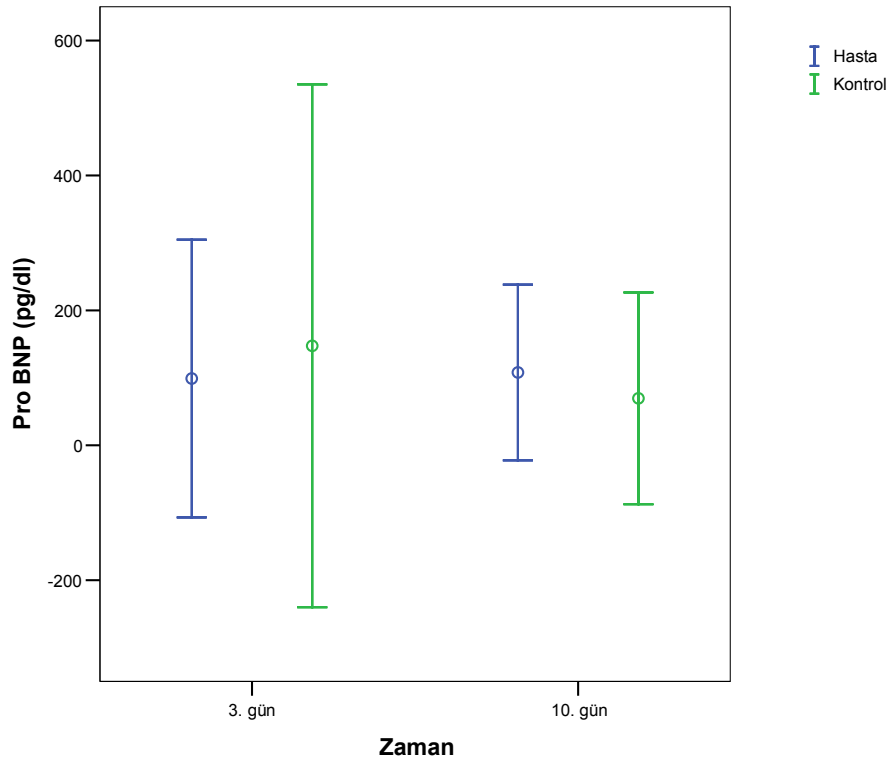
Bebeklerin 3. gün bakılan ProBNP düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta $98,9 \pm 102,9$ (98) pg/dl; kontrol grubunda $147,4 \pm 193,7$ (147) pg/dl idi. Gruplar arasında belirgin istatistiksel fark yoktu ($p=0,054$).

10. gün bakılan ProBNP düzeyi; indirekt hiperbilirubinemisi olan grupta $107,9 \pm 65,1$ (107) pg/dl; kontrol grubunda $69,5 \pm 78,5$ (69) pg/dl idi. Gruplar arasında belirgin istatistiksel fark yoktu ($p=0,681$).

İndirekt hiperbilirubinemisi olan grupta, ProBNP'nin zaman içerisindeki (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulunmadı ($p=0,198$).

Kontrol grubunda, ProBNP'nin zaman içerisindeki (3. ve 10. gün arasında) değişimi anlamlı bulundu ($p=0,024$).

İndirekt hiperbilirubinemisi olan grup ile kontrol grubunda zaman değişimli ProBNP değerleri Şekil 7'de gösterildi.



Şekil 7: Zaman değişimli ProBNP değerleri

5. TARTIŞMA

Yüksek bilirubin düzeylerinin nörotoksik olduğu ve kernikterus sekeline yol açtığı iyi bilinmektedir. Bilirubinün antioksidan özellikleri ile ilgili de birçok çalışma bulunmaktadır. Yüksek bilirubin değerlerinin hücresel düzeyde toksik etkiler yapması birden çok mekanizmayla açıklanmaktadır. Bu mekanizmaların çoğu bilirubin toksisitesinin neden olduğu oksidatif stresin bir sonucudur. İndirekt bilirubinün nöral hücrelerdeki ilk hedefi mitokondridir ve önemli mitokondriyal fonksiyonlardan biri olan oksidatif fosforilasyondaki ayrışmanın bozulmasını sağlamaktadır (1). Oksidatif strese bağlı ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri, hücre bütünlüğünün bozulmasına, sinir hücrelerinin disfonksiyonuna, nekroz veya apoptosiz yoluyla hücre ölümüne neden olmaktadır.

Hiperbilirubineminin kalp üzerine etkileri çok iyi bilinmemektedir. Liu ve ark.'nın ratların aort düz kas hücre kültürlerinde yaptıkları bir çalışmada, bilirubinün apoptozisi stimüle ettiği gösterilmiştir (12). Sarılık oluşturulmuş köpeklerde yapılan başka bir çalışmada, miyokardın mikroskopik yapısında herhangi bir hasar gösterilememiştir (70).

Gomez ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hiperbilirubinün biyolojik ritme etkisi araştırılmıştır. 36 sağlıklı ve 17 sarılıklı yenidoğan ile yapılan çalışmada 24 saat boyunca 30 dakika aralıklarla dakika kalp atım sayısı, solunum sayısı, vücut ısısı ve sistolik kan basıncı ölçülmüştür. Biyolojik ritim parametreleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (21).

Sarılıklı bebeklerde kardiyak enzimlerin yükseldiğini gösteren çalışmalarda vardır. LI Wei-zhong ve ark.'ı patolojik sarılığı olan bebeklerde, serum CK ve CK-MB değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Tedavi sonrası enzimlerin normale döndüğü belirtilmektedir. Miyokardiyal hasar, hiperbilirubineminin derecesi ve sarılığın süresi ile ilişkili olarak bulunmuştur (73).

LIN Wei-qing ve ark.'ı G6PD enzim eksikliği ve indirekt hiperbilirubinemi olan bebeklerde miyokardiyal hasar geliştiğini göstermişlerdir. CK ve CK-MB değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu; ayrıca, sarılıklı bebeklerde tedavi sonrası değerlerin düştüğü belirtilmektedir. Miyokardiyal hasarın hiperbilirubinemi derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

Benzer bir çalışmada patolojik sarılıklı yenidoğanlarda myokardial enzim değişiklikleri incelenmiştir. Patolojik sarılığın kalp kasına zarar verebileceği; bu zararın sarılığın süre ve derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Sarılığın düzelmesi ve vitamin C ilavesi ile kalp hasarının düzeldiği öne sürülmüştür (71).

Hiperbilirubineminin kardiyak troponin I (cTnI) üzerine etkisiyle ilgili de birkaç çalışma bulunmaktadır. Kardiyak Troponin I yüksek doku duyarlılığıyla mikroskobik lezyonların teşhisinde uygun bir belirteçtir (90). Yenidoğanlarda asfiksi, RDS, plasental yetmezlik, septik ya da kardiyojenik şoka bağlı miyokart hasarının teşhisinde kullanılmaktadır (92).

LIU Xin-hui ve ark.'ı indirekt hiperbilirubinemili infantlarda kardiyak troponin I değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Sarılığın azalması ile bu değerler normale dönmektedir. Aynı çalışmada, düzeltilmiş QT'nin kardiyak hasarı göstermede daha iyi bir indeks olabileceği belirtilmektedir (74).

Araujo ve ark.'nın yaptığı çalışmada, cTnI düzeyleri ile cinsiyet, gestasyonel yaş, apgar ve plazma bilirubin düzeyleri arasında ilişki saptanamamıştır. cTnI düzeylerinin ilk 48 saatte düşük olduğunu bulmuşlardır; ancak bunun nedenini açıklayamamışlardır (67).

Huang ve ark.'ı patolojik sarılığı olan bebeklerde serum cTnI ve CK-MB değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Miyokardiyal hasarın erken teşhis ve tedavisinde cTnI'nın iyi bir indeks olabileceğini öne sürmüşlerdir (68).

Çalışmamızda, sarılıklı ve kontrol grubunun 3. gün cTnI değerleri arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p=0.858$). Çalışma gruplarının 10. gün cTnI değerleri arasında da anlamlı ilişki saptamadık ($p=0,618$). Sarılıklı bebeklerin ($p=0,182$) ve kontrol grubunun ($p=0,088$) kendi içlerindeki 3. ve 10. gün değerleri arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda, bilirubin düzeyleri ile cTnI değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0.430$; $r=0.15$). Ayrıca cTnI değerleri ile doğum kilosu, gebelik yaşı, apgar ve beslenme şekli arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bu sonuçlar, indirekt hiperbilirubinemili bebeklerde kardiyak hasarın gelişmediğini düşündürmektedir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasında

da bir fark gözükmemektedir. Ancak, kesin bir yorum yapmak için hiperbilirubineminin düşmesini takiben (5-6. günler) cTnI değerlerinin bakılması daha uygun olabilirdi. Yinede miyokardial hasar sonrası troponinler kanda 2-4 saat içinde yükselmekte ve 10 güne kadar yüksek kalabilmektedirler (57). Sonuçlarımızın literatürden farklı çıkması, çalışmamıza yalnızca non-hemolitik indirekt hiperbilirubinemili bebeklerin dâhil edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Yapılan çalışmalar, proBNP'nin ventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin; ayrıca ventrikül iskemik hasarının kuvvetli bir göstergesi olduğunu ortaya koymuştur (43, 44). Günümüzde biventriküler volüm ve basınç yüklenmesinin ve ventriküler hasarlanmanın teşhisinde, tedavi planlanmasında, tedavi takibinde, yüksek riskli grupların belirlenmesinde ve mortalite ve morbiditenin öngörülmesinde yardımcı bir biyokimyasal parametre olarak kullanılmaktadır (74,78) . Ayrıca BNP ve proBNP'nin ciddi sepsis ve septik şokta arttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu olsun olmasın, natriüretik peptidlerin prognostik öneminin olduğu da kanıtlanmıştır (81, 82). NT-ProBNP düzeyleri, umbilikal kord kanında ve yaşamın ilk günlerinde önemli derecede yüksek bulunmakta, bunu takip eden ilk bir yıl içinde ise hızlı bir düşüş göstermektedir (31). Neonatal dönemdeki bu yüksekliğin sebebi tam olarak açıklanamamıştır. Perinatal dönemdeki dolaşım değişiklikleri ve böbrek immatüritesi sorumlu tutulmaktadır (69).

Bilirubin ProBNP üzerine etkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızda, sarılıklı ve kontrol grubunun 3. gün ProBNP değerleri arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p=0.054$). Çalışma gruplarının 10. gün ProBNP değerleri arasında da anlamlı ilişki saptamadık ($p=0,618$). Sarılıklı grubun 3. ve 10. gün değerleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.198$); kontrol grubunun 3. ve 10. gün değerleri arasında istatistiksel fark saptandı ($p=0,024$). Diğer yandan, bilirubin değerleri ile ProBNP değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0.763$; $r=0.07$). Çalışmamızda, ProBNP değerleri ile doğum kilosunu, gebelik yaşı, apgar ve beslenme şekli arasında da anlamlı ilişki saptanmadı.

Bu sonuçlar, non-hemolitik hiperbilirubinemili bebeklerde ProBNP düzeylerinin etkilenmediğini göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalarda, yaşamın ilk günlerinde ProBNP değerlerinin fizyolojik olarak azaldığı bilinmektedir (116).

Kontrol grubunda ProBNP değerlerindeki fizyolojik azalmaya rağmen; sarılıklı bebeklerin 10. gün ProBNP değerlerinde beklenen fizyolojik azalmayı görmedik. Bunun nedenini tam bilmiyoruz; ancak fototerapi etkisi ile ilişekli olabileceğini düşünmekteyiz.

Fototerapinin dehidratasyona neden olduğu iyi bilinmektedir. Bu durumda, ProBNP değerlerinin daha düşük çıkması beklenirdi. Ancak, bebek beslenmesine verilen önemin sıvı kaybını engellemesi de olasıdır. Çalışma gruplarının 10. gün tartılarının benzer olması bu olasılıkları dışlamaktadır.

Fototerapinin kalp üzerine olan etkilerinin ProBNP değerlerini değiştirmesi de olasıdır. Çünkü fototerapinin PDA'ya neden olduğu ve bu olguların ProBNP değerlerinin yüksek olduğu bilinmektedir (25). Fototerapinin PDA zerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, özellikle 1500 gr'dan daha düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde duktusun kapanması geciktirdiği bildirilmektedir (25). Fototerapi sırasında nitrik oksit üretimine bağlı damarlarda vazodilatasyon olmakta ve periferik kan dolaşımı artmaktadır (27). Sisson ve ark.'na göre fototerapi sırasında yayılan ışık deride fotokimyasal reaksiyona ve vaskuler yatakta relaksasyona neden olmakta; böylece duktus arteriozus açılmaktadır (28).

Fototerapinin periferik kan akımını arttırdığı bilinmektedir; ancak kardiovasküler etkileri hakkındaki bilgiler net değildir. Frans ve ark. yaptığı bir çalışmada, 12 preterm ve 13 term yenidoğanın fototerapi esnasında ve fototerapi sonrası ekokardiografi ile kardiyak output ve strok volümlerini; pletismograf ile arteriyel basınçları ve fotopletismografi ile deri kan akımlarını ölçmüşlerdir. Fototerapi sırasında azalan stroke volüme bağlı olarak kardiyak outputun % 6 düştüğü ve kan basıncının %38 arttığı saptanmıştır (29). Ayrıca, fototerapi vagal aktiviteyi baskılamakta ve sempatik aktiviteyi artırmaktadır (Kaynak, neonatology). Sarılıklı olgularımızın 3. ve 10. gün proBNP değerleri arasında beklenen fizyolojik azalmanın olmaması, fototerapinin kan basıncını artırıcı ve kardiyak outputu azaltıcı etkisinin bir sonucu olabilir. Bu değişikler sonucu ProBNP değerlerinin yükseldiğini düşünmekteyiz. Ancak, hastalarımızın ekokardiografilerini yapamadık ve kan basınçlarını değerlendirmeye almadık. Bu hususta daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, indirekt hiperbilirubinemili bebeklerde kardiyak troponin I deęerleri deęiřmemektedir. Bu sonuçlar kardiyak hasarın oluřmadığını dūřündürmektedir. Sarılıklı bebeklerde ProBNP deęerleri de etkilenmemektedir. Ancak, fototerapi alan bebeklerde, ProBNP deęerlerindeki beklenen fizyolojik dūřūřün olmaması, fototerapinin kalp üzerine etkilerinin bir sonucu olabileceğini dūřünmekteyiz. Bu hususta daha kapsamlı çalıřmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss 2(7): 689-697, 2004)
2. Zetterstrom R and Ernest L .Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria .Nature(Lond)178:1335-37, 1956
3. LI Wei-Zhong, LIN Wei-Qing, MA Liang, et al (Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital to Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041,China). Clinical value of myocardial enzymes evaluation in neonates unconjugated hyperbilirubinemia. Hebei Medicine: 05-004,2004
4. Araujo K, Da SJ, Sanudo A, Kopelman B. Plasma Concentrations of Cardiac Troponin I in Newborn Infants Clin Chem; 50(9):1717-8,2004).
5. Madan A, Mac Mahon JR. Neonatal hyperbilirubinemi. In Taeush HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's Disases of the Newborn. Philadelphia: Elsevier–Saunders: 1226-1256, 2005
6. Stoll BJ, Kliegman RM. Digestive System Disorders. In Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). Nelson Textstbook of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier-Saunders: 583-598, 2004
- 7- Muensch BR, Sysiok et al. Disulfite bends are a requirement for Kell Ann Cartwright Blood Group Antigen Integrity. Br J Hematol; 54: 573-578, 1983
8. Can G, Çoban A, İnci Z. Yenidoğan Sarılıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt:1 Nobel İstanbul: 402-20,2002
9. Schmid R. Bilirubin Metabolizm in Man.N Eng J Med; 287:573-578,1972
10. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease, In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Newborn. St Louis; Mosby; 1309-1350,2002
11. Notoronianni L. Plasma protein binding of drugs in pregnancy and in neonates. Clin Pharmacokinet 18: 20-36, 1990

12. Mac Mahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Bilirubin. In: Taeusch HM, Ballard RA. (eds). Avery's Diseases of the Newborn, 7th ed, Philadelphia: A Division of horcourt Brace Company: pp 995-1020,1998
13. Piazza AJ, Stoll BJ. Jaundice and hyperbilirubinemia in newborn. In: Kliegman RM, Jenson HB, Berhman RE, Stanton BF, (eds). Nelson Textbook of Pediartics, 18 th ed, Philadelphia: WB Saunders Comp: pp 756-65,2007
14. Alpay F. Sarılık. In: Türk Neonatoloji Derneği. Yurdakök M, Erdem G. (eds). Neonatoloji. Ankara: Alp Ofset; 559-578, 2004
15. Alpay F, Öztürk A. Yenidoğan sarılığı. Türkiye Klinikleri J Ped Sp Iss 2(7): 689-697, 2004).
16. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. Neonatoloji. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 453-455 (50) , 2000
17. Oran O, Gürakan B. Bilirubin metabolizması. In: Özalp , Tunçbilek E, Tuncer M (eds). Katkı Pediatri Dergisi: Yenidoğan Sarılıkları. Takav Yayıncılık Ankara; 16:667-679, 1995
18. Cashore WJ. Neonatal Hyperbilirubinemia In: Oski FA, Angelis CD, Feigin RD, Mc Millan JA, Warshaw JB. (eds). Principles and Practice of Pediatrics, Second ed, Philadelphia:JB Lippincott Company: pp 446-55, 1994
19. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Eng J Med; 344:581-590, 2001
20. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. Am Fam Physician; 65:599-606, 2002)
21. Phyllis A, Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatalhyperbilirubinemia. N Engl J Med; 344:581-590, 2001
22. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert's syndrome and glucose- 6- phosphate dehydrogenase deficiency: a dosedependentgenetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. Proc Natl AcadSci U S A; 94: 12128–12132, 1997

23. Zetterstrom R and Ernest L (1956) Bilirubin , an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria .*Nature(Lond)* 178:1335-37)
24. Amit Y and Brenner T (1993) Age –dependent sensivity of cultured rat glial cells to bilirubin toxicity. *Exp Neurol* 121: 248-255
25. Brito MA, Brites D, Butterfield DA, A link between hyperbilirubinemia oxidative stres and injury to neocortical synaptosomes *Brain Res*; 1026:33-43, 2004
26. Mc Donald JW, Shapiro SW, Silverstein FS, Johnston MV, Role of glutamate receptor-mediated excitotoxicity in bilirubin induced brain injury in the Gunn rat model *Exp Neurol*; 150:21-9, 1998
27. Fernandes A, Falcoa AS, Silva RSM, Gordo AC, Gama MJ, Brito MA et al Inflammatory signalling pathways involved in astroglial activation by unconjugated bilirubin *J Neurochem*; 96: 1667-69, 2006
28. Brito MA, Rosa AL, Falcoa AS, Fernandes A, Silva RSM, Butterfield DA et al Unconjugated bilirubin differentially affects the redox status of neuronal and astroglial cells, *Neurobiol Dis*; 29:30-40, 2008
29. Hahm JS Ostrow JD, Mukerjee P, and Celic L(1992) Ionization and self association of unconjugated bilirubin, determined by rapid solvent partition from choloroform, with further studies of bilirubin solubility. *J Lipid Res*: 33: 1123-1137).
30. Brito MA, Silva R, Tiribelli C, and Brites D (2000) Assessment of bilirubin toxicity to erythrocytes. Implication in neonatal jaundice management. *Eur J Clin Invest* 30: 239-247.
31. Brito MA, Silva R, Tiribelli C, and Brites D (2000) Assessment of bilirubin toxicity to erythrocytes. Implication in neonatal jaundice management. *Eur J Clin Invest* 30: 239-247.
32. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, Maisels MJ, Lau J.American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Hyperbilirubinemia. Pediatrics*)

33. Liu X-M, Chapman GB, Wang H, and Durante W Adenovirus-mediated heme oxygenase-1 gene expression stimulates apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 105: 79-84, 2002
34. LI Wei-zhong, LIN Wei-qing, MA Liang, et al (Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital to Shantou University Medical College, Guangdong Shantou 515041, China)Clinical value of myocardial enzymes evaluation in neonates unconjugated hyperbilirubinemia(*Hebei Medicine*)2004-05
35. WT4"BX] SHEN Ai qiu [ST5HZ][WT4"HX](Department of Pediatrics,RuGao Peoples Hospital, Jiangsu RuGao226500,China)\$\$\$[ST5BZ][WT5HZ]The clinic significance of testing myocardium enzyme to the pathologic jaundice for the newborn(*Hebei Medicine*)2001-01
36. HUANG Cai-zhi, MO Li-ya, JIANG Yu-lian, et al. (Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan)Practical Preventive Medicine 04-118 ,2004
37. Lanone S, Bloc S, Foresti R, Almolki A, Taille C, Callebort J, Conti M, Goven D, Aubier M, Dureuil B, El-Benna J, Motterlini R, Boczkowski J. Bilirubin decreases nos2 expression via inhibition of NAD(P)H oxidase: implications for protection against endotoxic shock in rats. *FASEB J*; 19:1890-2, 2005 Wang WW, Smith DL, Zucker SD. Bilirubin inhibits iNOS expression and NO production in response to endotoxin in rats. *Hepatology*; 40 :424-33, 2004
38. Neuzil J and Stocker R (1994) Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for α -tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem* 269: 16712-16719
39. Siow RCM, Sato H, and Mann GE. Heme oxygenase-carbon monoxide signaling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? *Cardiovasc Res* 41: 385-394, 1999
40. Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, Kaur H, Green CJ, and Motterlini R. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates postischemic myocardial dysfunction. *Am J Physiol* 278: H643-H651, 2000

41. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary arterydisease. *Clin Chem*; 40:18–23, 1994
42. Foresti R, Goatly H, Green CJ, and Motterlini R. Role of heme oxygenase-1 in hypoxia-reoxygenation: requirement of substrate heme to promote cardioprotection. *Am J Physiol* 281: H1976-H1984, 2001
43. American Academy of Pediartrics, Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn infant 35 or more weeks of gestation. Clinical Praticce Guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. *Pediatrics*; 114: 297-316, 2004
44. Petrova A, Mehta R, Birchwood G, Ostfeld B, Hegyi T. Management of neonatal hyperbilirubinemia: pediatricians' practices and educational needs. *BMC Pediatr*; 6:6, 2006
45. Bhutani VK, Johnson LH, Schwoebel A, Gennaro S.A systems approach for neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*; 35:444-455, 2006
46. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 5:722-744, 1995.
47. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara : 725-733, 1995
48. Keenan WJ, Novak KK, Sutherland JM, Bryla DA, Fetterly KL. Morbidity andmortality associated with exchange transfusion. *Pediatrics*; 75:417-421, 1985
49. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet*; 24;094-1097, 1958
50. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. *Adv Neonatal Care*; 6: 303-312, 2006
51. Whittington PR, Alanso EM. Disorders of Bilirubin Metabolism. In Nathan and Oski's Hematology os Infancy and Childhood. Nathan DG, Orkin SH. (eds). Philadelphia: W:B. Saunders: 79-113, 1988

52. Tan KL, Boey KW. Efficacy of phototherapy in non-haemolytic hyperbilirubinemia. *Br Med J (Clin Res Ed)*; 293:1361-1263, 1986
53. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology*; 28(5):326-33, 2004
54. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK and Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr* 75(2): 157-163, 2008).
55. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 17: 407-478, 1990
56. Wu PYK, Hogman JE, Kirkpatrick BV. et al. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics* 75: 427-433, 1985
57. Odell GB, Cohen SN, Gordes eh. Administration of albumin in the management of hyperbilirubinemia by exchange transfusions. *Pediatrics* 30: 613-621,1962
58. Lazar L, Litwin A, Nerlob P. Phototherapy for neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia. Analysis of rebound and indications for discontinuing phototherapy. *Clin Pediatr* 32: 264-267, 1993
59. Ham WT, Mueller HA, Sliney DH. Retinal sensitivity to damage from shortwavelength light. *Nature*; 260: 153-5, 1976
60. Hommura S, Usaki Y, Takei K, et al. Ophthalmic care of very low birth weight infants, report 4: clinical studies of the influence of light on the incidence of ROP. *Nippon Ganka Zasshi*; 92: 456, 1988
61. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. Light Reduction in Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *N Engl J Med*; 338: 1572-6, 1998
62. Seiberth V, Linderkamp O, Knorz MC, Liesenhoff H. A controlled trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*; 118: 492-5, 1994
63. Bakken AF: Temporary intestinal lactase deficiency in light treated jaundiced infants. *Acta Paediatr* 66:91, 1977

64. Oh W, Karecki H: Phototherapy and insensible water loss in newborn infant. *Am J Dis Child* 124: 230, 1972
65. Wu PYK, Hodgman JE: Insensible water loss in preterm infants: Changes with postnatal development and non-ionizing radiant energy. *Pediatrics* 54: 704, 1974
66. 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*; 38:151-155, 2002
67. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr*; 147(6):781-5, DEC 2005
68. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology*; 28(5): 326-33, 2004
69. Speck WT, Rosenkranz HS: Intracellular deoxyribonucleic acid-modifying activity of phototherapy lights. *Pediatr Res* 10: 553-555, 1976
70. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Phototherapy: Current methods and future directions. *Seminars In Perinatology*; 28(5):326-33, 2004
71. Raghavan K, Thomas E, Patole S, et al. Is phototherapy a risk factor for ileus in high-risk neonates? *J Matern Fetal Neonatal Med*; Aug18(2):129-31, 2005
72. Schidt PC, Bryla DA. Phototherapy and patent ductus arteriosus *Pediatrics* ; 80;593-4, 1987
73. Rosenfield W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I. Phototherapy effects of the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants : prevention with chest shielding. *Pediatrics*; 78:10-4, 1986
74. MJNL Benders, F Van Bel and M Van de Bol. Cardiac output and ductal reopening during phototherapy in preterm. *Acta Pediatr* 88: 1014-9, 1999.
75. Sisson TRC, Wickler M, Transmission of light through living tissue. *Pediatr Res*; 7:316 A, 1973
76. Walther FJ, Wu PY, Siassi B. Cardiac output changes in newborns with hyperbilirubinemia treated with phototherapy. *Pediatrics* : 918-21, 1985 76(6)

77. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common Causes of Troponin Elevations in the Absence of Acute Myocardial Infarction: Incidence and Clinical Significance. *Chest*; 125: 1877-84, 2004
78. Keffer JH: Myocardial markers of injury. Evolution and insights. *Am J Clin Pathol*; 105:305-320, 1996
79. Wilkinson JM, Grand RJ. Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature*; 271: 31–5, 1978
80. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, et al. Cardiac troponin.I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem*; 41: 1710, 1995
81. Topol EJ: *Acute Coronary Syndromes*, Second Edition, Chap 13: 329-65 7
82. Gunes V, Atalan G, Citil M, Erdogan HM. Use of cardiac troponin kits for the qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle. *Vet Record*; Apr 162 (16): 514-7, 2008
83. M-Bardorff M, Hallermayer K, Schro A, Ebert C. Improved troponin T ELISA specific for cardiac troponin T isoform: assay development and analytical and clinical validation. *Clin Chem*; 43(3): 458–466, 1999
84. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*; 102:1193-209, 2000
85. O'Brien PJ, Dameron GW, Beck ML. Differential reactivity of cardiac and skeletal muscle from various species in two generations of cardiac troponin-T immunoassays. *Res Vet Sci*; 65: 135-137, 1998
86. Katrukha AG, Berenznikova AV, Esakova TV, et al. Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clin Chem*; 43:1379–1385, 1997

87. Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem*; 41:1266–1272, 1995
88. Katrukha AG, Berenznikova AV, Filatov VL, et al. Degradation of cardiac troponin I: Implication for reliable immunodetection. *Clin Chem*; 44:2433–2440, 1998
89. Edouard AR, Benoist JF, Cosson C, et al. Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion. *Intensive Care Med*; 24:569–573, 1998
90. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*; 335:1342–9, 1996
91. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Lehrke S, et al. Admission troponin T level predicts clinical outcome, TIMI flow, and myocardial tissue perfusion after primary percutaneous intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation*; 104:6305, 2001
92. Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome (Editorial). *Circulation*; 106:2871-2, 2002
93. Panteghini M. Acute coronary syndrome. Biochemical strategies in the troponin era. *Chest*; 122:1428-35, 2002
94. Ottliger ME, Pearsall L, Rifai N, Lipshultz SE. New developments in the biochemical assessment of myocardial injury in children: Troponin T and I as highly sensitive markers (Editorial). *Clin Chem*; 50:1268-34, 2004
95. Turker G, Babaoglu K, Gökcalp AS, Sarper N, Zengin E, Arısoy AE: Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia. *Biol Neonate*; 86:131-137, 2004
96. Trevisanuto D, Picco G, Golin R, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, Zanardo V: Cardiac troponin I in asphyxiated neonates. *Biol Neonate*; 89:190-193, 2006

97. Mc Auliffe F, Mears K, Fleming S, Grimes H, Morrison JJ. Fetal cardiac troponin I in relation to intrapartum events and umbilical artery pH. *Am J Perinatol*; 21:147-152, 2004
98. Distefano G, Sciacca P, Mattia C, Bette P, Falseperla R, Romeo MG, Amato M. Troponin I as a biomarker of cardiac injury in neonates with idiopathic respiratory distress. *Am J Perinatol*; 23: 229-232, 2006
99. HUANG Cai-zhi, MO Li-ya, JIANG Yu-lian, et al. (Department of Clinical Laboratory, Hunan Provincial Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan). *Practical Preventive Medicine* 2004-04-118.
100. De Bold AT, Boronsteci HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci*; 28: 89-94, 1981
101. Mair J, Friedl W, Thomas S, et al. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*; 230: 132-42, 1999
102. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New Engl J Med*; 339:321-28, 1998
103. Rademaker MT, Richards AM. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. *Clin Sci (Lond)* 108: 23-36, 2005
104. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*; 39(7): 571-88, 2001
105. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*; 332: 78-81.38, 1988
106. Nathalie V, Agnes G, Laurence B. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med*; 134: 437-44, 1999
107. Sawada Y, Suda M, Yokoyama H. (eds). Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of B-type natriuretic peptide are controlled by proprotein processing endoprotease furin. *J Biol Chem*; 272: 20545—20554, 1997

108. Richards AM, Mc Donald D, Fitzpatrick MA, Nicholls MG, Espiner EA, Ikram H, Jans S, Grant S, Yandle T. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 1134-1139, 1988.)
109. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 293-321, 2002
110. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*; 362:316-322, 2003
111. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 24: 341-356, 2003.
112. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 6: 257-260, 2004.
113. Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care*: 8(4):R248-50, 2004. Epub 2004 Jun 15.
114. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiß C, Kaden JJ, Putensen C, Borggrefe M, Hoffmann U. Prognostic value of plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*; 112:527-534, 2005
115. 83. Abassi Z, Karram T, Ellaham S et al. Implications of the natriuretic peptides system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther*; 34: 649-59, 2004
116. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 89: 875-878, 2003.
117. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentration of N-terminal-B-type natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics*; 110:e76, 2002

118. Nir A , Nasser N, Perles Z, Rein AJJT. N-terminal-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide levels in children with history of dilated cardiomyopathy or myocarditis (abstract) *Cardiol Young*; 14 (suppl):36, 2004
119. Nasser N, Perlez Z, Rein A J. Et al. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol*: 2787–90, 2006
120. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patient with respiratory distress. *Pediatr Cardiol*; 25:341-6, 2004
121. Cohen S, Springer C, Avital A. et al. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *Pediatrics* : 1151347–1350, 2005
122. Farombi- Oghuvbu, T Matthews, P D Mayne, H G, J D Corcoran . N –terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 93, 2008.
123. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P. (eds). Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin- 6 and).
124. Reynolds E W, Ellington J G, Vranicar M. et al Brain-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics*: 114 1297–1304, 2004
125. O'Mara P W, Poole S D, Brown N. et al. Regulation of the fetal and newborn ductus arteriosus (da) by natriuretic peptides. *E-PAS* :592875.314, 2006
126. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE. B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 25: 336-340, 2004.
127. Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N- terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 110(6): e76, 2002.

128. Nasser N, Perles Z, Rein AJ, Nir A. NT proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol* 27: 87-90, 2006.
129. Kunii Y, Kamada M, Ohtsuki S, Araki T, Kataoka K, Kageyama M, Nakagawa N, Seino Y. Plasma brain natriuretic peptide and the evaluation of volume overload in infants and children with congenital heart disease. *Acta Med Okayama* 57: 191-197, 2003
130. Lan YT, Chang RK, Alejos JC, Burch C, Wetzel GT. B-type natriuretic peptide in children after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 23: 558-563, 2004
131. Mc Lean AS, Huang SJ, Nalos M. (eds). The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med*; 31: 2611—2618, 2003
132. Ludatscher RM, Binah O, Bomzon A, Better OS, Lichting C. Ultrastructure of the myocardium in dogs with induced jaundice. *Acta Anat (Basel)* 130(3):242-6 1987
133. Aldana Gomez J, Revilla Ramos M, Andres de Llano J, Aragon Garcia P, Ardura Fernandez J. Effect of hyperbilirubinemia on biological rhythms in healthy full-term neonates. *Rev Esp Pediatr* Apr;48(4):389-94, 1998
134. LIN Wei-qing; LI Wei-zhong; SHI Xue-chuan; CHEN Lin-ling; CHEN Shi-hong
Department of Pediatrics, Second affiliated Hospital Of Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong, 515041 China. Myocardial impairment caused by unconjugated hyperbilirubinemia in neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Hainan Medical Journal* 06-004, 2004
135. LIU Xin-hui, HUANG Mei, SUN Zheng-xiang, HUANG Rui-wen, WU Yun-qin (Department of Neonatology, Hunan Provincial Children's Hospital, Hunan Changsha 410007, China). Relationship between unconjugated hyperbilirubinemia and myocardial damage of neonates. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research* 06-004, 2007
136. Korff S, Katus HA, Giannitsis E: Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 92:987-993, 2006

137. Nathalie V, Agnes G, Laurence B. Review of 10 years of the clinical use of brainnatriuretic peptide in cardiology. J Lab Clin Med 134: 437-44, 1999

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 26.02.2009
TOPLANTI NO : 2009/03

KARARLAR :

22- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının “Yenidoğan Bebeklerde Hiperbilirubineminin Troponin I ve pro-BNP Düzeylerine Etkisi” konulu başvurusunun Etik kurallara uygun olduğuna

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı