

T. C.
Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
şef: Doç.Dr.Aysu SAY

YENİDOĞANDA FOTOTERAPİNİN IL-6 VE IL-8 DÜZEYİNE ETKİSİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. GONCA (VARDAR) TUNCEL

İSTANBUL-2004

TEŞEKKÜR

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan Başhekimimiz Sayın Uz Dr.Sadiye Eren'e,

Uzmanlık eğitimimiz süresi içerisinde her zaman teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize katkıda bulunan kıymetli hocam Sayın Şef Doç Dr Aysu SAY'a, tüm bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı sağlayan Sayın Şef Dr.Savaş İNAN'a ve Sayın Şef Dr.Abdülkadir BOZAYKUT'a,

Asistanlığım boyunca yakın destek ve ilgilerini esirgemeyen şef muavinlerimiz Dr.Feray GÜVEN'e, Dr. Meral İNALHAN'a kliniğimizin tüm değerli uzmanlarına, özellikle Dr.Ümit AKYÜZ'e ve Dr. Nihan UYGUR'a,

Tüm asistanlık süresi boyunca ve tez çalışmaları esnasında desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Alper TUNCEL'e,

Özellikle bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr.Erkan CAN'a, Dr. Mehmet SARACOĞLU'na, Dr.Olcay ÜNVER'e, Dr. Didem Ç. ARMAN'a, Dr. Ebru AYDIN'a, Dr.Erdal SARI'ya, Dr.Sevil YILDIZ'a, Dr. Duygu SÖMEN'e, Dr.Sadık TOPUZOĞLU'na ve diğer asistan doktorlara,

Bu çalışmamızda devamlı destek gördüğüm mikrobiyolog Dr.Reha MASATLI'ya ve biyokimya uzmanı Dr.Seracettin GÜNAYDIN'a,

Tüm laboratuvar çalışanlarına, özellikle Gülay Ö. GÜVENDİ'ye

Hastanemizin özveri ile çalışan tüm hemşire, laborant, teknisyen ve diğer personeline,

İçten teşekkürlerimi sunuyorum

İÇİNDEKİLER

Giriş-Amaç.....	4
Genel Bilgiler.....	6
Materyal- Metod.....	33
Bulgular.....	37
Tartışma.....	44
Sonuçlar.....	49
Özet.....	51
Kaynaklar.....	52

Kısaltmalar

AGA: Doğum yaşına uygun doğum ağırlığı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

C3: Kompleman 3

CSF: Koloni stimulant faktor

G6PD: Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz

GCP-2: Granülosit kemotaktik protein

GM-CSF: Granülosit monosit koloni stimulant faktor

G-CSF: Granülosit koloni stimulant faktor

Hbs ag: Hepatit B yüzey antijeni

HIV: Human immunodeficiency virus

HTLV-1: İnsan T lenfositik virüsü

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobilin

IL: İnterlökin

IP-10: İnterferon gamanın indüklediği protein

İ. BİL: İndirekt bilirubin

LTB4: Lökotrien B4

MCP-1: Monosit kemotaktik protein

MHC1: Major histokompatibilite kompleks 1

Mig: İnterferon gamanın indüklediği kemokin

MİP 1alfa: Makrofaj inflamatuvar protein

PDA: Patent duktus arteriozus

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

RANTES: Aktivasyonu düzenlenmiş normal T ekspresyonu ve sekresyonu

SDF: Stroma kaynaklı faktör

SLE: Sistemik lupus eritamatozus

TNF: Tümör nekrotizan faktör

UVA1: Ultraviyole A1

UVB: Ultraviyole B

GİRİŞ-AMAÇ

Fototerapi yenidoğanda serum indirekt bilirubin düzeylerini azaltan etkili bir yöntemdir. Tedavi veya profilaksi amacıyla çok sık kullanılır. Fototerapi bilirubini daha az lipofilik ürünlere çevirerek detoksifiye eder, karaciğerin konjugasyon sistemini devre dışı bırakarak bilirubinin başka metabolik olaya gereksinim olmadan vücuttan atılmasını sağlar(1). Bilirubin ışık spektrumunun mavi-yeşil, dalga boyu 420-550nm. olan ışığı absorbe eder. Ultraviyole ışığın en büyük hedefi keratinositlerdir ve bu keratinositler IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10 ve koloni stimulan faktor(CSF) gibi sitokinleri üretirler(2, 3, 4, 5).

IL-6 ve IL-8 yenidoğanın bakteriyel sepsisinin erken ve doğru tanısında günümüzde kullanılmaktadır. Sepsis sıklığı bin canlı doğumda 1-8 arasında değişmekte olup, bu risk prematürelde 4 kat daha fazladır. Yenidoğan sepsisinde prognozu ve mortaliteyi etkileyen en önemli etken erken tanı ve tedavidir. Klinik semptomların değişik ve nonspesifik olması, erken dönemde tanıyı destekleyici laboratuvar testlerine ihtiyacı arttırmaktadır. Bu gün sepsisin erken tanısında klinik, hematolojik parametrelerin yanısıra immun sistemin stimülasyonu sonucu salgılanan IL-6, IL-8, TNF alfa, IL-1beta gibi sitokinler de kullanılmaktadır. Sepsis tanısında IL-6'nın spesivitesi %80, sensitivitesi %61, IL-8'in ise spesifitesi %96, sensitivitesi %62'dir. IL-6 ve IL-8'in sirkülasyondan temizlenme hızı 6-24 saat olup, sepsisin erken döneminde değerleri önem kazanmaktadır. Günümüzde sepsis patofizyolojisi daha iyi anlaşılır hale gelmekte, olayda rol alan mediator ve sitokinler tanımlanarak bunların etki mekanizmaları ve vücutta zincirleme gelişen fizyolojik, metabolik değişimler belirlemektedir.(6,7,78).

Bu alışmamızda fototerapi alan bebeklerde ultraviyole ışığın IL-6 ve IL-8 düzeyine etkisi incelenerek, bu sitokinlerin fototerapi ile değişikliğe uğraması halinde eş zamanlı olabilecek yenidoğan sepsisi ihtimalinde, sepsisin tanı ve takibinde IL-6 ve IL-8'in güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

FOTOTERAPİ

TARİHÇE

İlk olarak fototerapinin hikayesi 1956 yılının güzel bir yaz günü İngiltere'nin Essex şehrindeki Rochford General Hospital'da Prematüre Servisi'nin sorumlu hemşiresi Miss J. Ward ile başlar. Miss Ward'ın en önemli özelliği baktığı premature bebekleri mümkün olduğu kadar kısa sürede küvözden çıkararak hastanenin bahçesinde temiz hava ve bol güneş almalarını sağlamamış. Bir vizit sırasında servisin doktoru , Dr Dobbs karnı tamamen açılarak güneş görmüş bir bebeğin sırtında, etrafındaki deriye göre daha sarı renkte sınırları keskin üçgen şeklindeki bir alanı görerek Miss Ward'a bunun iyot ya da flavin gibi birşeyle mi boyandığını sorar. Miss Ward ise bu bebeğin önceden sarılığının olduğunu, şimdi derisinin beyazlaştığını, ancak örtü altında kalan yerin sarı renkte kalmış olabileceğini söyler(8).

1958 yılında Cremer ve ark. kan değişiminden önce aldıkları kan örneğinin, güneş ışığı alan bir pencerenin yanında bıraktıklarında bilirubin düzeyinin önemli derecede azaldığını görünce, ışığın bilirubin üzerine etkisi olabileceğini düşünerek, hiperbilirubinemi tedavisinde ilk olarak fototerapi kullandılar. O günden bu yana fototerapinin etki mekanizması ve uygulama teknikleri hakkında çok şey öğrenildi. Ancak hala standart bir fototerapi yöntemi oluşturulmadı(8,9).

ETKİ MEKANİZMASI

Fototerapi yenidoğanda indirekt hiperbilirubineminin tedavisinde en sık olarak kullanılan yöntemdir. Hemen hemen tüm yenidoğanlarda serum bilirubin konsantrasyonunun yükselmesini durdurur veya azaltır. Bunu hemoliz varlığından, matüriteden veya derinin

pigmentasyon derecesinden bağımsız olarak yapar(10). Fototerapinin tek başına nöromotor gelişimi etkilemediği ve kognitif performansı düşürmediği gösterilmiştir(11,12). Daha önemlisi fototerapi kan değişimi gibi invazif bir tedavi yöntemine olan ihtiyacı da azaltmaktadır(13).

Fototerapide esas meydana gelen olay, bilirubinin bir foton absorbe etmesidir. En fazla absorbe edilen fotonlar 450 nm dalga boyundaki mavi fotonlardır. Daha sonra, 510 nm dalga boyundaki yeşil fotonlar gelir. Kırmızı fotonlar hiç absorbe edilmez. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale gelir ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı 3 şekilde olabilir:

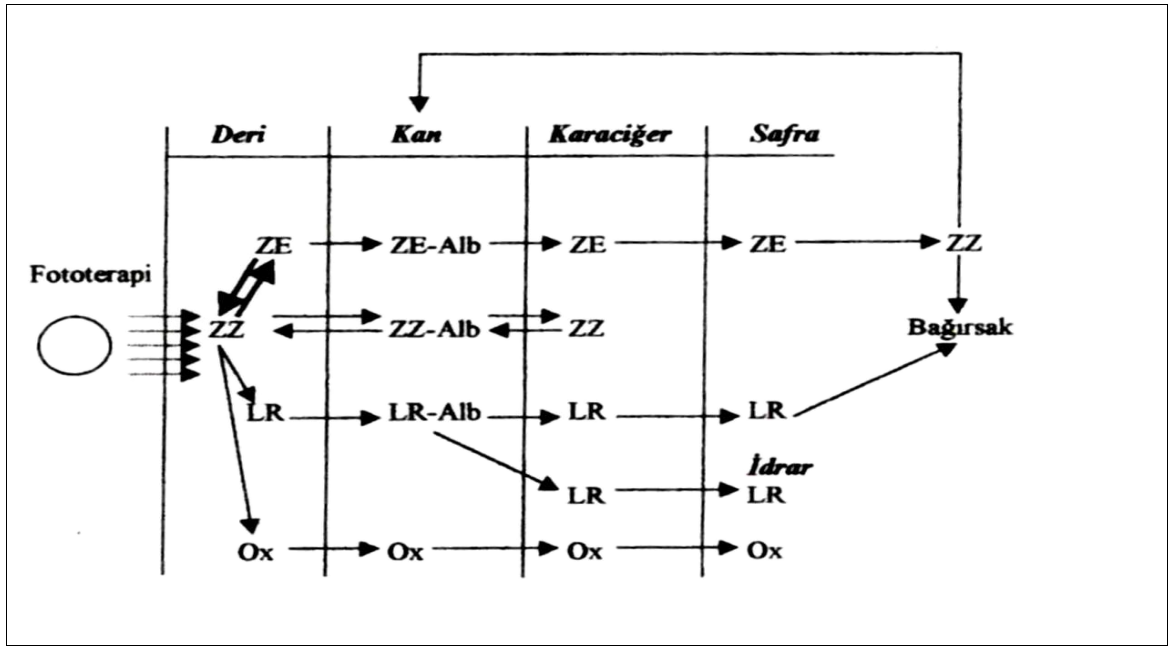
1. Foton emisyonu(floresans): Çok nadir olur.
2. Isı üretimi: En sık olan olaydır.
3. Fotokimyasal reaksiyon.

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

1. Konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon.
2. Yapısal izomerizasyon.
3. Foto oksidasyon.

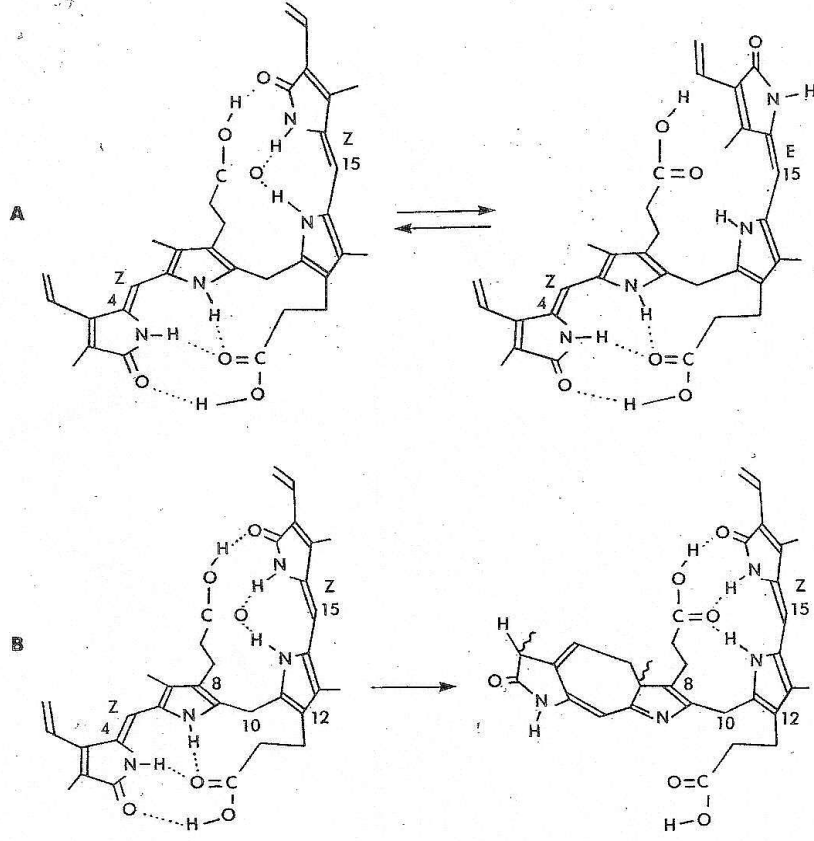
Geometrik izomerizasyon sırasında, dış pirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri çözülür, dıştaki halka 180° döner ve yeniden çift bağ oluşur (*Şekil1*). Bu şekilde oluşan izomere E izomeri denir. İzomerize olabilecek 2 çift bağ bulunduğu ve her biri de Z ve E konumunda olabileceği için 4 değişik izomer oluşabilir: 4Z 15Z esas formdur. Diğerleri 4Z 15E, 4E 15Z ve 4E 15E olarak adlandırılır. Bu izomerler fotokimyasal olarak reversibledır ve birbirlerine dönüşebilir(14). İzomerlerin hemen hemen hepsi deri derialtı dokusu ve kapillerler içinde oluşurlar(8). E konumundaki çift bağ taşıyan izomerlerin suda çözünürlükleri fazladır. Bilirubin albumine bağlı olduğu halde bile izomerizasyon devam

eder. Suda erir hale gelen bu izomerler plazma ile karaciğere, oradan safraya taşınır. Safra asitleri ile tekrar eski formuna dönerler ve barsaklara ZZ şeklinde atılırlar. Serumdaki 4Z 15E izomerin 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(10,14).



ŞEKİL: 1 Fototerapinin etki mekanizmaları.

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 denir (**Şekil 2**). Daha polar olan bu izomerin de suda çözünürlüğü fazladır. Lumirubinin önemli bir özelliği irreversibil olması, yani esas bilirubine geri dönmemesidir. Bu özelliği nedeni ile fototerapinin yoğunluğu arttıkça oluşan lumirubin miktarı da artar. Dolayısıyla uzun süreli fototerapi sırasında bilirubinin esas atılma yolu lumirubin olur. Lumirubin oluşumu, bilirubin eliminasyonunda hız kısıtlayıcı basamaktır (10,14).



ŞEKİL: 2 Fototerapi esnasında bilirubinün izomerizasyon yolları.

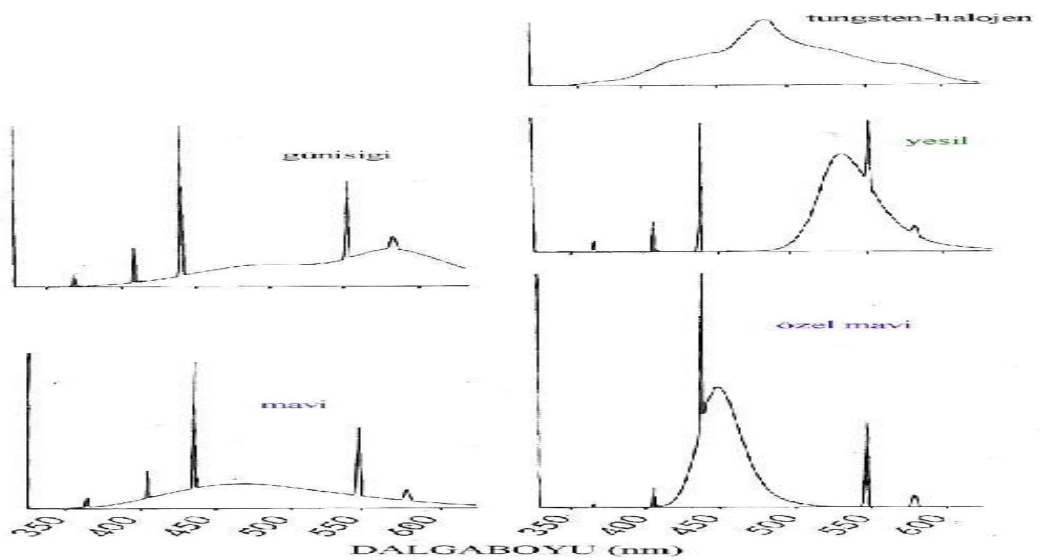
A. Bilirubinün Z-E karbon çift bağı konfigürasyonel izomerizasyonu.

B. Bilirubinün lumirubine dönüştüğü intramoleküler siklizasyonu.

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 kalmaksızın karaciğer ve böbrekten atılır. Fototerapinin etki mekanizmaları Şekil 1’de özetlenmiştir(10, 14). Neonatal hiperbilirubineminin tedavisinde en çok kullanılan yöntem olan fototerapinin uygulanmasında standardize edilmiş bir yol olmamasına karşı, bu cihazları kullanan her doktor fototerapinin etkisini etkileyen değişkenleri bilmeli ve bu cihazların doğru kullanıldığından emin olmalıdır.

Fototerapinin etkisi şu faktörlerden etkilenir:

Işığın dalga boyu: Bilirubin maksimum olarak 420-500nm arasında dalga boyu olan mavi ışığı absorbe eder (**Şekil 3**). Albumine bağlı bilirubin 460nm’de pik absorpsiyon yaparken, bağlı olmayan bilirubin 440nm’de pik absorpsiyon yapar(10). Gün ışığının dalga boyu 550-600nm arasında olduğundan etkisi daha azdır. Mavi ışık kaynağı olarak 420-480nm arasında ışık yayan özel mavi lambalar kullanılır. F20T12/BB olarak adlandırılan bu lambalar, F20T12/B olarak tanınan normal mavi lambalardan daha etkilidir. Mavi ışık altındaki yenidoğanların cilt rengini değerlendirmek zor olabileceği ve bazen mavi ışığın sağlık personelinde başdönmesi ve bulantı gibi yan etkilere yol açabileceği göz önüne alınarak fototerapi ünitelerine beyaz ışık da eklenmiştir. Böylece bir fototerapi ünitesi 2 mavi, 2 beyaz veya 4 mavi, 4 beyaz lambadan oluşmuş olur. Yapılan çalışmalarda 525nm dalga boyuna sahip yeşil ışığın da en az mavi ışık kadar etkili olduğu, hatta beyaz ışıktan daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir(14). Ebbesen ve ark. yaptığı bir çalışmada pretermelerde turkuaz renginde florasan lambaların bilirubin miktarını düşürmede mavi renkteki florasan lambalara göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir(15).



ŞEKİL: 3 Fototerapi lambalarının emisyon spektrumu. Güneş ışığı, mavi, özel mavi ve yeşil floresan lambaların spektrumu Cary 118 spektrofotometresi ile ölçülmüştür.

Fototerapinin enerji yoğunluğu veya irradyasyon miktarı(m/cm²/nm): Efektif fototerapi için enerji yoğunluğu bilirubin yıkımı için minimal efektif olarak ölçülenin üstündeki bir seviyede olmalı ve aynı zamanda belli bir seviyeyi de aşmamalıdır. Böylece potansiyel yan etkilerden ateş önlenebilir. Sekiz beyaz ışık lambası içeren optimal durumdaki fototerapi ünitesi klinik olarak anlamlı fakat fototerapi için minimal etkili düzeyi sağlarlar (5mW/cm²/nm). Şu anki bilgilere göre bilirubin yıkımındaki saturasyon noktası standart fototerapi ünitelerinde bulunan 4 beyaz ve 4 mavi lamba ile sağlanır(11mW/cm²/nm). Optimal tedavi için lamba enerji çıkışını ölçen fotometreler kullanılmalıdır. Bunun için de vardır. %20'den fazla enerji kaybı olan lambalar değiştirilmelidir(10). Fototerapi lambalarının yenidoğana uzaklığı 30-40cm olmalıdır. Fototerapi lambalarının yenidoğanın cilt yüzeyine olan uzaklığı arttırıldığında irradyasyon miktarının azalışı uzaklığın karesi ile doğru orantılıdır. Tüm lambalar emniyet açısından mutlaka pleksiglas bir koruyucu içine alınmalıdır. Halojen fototerapi lambalarının ısı yanıklarına yol açma riski daha fazla olduğu için hastaya olan uzaklığına dikkat etmek gerekir(10, 14). Son 10 yılda optimal fototerapi için önemi en fazla vurgulanan faktörler ışığın dalga boyu ve irradyansdır(16).

Yenidoğanın yüzey alanı: Tedavinin tam olarak etkili olabilmesi için bebeğin tamamen çıplak olması gerekir. Derinin rengi fototerapinin etkinliğini değiştirmez.Yatağa beyaz örtü serilmesi bebeğin ışık almayan bölgelerine ışığı yansıtma yardımcı olabilir(10).

Son yıllarda geliştirilen fiberoptik fototerapi, bebeğe sarılan battaniye benzeri bir örtü yardımıyla, küvöze gerek kalmaksızın, yatakta fototerapi verilmesini sağlamıştır(14). Bu fototerapi modunda ışık halojen lambadan geçirilerek içinde hastanın da bulunduğu fiberoptik bir demet bulunan battaniyeye yayılır. Pezzati ve ark. yaptığı bir çalışmada term yenidoğanlarda fiberoptik fototerapi alanların vücut ısısında, konvansiyonel fototerapi alanlara göre daha az artış tesbit edildi(17). Ancak periferik dolaşımı bozuk olan hidropslu veya prematüre bebeklerde termal yanık olabilir(10). Fiberoptik fototerapi ile konvansiyonel fototerapi karşılaştırıldığında fiberoptik fototerapi alan düşük doğum

ağırlıklı bebeklerde daha az insensible sıvı kaybı olduğu ve renal kan akımında fazla azalma olmadığından bu bebeklerin daha fazla idrar çıkardığı saptandı(18). Dani ve ark. yaptığı bir çalışmada ise pretermelerde konvansiyonel fototerapi ile fiberoptik fototerapinin serebral kan akımı üzerine etkileri arasında fark bulunmamış ve ikisinde de fototerapi sonlandırıldığında serebral kan akımında artma saptanmıştır(19).

Aralıklı ve sürekli fototerapinin karşılaştırıldığı çalışmalar farklı sonuçlar doğurmuştur. Bazı çalışmalarda aralıklı tedavinin etkinliği gösterilememiştir, ancak bunun ışığın kapatıldığı intervallerin süresinden kaynaklanabildiği düşünülmektedir. Bilirubinun fotoizomerizasyonu primer olarak deride olur ve deriden uzaklaştırılan bilirubinun yerine yeni bilirubin oturması için 1-3 saat gerekir, bu nedenle 1 saatten fazla fototerapiye ara vermek çok fazla anlamlı değildir. Beslenme ve ziyaret saatlerinde bebeğin gözlerinin açılarak fototerapiye 1 saatten az bir süre ara verilmesi, fototerapinin etkinliğini düşürmez (8, 10, 14). Yenidoğanda konvansiyonel fototerapi ile çiftli fototerapi uygulamaları karşılaştırıldığında çiftli fototerapi daha etkili bulunmuştur(20, 21).

Fototerapi uygulaması sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Bunlar:

1. Göz maskesi burun deliklerini tıkamamalıdır.
2. İri bebekler açık yatakta, düşük doğum ağırlıklı olanlar küvözde izlenmelidir.
3. Küvöz kullanılıyorsa aşırı ısınmayı önlemek gayesi ile fototerapi lambası ile küvöz arasında 5-8cm'lik bir boşluk kalmalıdır.
4. Vücut ısısı 2'şer saatlik aralıklarla ölçülmelidir.
5. Bebekler fark edilmeyen sıvı kayıplarına karşı günlük olarak tartılmalıdır.
6. İnsensibil sıvı kayıplarını engellemek, bilirubinun barsaktan emilimine mani olmak ve gaitaya çıkma sayısını artırmak amacı ile %10-20'lik ekstra bir sıvıya gereksinim vardır. Grunhagen ve ark. yaptığı çalışmada fototerapi alan pretermelerde transepidermal sıvı kaybının deri kan akımıyla orantılı olarak %20 oranında arttığı

bulunmuş ve bu hastalarda idame sıvısının 0,35ml/kg/saat miktarında arttırılması gerekliliği vurgulanmıştır(22).

7. Fototerapi alanlarda cilde bakarak bilirubin düzeyini tahmin etmek zor olduğundan, bilirubin ölçümü en azından 12 saat ara ile yapılmalıdır.
8. Bilirubin ölçümü için kan alınırken, tüpteki kanın fototerapiden etkilenip yalancı düşüklük olmaması için fototerapi lambası söndürülmelidir(23).
9. Küvöz içindeki bebeklerde küvöz içi ısısının 1-2 derece düşük ayarlanması fayda sağlayabilir.
10. Bebeğe takılan ısı problemlerinin ışıktan korunması gerekir. Yine bebeğe takılı olabilecek pulse oksimetre problemlerinin üzerinin aluminium folyo ile kapatılması yanlış ölçümleri önler.
11. Fototerapi kesildikten sonra en az bir gün daha bilirubin düzeyleri rebound etki açısından takip edilmelidir.
12. Bilirubinun etkisiz hale getirilmesi esas olarak deride olduğu için bebeğin pozisyonu 6 saat ara ile değiştirilmelidir.
13. Gözlerle beraber gonadlar da ışıktan korunmalı üstleri örtülmelidir(14).
14. Kan ürünlerinin ve total parenteral beslenme ürünlerinin fototerapi ışığı altında kalması önlenmelidir. Bu ürünlere ait setlerin alüminyum folyo ile kapatılmaları uygun olur.

Son zamanlarda gelişmiş ülkelerde, bebeklerin fototerapi için uzun süre hastanede yatmalarını önlemek için evde fototerapi uygulaması denenmektedir. Jackson ve ark. yaptığı komplike olmayan fizyolojik sarılıklı 32 bebek üzerindeki çalışmada bu bebeklere evde fototerapi uygulandı. Bütün bebeklerin serum bilirubini düştü ve hospitalizasyona gerek kalmadı. Maliyet açısından oldukça karlıydı. Aile memnuniyeti ise anne ve bebeğin ayrılmasına gerek kalmadığı için oldukça yüksek saptandı(24). Ancak evde fototerapide yetersiz hemşire bakımı sebebiyle bazı komplikasyonlar olabileceği için bu yöntemin

kullanılabilirliği halen tartışmalıdır. Bu komplikasyonların içinde gözlerin iyi kapatılmaması sonucu olabilecek korneal abrazyon, aşırı sıvı kaybı, vücut ısısı labilitesi ve efektif olmayan bilirubin seviyesindeki azalma sayılabilir(8, 10).

Fototerapi komplikasyonları:

Kırk yılı aşkın bir süreden beri çok yaygın olarak kullanılan fototerapi genel olarak etkili ve güvenilir bir tedavi olarak kabul görmeye beraber bazı yan etkilere de sahiptir. Bunlar:

1. Retinal dejenerasyon: Yüksek yoğunlukta ışığın yenidoğanların gözündeki etkileri halen tam olarak bilinmemekle beraber hayvan deneyleri devamlı ışıkla retinal dejenerasyonun oluşabileceğini göstermektedir. Bu yüzden fototerapi uygulanan tüm yenidoğanların gözleri opak materyalle hasara karşı kapatılmalıdır. Fiberoptik fototerapi de bu korumayı gerektirir (10). Retina sarı-yeşil ışığa, mavi-mor ışıktan daha hassastır(79).

2. Dehidratasyon ve ishal: Gerek buharlaşma yoluyla, gerekse dışkı miktar ve kıvamının artması nedeniyle bebeklerde sıvı kaybının artması sık görülen bir komplikasyondur. Dışkıda meydana gelen değişikliklerin nedeni olarak, fototerapi alan bebeklerde vazoaaktif intestinal peptid (VIP) sekresyonunun artmış olması öne sürülmüştür. Bebek sulu, hafif yeşil dışkı (fototerapi dışkısı) yapabilir. Bunda bebeğin besinlerindeki laktoz ve sükrozun önemi yoktur (8, 14). Hidrasyonun direkt olarak serum bilirubin seviyesini azalttığı yolunda delil yoktur, ancak dehidratasyon önlenmelidir. Konjuge bilirubin suda çözünür ve vücuttan idrar, safra ve gaita yolu ile atılır. Uygun hidrasyon yeterli idrar, safra ve gaita çıkışını sağladığı için indirekt olarak konjuge olmayan bilirubin atılımını sağlar. İdeal olarak sıvı gastrointestinal motiliteyi uyarmak için enteral olarak verilerek, bilirubin enterohepatik reabsorbsiyonu engellenir(10). Boo ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı term ve ciddi hiperbilirubinemisi 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(25).

3. Bronz bebek sendromu: Bu sendromda serum, idrar ve cilt birkaç saat içinde kahverengi-siyah bir görünüm alır. Kolestaz nedeniyle biliyer ekskresyonun yetersiz kaldığı durumlarda safra pigmenti fotoürünlerinin retansiyonu sebebiyle oluştuğu sanılmaktadır. Ayrıca serumda artan koproporfrin ve foto yıkım ürünlerinin bu tabloya neden oldukları ileri sürülmüştür. Hayvan modellerinde plazma ve karaciğer bakır 2 protoporfrin gibi porfrinlerin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Lumirubinin yıkılmasıyla ortaya çıkankahverengi pigmentler, tipik deri döküntüsünün rengini verir. Bu sendromun geliştiği tüm yenidoğanlar sekelsiz iyileşirler, yalnız literatürde bir term yenidoğan ölmüş, otopsisinde kernikterus saptanmıştır. Kolestazlı veya konjuge hiperbilirubinemili hastalarda fototerapi kullanılmaması tavsiye edilir(8, 10, 14).

4. Konjenital eritropoetik porfiri: Fototerapinin kontrendike olduğu uygulandığında ölümle sonuçlanabilecek bir sendromdur. Bu nadir hastalık, hemoliz, splenomegali ve pembe-kırmızı idrarla karakterizedir. İdrar ultraviyole ışık ile turuncu renk alır. Orta-şiddetli yoğunlukta 400-540nm dalga boyunda ışığa maruziyet ağır büllöz lezyonlar oluşturarak hemolize yol açabilir. Bu hastalıkta mikst tip hiperbilirubinemi görülür(10).

5. Deri döküntüsü: Fototerapi alan bebeklerde deride iğne başı büyüklüğünde geçici eritamatöz döküntüler (fototerapi döküntüsü) olabilir.

6. Trombositopeni: Fototerapi alan bebeklerde hemoliz artabilir. Ayrıca fototerapi sırasında trombositlerin yıkımı da biraz hızlandığından, kemik iliği kompensasyonu yetersiz kalırsa trombositopeni gelişebilir(8).

7.Hipokalsemi ve PDA: Fototerapi ile özellikle prematürelere hipokalsemi görülebilir. Bunun nedeninin pineal bezin doğrudan ışık ile uyarılması sonucu melatonin sekresyonunun azalması olabileceği öne sürülmüştür. Fototerapi alan 1000gr'ın altındaki bebeklerde PDA riski artmıştır. Bu bebeklerde PDA'nın cerrahi olarak kapatılması da, almayanlara kıyasla 2 kat daha fazla gözlenir. Tam olarak belli olmamakla beraber, duktus düz kaslarının içindeki

kontraktil proteinlerin oksidasyonu, direkt nitrik oksit benzeri etki ve oksijene bağılı kontraksiyonun önlenmesi gibi mekanizmalar neden olabilir.(14).

Fototerapi alan bebeklerin uzun süreli izlemlerinde, fototerapinin bebeklerin büyümesi üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir(8). Bu bebeklerde ilk haftada tartı alımı yavaştır ancak daha sonra aradaki farkı kapatır ve ileriki yaşlarda da herhangi bir fark görülmez. Endokrin ve cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi olabileceği ileri sürülmüşse de, insanda bu etkileri kanıtlanmamıştır. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, fototerapi alan bebeklerde 24-48 saat sonra luteinizan hormon (LH) düzeyleri düşer. Fototerapi kesildikten sonraki 1 hafta içinde ise kızlarda LH ve folikül stimulan hormon (FSH), erkeklerde yalnız LH düzeyleri tekrar yükselir(14). Kullanılan ışık ışınları derinin 1mm'den fazla derinliğine ulaşamadıklarından, fototerapi uygulanan bebeklerin gonadlarının üzerine örtü örtülmesinin bilimsel bir temeli yoktur(8). Fototerapi sırasında oluşan fotodinamik oksidasyonun hücre büyümesini etkilediği, hücre membran hasarı yaptığı ve DNA'yı zedelediği ileri sürülen görüşlerin hiçbirisi şimdiye kadar insanlarda kanıtlanamamıştır(14).Fototerapinin şimdiye kadar bahsedilen yan etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Fototerapinin in vivo etkileri, in vitro etkilerinden farklıdır. Buna rağmen olabilecek potansiyel tehlikeli etkileri akılda tutularak endike olduğunda kullanılmalıdır.

İn vitro olarak fototerapinin bilirubin üzerindeki etkisinin oksijene bağımlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hasta bebeklerdeki rölatif doku hipoksisinin fototerapi etkinliğini azaltacağı düşünülebilir. Ayrıca doku hipoksisini de hiperbilirubinemiye sekonder olarak oluşabilir. İn vitro olarak albuminin bilirubini bağlama yeteneği fotosensitizasyon veya fotooksidasyon sonucunda azalır. Fototerapinin bu etkisi in vivo olarak kanıtlanabilirse bilirubinün ekstrasvasküler dokulara geçişi artacağı için, beyin hasarı riski de artar.

Riboflavin insan vücudundaki enzim sistemlerinin kullandığı bir koenzim olup, mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanlarda çeşitli fotokimyasal reaksiyonlarda fotoreseptör olarak kullanılır. Bilirubin ile aynı dalga boyundaki ışıktan etkilenir. İn vitro olarak indirekt

bilirubinun fotooksidasyonunu artırır(80). Knobloch ve ark. çalışmasında fototerapi alan yenidoğanlarda kan riboflavin seviyesinin hipovitaminoza yol açacak kadar düştüğü gösterilmiş, oral riboflavin uygulaması ile fototerapi süresi kısalmıştır(81). Riboflavin seviyesindeki düşme eritrositlerin NADPH sentez yeteneğini, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve glutatyon redüktaz aktivitelerini azaltarak hücreyi oksidatif strese duyarlı hale getirir. Ancak oksidatif hasarı engelleyecek olan riboflavin düzeyi bilinmemektedir. Yenidoğanlarda riboflavin konsantasyonu fototerapiye başladıktan 18 ile 24 saat içinde üçte bir oranında azalır. Günlük 0,3mg riboflavin suplementasyonu ile bu azalmanın engellenebileceği düşünülmektedir(80).

ETKİ	MEKANİZMA
Bronzlaşma	Melanin sentezinin uyarılması ve/veya ultraviyole ışınların saçılması
Bronz Bebek Sendromu	Lumirubin atılmaması
Kızarıklık	Deri mast hücrelerinin fotosensitizasyon hasarı sonucu histamin salgılaması
Dehidratasyon	İnsensibil sıvı kaybının artması
İshal	VIP artışı
Laktoz intoleransı	Villöz epitelde mukoza hasarı
Hemoliz	Eritrositlerde fotosensitizasyon
Deri yanıkları	Uzun süreli fototerapiye bağlı kısa dalgalar

Tablo1

SİTOKİNLER

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırırlar(26, 27, 28, 29, 30).

Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise monokinler denilmektedir(26). Keşfedilen ilk sitokin interferondur(IFN). Daha sonra Oppenheim'in çalışmaları(31) ile, 1975'ten itibaren sitokinler ile ilgili bilgiler hızla artmıştır. Ancak terminoloji halen biraz karışık ve tartışmalıdır. Örneğin, interlökin terimi immun hücreler tarafından oluşturulan ve lökositler arası iletişimi sağlayan maddeler için kullanılmakla birlikte, çok sayıda interlökin nonhemapoetik hücreler tarafından salgılanmakta ve somatik hücrelerin aktivitesini düzenlemektedir. TNF alfa ve TNF beta gibi bazı sitotoksik proteinlerle de ortak özellik göstermektedirler. Çok önemli bir grup mediatörü temsil eden ve başlıca lökositler arasında etkileşim yapan interlökinler, TNF ve hematopoetik büyüme faktörleri topluca sitokin adı altında toplanmışlardır. Sitokinlerin biyolojik özelliklerine göre sınıflaması Tablo 2'de gösterilmiştir(27).

<i>TİP</i>	<i>SİTOKİN</i>
İnterferonlar	IFNalfa, IFNbeta, IFNgama
Hematopoetik büyüme faktörleri	GM-CSF, G-CSF, Eritropoetin, IL-3, IL-1, IL-6
İnterlökinler ve immunostimulanlar	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, TNF
Antiinflamatuvar sitokinler	TNF bağlayıcı protein, IL-4, IL-10, TNFbeta, IL-1Ra, IL-13

Tablo 2

Sitokinlerin çoğu multifonksiyoneldir. Bir kısmı birbiri ile benzer aktivite gösterir (TNF ile IL-1 gibi), ancak genetik olarak tamamen farklı moleküllerdir(26). Son yıllarda sitokinleri kodlayan genlerin çoğu klonlandığı için, bugün birbirinden farklı ve genetik yapı olarak birbiriyle ilişkisiz sitokinler tanımlanmaktadır. İmmünolojik, inflamatuvar, hematopoetik, embriyonik büyüme ve gelişme, kemik yapılanması ve vücut hemostazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik etkileri olan sitokinler üzerindeki çalışmalar sürdürülmektedir (32, 33, 34). Etki şekilleri son derece kompleks olup, herhangi bir stimülasyonu takiben izole sitokin aktivasyonu değil, bir sitokin kaskadının aktivasyonu söz konusudur(27). Organizmada endokrin(sistemik), parakrin(salındıkları hücre çevresindeki hücrelere), otokrin (salındıkları hücre üzerine) etki gösterirler(31). Karşılıklı etkileşerek ve pozitif-negatif feedback mekanizmaları ile birbirlerini regüle ederler. Baza sitokinler ise kendi sentezini indükleyebilir. Biyolojik olarak 10^{-10} - 10^{-15} M konsantrasyonda aktiftirler(26, 27, 31). İhtiyaç halinde salınıp daha sonra kaybolurlar. Antijene spesifik olmamakla birlikte salgılanmaları ve

hedef hücreleri etkilemeleri için antijenik stimülasyon gerekir. Etkileri çeşitli inhibitör ve antagonist madde ile modüle edilebilir.

Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Bu bağlanma reseptör moleküllerde konformasyonel değişiklik yapar. mRNA transkripsiyonu ve yeni protein sentezi oluşur(31). Hücre içinde sinyal iletimi için 3 değişik tipte sitokin reseptörü bulunduğu düşünülmektedir :

1. Tirozinkinaz aktivitesine sahip olanlar(CSF-1reseptörü).
2. Ligand ile ilişki kurunca tirozinkinazlara bağlananlar(IL-2, T hücresi büyüme faktörü reseptörleri).
3. Fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfotidil inositol trifosfat yolunu kullananlar(IL-8 reseptörü).

Reseptör molekülleri membrana bağlı veya serbest(soluble) halde de bulunabilirler. Reseptör antagonistleri spesifik sitokinlerin etkisini bloke edebilirler. Reseptör moleküllerinin sentezi sitokinlerin kontrolü altında bulunur.

Sitokinlerin Klinik Önemi

Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi gittikçe artmaktadır.

Bazı sitokinlerin vücut sıvılarında veya serumda ölçümü bazı hastalıkların tanısında önem taşımaktadır. Örneğin, amniotik sıvıda IL-6 tayini intrauterin enfeksiyonların, IL-1, TNF-alfa, IL-6 ve IL-8'in serumda ölçümü belirli enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemlidir(35). Bu sitokinlerden biri olan IL-6 ciddi enfeksiyon hastalıklarında yapımlarına neden olduğu akut faz reaktanlarından önce vücut sıvılarında belirlemekte ve kısa sürede anlamlı seviyelere ulaşmaktadır(36, 37, 38). In vitro çalışmalarda lipopolisakkarit, endotoksin ve IL-1 stimülasyonu ile endotel ve timus epitel hücreleriyle, yenidoğan lenfositlerinden IL-6

üretildiği gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyonları büyük çocuklarda ve sepsisli yenidoğanda kötü prognoz ile doğru orantılıdır(39). Mehr ve ark. Sepsis olduğu kanıtlanmış yenidoğanlarda IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarının hastalığın ilk 6-24 saatinde arttığını gösterdiler(40). Martin ve ark. çalışmasında ise septisemili reaktif hiperemisi olan yenidoğanlarda serumda IL-6, IL-8 ve TNF-alfa seviyesinin arttığı gösterilmiştir(41). Fetal distrese maruz kalan yenidoğanlarda ise IL-6 ve IL-8 seviyesinin yükselerek TNF-alfa düzeyinin düştüğü saptanmıştır(42, 43). Krueger ve ark. yaptığı bir çalışmada ise prematüre yenidoğanlarda kordon kanında bakılan IL-6, IL-8 düzeyinin erken başlangıçlı sepsisin çabuk tanısında kullanılabileceği ortaya konmuştur(44).

IL-2'nin, immunoadjuvan olarak aşılarda birlikte kullanıldığında Hbsag'e karşı sistemik immun cevabı arttırdığı Mener ve ark. tarafından gösterilmiştir(45).

IFN-alfa, kronik hepatit C enfeksiyonu ve kondiloma akuminata tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca kronik hepatit B, laringeal papillamatozis ve AIDS tedavisinde de rolü olduğu düşünülmektedir. IFN-alfa ile birçok ortak özelliği olan IFN-beta'nın multiple skleroz tedavisindeki rolü araştırılmaktadır. IFN-gama kronik granülatöz hastalığın,

G-CSF ve GM-CSF ise doğuştan veya malignitelerle ilişkili nötropenilerin tedavisinde kullanılmaktadır(27).

Sitokinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de septik şoktur. Sitokinlerin aşırı sentezinin enfeksiyon hastalıkları ile ilişkisi kesin olarak gösterilmiştir(46). TNF-alfa, IL-1, IL-6 sepsiste akut faz cevabının major mediatörleridir(47, 48). Ayrıca IL-1 romatoid artiritteki inflamasyon ve doku hasarında rol oynayan anahtar mediatördür(49). Spesifik sitokinlerin sentezinin inhibisyonu veya aktivitesinin blokajı inflamatuvar hastalıkların ilerlemesinde önleyici etki yapabilir. Buna göre IL-1 antagonisti ile birlikte antiTNF-alfa antikoru septik şok tedavisinde denenmektedir.

IL-2 veya reseptör yapımında defekt AIDS, tip1 diyabet, SLE ve hipogamagloblinemi gibi birçok hastalıkta belirlenmiştir. Tümör tedavisinde önemli bir yeri vardır. Antitümör

özelliğinin yanısıra enfeksiyon, immün yetmezlik ve otoimmünitede terapötik ajan olarak fonksiyon görebilir(31, 50).

IL-8 ve IL-9 nötrofil kemotaksisini stimüle ettikleri için kronik hastalık durumlarında akut inflamatuvar yanıtta önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bu yanıtın blokajı kistik fibroz, bronşektazi gibi hastalıklarda terapötik yarar sağlayabilir(31, 50).

IL-10 ; IL-1 ve TNF-alfa oluşumunu bloke eder ve primer allojenik T hücre yanıtını inhibe eder. Bu sebeplerden ötürü IL-10, akut ve kronik inflamasyon tedavisinde rol oynayabilir ve transplant rejeksiyonunu suprese edebilir(50).

INTERLÖKİN-6

IL-6 moleküler çalışmalarla IFN-beta₂ , beta hücre uyarıcı faktör 2(BSF-2), hibridoma/plazmositom büyüme faktörü(HPGF veya IL-HP 1), hepatosit uyarıcı faktör(HSF), monosit-granülasit indükleyici tip 2(MGI-2), sitotoksik T-hücre farklılaştırıcı faktör olarak bilinen maddelerin IL-6 ile aynı olduğu gösterilmiştir(51, 52).

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6'nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000-30000kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur(26, 30). IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı

zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir. (Tablo 3) (52).

Normal Hücreler	Hücre Klonları	Tümör Hücreleri
T hücreleri	T hücre klonları(HTLV-1 ile değişikliğe uğramış)	Kardiak miksoma
B hücreleri	U937	Myelom hücreleri
Monositler	P388D1	Hipernefroma
Fibroblastlar	MG63 osteosarkom hücre klonu	
Keratinositler	T24 mesane karsinomu	
Endotelyal hücreler	A549 akciğer karsinomu	
Astrositler	SK-MG-4 glioblastom	
Kemik iliği stromal hücreleri	U373 astrositom	
Mezengial hücreler		

Tablo 3: IL-6 üreten hücreler

IL-6, immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar(26, 28, 29). TNF, IL-1, platelet kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), IFN-beta gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS'taki IL-6 yapımını indükler. Human immunodeficiency virus(HIV), monositlerde IL-6 yapımını uyarır. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler(52). IL-4 ve IL-13 IL-6 sentezini inhibe eder(53).

IL-6 RESEPTÖRLERİ VE SİNYAL OLUŞUMU

IL-6'nın çeşitli doku ve hücrelerdeki sinyalleri üç değişik kategoride değerlendirilebilir :

1. Farklılaşmanın indüklenmesi veya B hücrelerinden Ig yapılmasının hızlandırılması veya hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanması.
2. Myelom/plazmositom veya T hücrelerinin büyümesinin hızlandırılması.
3. Myeloid lösemi hücrelerinin veya meme kanseri hücrelerinin büyümesinin engellenmesi.

Hücrelerde sitokin reseptörü sayısı genellikle 10^2 - 10^3 civarındadır. Bu sayı hormon ya da büyüme faktörü reseptörleri ile kıyaslandığında 100 kat daha fazladır. IL-6 reseptörleri aktive B, aktive olmamış T hücreleri, B lenfoblastoid, myelom ve hepatom hücreleri, monosit, makrofaj gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler(51, 52).

IL-6'nın fonksiyonel hali homodimerdir ve tip 1 sitokin reseptörüne bağlanan sitokinlerdeki gibi her bir subünite dört alfa heliks yapısında globüler dizilim yapar(54). IL-6 reseptörünün komplementer DNA'sı klonlanmıştır. Reseptör tek bir transmembran segmentle birlikte 468 aminoasitten oluşmaktadır. Sitoplazmik kısım 82 aminoasitten meydana gelir. Diğer sitokinlerin aksine sinyal iletimi için intrasitoplazmik kısım gerekli değildir. IL-6 reseptörü 60kD'luk sitokin bağlayıcı protein ve 130kD'luk sinyal ileten subüniteden oluşur. Bağlayıcı bölge Ig zinciri ve iki sistein/WSXWS paterni içeren tip 1 sitokin reseptörü özelliği gösterir. Sinyal ileten subünitede bu paterni içerir ama IL-6'ya bağlanmaz, diğer sitokinlerden sinyal getirir(54). Aminoasit sırasının karşılaştırılması ile IL-6 reseptörünün Ig'lerin C2 dizisine ait olduğu ve ilk 100 aminoasidin Ig benzeri segment oluşturduğu gösterilmiştir. G-CSF, IL-1 ve IL-6'nın hepsi C2 dizisinden oluşur. IL-6 reseptörü 5 adet N glikolizasyon kısmına sahiptir. Molekül ağırlığı 60kDa olan reseptörü ile etkileştikten sonra, reseptör ile birleşen 130kDa molekül ağırlıklı bir sinyal ileticisinin varlığı gösterilmiştir. Çoğu sitokinin belli bir hücrede benzer fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Bunun sebebi, sitokin reseptörlerinin aynı sinyal ileticisini paylaşmaları olabilir(51, 52). IL-6'nın postreseptör mekanizmaları henüz bilinmemektedir(26, 28, 30, 51, 52).

IL-6'nın Biyolojik ve Klinik Özellikleri

•İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri

Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve

timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür (51, 52). TNF ile IL-1 ve IL-6 antitümöral etki yapar(53).

•Hematopoez Üzerindeki Etkileri

IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir(51). Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler (53). Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır. Farelerde ise M1 akut lösemi hücrelerinin makrofajlara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir(52).

•Akut Faz Reaksiyonları Üzerindeki Etkileri

Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF IL-6'nın, TNF IL-1'in, IL-1 kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF'nin yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur(36, 38). IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir(82). IL-6 fibrinojen, alfa1 asit glikoprotein, alfa1 antitripsin, haptogloblin, alfa1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller(36, 38). Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar (38).

•İnflamatuvar Olaylar Üzerindeki Etkileri

IL-6 inflamatuvar cevabın önemli bir mediatörüdür. Enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar ve onların ürünleri ne karşı konak savunmasında yer alan hücrelerce ve hasar gören dokular tarafından salgılanır. Sepsis ve özellikle gram(-) bakterilerin yaptığı septik şokta IL-6 ve TNFalfa seviyeleri yüksek bulunmuştur(55, 56). Bakteriye menenjitlerde de BOS'ta ve kanda IL-6 konsantrasyonu yükselmiştir(57, 58). HIV enfeksiyonunda da monositlerden IL-6 salındığı gösterilmiştir. Enfeksiyon sırasında bazı sitokinler birbirini etkiler. IL-1 ve TNF direkt olarak IL-6 genine etki ederek IL-6 yapılmasını artırır(59). IL-6'nın antiviral aktivitesi olmakla birlikte interferonlarla MHC1 sınıfı antijenlerin yapımını uyarır(53).

•Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Glioblastom ve astrositom hücrelerinin IL-1 stimülasyonu ile IL-6 mRNA'sının oluşumu hızlanır. IL-6 neoplastik PC12 kromafin hücrelerinin sinir hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-6 astrositlerde yapılan sinir hücresi büyüme faktörünün salgılanmasını artırarak merkezi sinir sistemi onarım mekanizmasında rol alır(52).

•Diğer Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

IL-6'nın fazla üretiminin bronşiyal inflamasyona, bronşiyal hiperreaktiviteye yol açarak sebep olduğu düşünülmektedir(53). IL-6 myelom/plazmositom hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. Bu sebeple multipl myelom patogeneğinde önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Kardiak miksoma hücrelerinin yüksek miktarlarda IL-6 ürettiği belirlenmiştir. Romatoid artritli hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri sinovial sıvıda ve serumda saptanabilir. Mezengial proliferatif glomerulonefritli hastaların mezengial hücreleri tarafından IL-6 üretilmektedir. İdrar IL-6 seviyeleri ile hastalığın ilerleme süreci arasında bir ilişki vardır(51, 52).

INTERLÖKİN-8

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmış olup moleküler ağırlıkları 8000 ile 16000 arasında değişir. % 20-50 aminoasit dizisi ile birbirlerine benzerler. 7-transmembran reseptörlerine bağlanarak, 10^{-8} - 10^{-11} M konsantrasyonda aktive olurlar. IL-8' de bu kemokin ailesinin bir üyesidir (60) (Tablo 4).

Kemokin	Kemotaksis Uçrayan Hücreler	RESEPTÖRLER										Diğer Major Aktivite		
		CXCR				CCR					DAg			
		1	2	3	4	1	2B	3	4	5				
C-X-C (α) Ailesi														
IL-8	N, T, Mc, NK, Ec, Bs, Es, K, Ms	■	■	■										Nötrofil degranulasyonunu, adezyonunu ve mikrobisidal etkisini uyarır. Angiogeniktir.
GRO-α	N, T, Mc, F		■	■										Nötrofil degranulasyonu. Fibroblastlar ve melanom hücreleri için mitojeniktir. Nötrofilleri aktive eder.
GRO-β, FNA/β, and GCP-2	N	■	■	■										Nötrofilleri aktive eder.
NAP-2	N	■	■	■										Nötrofilleri aktive eder.
PF-4	N, Ec, F													Angiogeniktir. Angiogenik ve antitümöral etkilidir.
Mig	T, Ec, F				■									Angiogenik ve antitümöral etkilidir.
IP-10	T, NK, Ec, M				■									B-hücre ve kardiyak gelişim. HIV-1 ile T-hücre girişini yarıgmalı olarak inhibe eder.
SDF	N, T, B, M				■									B-hücre ve kardiyak gelişim. HIV-1 ile T-hücre girişini yarıgmalı olarak inhibe eder.
C-C (β) Ailesi														
MIP-1α	M, T, NK, Bs, Es, Ms, Dc, E					■		■	■	■	■	■	■	T-hücre ve beta-integrin adezyonunu aktive eder. Myeloid koloni oluşumunu suprese eder.
MIP-1β	M, T, NK, Dc												■	T hücreleri ve beta-integrin adezyonunu aktive eder.
MCP-1	M, T, NK, Bc, Ms, Dc					■		■	■	■	■	■	■	Makrofajları aktive eder, bazofilleri degranüle eder.
MCP-2	M, T, Es, Ms					■								Makrofajları aktive eder, bazofilleri degranüle eder.
MCP-3	M, T, Bs, Fc, Dc, N					■								Makrofajları aktive eder, bazofilleri degranüle eder.
RANTES	M, T, NK, Bs, Es, Ms, Dc					■		■	■	■	■	■	■	T hücre ve beta-integrin adezyonunu aktive eder. Bazofilleri degranüle eder, antitümöral etkilidir.
I-309	M													Makrofajları aktive eder.
Lotaxin	M, T, Es, N												■	Eosinofiller için kemotaktiktir.

Kısaltmalar: IL=interlökin, GRO=büyüme bağımlı peptid, ENA=epitel kaynaklı nötrofil çelici, GCP=granülosit kemotaktik protein, NAP=nötrofil aktive eden peptid, PF=platelet faktör, Mig=interferon gamaının indüklediği monokin, IP=interferon gamaının indüklediği protein, SDF=stroma kaynaklı faktör, HIV=human immunodeficiency virus, MIP=makrofaj inflamatuvar protein, MCP=monosit kemotaktik protein, RANTES=aktivasyonu düzenlenmiş normal T ekspresyonu ve sekresyonu, N=nötrofil, T=T hücre, B=B hücre, NK=doğal killer hücre, Ec=endotel hücre, F=fibroblast, M=monosit, Mc=melanom hücresi, Bs=bazofil, Ms=mast hücresi, Es=eozinofil, Dc=dendritik hücre, K=keratinosit, CXCR=C-X-C (alfa) ailesi reseptörü, CCR=C-C (beta) ailesi reseptörü, DAg=Duffy kan grubu antijeni.

TABLO : 4 Kemokinlerin özellikleri.

Kemokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Bu hücreler aktive monosit-makrofaj ve endotel hücreleridir ve çeşitli hücre tipi kombinasyonları için kemotaktiktirler. Miktar olarak oldukça fazla üretilirler. Bu proteinler için henüz tek tip bir isimlendirme sistemi oluşturulamamıştır, yaptıkları işe yönelik isim alırlar. (61) IL-8' in kaynağı monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleridir. Kemokinler hedef hücrelerin dominant olarak büyümelerinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göçünde önemli rol oynar. (60)

IL-8 'in hedef hücreleri ise nötrofillerle T hücreleridir. Nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranulasyonunu sağlar, angiogenezde rolü vardır.(61)

Kemokin reseptörleri ve IL-8 etki mekanizması:

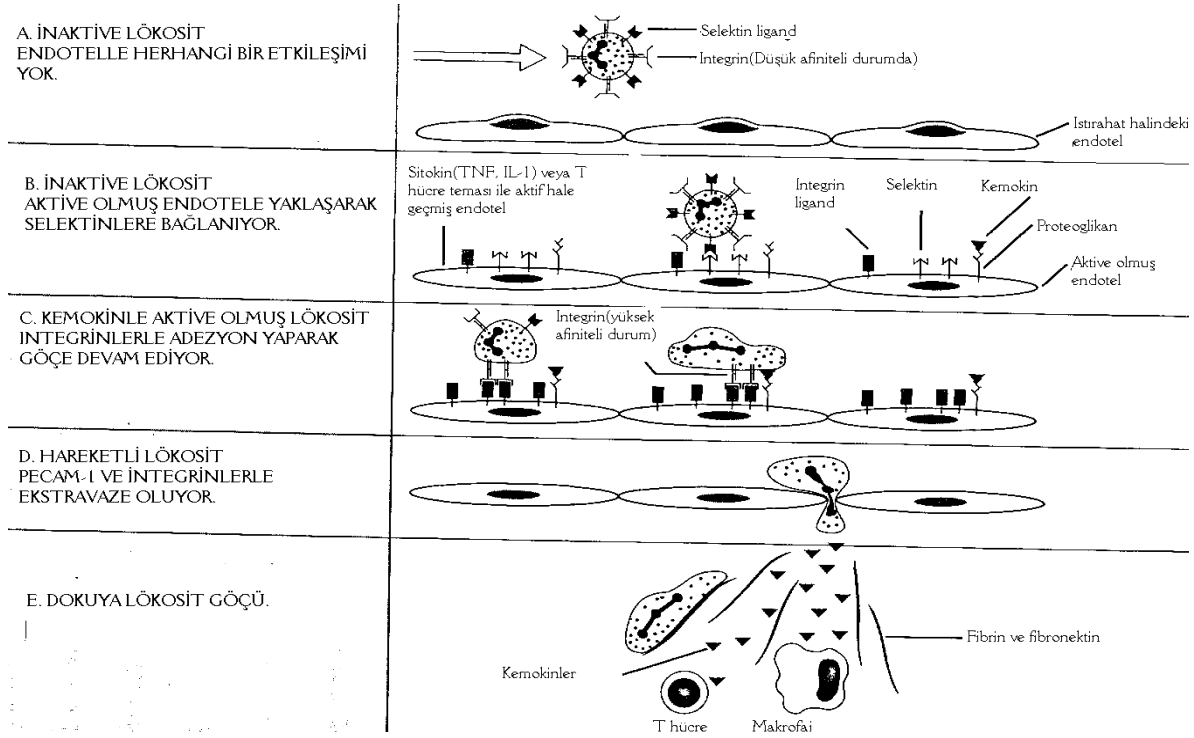
Tüm kemokinler iki çift sistein rezidüsünden oluşan, iki intramoleküler disülfid bağı taşır ve amino terminaline en yakın sistein çiftinin dizilişine göre iki alt gruba ayrılırlar.

C-X-C(veya alfa) kemokinlerde bu sisteinler bir aminoasit tarafından ayrılmıştır ve 4. kromozomdaki genlerle kodlanmıştır. C-C(veya beta)kemokinlerin genleri ise 17.kromozomda kodlanmış olup, iki sistein birleşiktir. Çoğu alfa kemokinler nötrofilleri çekerken, tüm beta kemokinler monosit ve T lenfositleri çekerler, aynı zamanda bazıları eozinofiller, bazofiller ve doğal katil hücreler için de kemotaktiktirler.(60).IL-8 C-X-C kemokin ailesinin bir üyesi olup 7-transmembran helikal G protein-çifti reseptörü olan CXCR1 ve CXCR2 ye bağlanarak etkisini gösterir.(62). Dokuz kemokin reseptörü şu ana kadar tanımlanmıştır (Tablo 4). Tümü rodopsine benzer reseptör ailesine ait olup tek zincirli polipeptiddirler ve 7-transmembran bölgesi içerirler. Alfa kemokinlere 4 reseptör bağlanabilir; CXCR1'e IL-8, GCP-2, CXCR2'ye IL-8 ve en az diğer dört alfa aile üyeleri, CXCR3'e IP10 ve Mig, CXCR4'e SDF bağlanır. Benzer olarak beta kemokinler için bilinen beş reseptöre (CCR1-5) de multiple ligandlar bağlanabilir. Bu reseptör seviyesindeki çokluk içinde IL-8'in de bulunduğu kemokin aktivitelerinde birbiri ile etkileşmeyi ve örtüşmeyi doğurur. En azından iki kemokin reseptörü CXCR4 ve CCR5 aynı zamanda yüksek etkili koreseptörler olarak fonksiyon görürler ve HIV-1'in CD4+T hücrelerine ve makrofajlara girerek enfekte etmesine izin verirler, ancak CCR5'e bağlanan kemokinler in vitro HIV-1 replikasyonu ile yarışır ve defalarca HIV-1 ile karşılaşmış ancak enfekte olmamış kişilerin kanında bu kemokinlerde artış veya CCR5'te genetik bir defekt saptanmıştır(60).

Lökositlerin kemokin gradyanına hassasiyeti yüzeylerindeki kemokin reseptörleri sayesinde. IL-8 lökositlerin vasküler endotele stabil olarak bağlanması için adezyonunda

rol oynar. İkincil olarak infeksiyon alanında konsantrasyon artışı sayesinde nötrofillerin migrasyonunda gradyan sağlar. Bu gradyan enfekte bölgedeki ekstraselüller matriksin proteoglikan molekülleriyle ve endotel hücre yüzeyine kemokinlerin bağlanması ile oluşur. Kemokinler katı bir yüzey üzerinde immobilize olurlar ve lökositler buraya göç edebilir(61).

Kemokinlerin ekspresyonunu indükleyen ajanlar; lipopolisakkarid gibi makrofaj aktivatörleri, poliklonal mitojenler ve T hücre aktive eden antijenler ile platelet aktivasyonu indükleyicileridir. Ek olarak IL-1, IL-2, IFN gama, TNF ve PDGF gibi proinflamatuvar sitokinler de potent olarak çeşitli kemokinleri etkilerler. Kemokinlerin birbirlerini indükleyici etkisi sınırlıdır ancak bazı durumlarda diğer mediatörleri indükleyebilirler. Grup olarak kemokinler inflamasyon bölgesine her tip lökositini selektif olarak çekebilir. Bunu bağlanma aktivitesini indükleyerek ve lökosit integrinlerinin yüzeyde ekspresyonuyla yaparak endotele bağlanmayı ve dokuya invazyonu sağlarlar. Bu yolla örneğin IL-8 nötrofillerin endotele bağlanmasını sağlar. Endotel hücreleri tarafından kemokin sekresyonu lökosit migrasyonunu damar duvarı boyunca artırır ve kemokin gradyanı dokuya migrasyonu yönetir. IL-8 ve tüm bilinen kemokinler glikozaminoglikanlara sıkıca bağlanırlar ki bu glikozaminoglikanlar ekstraselüler matrikste ve endotel yüzeyinde bulunarak sekrete edilen kemokinlerin bölgesel olarak depolandığını gösteren bir mekanizma gibidir. Yüksek konsantrasyonlarda kemokinler aynı zamanda hücrel efektör fonksiyonları da aktive ederler, örneğin degranülasyon ve metabolik parçalanma nötrofillerde IL-8 tarafından, monositlerde MCP-1, eozinofillerde ise RANTES veya MIP-1alfa tarafından tetiklenir(60). Antijen ile aktive edilmiş T hücreleri, endotel hücrelerinden IL-8 ve MCP-1 salgılanmasına yol açar. Bu sekrete edilen kemokinler endotel hücre yüzeyinde heparan sülfat glikozaminoglikanlara bağlanırlar, endotel hücre adezyon molekülüne bağlanmış lökositlerle temas ederler ve kemokinler lökositlerin ekstrasözasyonuna yol açarlar(54)(Şekil 4).



ŞEKİL: 4 Lökositlerin göç basamakları.

IL-8'in Biyolojik ve Klinik Özellikleri

•Anjiogenezdeki rolü:

IL-8 kobayda korneal neovaskülarizasyon modelinde endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek yeni kan damarları oluşumunu uyarmaktadır. Bu da organogenez yara iyileşmesi, tümör büyümesi, metastazlarda etkilerinin olabileceği yönünde fikirler oluşturmaktadır.(53).

•İmmun sistem üzerindeki etkileri:

Primer olarak mononükleer fagositlerden , endotelial ve epitelyal hücrelerden kaynaklanan IL-8, aynı zamanda T hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler ve kondrositlerden de salgılanabilir. IL-8 sentezi lipopolisakkaritler, IL-1, TNF ve virüsler tarafından da aktiflenebilir. IL-8 nötrofiller için en potent kemotaktiklerden biridir.

Aynı zamanda polimorfonükleer nötrofillerin degranulasyonunu(özellikle solunum yollarında) ve CD11b/CD18 ile endotel hücrelerine adezyonunu sağlar.

•**Akut faz reaksiyonu ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri:**

İnflamatuvar yanıtta diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında IL-8 daha geç ortaya çıkar. Örneğin LTB4 hücre aktivasyonunda dakikalar içinde ortaya çıkıp, 3 saatte pik yaparken konsantrasyonu azalmaya başladığında IL-8 yeni sentezlenerek sekrete edilir ve salgılanması 24 saat sürer(53).

IL-8 ve diğer alfa kemokinler inflamatuvar reaksiyonu ve ağır travması olan hastaların kanında bulunmuş ve inflamasyon bölgesinde; romatoid artritte sinovyal sıvıda, psöriatik deride ve septik şoklu hastaların dolaşımında tesbit edilmiştir. Bu yüzden alfa kemokinler akut inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynayıcı olarak pyojenik olmamaları ve akut faz reaktanlarını indüklememelerine rağmen görülmektedirler.Farelerde IL-8 reseptör homoloğu genler taşıyanların bakteriyel enfeksiyonlara karşı daha duyarlı oldukları gösterilmiştir(60).

•**Allerjik Hastalıklar ve Solunum Sistemi Üzerindeki Etkileri:**

IL-8'in mRNA'sı aynı zamanda tip1 insan mast hücreleri aktive olduğunda üreilmeye başlar. İmmunelektron mikroskobu ile IgE ile uyarılmış deri mast hücrelerinin sitoplazmik membranlarında ve intrasellüler granüllerinde IL-8 bulunduğu gösterilmiştir.

IL-8'in artmış epitelyal üretimi akut ve rölatif olarak değişik etkenlere maruziyete karşı nonselektif yanıt olarak ta ortaya çıkabilir. Bu etkenler içinde respiratuvar virüsler, bakteriler, ev tozu akarları proteolitik allerjenleri, toksik maddeler (ozon, nitrojen dioksit, asbest), proinflamatuvar sitokinler ve mekanik etkenler yer alır. İn vivo olarak allerjik rinit ve astımda da epitelyal IL-8 ekspresyonu artmıştır. İntraselüler IL-8'in atopik dermatitli ve astımlı hastalarda arttığı gösterilmiştir.

MATERYAL-METOD

Çalışmamıza Aralık 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Prematüre Servisine

hiperbilirubinemi nedeniyle yatırılan 30 term yenidoğan ve kontrol grubu olarak hastanemizde doğmuş sağlıklı 30 term yenidoğan alındı.

Çalışma grubuna alınma kriterleri olarak:

1. Gestasyon yaşı 38-42 hafta arası olan AGA'lar,
2. Asfiksi ve fetal distress hikayesi olmayanlar,
3. Herhangi bir perinatal risk faktörü taşımayanlar (Erken memebran rüptürü, korioamnionit, annede ateşli hastalık, annede akıntı, annede antibiyotik gereksinimi) ve fizik muayenede herhangi bir enfeksiyon bulgusu göstermeyenler,
4. Herhangi bir nedenle genel anestezi veya epidural analjezi uygulanmamış anneden normal spontan doğumla doğanlar,
5. Postnatal yaşı ve kilosu göz önüne alındığında patolojik seviyede indirekt hiperbilirubinemisi ve fototerapi ihtiyacı olanlar şeklinde belirlendi.

Kontrol grubuna alınma kriterleri olarak:

1. Yenidoğanın sağlıklı ve term AGA olması,
2. Annenin sağlıklı ve gebeliğin son iki haftasında ateşli hastalık geçirmemiş olması, erken membran rüptürü bulunmaması,
3. Annenin gebeliğinde kronik bir ilaç kullanımı zarureti olmaması, sistemik bir hastalığının bulunmaması,
4. Asfiksi ve fetal distrs hikayesi olmaması,
5. Herhangi bir nedenle anneye genel anestezi veya epidural analjezi uygulanmamış olması ve doğumun normal vajinal yolla gerçekleşmiş olması,
6. Bebeklerin fizik muayenesinde sarılığın olmaması veya sarılığın tesbit edilen bebeklerde de bu sarılığın fizyolojik sınırlarda bulunması belirlendi.

Her hasta için bir bilgi formu hazırlandı. Form anamnez bilgileri, klinik ve laboratuvar bulgulardan oluşturuldu. Anamnez bebeğin ailesinden ve annenin doktorundan alındı. Klinik değerlendirme ise yenidoğanın ilk yatışı esnasında servis doktoru tarafından yapıldı.

Kan örnekleri 24 saat sürekli fototerapi alacak olan 30 hastadan fototerapi öncesinde tüp 1 ve 24 saat sonrasında tüp 2 olarak alındı. Kontrol grubundaki sarılığı olmayan veya fizyolojik düzeyde sarılığı olan 30 hastadan kan örnekleri hayatın ilk 4 gününde (tüp 1) ve 1 gün ara ile (tüp 2) alındı.

Fototerapi bebeklere genital bölge ve gözlerin örtülmesi dışında çıplak olarak uygulandı. Işık kaynağı olarak 420-470nm dalga boyundaki irradyasyon miktarı 9mW/cm²/nm olan 2beyaz, 2mavi ışık veren floresan lamba kullanıldı. Fototerapi lambalarının yenidoğana uzaklığı 30-40cm. idi. Tüm fototerapi lambaları pleksiglas ile kaplıydı.

Olgular şu şekilde sınıflandırıldı:

Grup 1: İndirekt hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi alacak olan ve fototerapi öncesiyle 24 saat sonrasında kan IL-6 ve IL-8 seviyesinin ölçüldüğü olgular (n=30).

Grup 2: Kontrol grubu. Hiçbir risk faktörü taşımayan, sarılığı olmayan veya fizyolojik seviyede kalan ve fototerapi uygulanmayan sağlıklı term yenidoğanlar (n=30).

LABORATUVAR İNCELEMELERİ

Hematolojik İncelemeler :

IL-6 ve IL-8 tayini: IL-6 ve IL-8 için 10ml'lik kuru tüpe steril şartlarda enjektörle 4-6ml kan alındı. Kuru tüpteki kan 4 dakika süre ile 3500 devirde santrifüje edildi. Üstte kalan serumdan tam otomatik pipetle 300 mikrolitre alınıp daha önce numaralanmış godeye serum konuldu. Her gode Immulite firmasına ait full otomatik aletin dönerli haznesine yanında test ünit materyali ile yerleştirildi. Alet içinde yaklaşık 1,5 saat inkübasyonda kaldı. Sonuçlar IL-6 ve

IL-8 için pg/ml biriminden aletin yazıcısından otomatik olarak elde edildi. Çalışmada IL-6 ve IL-8'in sağlıklı yenidoğanlardaki normal değerleri, kullandığımız Immulite firmasına ait kitle IL-6 için 0-9,7 pg/ml, IL-8 için ise 0-63 pg/ml idi. Firma tarafından güvenilirlik aralığı %95 olarak saptanmıştı. Kontrol grubumuzun tamamında IL-6 ve IL-8 düzeylerini verilen aralıklar arasında saptadık.

Serum Bilirubin Tayini: Jan Derensik Cleghorn Grof Metodu kullanıldı. Serum veya plazmada bulunan diazo reaktifi ile kafein, benzoat ve asetatlı ortamda mavi renkte olan azobilirubin bileşiği teşkil etme esasına dayanır. Bilirubinün protein bağı, kafein, benzoat ve asetatla çözülür, böylece indirekt bilirubin serbest hale gelir.

Teknik:

	KONTROL	TOTAL	DİREKT
SERUM	0,5cc	0,5cc	0,5cc
KAFEİN,BENZOAT,ASETAT	4cc	4cc	-
%0,9 NaCl	-	-	4cc
DİAZO REAKTİFİ	-	0,5cc	0,5cc
DİSTİLE SU	0,5cc	-	-

KİMYASAL REAKSİYON:

Total Bilirubin+Diazo+H⁺ $\xrightarrow{\text{Kafein, Benzoat, Asetat}}$ Azobilirubin(Mavi renk)

Tüpler karıştırılır, diazo reaktifi ilavesinden 6 dakika sonra kontrole konur. Total ve direkt tüpler 520nm dalga boyunda spektrofotometrede okunur. Total bilirubinden direkt bilirubinün çıkarılması indirekt bilirubin değerini verir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma)

yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda ise Paired Samples t testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Aralık 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında hastanemizde yatan 33'ü kız(%55), 27'si erkek(%45) olmak üzere 60 term bebek üzerinde yapılmıştır. Çalışma grubundaki 30 vakanın 17'si kız(%56,7), 13'ü erkek(%43,3) idi. Olguların hepsi normal spontan doğumla komplikasyonsuz olarak doğmuştu. Kontrol grubu da komplikasyonsuz olarak spontan doğumla doğan 16 kız(%53,3) ve 14erkek(%46,7) toplam 30 sağlıklı term bebekten oluştu. Bebeklerin yaşı 1gün ile 22 gün arasında değişmekte olup; ortalama yaş $5,00\pm 3,87$ gündür. Çalışmaya alındıkları ortalama postnatal yaş çalışma grubunda $5,07\pm 5,22$ gün, kontrol grubunda ise $4,93\pm 0,94$ gündü. Ortalama doğum ağırlığı $3272,17\pm 529,02$ gramdı.

Tablo 1: Gruplara göre demografik özellikler

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
	Ort± S.D.	Ort.±S.D.
Yaş	5,07 ± 5,22	4,93 ± 0,94
Doğum kilosu	3192,33 ± 511,85	3352,00 ± 542,41

	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
Cinsiyet	n	%	n	%
Kız	17	56,7	16	53,3
Erkek	13	43,3	14	46,7

Gruplar sırası ile şu şekilde oluşturuldu:

Grup 1: İndirekt hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi alan ve fototerapi öncesi ile 24 saat sonrası kan IL-6 ve IL-8 seviyesinin ölçüldüğü olgular (n=30).

Grup 2: Kontrol grubu. Hiçbir risk faktörü taşımayan, sarılığı olmayan veya fizyolojik seviyede kalan ve fototerapi uygulanmayan sağlıklı term yenidoğanlar(n=30). Bu gruptaki bebeklerden 24 saat ara ile iki kez IL-6, IL-8 seviyeleri bakılarak, IL-6 ve IL-8 seviyelerini etkileyen faktörler ekarte edildi.

Gruplar arasında doğum ağırlığı, gebelik süresi, postnatal yaş, cinsiyet açısından istatistiki anlamlı farklılık gözlenmedi.

İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi tedavisi başlanan çalışma grubundaki 30 hastada yapılan etyolojik araştırma tablo-2’de gösterilmektedir. %27 vakada etyolojik bir neden tesbit edilememiştir.

ABO kan grubu uygunsuzluğu	%33
İdyopatik	%27
Rh subgrup uygunsuzluğu	%20
Rh uygunsuzluğu	%14

ABO kan grubu ve Rh uygunsuzluğu	%3
Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği	%3

Tablo-2

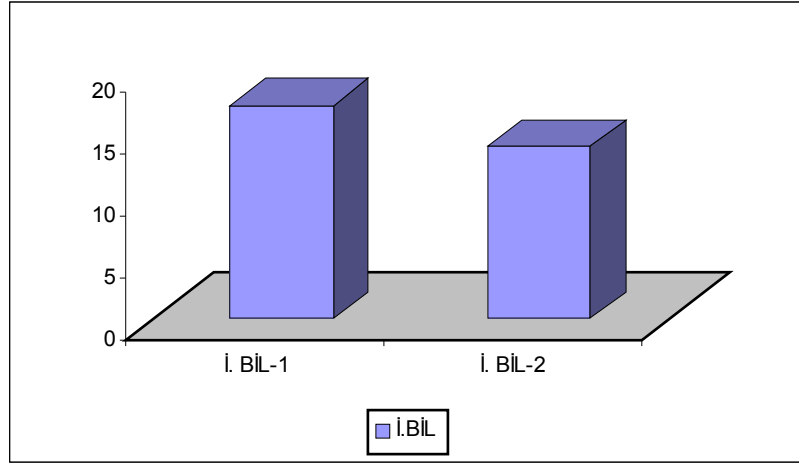
Çalışma grubuna alınan 30 hastanın 24 saat aralıklı olarak bakılan ortalama indirekt bilirubin değerleri fototerapi öncesinde $17,30 \pm 5,32$ mg/dl , sonrasında $13,99 \pm 3,52$ mg/dl olarak bulundu.

Tablo II: Çalışma Grubunda İ.BİL- 1 ve İ. BİL-2 karşılaştırması

	Çalışma Grubu (Ort± S.D.)	<i>p</i>
İ. BİL-1	$17,30 \pm 5,32$	<i>0,001**</i>
İ. BİL-2	$13,99 \pm 3,52$	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Çalışma grubundaki olguların; İ. BİL-1 değerine göre İ. BİL-2 değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p < 0,01$).



Şekil 1: İ. BİL-1 ile İ. BİL-2 karşılaştırması

Tablo III: Grup içi ve Gruplararası İL-6 karşılaştırması

<i>İL-6</i>	<i>Çalışma Grubu</i> (Ort± S.D.)	<i>Kontrol Grubu</i> (Ort ± S.D.)	<i>Gruplar</i> <i>arası p</i>
Tüp 1	5,29 ± 2,34	4,22 ± 2,37	0,084
Tüp 2	4,77 ± 2,40	4,48 ± 2,62	0,664
Grup içi p	0,191	0,458	

Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan olguların Tüp 1 İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubu ile kontrol gruplarında bulunan olguların Tüp 2 İL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubunda; Tüp 1 İL-6 değerine göre; Tüp 2 İL-6 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Kontrol grubunda; Tüp 1 İL-6 değerine göre; Tüp 2 İL-6 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo IV: Grup içi ve Gruplararası IL-8 karşılaştırması

İL-8		Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		Gruplar	
İSİM	HİPERBİLİRUBİNEMİ SEBEBİ	İ.BİL-1	İ.BİL-2	TÜP 1 IL-6	TÜP-2 IL-6	TÜP 1 IL-8	TÜP-2 IL-8
B.D	ABO UYGUNSUZLUĞU	26,90	20	2	2	6,8	9,2
B.T	RH SUBGRUP UYGUNSUZLUĞU	18,10	15,2	2	2,8	7,2	6,7
U.B	İDYOPATİK	25,46	13,4	4,9	4,6	11,9	10,8
B.K	RH SUBGRUP UYGUNSUZLUĞU	24,70	17,8	2	2	12	15,3
B.A	RH SUBGRUP UYGUNSUZLUĞU	18,10	15	3,3	3	16,2	6,9
B.S	G6PD EKSİKLİĞİ	19,0	17,3	6,7	5,2	26,5	32,8
G.G	ABO RH UYGUNSUZLUĞU	11,60	10,7	9,4	9,6	54	58,2
M.K	İDYOPATİK	13,1	8,6	9,4	7	8,4	4,9
N.B	İDYOPATİK	15,80	12,9	4,7	2,2	27,9	26,1
F.K	RH SUBGRUP UYGUNSUZLUĞU	26,70	17,2	5,8	5,2	24,1	25
E.U	ABO UYGUNSUZLUĞU	9,00	11	5,6	5,1	56,8	55,7
G.Ç	RH UYGUNSUZLUĞU	11,30	11	8,6	8,7	34	35
A.Ö	ABO UYGUNSUZLUĞU	17,30	15,3	2	5,3	12,8	24,6
E.B	İDYOPATİK	13,30	11	7,4	10	57	57,5
A.D.	ABO UYGUNSUZLUĞU	20,20	18,2	7	7,9	6,4	7,8
N.N	ABO UYGUNSUZLUĞU	16,60	11,4	5,2	5,7	23,7	26
M.C	RH UYGUNSUZLUĞU	16,40	14,2	4,7	3,6	37	34,2
Ç.S	ABO UYGUNSUZLUĞU	11,10	10,4	6,1	4,2	11	19
A.E	İDYOPATİK	13,40	10	2,8	4,7	46	39,5
E.B	İDYOPATİK	15,10	14,6	9,5	5,8	34	33,8
B.O	RH SUBGRUP UYGUNSUZLUĞU	19,80	18,7	3,1	7,6	51,3	35
H.D	ABO UYGUNSUZLUĞU	16,00	13,8	7	2	22,3	18
B.Ş	İDYOPATİK	23,80	15,5	5,4	3	11,8	8,5
B.K	RH SUBGRUP UYGUNSUZLUĞU	18,30	14,4	7,3	2	10,9	11,1
B.A	ABO UYGUNSUZLUĞU	21,30	15,8	3,4	2,4	25,3	26,2
Ö.B	ABO UYGUNSUZLUĞU	8,20	8,8	7,8	7,7	33	32,5
B.T	RH UYGUNSUZLUĞU	23,00	21	4,5	2	8,8	8,2
M.N	RH UYGUNSUZLUĞU	8,00	7,4	2,8	3	57,3	55,2
A.N	İDYOPATİK	19,50	17	3,4	3,6	23,3	19
K.T	ABO UYGUNSUZLUĞU	18,00	12	5	5,1	36	40,2
		(Ort± S.D.)		(Ort ± S.D.)		arası p	

Tüp 1	26,46 ± 16,78	24,01 ± 14,49	0,547
Tüp 2	26,10 ± 16,27	22,67 ± 14,33	0,391
Grup içi p	0,706	0,136	

Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan olguların Tüp 1 İL-8 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan olguların Tüp 2 İL-8 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışma grubunda; Tüp 1 İL-8 değerine göre; Tüp 2 İL-8 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Kontrol grubunda; Tüp 1 İL-8 değerine göre; Tüp 2 İL-8 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

ÇALIŞMA GRUBU

KONTROL GRUBU

İSİM	TÜP 1/ İL-6	TÜP 2/ İL-6	TÜP 1/ İL-8	TÜP 2/ İL-6
A.A	8,1	9,3	55,2	54,7
S.U	4	8,6	56,2	55,9
Ü.Ü	3,4	2,5	7,2	6,8
Ş.B	5,4	3,2	7,5	8,1
E.C	4,9	4,5	9,3	15
B.Ç	3,4	3	60,8	59,2
E.T	9,4	9,6	34	33,5
N.A	3,9	5,2	7,5	6,9

Z.K	2	5,1	20,7	19,8
S.Ç	6,2	5,7	24,8	27
D.F	10,8	10,5	22,5	24,2
M.Ö	2	2,3	19,1	20,2
S.T	2	8,4	33,5	14,4
S.D	3,5	3,2	29,9	31,4
M.S	2,8	3	23,9	25
A.K	2	2,3	24,4	23,5
S.Y	2,9	3,2	19,4	20,1
T.E	2	2	20,7	16,3
B.K	4,8	3,8	23,9	22,1
B.Ö	3,1	3	22,8	19,2
K.Y	6,4	4,8	19,9	8,9
E.D	3,7	2,8	17,1	7,4
A.Y	2	2	20,8	21,2
N.Ö	8,4	8,6	17,4	16,2
N.Ö	3,8	2,3	27,7	31,3
İ.U	5,4	3	45	38,6
S.S	2,9	2	24,6	25,7
Ç.İ	2	5,3	6,8	9,3
N.S	2,7	2,5	11,8	10,8
K.D	2,8	3	6,2	7,5

TARTIŞMA

Yenidoğan ünitelerinde hiperbilirubineminin profilaksi ve tedavisinde 425-475nm. dalga boyunda ışık kullanılarak uygulanan fototerapinin etkinliği ve yaygınlığı bilinmektedir. Günümüzde elde edilen veriler hiperbilirubinemi sebebiyle fototerapi verilen term bebeklerde periferik kandaki mononükleer hücreler tarafından salınan bazı sitokinlerin etkilendiğini göstermektedir. Sirota ve ark.'nın fototerapi alan yenidoğanlarda yaptığı çalışmada IL-2 ve

IL-10 salınımında belirgin yükselme ve spontan IL-1beta sekresyonundaki azalma kontrol grubu ile karşılaştırılarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada mononükleer hücreler tarafından üretilen TNFalfa düzeyleri birinci güne oranla ikinci gün artış göstermiştir. IL-3 ve

IL-6 değerleri ise fototerapiden etkilenmemiştir(2). Bu çalışmada IL-8 seviyelerine bakılmamıştır. IL-8'in fototerapi ile değişimiyle ilgili olarak literatürde başka çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda da 24 saat süreyle indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi uygulanan term yenidoğanlarda fototerapi öncesi ve sonrası alınan kan örneklerinde IL-6 ve IL-8 değerlerinde herhangi bir değişiklik saptamadık.

Pek çok araştırmada sitokin üretiminin in vivo veya in vitro olarak ultraviyole B ışınları ile değişebileceği gösterilmiştir(2). Araeno ve ark. yaptığı bir çalışmada kobaylara düşük dozda ultraviyole ışını verildiğinde T hücrelerinin aktive olarak lenfokin salgılanmasında değişiklikler olduğu görülmüş. Tip 1 T hücreleri tarafından salgılanan IL-2 ve gamaIFN düzeyleri selektif olarak azalırken tip 2 T hücreleri tarafından üretilen IL-4 düzeyinde de artış meydana gelmiş(63). Kimbauer ve ark. çalışmasında ise sitokinler için bir üretim yeri olan epidermis hücrelerinde ultraviyole B ışınlarına (280-320nm) maruziyet sonucunda IL-6 üretiminin arttığı gösterilmiştir(64). Kock ve ark. ultraviyole B ışınlarına maruz kalarak ağır güneş yanığı reaksiyonu oluşturulan gönüllü deneklerde keratinositlerin stimülasyonu sonucunda TNF-alfa sentezinin ve kan dolaşımına salınımının arttığını göstermişlerdir. Bu da TNFalfa gibi epidermal kaynaklı sitokinlerden IL-6 ve IL-8'in de mikrobiyal ajanlar veya ultraviyole radyasyon etkisinde kişinin savunma mekanizmasında lokal ve sistemik inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynayabileceğini düşündürmektedir(65).

Gallo ve ark. yaptığı bir çalışmada da ultraviyole radyasyon etkilerine maruz bırakılan keratinositlerin IL-3 ve GM-CSF üretiminde azalma meydana getirdiği gösterilmiştir. Bunun da hücre büyümesi ve iyon transportu üzerine etkilerinin olabileceği konusunda düşünceler vardır(66).

Ultraviyole radyasyonun sitokinler üzerindeki etkilerini destekleyen Kupper ve ark. çalışmasında ise insan keratinosit kültüründe ultraviyole B ışınına maruziyette IL-1 gen ekspresyonunun artarak IL-1 düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir(67). Grewe ve ark. çalışmasında da normal insan keratinosit kültüründe UVB (280-320nm.) veya UVA1 (340-400nm.) maruziyetinde IL-10'un mRNA ekspresyonunun arttığı üstünde durulmuştur (68).

Bütün bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere çeşitli sitokin üreten hücrelere radyasyonun direkt olarak değişik derecelerde etkisi söz konusudur. Teunissen ve ark. yaptığı çalışmada UVB uygulanan T hücrelerinin proliferasyon kabiliyetinde ve IL-2, IL-4, IL-5, IFN γ , TNF α üretiminde azalma saptanmıştır. T hücrelerinin UVB'ye duyarlılığından yola çıkılarak immün kökenli dermatolojik hastalıkların tedavisinde fototerapi kullanımının yararlı etkileri olabileceği düşünülmektedir(69).

Yenidoğanlarda fototerapinin mononükleer hücreler tarafından üretilen sitokinlere etkisi ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Epidermal katmanlarda dolaşan mononükleer hücrelere radyasyonun direkt etkisi olasıdır. Bu varsayımdan yola çıkılırsa, daha önceki çalışmalar UVB'ye bağlı radyasyonun çoğunun epidermis tarafından absorbe edildiğini gösterse de küçük fakat belirgin bir miktar UVB ışını da epidermise penetre olarak papiller dermise ulaşabilir. Epidermal ve subepidermal tabakalarda derinin mononükleer hücreleri bulunurken, post-kapiller venüllerin içindeki hücreler de UVB'den fazla miktarda etkilenirler (2).

Bos ve ark. yaptığı bir çalışmada intraepidermal, subepidermal ve diğer serbest lenfositlerin total lenfositlerin %10'undan azını oluşturduğu, perivasküler lokalizasyondaki aktive T hücrelerinin asıl normal insan derisinin karakteristiğini gösterdiği, bu yüzden de T hücrelerine bağlı endotel hücre aktivasyonu ile antijenlerin uzaklaştırıldığı gösterilmiştir(70).

Fototerapinin sitokin üretimine etkisinde alternatif bir mekanizma olarak radyasyona maruz kalmış keratinositlerden IL-6 ve IL-10 üretildiği ileri sürülmektedir. IL-6 ve IL-10'un

da mononükleer hücrelerden diğer bazı sitokinlerin salgılanmasını arttırdığı düşünülmektedir (2, 71).

Schindler ve ark. yaptığı bir çalışmada IL-6'nın lipopolisakkarid veya fitohemaglutininle uyarılmış IL-1beta ve TNF salınımını transkripsiyon düzeyinde suprese ettiği gösterilmiştir(72).

Son çalışmalar keratinosit kaynaklı mediatörlerden IL-1, IL-3, CSF ve IL-6, IL-8'in dolaşıma geçerek sistemik inflamatuvar reaksiyonlarda diğer sitokinler kadar rol aldığını göstermektedir(2).

Ultraviyolenin sitokin salınımında en potent uyarıcı olduğu ve epidermal hücrelerin ultraviyoleye maruziyeti sonucunda IL-6 salınımında artma olduğu gösterilmiştir(5). Kondo ve ark. kültürde üretilmiş insan epidermal keratinosit hücrelerini 100-300J/m² dozda UVB ışığa maruz bıraktıktan 24 saat sonra IL-8 mRNA'sında 11-13 katlık bir artış tesbit etmişlerdir(83). Çalışmamızda yenidoğan fototerapisinde kullandığımız mavi ve beyaz ışığın dozu 9mW/cm²/nm olup, dalga boyu 420-470nm idi. UVA ve UVB ışınlarının IL-6 ve IL-8 seviyelerinde yaptığı değişiklikleri çalışmamızda fototerapi uygulaması esnasında saptamadık. Bu farkın fototerapide kullandığımız ışığın irradyansı veya dalga boyundan kaynaklanabileceğini düşündük.

Urbanski ve ark. yaptığı bir çalışmada ultraviyole ışına maruziyet sonucunda çocuklarda keratinositlerden salgılanan IL-6'nın kan dolaşımına geçerek pirojenik ve akut faz reaktanı etkisi ile sistemik güneş yanığı reaksiyonu oluşturduğu gösterilmiştir(73).

Kutanöz mononükleer hücreler; keratinositler, Langerhans hücreleri, melanositler ve fibroblastlar tarafından çevrelenmiştir. Bu yüzden cilt UVB ışınlarına maruz kaldığında, sitokin salgılayan bu hücreler de etkilenir ve sitokin salgılamalarında değişiklikler meydana gelebilir. Özellikle keratinositlerin sitokin üretim profilinde meydana gelen değişiklik sadece lokal immunolojik bir cevap olmayıp sistemik etkilerin de görüldüğü bir reaksiyondur(2). Ek

olarak ultraviyole etkisi ile keratinositlerin bazı immunsupresif maddeler de salgılayarak patojenite yaratabileceği tartışılmaktadır(5).

De Jongh ve ark. yaptıkları çalışmada kordon kanındaki fizyolojik IL-6 konsantrasyonunun gestasyon yaşından etkilendiğini göstermişlerdir(84). Claudio ve ark. çalışmasında da sınırda preterm ve term bebeklerde IL-6'nın ilk 48 saatteki değerleri karşılaştırılmıştır. Preterm bebeklerde gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak artmış olan IL-6 , termlerde anlamlı olarak düşük bulunmuş ve ilk 24-48 saat süresince belirgin bir değişiklik göstermemiş(82).

Yenidoğanın immun sistemi doğum şekli ve/veya doğum sırasında anneye verilen ilaçlardan etkilenir. Bessler ve ark. yaptığı bir çalışmada sezeryanla doğan bebeklerde IL-2 üretiminin azaldığı, doğum sırasında anneye epidural analjezi uygulanan bebeklerde spontan IL-1beta sekresyonunun arttığı ve genel anestezi veya epidural analjezi uygulanan annelerin bebeklerinde de spontan IL-6 sekresyonunun arttığı gösterilmiştir(74).

Fetal distrese maruz kalan bebeklerde ise kordon kanında artmış IL-6 ve IL-8 seviyeleri ile azalmış TNFalfa düzeyi tesbit edilmiştir(42, 43). Schultz ve ark. yaptığı bir çalışmada prematüre bebeklerde antiinflamatuvar yanıt olarak IL-6 ve IL-8 salınımının term bebeklere göre daha zayıf olduğunu göstermişlerdir(75).

Günümüzde yenidoğanda sepsis erken tanısında IL-6 ve IL-8 seviyesinin güvenilir bir gösterge olarak kullanıldığı bilinmektedir(41, 42, 44, 76, 77, 78). Bu durumda fototerapi gibi indirekt hiperbilirubineminin profilaksi ve tedavisinde oldukça yaygın olarak kullanılan bir yöntemin sitokinler üzerine olan etkisi önemli hale gelmektedir. Çalışmamızda IL-6 ve IL-8 seviyeleri fototerapiye bağlı olarak değişmedi. Bu nedenle IL-6 ve IL-8'in fototerapi alan bebeklerde de sepsis tanı ve takibinde güvenilir birer gösterge olarak kullanılabilceği düşüncesindeyiz.

SONUÇLAR

Çalışmaya Aralık 2003-Nisan 2004 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde ve Prematüre Servisinde yatan 30 yenidoğan alındı. Anne yanında yatan 30 yenidoğan ise kontrol grubunu oluşturdu.

1. Çalışmamızda indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi alan kızların sayısı erkeklere göre fazla idi.

2. İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi verilen çalışma grubunun yaş ortalaması $5,07 \pm 5,22$ ile, kontrol grubunun yaş ortalaması olan $4,93 \pm 0,94$ 'e kıyasla fazlaydı.
3. Çalışma grubunun fototerapi sonrasında indirekt bilirubin seviyesindeki düşüş, fototerapi öncesi indirekt bilirubin seviyesi ile karşılaştırıldığında ileri düzeyde anlamlıydı ($p < 0,001$).
4. Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan fototerapi öncesi IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,005$).
5. Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan olguların fototerapi sonrası IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).
6. Çalışma grubunda; fototerapi öncesi IL-6 değerine göre; fototerapi sonrası IL-6 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).
7. Kontrol grubunda; fototerapi öncesi IL-6 değerine göre; fototerapi sonrası IL-6 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).
8. Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan olguların fototerapi öncesi IL-8 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).
9. Çalışma ve kontrol gruplarında bulunan olguların fototerapi sonrası IL-8 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).
10. Çalışma grubunda; fototerapi öncesi IL-8 değerine göre; fototerapi sonrası IL-8 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).
11. Kontrol grubunda; fototerapi öncesi IL-8 değerine göre; fototerapi sonrası IL-8 değerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

Bu verilerin sonucunda fototerapinin IL-6 ve IL-8 düzeylerini etkilemediğini belirledik.

ÖZET

Çalışmamızda fototerapinin birer sitokin olan IL-6 ve IL-8 düzeylerine etkisini inceledik.

İndirekt hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi tedavisi uyguladığımız yenidoğanlarda IL-6 ve IL-8 düzeylerinin fototerapi öncesinde ve sonrasında istatistiksel anlamlı olarak değişmediğini belirledik. Elde edilen veriler doğum şekli, fetal distresin varlığı, gestasyon yaşı gibi pek çok parametreden etkilenebilen IL-6 ve IL-8 düzeyinin fototerapiden etkilenmediğini

göstermiştir. Dolayısıyla fototerapi uygulanan yenidoğanlarda IL-6 ve IL-8 seviyeleri etkilenmediğinden, sepsisin erken tanı ve takibinde yardımcı laboratuvar bulgusu olarak kullanılabilceğı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık. In: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. 2. baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 418-420.
2. Sirota L, Straussberg R, Gurary N, Aloni D, Bessler H. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production by peripheral blood mononuclear cells. Eur J Pediatr. 1999 ; 158 : 910-913.

3. Ansel JC, Luger TA, Green I. Fever and increased serum IL-1 activity as a systemic manifestation of acute phototoxicity in New Zealand White rabbits. *J Invest Dermatol.* 1987; 89: 32-37.
4. Birchall N, Gamba C, Kupper t. Cutaneous UVB irradiation enhances recovery from bone marrow suppression. *Clin Res.* 1988; 36: 801A.
5. Schwars T, Luger TA. Effect of UV irradiation on epidermal cytokine production. *J Photochem Photobiol B.* 1989; 4: 1-13.
6. Bennet R, Erikson M. Increasing of neonatal septicemia causative organism and predisposing risk factors. *Acta Pediatr Scand* 1981; 70: 207.
7. Bone RC. Sepsis and septic shock. *Consultant Series in Infectious Diseases.* 1993; 3: 5-25.
8. Yurdakök M. Hiperbilirubinemide ışık ve ilaç tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi.* Ankara 1995 (5); 725-733.
9. MacMahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. In Taeusch HW, Ballard RA. *Avery's Diseases of the Newborn 7th ed.* USA; W.B Saunders Company 1998; 87: 1039-1040.
10. Halomek LP, Stevenson DK. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In Fanaroff AA, Martin RJ. *Neonatal-Perinatal Medicine Vol 2. Disease of the fetus and infant 6th ed.* St. Louis, USA; Mosby 1997;45: 1365-1369.
11. Scheidt PC, Graubard BI, Nelson KB ve ark. 1991 Intelligence at six years in relation to neonatal bilirubin level: follow –up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial of Phototherapy. *Pediatrics* 87: 797-805.
12. Seidman DS, Paz I, Stevanson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. 1994 Effects of phototherapy for neonatal jaundice on cognitive performance. *Journal of Perinatology* 14: 23-28.

13. Ives NK. Neonatal jaundice. Gastroenterology. In Rennie JM, Robertson NRC. Textbook of Neonatology. 3rd ed. China; Churchill Livingstone 1999; 31: 726-727.
14. Dağoğlu T, Ovalı F. İndirekt hiperbilirubinemi. Dağoğlu T. Neonataloji.İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2000(50); 453-455.
15. Ebbesen F, Agati G, Pratesi R. Phototherapy with turquoise versus blue light. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 Sep; 88(5): F430-1.
16. Dicken P, Grant LJ, Jones S. An evaluation of the characteristics and performance of neonatal phototherapy equipment. Physiol Meas. 2000 Nov; 21(4): 493-503.
17. Pezatti M, Fusi F, Dani C, Piva D, Bertini G, Rubaltelli FF. Changes in skin temperature of hyperbilirubinemic newborns under phototherapy: conventional versus fiberoptic device. Am J Perinatol. 2002 Nov; 19(8): 439-44.
18. Lin WH, Chen SJ, Tang RB, Hwang B. Comparison of conventional phototherapy and fiberoptic phototherapy in the very-low-body-weight infants. Acta Paediatr Taiwan. 2001 May-Jun; 42(3): 141-4.
19. Dani C, Bertini G, Martelli E, Pezatti M, Filippi L, Prussi C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Effects of phototherapy on cerebral haemodynamics in preterm infants: is fibre-optic different from conventional phototherapy? Dev Med Child Neurol. 2004 Feb;46(2): 114-8.
20. Thaithumyanon P, Visutiratmanee C. Double phototherapy in jaundiced term infants with hemolysis. J Med Assoc Thai. 2002 Nov; 85(11): 1176-81.
21. Nuntnarumit P, Naka C. Comparison of the effectiveness between the adapted-double phototherapy versus conventional-single phototherapy. J Med Assoc Thai. 2002 Nov; 85 Suppl 4: S1159-66.
22. Grunhagen DJ, de Boer MG, de Beaufort AJ, Walther FJ. Transepidermal water loss during halogen spotlight phototherapy in preterm infants. Pediatr Res. 2002 Mar;51(3): 402-5.
23. K uc kh d k Ő. Hiperbilirubinemi. Yenidoğan ve Hastalıkları. Ankara. 1994; 409-10.

24. Jackson CL, Tudehope D, Willis L, Law T, Venz J. Home phototherapy for neonatal jaundice- technology and teamwork meeting consumer and service need. *Aust Health Rev.* 2000; 23(2): 162-8.
25. Boo NY, Lee HT. Randomised controlled trial of oral versus intravenous fluid supplementation on serum bilirubin level during phototherapy of term infants with severe hyperbilirubinaemia. *J Paediatr Child Health* 2002 Dec; 38(6): 625
26. Durum SK, Openheim JJ. Proinflammatory cytokines and immunity. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York Raven Press Ltd 1993; 801-835.
27. Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar- Guotemez. Cytokines and the immun response. *Pediatr Clin North Am*, 1994; 41: 597-623.
28. Dinarello CA. IL-1 and TNF. In: Lachman PJ, Peters DK, Rosen FS, Walport MJ. *Clinical Aspects of Immunology*. 5th ed. Boston: Blackwell Scientific Publication 1993; 1: 267-313.
29. Lau AS. Cytokines in the patogensis and treatment of infectious diseases. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Speck WT, Wald ER. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Chicago: Mosby Year Book 1994; 211-231.
30. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In Sites DP, Terr AT. *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. California: Appleton and Lange 1991; 78-101.
31. Kılıçturgay K. *İmmunolojiye Giriş*. 3. basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83.
32. Balkwill FR, Burke F. The Cytokine Network. *Immunology Today* 1989; 10: 299-304.
33. Schindler R, Moncilla J. Correlation and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. *Blood* 1990; 75: 40-47.
34. Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factors are multifunctional. *Nature* 1992; 37: 217-219.

35. Felgin RD, Adcock LM, Miller DJ. Postnatal bacterial infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal Perinatal Medicine 5th ed. Vol 2, Philadelphia Mosby Year Book 1992; 612-659.
36. Castell JV, Gomez MJ. IL-6 is a major regulator of the acute phase protein synthesis in human hepatocytes. FEBS LETT 1989; 237-242.
37. Fubuda Y, Ishida N. IL-6 down regulates the expression of transcripts encoding cytochrome P450 in human hepatoma cells. Biochem Res Commun 1992; 184: 960.
38. Richards C, Gauldie J. Cytokine control of acute phase protein expression. John Libbey Euro Text. Paris 1991; 2950.
39. Miller LC, Isa S, Lo Preste G. Neonatal interleukin-1beta, interleukin-6 and TNF: Cord blood levels and cellular production. J Pediatr 1990; 117: 961-965.
40. Mehr SS, Doyle LW, Rice GE, Vervaart P, Henschke P. Interleukin-6 and interleukin-8 in newborn bacterial infection. Am J Perinatol. 2001; 18: 313-24.
41. Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. Pediatrics 2001; 108: E61.
42. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, Levy G, Ballet JJ. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and tumour necrosis factor-alpha cord blood levels in noninfected full-term neonates. BJOG. 2000; 107: 420-5.
43. Hata T, Kawamura T, Inada K, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Hata K, Kitao M. Interleukin-6, interleukin-8 and granulocyte elastase in newborns with fetal distress. Gynecol Obstet Invest. 1996; 42: 174-7.
44. Kreuger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants. Biol Neonate. 2001; 80: 118-23.

45. Meuer SC, Dummer H, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Low dose IL-2 induces systemic immune response against HbsAg immunodeficient non responders to hepatitis B vaccination. *Lancet* 1989; 1: 15-17.
46. Dinarello CA, Wolf SM. The role of IL-1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 106-113.
47. Akira S, Kishimoto T. IL-6 and TNF in acute phase response and viral infection. *Immunol Review* 1992; 127: 25-50.
48. Howard MC, Miyajima A, Coffman R. T cell derived cytokines and their receptors. In: Paul WE. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York: Raven Press Ltd. 1993; 763-800.
49. Dinarello CA: IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood*, 1991; 77: 1627-1652.
50. La Pine TR, Hill HR. Immunomodifiers applicable to the prevention and management of infectious diseases in children. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Spect WT, Wold ER. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Chicago: Mosby Year Book 1994; 36-43.
51. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of IL-6. *Immunol Today* 1990; 11: 443-449.
52. Kishimoto T. The biology of IL-6. *Blood* 1989; 74: 1-10.
53. Alam R. Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. *Middleton's Allergy*. 6th ed. USA: Mosby 2003; 164-165, 138-139, 205, 314.
54. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of T cell mediated immune reactions. In *Cellular and molecular Immunology*. 3rd ed. USA: WB Saunders Company 1997;13:286.
55. Girardin EP, Berner ME. Serum TNF in newborns at risk for infections. *J Pediatr* 1990; 119: 645-647.

56. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *The Pediatric Infect Dis J* 1992; 11: 496-498.
57. Hack CE, De Groot ER, Felt-Bresma R, et al. Increased plasma levels of IL-6 in sepsis. *Blood* 1989; 74: 1704-1710.
58. Rusconi F, Paraizzi F, Garlachi L, et al. IL-6 activity in infants and children with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 117-121.
59. Sullivan JS, Kilpatrick L, Castarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120: 510-515.
60. Oppenheim JJ, Ruscetti FW. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. *Medical Immunology*. 9th ed. USA: Appleton & Lange 1997; 10: 162-164.
61. Parham P. *The Immune System*. London 2000 :Garland Publishing 2000; 216.
62. David R, Machova Z, Beck-Sickinger AG. Semisynthesis and application of carboxyfluorescein-labelled biologically active human interleukin-8. *Biol Chem*. 2003;384:1619-30.
63. Araneo BA, Dowell T, Moon HB, Daynes RA. Regulation of murine lymphokine production in vivo. Ultraviolet radiation exposure depresses IL-2 and enhances IL-4 production by T cells through an IL-1 dependent mechanism. *J Immunol*. 1989; 143: 1737-44.
64. Kirnbauer R, Kock A, Neuner P, Forster E, Krutmann J et al. Regulation of epidermal cell interleukin-6 production by UV light and corticosteroids. *J Invest Dermatol*. 1991; 96: 484-9.
65. Kock A, Schwarz T, Kirnbauer R, Urbanski A, Perry P et al. Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor alpha: evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med*. 1990; 172: 1609-14.
66. Gallo RL, Staszewski R, Sauder DN, Knisely TL, Granstein RD. Regulation of GM-CSF and IL-3 production from the murine keratinocyte cell line PAM 212 following exposure to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol*. 1991; 97: 203-9.

67. Kupper TS, Chaua AO, Flood P, McGuire J, Gubler U. Interleukin 1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation. *J Clin Invest.* 1987; 80: 430-6.
68. Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J Invest Dermatol.* 1995; 104: 3-6.
69. Teunissen MB, Sylva-Steenland RM, Bos JD. Effect of low-dose ultraviolet-B radiation on the function of human T lymphocytes in vitro. *Clin Exp Immunol.* 1993; 94: 208-13.
70. Bos JD, Zooneveld I, Das PK, Krieg SR, van der Loos CM, Kapsenberg ML. The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulation in normal human skin. *J Invest Dermatol.* 1987; 88: 569-73.
71. Rivas JM, Ullrich SE. Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol.* 1992; 149: 3865-71.
72. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40-7.
73. Urbanski A, Schwarz T, Neuner P, Krutmann J, Kimbauer R, Kock A, Luger TA. Ultraviolet light induces increased circulating interleukin-6 in humans. *J Invest Dermatol.* 1990; 94: 808-11.
74. Bessler H, Kuperman A, Beilim B, Klinger G, Gurary N, Mozes C, Sirota L. Labor affects cytokine production in newborns. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 39: 27-32.
75. Schultz C, Temming P, Buesky P, Gopel W, Strunk T, Hartel C. Immature anti-inflammatory response in neonates. *Clin Exp Immunol.* 2004; 135: 130-6.

76. Santana C, Guindeo MC, Gonzalez G, Garcia-Munoz F, Saavedra P, Domenech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 1176-81.
77. Buscher U, Chen FC, Pitzen A, Menon R, Vogel M, Obladen M, Dudenhausen JW. IL-1 beta, IL-6, IL-8 and G-csf in the diagnosis of early-onset neonatal infections. *J Perinat Med.* 2000; 28: 383-8.
78. Santana Reyes C, Garcia-Munoz F, Reyes D, Gonzalez G, Dominguez C, Domenech E. Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumor necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 221-7.
79. Behrman RE, Hsia DYY. Summary of a symposium on phototherapy for hyperbilirubinemia. *The Journal of Pediatrics.* 1969; 75:718-726.
80. Cohen AN, Ostrow JD. New concepts in phototherapy: Photoisomerization of bilirubin Ixalfa and potential toxic effects of light. *Pediatrics.* 1980; 65: 740-750.
81. Knobloch E, Hodr R. Metabolism of bilirubin and riboflavin in the course of phototherapy for hyperbilirubinemia in the newborns. *Czech Med.* 1989; 12:134-44.
82. Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry.* 2001;47:1016-1022.
83. Kondo s, Kono T, Sauder DN, McKenzie RC. IL-8 gene expression and production in human keratinocytes and their modulation by UVB. *J Invest Dermatol.* 1993; 101:690-4.
84. De Jongh RF, Puylaert M, Bosmans E, Ombalet W, Maes M, Heylaen R. The fetomaternal dependency of cord blood interleukin-6. *Am J Perinatol* 1999; 16:121-8.

