

**HOSO**

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI

**PROF. DR. İBRAHİM ERKUL**

**FOTOTERAPİNİN GONADLAR ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. HÜSEYİN ALTUNHAN

Tez Danışmanı

**DOÇ. DR HASAN KOÇ**

KONYA-1996

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL VE METOD.....	32
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA ve SONUÇ. ....	47
ÖZET.....	54
İNGİLİZCE ÖZET.....	56
KAYNAKLAR.....	57

## 1-GİRİŞ

Yenidoğan döneminde çok değişik nedenlerle ortaya çıkan hiperbilirubinemi tedavi edilmediği takdirde, kalıcı nörolojik sekellere yol açan ve acil yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Hangi nedenle olursa olsun indirek hiperbilirubinemilerin tedavisinde iki önemli metod kullanılır. Bunlar fototerapi veya kan değişimidir (1). Şüphesiz kan değişimi en etkili tedavi biçimidir. Çok az da olsa prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve morbiditeye sebep olabilmektedir. 1958 yılında Cremer ve arkadaşları (2) güneş ışığına maruz bırakılan prematüre bir bebekte bilirubin düzeyinin düştüğünü gözlediler. Aynı etkinin floresan ışığı ile de ortaya çıktığı ispatlandıktan sonra fototerapi tüm dünyada en yaygın kullanılan tedavi şekli olmuştur (1).

Bütün tedavi şekillerinde olduğu gibi fototerapi uygulamasında da bazı yan etkiler görülür. Bunların bir kısmı genellikle ciddi olmayan geçici yan etkilerdir. Yumuşak ve sık dışkılama, deri döküntüsü, sıvı kaybında artış, abdominal distansiyon, hafif hemoliz ve hafif trombositopeni bunlar arasında sayılabilir. Ayrıca bronz bebek sendromu, serum esterleşmemiş yağ asitlerinde düşme, plazma prostoglandin A düzeyinde azalma, serum riboflavin düzeyinde düşme, serum folikül stimülan hormon ve luteinizan hormon düzeyinde yükselme yaptığı gösterilmiştir. Fototerapinin duktus arteriozusun kapanması ve büyüme-gelişme üzerine olumsuz etkileri iddia edilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda bunlar ispatlanamamıştır.

Bu yan etkilerin çoğu kısa süreli yan etkilerdir. Öte yandan uzun süreli bazı yan etkiler de bildirilmiştir. Bunlardan retina üzerine olan hasar gözleri kapatmakla önlenebilir. Bunun dışında in vitro çalışmalarda gösterilen hücre içi kromozom hasarı ile fertilizasyon ve embriyogenez üzerine olan olumsuz etkileri önemli kaygılara sebep olmuştur. Bilindiği gibi fototerapi sırasında bebeğin sadece gözleri kapatılmakta bunun dışında tüm vücudu çıplak bir şekilde yatırılmaktadır. Fototerapi alan yenidoğan bebeklerin gonadlarının ışığa maruz kalması neticesinde oluşabilecek teratojenik ve gametosidal yan etkilerden korumak için fototerapi sırasında gonadların örtülmesi tavsiye edilmiştir (3,4).

Fototerapinin üreme üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmaların sayısı çok azdır ve bunların hemen hepsi in vitro çalışmalardır. Fototerapinin gonadlar ve dolayısı ile üreme üzerine olan etkilerini insan üzerinde araştırmak oldukça zordur. Zira, fototerapi alan kişilerde, üremenin olumsuz etkilenip etkilenmediğini göstermek için yaklaşık 15-20 yıl beklemek gerekir. Böyle bir çalışma yaşam süreleri kısa olan bazı memeli hayvanlar üzerinde kolaylıkla yapılabilir.

Bu görüşlerden esinlenerek düşünülen çalışmamızın amacı, fototerapinin üreme üzerine olan uzun süreli etkilerini gözlemek ve eğer varsa olumsuz etkilerini göstermektir. Çalışmamızda bu amacı gerçekleştirmek için yenidoğan ratlara fototerapi uygulanmış ve gonadlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

## 2-GENEL BİLGİLER

Hiperbilirubinemi yenidoğanda en sık görülen klinik bulgular arasındadır (1, 5). Sarılık tanım olarak: Plazma bilirubin düzeylerinin deri ve sklerada gözle görülebilir sarı renge neden olacak kadar yükselmesidir. Yenidoğan bebeklerin çoğunda sarılığın gözle farkedilir hale gelmesi için plazma bilirubin düzeylerinin 5 mg/dl veya üstüne çıkması gerekmektedir (1,5). Miadında doğmuş sağlıklı yenidoğanların yaklaşık %60'ında, erken doğanların %80'inde doğumdan sondaki ilk 2-3. günde başlayan fizyolojik sarılık görülmektedir (6,7). Term bebeklerin %6-7'sinde indirek bilirubin seviyesi 12,9 mg/dl'nin üzerine çıkar (6). A.B.D. de yenidoğanların %10'undan fazlası yenidoğan sarılığı nedeniyle fototerapi almaktadır (1).

Sarılık nedeni olarak; fizyolojik sarılık, hemolitik hastalıklar (kan grubu uyumsuzlukları, hemolitik anemiler), kapalı kanamalar, hematoma, polistemi, bilirubin'in enterohepatik sirkülasyonunda artma, diabetik anne çocuğu, neonatal enfeksiyonlar, bilirubin metabolizması ile ilgili enzim eksiklikleri, metabolik hastalıklar, hipotiroidi, prematurite, anne sütü sarılığı, anne ve bebeğin kullandığı ilaçlar sayılabilir (1,5-7). Sarılığın klinikteki önemi serumda artan indirek bilirubinin kan-beyin bariyerini geçerek "kernikterus" adı verilen mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek olan bir tabloya neden olabilmesidir. (1,5-7). Tedavinin esas amacı da sarılığın bu tabloya neden olmadan düşürülmesidir.

Yüksek bilirubin seviyelerinin düşürülmesinde en etkili ve en sık kullanılan iki tedavi şekli kan değişimi ve fototerapidir (1). Bunların dışında

daha az kullanılan ve etkinliği de sınırlı olan bazı tedavi şekilleri de mevcut olup bunların bir kısmı henüz deneme aşamasındadır. Bunlardan fenobarbital güçlü bir mikrozomal enzim indükleyicisidir (5,7). Bilirubinün konjugasyon ve ekskresyonunu artırır (6). Fenobarbitalin doğumdan iki hafta öncesinden başlayarak anneye 60-100 mg/gün verilmesi, bebekte sarılık gelişmesini azaltır. Ancak, özellikle prematürelde annenin kullandığı fenobarbitalin bazen aşırı sedasyon yapabildiği görülmüştür. Bundan dolayı fenobarbital ancak şiddetli sarılığın gelişebileceği ve miadında doğum yapacağı düşünülen annelere verilebilir (5-7). Ayrıca antenatal fenobarbital alan annelerin bebeklerinde doğumun ilk günlerinde tehlikeli düzeylerde K vitamini eksikliği görülebildiği için fenobarbitalin antenatal kullanımı hiperbilirubineminin rutin tedavisinde rağbet görmemiştir (5,6). Fenobarbital doğumdan sonra bebeklere 5-10 mg/kg/gün iki gün verilmesi önerilmiştir. Ancak, fenobarbitalin etkisi verildikten en erken iki gün sonra görülmektedir. Ayrıca pretermelerde etkisi daha azdır ve sedasyon yapıcı etkisi belirgindir (5-7). Fototerapiye ilaveten fenobarbital verilmesi bilirubin eliminasyonunu daha fazla artırmaz (5). Kısaca fenobarbital tedavisi yaygın metabolik yan etkilerinden dolayı (yenidoğanda solunum supresyonu yaptığından) kabul görmemiştir ve sarılığın tedavisinde rutin olarak önerilemez (1,6).

Bir başka ajan "oral agar" kullanımı olup, oral alınınca bağırsaktan emilmez ve bağırsakta bilirubini bağlayarak enterohepatik sirkülasyonu engeller. Agar esas olarak fototerapi ile birlikte kullanılır. Fototerapi indirek bilirubinün bilier ekskresyonunu artırır. Oral agar verilmesi bağırsak

lūmeninindeki indirek bilirubinun eliminasyonunu saęlayarak fototerapinin etkinlięini artırır (1,8). Odell ve arkadaşları (8) yaptıkları bir çalıřmada fototerapi + agar alanlarda, tek bařına fototerapi alanlara oranla bilirubin seviyesinin daha fazla dūřtūęunū gōzlemişlerdir. “Oral aktif kōmūr” verilmesinin de benzer etkileri vardı. Ancak her ikisinin de rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir (5,7). ūnkū bu maddelerin anne sūtūyle sık beslenmeye (2 saat arayla) ūstūnlükleri tartıřmalıdır (7).

Metalloporfirinler hem analogları olup sarılık tedavisinde kullanıma girmek ūzere olan hem oksijenaz inhibitōrleridir. Bunlar hem oksijenaz enzimine hemden daha kuvvetli bağlanarak onu kompetitif olarak inhibe ettiklerinden hem yıkımını, dolayısıyla bilirubin oluşumunu azaltırlar. En çok uygulananı kalay-protoporfirindir (1,5-7,9). Fototerapiden daha etkili değildir. Ancak henūz rutin kullanıma girmemişlerdir.

Dięer ajanlar; nikotinamid, klofibrat, kolestramin, E vitamini olup bunların yan etkileri bilirubini dūřürmedeki etkisinden daha fazla olduęundan kullanıma girmemişlerdir (5). Gūnūmūzde en yaygın olarak kullanılan tedavi bu bebeklerin fototerapi olarak adlandırılan flōresan lambalarından elde edilen ışınlara maruz bırakılmalarıdır. Dięer tedavi metodları ancak arařtırma seviyesinde kalmıřtır.

### **Fototerapi:**

Cremer ve arkadaşlarının (2) 1958 yılında gūneř ışıęına maruz bırakılan prematūre bir bebekte bilirubin dūzeyinin dūřtūęunū bildirmeleri ve benzer

etkinin floresan ışığı ile de ortaya çıktığını göstermelerinden sonra fototerapi en yaygın metod olarak kullanılmaya başlanmıştır (1).

Fototerapi sadece indirek hiperbilirubinemide etkilidir. Serum direk bilirubinun anlamlı yüksekliğinde fototerapi kullanımından kaçınmak gerekir (1). Fototerapi hemolitik hastalığı olsun veya olmasın düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kan değişimi ihtiyacını azaltır. Benzer şekilde hemolitik hastalığı olan normal ağırlıklı bebeklerde kan değişimi tekrarlama sıklığını azaltır. Her ne kadar sağlıklı miadında bebekler kan değişimini iyi tolere edebilseler de, fototerapi bu invaziv tedaviden kaçınmak için iyi bir seçenektir. Proflaktik fototerapi, çok düşük doğum tartılı bebeklerde (1500 gr'dan düşük) hiperbilirubinemiye önleyebilir ve kan değişim sıklığını azaltabilir. Zira bunlarda kan değişiminin morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir (1,6). 1-3 gün fototerapi alan normal bebeklerde, almayanlara göre serum bilirubin seviyesi yaklaşık olarak %50 oranında düşer. Hemolizi olmayan prematüre bebeklerde 12 saatlik fototerapi sonrası serum bilirubin seviyesi 1-3 mg/dl düşer. Bu düşüş 3-6 mg/dl'ye ulaşabilir (1,6).

Fototerapinin etki mekanizması kesin olarak anlaşılamamışsa da bugün kabul gören görüşler gözden geçirilecek olursa:

Deri, deri altı dokudaki ve yüzeysel kapillerlerdeki bilirubin, 400-500 nm dalgaboyu arasındaki ışık enerjisini absorbe eder ve yüksek enerjili aktif bir molekül haline dönüşür. Bunun sonucunda üç tip fotokimyasal reaksiyon oluşur(1,5-7,10).



1-Geometrik fotoizomerizasyon: Fotoizomerizasyon bilirubin molekölünün ışık enerjisinin absorpsiyonu sonucu bir konfigürasyon değişikliği olarak tanımlanır (1).

Doğal indirek bilirubin ( $IX\alpha$ ) suda erimez, Z konfigürasyonundadır, iki çift bağ içerir ve 4Z, 15Z olarak gösterilir. Işık absorbe edilince internal hidrojen bağları kırılır ve bunu E konfigürasyonuna çevirir. Sonuçta daha polar ve suda eriyebilen üç geometrik izomer oluşur (4E, 15Z-; 4Z,15E-; 4E, 15E-), bunlara topluca “fotobilirubin” adı verilir(1,10). Bu fotoizomerler suda çözündüklerinden pasif difüzyonla plazmaya geçer ve albumine bağlanarak karaciğere taşınırlar. Karaciğerde konjugasyona gerek olmadan safraya atılırlar. Bu fotobilirubinlerin klirensi, oluşumu kadar hızlı değildir. Fototerapi başladıktan yaklaşık 12 saat sonra plazma bilirubininin %15-20’sini fotobilirubinler teşkil edilir. Buda fototerapinin en önemli ve akut etkisidir. Yavaş klirensi nedeniyle serum bilirubin düzeylerinde önemli bir değişiklik olmamasına karşın, fototerapi etkisiyle bilirubin hızla toksik olmayan şekle dönüşmektedir (1,5).

Bilirubinin E-izomerleri dengeli yapıda olmadıklarından safra asitlerinin etkisiyle bağırsakta kendiliğinden doğal 4Z,15Z-izomerine dönüşebilirler. Bağırsakta oluşan bu izomer emilerek enterohepatik dolaşıma katılır. Fototerapi kesildikten sonra görülen serum indirek bilirubin düzeyindeki yükselmenin (rebound) nedenlerinden biri budur. Diğer neden ise plazmada azalan bilirubin yerine dokulardaki bilirubinin yeni bir homeostatik denge kurmak üzere plazmaya geçmesidir (5).

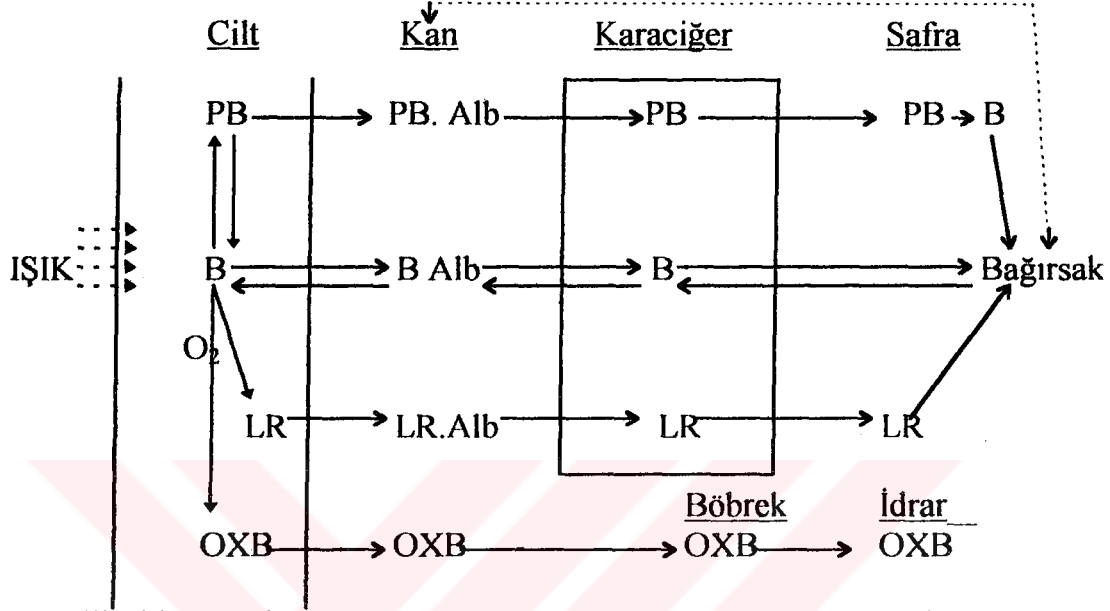
2- Yapısal izomerizasyon: Bilirubin yapısal izomerizasyonu ile lumirubin (siklobilirubin, fotobilirubin II) oluşur. Lumirubin 4Z, 15E- fotobilirubinden molekül içi değişiklik sonucu oluşur ve tamamen stabildir. Yapısal izomerizasyon geometrik izomerizasyona göre daha yavaş oluşur. Ancak reaksiyon irreversibildir ve yeniden bilirubine dönmez. Oluşan lumirubin plazmada taşınır, safra ve idrarla itrah edilir. Fototerapi sonrasında plazma bilirubininin %2-6'sı lumirubin şeklindedir. Geometrik izomere göre çok daha az miktarda oluşmasına karşın bu maddenin atılım hızı yüksektir. Lumirubinin serumdaki yarılanma ömrü 2 saat olmasına karşılık geometrik izomerlerin yarılanma ömrü 15 saattir. Bu nedenle geometrik izomerizasyon en fazla meydana gelen fotokimyasal reaksiyon ise de, fototerapi ile serum bilirubin düzeyinde azalmayı esas olarak sağlayan lumirubin oluşmasıdır (1,5,7,10).

Yapısal ve geometrik izomerizasyona topluca "fotoizomerizasyon" denir ve fototerapinin etkinliğinin %80'nin den fazlasından sorumludur (1).

3- Fotooksidasyon (fotodegradasyon): Fototerapinin neden olduğu bu reaksiyon, ciltteki bilirubinin ışık enerjisini absorbe etmesi sonucu parçalanarak daha küçük moleküllü ürünlere dönüşmesidir. Cilt tarafından absorbe edilen ışık bilirubine ulaştığında, bilirubin molekülünün enerji düzeyi değişir. Daha sonra bu enerji oksijen molekülüne aktarılır ve tekil (=singlet) oksijen molekülleri ortaya çıkar. Tekil oksijen molekülleri çift bağ içeren moleküler yapıları okside etme yeteneğine sahiptir. Bu tekil oksijen molekülleri ve serbest radikallerin bilirubinle etkileşimi sonucu çeşitli bilirubin yıkım ürünleri ortaya çıkar. Bu ürünlerin başlıcaları biliverdin, monopiroller ve dipirollerdir. Bu degradasyon

ürünleri renksiz olup suda eriyebilir ve konjugasyona gereksinim duymaksızın karaciğer ya da böbrekler yoluyla atılabilirler. Fotooksidasyon reaksiyonu fototerapi sonucu oluşan bilirubin ekskresyonununun %20'sinden sorumludur.

Fototerapinin etki mekanizması kısaca şöyle şematize edilebilir (1).



B= Bilirubin (Z,Z izomer); PB= fotobilirubin (E, E ve E,Z izomerleri)  
 OXB= Bilirubin oksidasyon ürünleri; Alb= Albumin  
 LR= Lumirubin (E ve Z izomerleri)

Fotobilirubinlerin çoğu bağırsakta doğal bilirubine döner ve fototerapi sonrasında bilirubinin enterohepatik sirkülasyonunun artmasına katkıda bulunur. Bu da fototerapinin etkinliğini azaltır (1). Yeterli kalori alımı ve sık beslenme fototerapinin etkinliğini artırırken kısmi veya tam açlık ise fototerapinin serum bilirubin konsantrasyonundaki düşmeyi azaltır (11). Fototerapi ile eş zamanlı oral bağlayıcı ajanlar (agar gibi) alınması fototerapinin etkinliğini artırır (1,8).

Fototerapide başlıca üç tip ışık kullanılır. Mavi, beyaz ve yeşil ışık. Bu ışıkların dalga boyu bilirubinin maksimum ışık absorpsiyonunu sağlayan dalga

boyuna (420-470 nm) yakındır (1,6). Mavi ışığın dalga boyu (420-500 nm) bilirubinun maksimum ışık absorpsiyonuna en yakın olan dalga boyudur (5,7). Beyaz ışığın 560-600 nm ve yeşil ışığın ise 525 nm dir(5,7). Bu nedenle fototerapide en etkili ışık mavi ışıktır (1,5-7). Ancak klinik uygulamalarda mavi ışığın etkisi beklendiği kadar değildir. Bunun nedeni mavi ışığın deriden geçişinin nisbeten az olmasıdır (5). Hakanson ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada beyaz ışığın transkraniyal geçişinin %17 mavi ışığın ise %9 olduğu gösterilmiştir. Öteyandan yeşil ışığın da en az mavi ışık kadar etkili olduğu bilinmektedir. Bunun sebebi yeşil ışığın dokulara penetrasyonunun daha iyi olmasındandır. (1,5,7). Ayrıca mavi ışık daha çok serbest bilibubinin fotoaktivasyonunda etkili olurken yeşil ışık ise albumine bağlı bilirubinun fotoaktivasyonunda etkilidir (6).

Işığın bilirubini düşürmesi ve fototoksik etkilerine dokuların ışık enerjisini absorbe etmeleri neden olmaktadır. Işık süt çocuğunda deri, deri altı doku ve vasküler yatak üzerinde 2 mm derinliğe kadar penetre olabilir (1,5,10,13). Işığın daha derinlere penetrasyonu kısmen azdır. Ancak koyun ve keçilerde ışığın sağlam saçlı deriden beyne az miktarda geçtiği gösterilmiştir (10). Bundan dolayı fototerapi sırasında beyinde ışığın direk etkisine maruz kalabilir. Hakanson ve arkadaşlarının (12) yaptıkları bir çalışmada genç ratlar beyaz flöresan ışığına maruz bırakılınca serum kalsiyum konsantrasyonunda düşme olduğunu gösterdiler. Bu ratlarda oksiputun bir plak ile örtülmesi veya hindistan mürekkebi ile boyanması halinde hipokalsemi gözlenmedi. Bu etkiyi beyaz ışığın transkraniyal illüminasyonu ile pineal bezde inhibisyon yapması

neticesinde melatoninin azalarak etkisinin bloke olması, bununda kemiğin kalsiyum tutmasını artırması ile izah ettiler. Aynı çalışmada mavi ışığın böyle bir etkisinin görülmemesini mavi ışığın dokulara penetrasyonunun düşük olması ile izah etmişlerdir. Rosenfeld ve arkadaşları (13) prematürelerin ince derisinin ışığın geçişine müsaade ettiğini ve akciğerde havalanmanın arttığı durumlarda (respiratuar distres sendromu gibi) ışığın göğüs duvarını transillüminasyonla geçtiğini ve dolayısıyla patent duktus arteriozusun sıklığını artırdığını iddia ederek, fototerapi sırasında göğüs duvarının kapatılmasının yararlı olacağını öne sürmüşlerdir.

Fototerapinin etkinliği; etkin ışık dalga boyunun sağlandığı ışık enerjisi, bebekle ışık kaynağı arasındaki uzaklık, ışık alan cilt yüzeyinin genişliği, hemoliz oranı, bilirubin ekskresyonu ve in vivo metabolizmasına bağlıdır (5,6). Etkili bir fototerapi için deride en az  $4 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'lik aydınlanma sağlanması gerekir. Her biri 20 W'lık 4 mavi ve 4 beyaz (toplam 8), flöresan lambadan oluşan bir fototerapi ünitesi yaklaşık  $8-11 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'lik aydınlanma sağlar (5,7). Bebeğin vücudu ne kadar açılırsa fototerapinin etkisi de o kadar fazla olur. Bebek gözleri hariç tamamen çıplak olmalı sırtüstü veya yüzüstü ışık kaynağının altına konmalıdır. Hem göğsünün hem de sırtının birlikte aydınlanmasını sağlayan cihazlarla serum bilirubin düzeyinde daha belirgin azalma sağlanabilir (5).

Fototerapide bebeğin ışık kaynağına uzaklığı da önemlidir. Işık kaynağı uzaklaştıkça bebekte sağlanan aydınlanma o oranda azalır. Fototerapi için istenilen deri aydınlanması lambaların bebekten 30-50 cm kadar uzakta

tutulmaları ile sağlanabilir (5,7). Ülkemizde üretilen flöresan lambalarla deride en az 4  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'lik aydınlanma sağlayabilmek için bebeğe uzaklıkları şöyle olmalıdır (5).

<u>Marka adı</u>	<u>Hastaya olan uzaklık</u>
Philips 20 W	42 cm
Tekfen 20 W	32 cm
Edison 20 W	31 cm

Bebekle lambalar arasına koruyucu şeffaf akrilik bir plastik (pleksiglas) konmalıdır. Pleksiglas bebegi kızıl ötesi ve ultraviyole ışınlarından koruduğu gibi lambalarda oluşabilecek kazalardan da korur (5,6).

Fototerapinin ne zaman başlanması gerektiğine dair kesin bir görüşbirliği yoktur. Bu nedenle her bir merkezin kendisi için fototerapi limitleri koymaları gerekir. Genel kanaat, miadında ve hemolizi olmayan sağlıklı yenidoğanlarda bilirubin seviyesi 16-18 mg/dl olunca fototerapi başlatılır. Preterm bebeklerde de kan değişim sınırının %50-70'ine yükselince fototerapi başlatılır (6). Çok düşük doğum tartılı (1500 gr'dan düşük) tüm bebeklerde proflaktik fototerapi verilmelidir(1,5,6). Zamanında doğan bebeklerde fototerapinin erken başlanması bilirubin azalmasında daha fazla etkili olmadığı gösterilmiştir. Doğum ağırlığı 2500 gr ve üzerinde olan bebeklerde serum bilirubin düzeyleri 15 mg/dl'yi aşmadıkça veya daha düşük düzeyler için özel bir endikasyon (hemoliz veya sepsis gibi) yoksa fototerapi başlatılmamalıdır. Ayrıca bu bebeklerde daha düşük serum bilirubin

düzeylerinde fototerapi başlanması bu bebeklerin hastanede kalış sürelerini uzatmaktadır (5).

Unutulmaması gereken bir nokta da artmış sıvı ve kalori alımı hem fototerapi alan hem de almayan bebeklerde serum bilirubin düzeyinde azalma sağlar (1,11). Fototerapi serum bilirubin konsantrasyonu stabilize olana veya kan değişimi gerektirecek düzeyin yarısına inene kadar devam edilmelidir.

Fototerapi sürekli veya aralıklı verilebilir. Ancak sürekli tedavinin, uzun süreli aralıklı tedaviden daha etkili olduğu bilinmektedir (5,14). Santella ve arkadaşları (14) yaptıkları bir çalışmada; aralıklı fototerapi alanlarda total ışın dozu daha az olduğu halde sürekli fototerapiye oranla daha fazla DNA hasarı yaptığını gösterdiler.

Fototerapi konjenital eritropoetik porfirili bebeklerde deride büllöz lezyonlara, hemoliz ve ölüme neden olabildiğinden kullanılması kotrendikedir (1,6).

Son zamanlarda ağırlığı 2500 gr'dan fazla ve herhangi bir risk faktörü olmayan (sepsis, hipoksi, Rh ve AB gibi hemolitik faktörler v.s) bebeklerde kan değişim ve fototerapi sınırlarının yükseltilmesi yönünde eğilimler mevcuttur. Zira erken fototerapi başlatılması, bebeğin hastanede kalışını ve annenin bebeğinden ayrılışını artırmaktadır. Levis ve arkadaşları (15) sağlıklı ve 2500 gr'ın üzerinde olan bebeklerde yaptıkları kontrollü bir çalışmada bilirubin seviyesi 19 mg/dl'ye varana kadar fototerapi başlanmayan bebeklerin çok azında (20 bebeğin 3'ünde) bilirubinin bu seviyeyi aşip fototerapiye ihtiyaç duyduğunu, dolayısıyla çoğu bebekte (20 bebekten 17'sinde) bilirubinin

fototerapiye ihtiyaç duymadan kendiliğinden düştüğünü tesbit edip, fototerapinin böylesi bebeklerde 19 mg/dl'yi aşana kadar emniyetle beklelebileceği görüşünü savunmuşlardır. Yine Oski'de (1) ağırlığı 2500 gr'ın üzerinde ve herhangi bir risk faktörü olmayan bebeklerde kan değişim sınırını 25 mg/dl ve fototerapi başlatma sınırını 20 mg/dl olarak belirlemiştir.

Bütün bunlar bebeği fototerapinin olası yan etkilerinden korumak, hastanede kalış süresini ve anneden ayrılışı azaltmaya yöneliktir. Bu amaçla gerçekleştirilen bir sistem "fiberoptik fototerapi" dir. Bu sistemde özel battaniyeler kullanılır. Kuvvetli aydınlanma sağlayan halojen bir lambadan yayılan ışık ışınları bir fiberoptik sistemle battaniyeye iletilir. Bu battaniye bebeğin gövdesinin etrafını örter. Bu sistemde bebeğin gözünü bağlamaya ve bebeği inkübatöre koymaya gerek yoktur. Diğer avantajları; bebeklerin bakımlarının daha iyi yapılabilmesi, deriden su kaybının daha az olması ve annelerin bebeklerini tutabilmeleridir (5). Holtrop ve ark (16) yaptıkları bir çalışmada, sağlıklı ve 2500 gr'dan ağır bebeklerde fiberoptik ve klasik fototerapi karşılaştırılmış, klasik fototerapinin fiberoptik fototerapiden daha etkili olduğu belirtilmiş ancak; fiberoptik fototerapinde serum bilirubin düzeyini düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fiberoptik fototerapinin ciddi hiperbilirubinemide kullanılmaması, sadece hafif ve orta derecedeki hiperbilirubinemide kullanılması tavsiye edilmiştir.



**Fototerapinin yan etkileri:**

Böylesine yaygın olarak kullanılan fototerapinin bazı yan etkilerinin olması doğaldır. Bunların çoğu hafif ve geçicidir. Bu yan etkilerden bazıları ışığın direk etkisi, fototerapinin fotodinamik reaksiyonu sonucu ortaya çıkan tekil oksijen moleküllerinin hücre membranları ve diğer önemli organik bileşiklerde hasara yol açması ile bilirubin yıkım ürünlerinin etkisi sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (1). Bunlar;

**Sulu dışkılama:** fototerapi sırasında sık olarak ortaya çıkan hafif sulu, yeşilimsi ve sık kaka yapma ile karakterizedir (fototerapi dışkısı). Tedavi gören bebeklerin %10-27'de diare ortaya çıkmaktadır. Ancak hemen hiç bir zaman tedavinin kesilmesini gerektirecek düzeyde diareye yol açmaz. Fototerapi sonrasında oluşan fotoderivelerin ve fazala miktarda indirek bilirubinün safra yoluyla bağırsağa geçmesi neticesinde intestinal sekresyonların indüklenmesi, intestinal transit geçiş süresinin kısalması ve geçici laktoz eksikliğinin sık ve sulu dışkı çıkarılmasına neden olduğu kabul edilmektedir (1,5 -7, 11,17-19).

**Sıvı ve kalori kaybında artma:** Fototerapi sırasında gerek ciltten, gerekse bağırsaklardan sıvı kaybı artar. Bağırsaklardan transit geçiş arttığından nitrojen ve elektrolit balansı bozulur. Bu nedenle fototerapi sırasında günlük sıvı ve kalori ihtiyacı artmaktadır. Bebeğin aldığı sıvı miktarının 25 ml/kg/gün artırılması ile bu önlenir. Ayrıca Wu ve ark (11) yaptıkları bir çalışmada; iyi hidrasyon sağlanması ve kalori kaybının karşılanması, bilirubin konsantrasyonunda düşme sağlayarak fototerapinin etkinliğini artırdığını göstermişlerdir (1,5-7, 11,20).

Ayrıca fototerapi sırasında hipertermi (11,17,18), beslenme güçlüğü (17,18), ve irritabilite de (17,18) bildirilmiştir.

**Ciltte döküntü:** Fototerapi sırasında yüz, gövde ve ekstremitelerde toplu iğne başı büyüklüğünde geçici eritematöz döküntüler (fototerapi döküntüsü) görülebilir (5-7,17,21).

**Batın distansiyonu:** Fototerapi sırasında nisbeten sık görülen abdominal distansiyonun sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte mezenterik kan akımındaki değişiklikler olabilir (5). Öte yandan Preis ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmada fototerapi sırasında gözleri kapatılmayan bebeklerde, kapatılanlara oranla batında distansiyonun daha az görüldüğünü belirtip, gözleri kapamanın distansiyonu artırdığını yayınladılar.

**Hipokalsemi:** Fototerapinin yan etkilerinden biri de hipokalsemi olup daha ziyade prematürelde görülür. Romagnoli ve ark (22) yaptıkları bir çalışmada fototerapi alan prematüre bebeklerde hipokalsemi gelişme ihtimalinin daha sık olduğunu gözlediler. Ancak bu klinik bir problem teşkil etmedi; zira bebeklerin hiç birinde fototerapinin durdurulması veya kalsiyum ilavesi ihtiyacı doğmadı. Hipokalseminin sebebi tam bilinmemektedir (1,7,12,18,22). Ancak kuvvetli ışığın melatonin salgısını azalttığı görüşü ileri sürülmüştür. Hakanson ve ark (12) genç ratları beyaz flöresan ışığına maruz bırakınca, serum kalsiyum konsantrasyonunda düşme olduğunu belirttiler ve bunu şöyle izah ettiler: Işık transkranyal illüminasyon ile pineal bezde melatoninin sentezini inhibe etmekte, böylece endojen steroidin kemiğin kalsiyum alımını artırma etkisi engellenememekte ve hipokalsemi oluşmaktadır.

Bu hipokalsemik etki oksipital kapatma, dışardan melatonin verilmesi veya kortikosteron sentezinin inhibisyonu ile önlenabilir. Yukardaki araştırmada ratlara eksojen melatonin verince hipokalsemi oluşmadığı gösterilmiştir (12):

**Bronz Bebek sendromu:** Fototerapi sırasında %0,1-0,3 arasında görülen nadir bir durumdur (1,17). Bu bebeklerde ışık alımından bir kaç saat veya daha uzun bir sürede serum, idrar ve deride koyu gri-kahverengi bir renk değişikliği ile karakterizedir. Direk hiperbilirubinemi, safra asitlerinde retansiyon ve obstrüktif tipte karaciğer hastalığı bulguları vardır. Bu komplikasyonun gelişimi için muhtemelen daha önceden kolestatik karaciğer hastalığı olması gerekir. Patogeneizde; kolestatik bir karaciğer zemininde fototerapinin etkisiyle oluşan fotobilirubinlerin ve fotodegradasyon sonucu oluşan bakır-protoporfirinlerin vücutta birikmesinin rol oynadığı varsayılmaktadır. Sharma ve ark (23) yayınladıkları böyle bir vaka nedeniyle ışığın hepatositlerde zarar yaptığını iddia ettiler. Ancak Davis ve ark (24) mavi ışık verilen ratlarda karaciğer mikrozomal enzim aktivitelerinde önemli bir değişiklik oluşmadığını tesbit ettiler. Yine daha sonra Jori ve ark (25) ana safra yolları bağlanan ratlarda fototerapi verilmesiyle deneysel olarak gerçekleştirdikleri bronz bebek sendromuna, başlıca plazma ve karaciğerde artan bakır-protoporfirinlerinin sebep olduğunu ispatladılar. Bu bebeklerin derilerindeki renk değişikliği bir kaç ay kadar sürebilirse de herhangi bir komplikasyon görülmeden iyileşirler(1,5,6,10,17,23,25). Bu nedenle kolestazis olan bebeklere fototerapi verilmemeli ve ayrıca fototerapi sırasında bronz pigment veya kolestaz gelişen tüm bebeklerde ışık derhal kesilmelidir (1).

**Büyüme ve gelişme üzerine etkisi:** Fototerapinin kilo, boy, baş çevresi, zihin performansı ve büyüme hormonu üzerine etkisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Drew ve ark (17) yaptıkları kontrollü bir çalışmada fototerapi alan bebeklerde kontrol bebeklere oranla gelişme performansında anormallik sıklığının daha fazla olduğunu belirttiler. Fototerapi alanların %7, kontrol grubunun %2'sinde Denver Gelişme Testinde entellektüel gecikme görüldüğünü gözleyen araştırmacılar, bu farklılığın fotorepiyle ilgili olduğunun kesin olarak söylenmeyeceğini de belirtmişler, aynı çalışmada büyüme ve baş çevresinin etkilenmediği gösterilmiştir. Öte yandan Teberg ve ark (26) yaptıkları bir çalışmada iki yıllık takip sonucunda fototerapi alan düşük doğum ağırlıklı bebekler, kontrol grubuyla karşılaştırılmış, her iki grupta gelişme, nörolojik durum, kilo ve boyda bir farklılık görülmezken, fototerapi alan bebeklerde baş çevresinin 2 standart sapma küçük olma sıklığının daha fazla olduğunu gözlemişlerdir. Wu ve ark (20) yaptıkları çalışmada ise, preterm bebeklerde fototerapinin kilo , boy ve baş çevresine olan etkisini incelemiş, 5 gün fototerapi verilen prematürelere 1. hafta kontrol grubundaki kilo artışı fototerapi grubuna göre daha hızlı iken 2. ve 3. haftalarda, fototerapi grubunun kilo artışı daha hızlı olmuş, 4. hafta sonunda ise fark kalmadığı görülmüş, boy ve baş çevresinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Romagnoli ve ark (27) düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yaptıkları benzer bir çalışmada kontrol grubunda kilo artışı 2. haftada daha fazla olmuş ve bu fark daha sonradan kapanmamıştı. Bu çalışmalardan çıkan genel kanaat; fototerapinin erken dönemde kilo alımında gecikme yapabileceği, ancak uzun dönemde gerek kilo,

boy ve baş çevresi ve gerekse zihinsel performans olumsuz bir etkisinin olmadığı söylenebilir (5,28).

Büyüme hormonu seviyesinde de değişiklik yapacağına dair kuşkular mevcut olmakla beraber (10,29) daha çok pretermelerde büyüme hormonunu azaltabileceği belirtilmiştir (1).

**Yağ Asitleri Üzerine Etkisi:** Fototerapinin yağ asitleri ve bu arada membran lipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin fotooksidasyonuna neden olabileceği iddia edilmiştir (1,10). Ostrea ve ark (30) yaptıkları in vitro bir çalışmada ışığa maruz bırakılan solüsyondaki yağ asitlerinin (başlıca esansiyel yağ asitlerinin) daha fazla oksidasyona uğradığını tesbit etmişlerdir. Esansiyel yağ asitlerinin özellikle prematürelere gelişimindeki önemi aşikardır. Öte yandan Hadji-georgio ve ark (18) yaptıkları bir çalışmada gerek miadında, gerekse premature sarılıklı bebeklerde fototerapi sırasında serum esterleşmemiş yağ asitlerinde anlamlı bir düşüklük geliştiğini gösterdiler. Bu yağların hücre membranı ve prostoglandin sentezinde rol almaları klinik önemlerini artırır.

**PDA üzerine etkisi:** Hayvan çalışmalarında fototerapinin duktus arteriozusun kapanmasını geciktirdiği gösterilmiştir (5). Bu husustaki ilk klinik çalışma Rosenfeld ve ark (13) tarafından yapılmış ve fototerapinin 1500 gr'dan daha düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde duktus arteriozusun kapanmasını geciktirdiği bildirilmiş ve fototerapi sırasında göğüsün kapatılması önerilmiştir. Öte yandan Aplin ve ark (21) fototerapi ile prostoglandin A seviyesinin anlamlı şekilde düştüğünü göstermişlerdir. Bir vazodilatatör ajan olan prostaglandin A'nın azalması patent duktus arteriozusun kapanmasını

geciktirdiği hakkındaki görüşü desteklememektedir. Ayrıca Scheidt ve ark (31) yaptıkları çok geniş ve EKO incelemeli bir çalışmada fototerapinin duktus arteriozus üzerine zararlı bir etkisinin olmadığını gösterdiler. Bunun dışında kliniğimizde yapılan bir çalışmada (32) fototerapinin duktus arteriozusun kapanmasında gecikme yapmadığı gösterildi.

**Eritrositlere etkisi:** Fototerapi hücre membranlarında oksidasyona yol açarak membran yapısını bozar. Eritrosit membranlarında meydana gelen oksidasyon hemolizi artırabilir (1). Bu hemolizin riboflavin eksikliğinden olduğu görüşü savunulmuş ve riboflavin verilmesi ile hemolizin engellenebileceği iddia edilmiştir (33). Odell ve ark (34) yaptıkları in vitro bir çalışmada içinde bilirubinde bulunan eritrosit süspansiyonu flöresan ışığına maruz bırakıldığında hemoliz meydana geldiğini göstermişlerdir. Hemolize eritrositten potasyum kaybı ve membrandaki ATPaz aktivitesinin azalması sonucu membran hasarı sebep olmaktadır. Cukier ve ark (35) sarılıklı ratlara fototerapi verildiğinde eritrosit ozmotik fragilitelerinin arttığını gösterdiler. Işığa bağlı hemoliz oluşabilmesi için ortamda bilirubin olması şarttır. Bu da bilirubinin fotodinamik bir etkisidir.

**Trombositlere etkisi:** Fototerapi trombosit membranındaki esterleşmemiş yağ asitlerini oksitleyerek hücre hasarı ve sonuçta hafif trombositopeni yapabilir (18,35). Trombosit fonksiyonlarının da bozulduğu iddia edilmişse de kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada fototerapinin trombosit agregasyonunu etkilemediği gösterilmiştir (36).

**Retina hasarı:** Uzun süre ve yoğun ışık alanlarda retinal değişiklik görülebilir (1). Ancak günümüzde gözler ışık sırasında kapatıldığından bu geç hasar önlenmektedir. Sisson ve ark (37) yaptıkları çalışmada flöresan ışığı alan yenidoğan domuz yavrularında retinal hasarın geliştiğini gösterdiler. Öte yandan Dobson ve ark (38) fototerapinin retina üzerine olan geç etkilerini araştırmak için yaptıkları çalışmada, yenidoğan döneminde en az 48 saat fototerapi alan çocukların 4 yaşına geldiklerinde yapılan muayenelerinde (karanlığa adaptasyon oranı ve elektroretinogram ile) kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir fark tesbit edilmediğini gösterdiler. Muhtemelen fototerapi alan bebeklerde uzun süreli ölçülebilir retinal hasar olmamaktadır. Ancak, her ne kadar ışığın başlangıçtaki muhtemel retinal hasarı geç dönemde ortadan kalksa da, daha fazla ışık gözlerde kalıcı hasar yapabileceğinden, Dobson ve ark gözlerin fototerapi sırasında kapatılmasına devam edilmesini önermişlerdir.

**Riboflavin ve kromozomlar üzerine etkisi:** Riboflavin fotosensitiv bir vitamindir. Maksimum absorpsiyon dalgaboyu 425-475 nm olup, bu da bilirubinin hassas olduğu dalga boyuna çok yakındır. Riboflavin yapısında çift bağ bulunur ve fototerapi sırasında okside olabilir. Bunun sonucunda riboflavin eksikliği meydana gelebilir. Günlük 0,3 mg riboflavin alımı ile bu eksiklik önlenir(1,39). Ayrıca riboflavin bilirubinin ışığa daha hassas olmasını sağlar. Yeterli oral riboflavin ilavesi serum bilirubin seviyesinin daha kısa sürede düşmesini sağlayabilir ve fototerapinin etkinliğini artırır (33,39). Ayrıca membran stabilizasyonu sağlayarak hemolizi azaltabilir (10,33). Tan ve ark (40)

yaptıkları bir çalışmada fototerapi esnasında günlük 0,3 mg riboflavin alınmasının riboflavin eksikliği gelişmesini önlediğini ve fototerapinin etkinliğini maksimuma çıkardığını gösterdiler. Gromisch ve ark (39) yaptıkları çalışmada, fototerapi alan 21 bebekten 18’de riboflavin eksikliği tesbit edilmiş, 49 saat veya daha uzun süre fototerapi alan bebeklerin tümünde riboflavin eksikliği gelişmiş, fototerapi almayan kontrol bebeklerin hiç birinde riboflavin eksikliği gelişmediği gösterilmiştir.

Fototerapi sonrasında oluşan riboflavin eksikliğinin tedavi edilmesi hususu hep tartışmalı olmuş ve fototerapi sırasında riboflavin ilave edilmesi sakıncalı bulunmuştur. Zira, in vitro çalışmalarda fototerapinin kromozomlar üzerine olan hasarının hemen hepsinden riboflavin sorumlu tutulmuştur (33,39).

İn vitro çalışmalarda fototerapinin riboflavin varlığında DNA hasarı yaptığı gösterilmiştir(5-7,10,14,33,39,41). Bundan hareketle fototerapinin mutajenik ve karsinojenik etkilerinin olabileceğine dair spekülasyonlar yapılmıştır (10,14,33,39). Speck ve ark (33) yaptıkları in vitro çalışmada düşük konsantrasyonda riboflavin varlığında, pürifiye DNA ve insan hücresi doku kültürlerinin ışığa maruz bırakılması neticesinde DNA’nın yapısında önemli değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir.

Ennever ve ark (41) fototerapi ışınlarına maruz bırakılan multivitamin solüsyonlarının insan hücresi DNA’sında kırılmalar yaptığı kontrollü çalışmalarla gösterilmiş ve fototerapi ile oluşan bu DNA hasarının riboflavin konsantrasyonu ile yakın ilişki gösterdiğini belirterek, klinikte kullanılan



parenteral multivitamin solüsyonları ile fototerapinin birlikte kullanılmaması tavsiye edilmiştir. Santella ve ark (14) ise insan hücresi doku kültürlerinde yaptıkları çalışmada, aralıklı ve devamlı fototerapinin DNA üzerine olan zararlı etkisini araştırmışlar, sonuçta aralıklı fototerapinin total ışık dozu daha az olduğu halde, devamlı fototerapiye oranla DNA üzerine daha zararlı olduğunu gösterdiler.

Fototerapinin kromozomlar üzerine olan in vitro zararlı etkisi, in vivo çalışmalarla teyid edilememiştir (5,28,42). Demirsoy ve ark (28) kardeş kromatid değişimi tekniği kullanarak yaptıkları in vivo çalışmada fototerapinin kromozomlar üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığını tesbit etmişlerdir. Öte yandan kendi kliniğimizde de daha önce yapılan bir çalışmada yine kardeş kromatid tekniği kullanılmış ve fototerapinin kromozomlara olumsuz etkisinin olmadığını gösterilmiştir (42).

**Üreme sistemine etkisi:** Fototerapinin endokrin ve cinsel fonksiyonlar üzerine olan etkisi ile ilgili çok az sayıda çalışma yapılmıştır.

Speck ve ark (3,4) yaptıkları çalışmalarda, Amerikan deniz kestanesinin fertilize olmamış ookist ve spermatozoalarını standart bir fototerapi ünitesinde ışığa maruz bırakmışlar, fototerapinin hem yumurtalarda hem de spermelerde doza bağlı fertilizasyon ve embriyonik gelişme anormallikleri yaptığını tesbit etmişlerdir. Fototerapinin yol açtığı bu anormallikler ortamda eser miktarda (10 µM) riboflavin varlığında, daha düşük ışın dozlarında bile katlanarak arttığını gözlemişler, bunu muhtemelen ışığın aktif hale getirdiği riboflavinin intrasellüler DNA üzerine olan etkisine bağlamışlardır. Sonuçta yenidoğan

bebeklerin gonadlarının bu dönemde immatür olması ve bazı fototerapi ışınlarının derin dokulara penetre olabileceği bilindiğinden dolayı, ışığın bu immatür germ hücrelerine olan etkisi ile üreme potansiyeli ve embriyonik gelişmenin etkilenebileceğini belirten araştırmacılar; fototerapinin bu teratojenik ve gametosidal etkilerinden gonadları korumak için fototerapi sırasında gonadların opak bir materyal ile (diaperle) örtülmesini önermişlerdir (3,4).

Öte yandan fototerapinin fotoreseptörler aracılığı ile pineal bez ve diğer bezleri etkileyip sirkadiyen ritmi ve hormonal dengeyi bozabileceği ve neticede seksüel fonksiyonların etkilenebileceği (10,29) kaygısı dile getirilmişse de geniş klinik tecrübeler bunu ispatlamamıştır (5,6). Lemaitre ve ark (29) yaptıkları çalışmada fototerapi ile tedavi edilen dişi prematüre bebeklerin gonadotropin (LH,FSH) seviyelerinin fototerapi ile simultane olarak belirgin şekilde arttığı ve 3 hafta boyunca yüksek seyrettiği, sonra hızla normale indiğini tesbit etmişler. Kontrol grubunda ve fototerapi alan erkeklerde böyle bir yükselme gözlememişlerdir. Bu yükselmeyi; ışığın ekstraretinal fotoreseptörler (muhtemelen derideki) aracılığıyla nöroendokrin yapıları uyarması sonucu, depolarından bu hormonları serbestleştirdiği şeklinde izah etmişlerdir.

### **Erkek Üreme sistemi**

Erkek genital sisteminin temel organı testistir. Testisler çift oluşumlar olup, ekzokrin ve endokrin salgıları olan bir bez niteliği taşır. Testisin ekzokrin ürünü cinsiyet hücreleridir. Endokrin ürünü ise, interstisyel leydig hücreleri

tarafından yapılan testosterondur. Erişkinde testis 4,5 cm uzunlukta, 2,5 cm genişlikte, 3 cm kalınlıkta oval bir organdır. Testisi dıştan örten kalın bir fibröz örtü “kapsüla interna” veya “tunica albuginea” organın içine bağ dokusu bölmeleri “septula testi” gönderir ve lobuluslar oluşur (lobuli testis).

**Testisin histolojik yapısı (şekil 2,1) :**

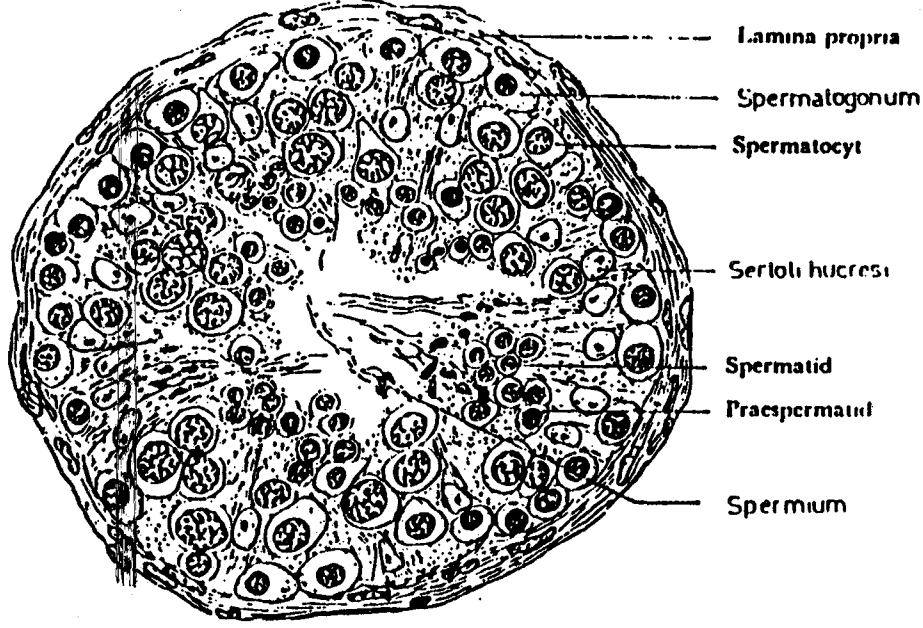
Testis parankiması, lobuli testisleri dolduran tubuli seminiferi ve interstisyel dokudaki Leydig hücreleridir. Tubulus seminiferus: Lobuli testis içinde kıvrıntılı borucuklar halinde gözlenen tubulus seminiferi yaklaşık 0,2 mm çapında olup, dıştan bir lamina propria ile kuşatılmıştır. Tubulus epitelinde değişik spermatogenez evrelerindeki germinal hücreler ile spermium olgunlaşmasında destek ve beslenme görevini üstlenmiş olan sertoli hücreleri olmak üzere iki ayrı hücre popülasyonu görülür.

Germ hücreleri, tubulus periferinden lümeneye doğru sürekli üreme ve olgunlaşma gösteren sıralar halindedir. Bu hücreler bazaldan lümeneye doğru; a-spermatogonia, b-primer spermatozoon, c-sekonder spermatozoon, d-spermatid, e-spermatozoon( spermium) olarak sıralanırlar. Tubulus lümeni içinde bu hücre tiplerinin yer aldığı olaylar; spermatogenezis ve spermatohistogenezis diye birbirini izleyen iki seride toplanır.

Spermatogenezis: Ana germ hücresi spermatogonium'dan spermatid oluşumuna kadar olan üreme ve büyüme periyodlarını izleyen, mayoz bölünmeleri sonunda dört haploid kromozomlu spermatid oluşumuna kadar olan olayları kapsar.

Spermatid'den hareketli bir spermatozoon (spermium) farklılaşmasına ise "spermatohistogenezis" veya "spermiogenezis"denmektedir. Spermatogenezis ve spermiogenezisin çeşitli evrelerindeki hücreler "spermatogenetik seri" yi oluştururlar.

**Sertoli Hücreleri:** Tubulus seminiferus duvarında spermatogonyumlar arasında bazal lamina üzerine oturan ve lümene doğru düzensiz sınırları ile izlenen hücrelerdir. Spermatisitler ile spermatidler, sertoli hücresi stoplazmasının girintileri içine yerleşmiş olup, yakın topografik ilişki gösterdiler. Sertoli hücrelerinin fonksiyonları arasında, germ hücrelerinin beslenmesi ve destek görevi başta gelir. Sertoli hücreleri, germinal epitelyumda dejenerasyona uğrayan hücresel yapıların fagositozunu da üstlenmiştir. Ayrıca testosteronun testis içinde konsantrasyonunun artışında etkisi vardır. Bunun dışında sertoli hücreleri "inhibin" salgılar, buda hipofizde FSH yapımında inhibisyon etkisi gösterir. Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantı kompleksleri yardımı ile tubulus duvarında bütünlük sağlanır (aynı zamanda kan testis bariyeri de denir) Sertoli hücrelerinin bir diğer fonksiyonu da anti-mülleriyen hormon yapımıdır. Bu hormon embriyonik gelişme sırasında erkek fetusta müller kanallarının gerilemesini harekete geçiren bir glikoproteindir.



Şekil 2-1: İnsan testisinde tubulus kontortustan geçen enine kesitte, germinal epitele ait sertoli hücreleri ile spermatogenez ve spermium oluşumu evrelerine ait hücreler görülmektedir (43).

#### İnterstisyel doku ve Leydig hücreleri

Lobuli testis içinde tubulus seminiferusların aralarını dolduran interstisyum; bağ dokusu lifleri, bağ dokusu hücreleri yanında özel bir hücre grubu olan leydig hücreleri ile, kan-lenf damarları ve sinirlerden zengin bir aradoku yapısında gözlenir.

İnterstisyel dokudaki leydig hücreleri, testosteron yapıcı olmaları ile büyük önem taşırlar. Testosteron, leydig hücrelerini tubulus seminiferus içindeki spermatogenezisin sürdürülmesi ve erkekte sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi için gerekli hormondur.

Testisin Fonksiyonu: Testisin ana fonksiyonu erkek cinsiyet hücrelerinin yapılmasıdır. Ayrıca, spermatogenezis hormonal kontrol altında tutulurken, belli bir ısıya gereksinim olması, olayın fiziksel şartlara da bağlı olduğunu gösterir. Nitekim, testislerin karın boşluğunda değilde skrotum içine yerleşmiş olması, bu gerekli ısı ortamını sağlamak içindir. Eğer herhangi bir nedenle testislerin skrotum içine inmeleri engellenecek olursa (örneğin: ingüinal kanalı aşamazsa), seminifer tubuluslarda spermatogenezis görülmez.

Spermatogenezis üzerine en önemli etki, hipofiz ön lob hormonları olan folikül stimüle edici hormon (FSH) ile luteinizan hormon (LH) dan kaynaklanır. FSH spermatogenezisin stimülasyonunu sağlar. LH ise testiste Leydig hücrelerinden testosteron yapımını sağlar. LH yokluğunda interstisyel hücreler atrofiye gider ve testosteron yapımı da kesilir. Sertoli hücreleri FSH ile testis arasındaki ilişkilerde primer target hücre olma özelliği taşır. Sertoli hücrelerinin FSH'ya cevabı, androjen bağlayıcı protein (ABP) salınımında artış şeklinde gözlenir. Böylece, FSH tubulus seminiferuslarda spermatogenezis üzerinde etki göstermektedir.

Işınlamanın (X-ray) spermatogenezis üzerinde olumsuz etkisi, germinal epitelde dejenerasyon ile spermium yapımında düşme şeklinde görülür. Doz düşürülürse olaylar geriye döner (43-48).

### **Dişi üreme sistemi**

Dişi üreme sistemi iki ovaryum, iki tuba, uterus, vagina ve dış genital yollardan oluşur. Sistem menarş ile menapoz arasında, yapı ve fonksiyon aktivitesi bakımından siklik değişikliklere uğrar.

Ovaryum: Ovaryumlar çift oluşumlar halinde, hafifçe yassılaştırmış oval şekilde olup, 4 cm uzunluk, 2 cm genişlikte ve 1 cm kalınlığındadır. Oogenezis ile ovumun ovaryumdan dışarı verilmesi olayları ekzokrin bir salgı niteliği taşır. Kendine özgü hormonları olması ilede, ovaryumların endokrin salgılama fonksiyonları olduğu kabul edilir. Ovaryumu dışarıdan izoprizmatik bir epitel sarar. Bu epitelin altında sık yapıda bir bağ dokusu “tunika albuginea” yer alır. Ovaryumdan yapılan bir kesitte bir dış bölge ve birde iç bölge ayırtd edilir. Dış bölge, korteks veya folikül hücrelerinin oluşturduğu parankim “zona parankimatoza”; iç bölgede medulla veya damardan zengin oluşu nedeniyle “zona vasküloza” diye isimlendirilir.

Kortekste doğumda ve puberte öncesine kadar sadece primer foliküller vardır. Doğumda sayıları belirgindir (400.000).

Ovaryum parankimasının folikülleri değişik gelişim süreci içindedirler. Bunlar: a-primer, b-sekonder ve c-tersiyer (graaf) folikülleridir. Gelişme halindeki bu foliküllerden graaf folikülü yerinde, ovulasyonu izleyen bir yapı oluşur. Bu cisim hormon yapıcı korpus luteumdur. Bazı foliküllerin gelişmesinin herhangi bir döneminde geri kalan foliküllerde “atretik foliküller” halini alırlar. İki ovaryumda 400.000 olan oogoniumlardan 420-480’inde

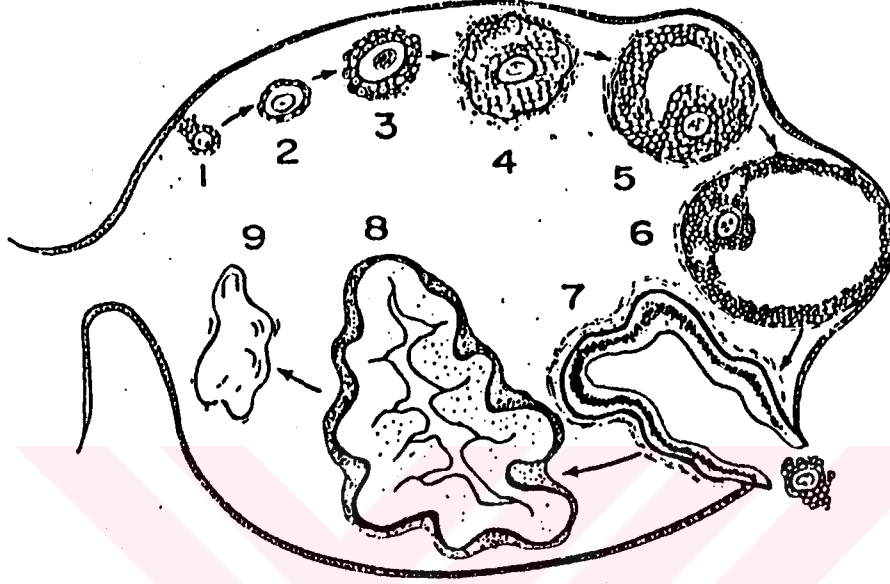
ovulasyon olur. Bu sayı da, puberteden klimakteriuma kadar 35-40 yıl süreyi belirler.

Primordiyal foliküller gelişim için uyarıldıkları zaman oosit büyür ve primer folikül gelişimini sürdürür. Zona pellusida ve teka folikülli belirir, folikül hücreleri kalınlaşarak tabakalar halinde dizilirler ve bu folikül sekonder folikül haline geçer. Bu farklılaşma ve büyüme devam eder, teka interna steroid salgılayan hücre yapısı kazanır. Böylece tersiyer folikül gelişimi tamamlanmış olur. Bu yapıdaki graaf folikülü ovulasyona hazırdır. Ancak, önce oositte birinci mayoz bölünmesi tamamlanmış ve sekonder oosit olmuştur. Bunu ikinci mayoz bölünmesi izler. İkinci mayoz bölünmesi, fertilizasyon için ovuma spermatozoon girinceye kadar tamamlanmaz. Ovulasyonda bu graaf folikülü periton boşluğuna atılır ve fimbriaların hareketi ile ovum (oosit) tuba uterine içine çekilir. Graaf folikülünde ovulasyon sonrası iç basınç düşmesi olur ve bir dizi değişiklik oluşur. Granüloza hücreleri ile teka interna hücreleri farklılaşır. Granüloza hücreleri, teka interna ve teka eksterna hücreleri ile beraberce korpus luteumu oluşturur. Luteinizan hormon etkisi ile granüloza hücreleri progesteron salgılar. Teka interna hücrelerinden ise östrojen salgılanır. Korpus luteumun fonksiyonu bitince yapısında gerileme olur ve korpus albicans oluşur (şelkil 2.2).

Folikül atresia: Ovaryumda folikül gelişiminin herhangi bir evresinde, yumurta hücreleri veya folikül hücreleri dejenerasyonu olabilir. Bunlara folikül atresia denir.



Ovaryumun stromasında görülen interstisyel hücreler östrojen salgılar. Bu hücreler doğumdan önce görülmeye başlarlar ve menapozdan sonra da kaybolmazlar (43,44,46-48).



Şekil 2.2: Ovaryumda foliküllerin gelişimini gösteren çizim. 1-Oogoniumun folikül hücreleri ile sarılmaya başlaması. 2-Primer folikülde oogonium bir sıra yassı folikül hücreleri ile sarılı. 3-5- Olgunlaşmakta olan sekonder folikül ve graaf folikülüne (5) geçişte cavum foliküllü oluşmakta. 6-Graaf folikül, 7-Çatlamış folikül, 8-Korpus luteum, 9 Korpus albicans.

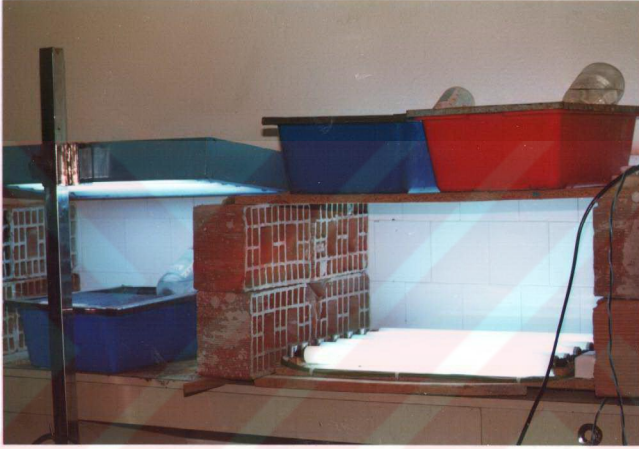
## **MATERYAL VE METOD**

Yenidoğan döneminde kullanılan fototerapinin gonadlar üzerine varsa uzun süreli yan etkilerini araştırmayı amaçlayan bu çalışma, haziran 1995-mart 1996 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ile Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu çalışmada Wistar Albino ratlar kullanıldı. Bunun için hepsi son trimesterde 10 adet gebe Wistar Albino rat temin edildi. Ratlar beşerli iki gruba ayrıldı. Birinci grup ratlardan toplam 43 yavru, ikinci grup ratlardan ise toplam 41 yavru doğdu. Birinci gruptaki 43 yavru çalışma grubu, ikinci gruptaki 41 yavru ise kontrol grubu olarak bilirlendi. Her anne kendi yavruları ile birlikte ayrı birer kafese kondu.

Kontrol grubu ratlar standart kafeslere kondu. Çalışma grubu ratları için ise özel kafesler hazırlatıldı. Bu ratların alttan ışık alabilmesini sağlamak için kafeslerin altı pleksiglas denen şeffaf, akrilik bir plastikten yapıldı. (pleksiglas, standart fototerpi ünitelerinde lamba ile bebek arasına yerleştirilir).

Fototerapi için üçü beyaz, üçü de mavi olmak üzere toplam 6 adet flöresan lambadan (philips marka 20 W/52) oluşan fototerapi aletleri kullanıldı. Bu fototerapi aletinin cilt yüzeyinde oluşturduğu aydınlanma şiddeti Air Shields firmasının radiometre cihazı ile ölçüldü ve  $12 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  olarak bulundu. Bu değer fototerapinin etkin olması için gerekli minimum aydınlanma değeri olan  $4 \mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$ 'nin (fototerapinin etkin aydınlanma değeri 4-25  $\mu\text{w}/\text{cm}^2/\text{nm}$  arası) üzerinde idi. Fototerapi (ister alttan isterse üstten olsun) ratlara 42 cm uzaklıktan uygulandı.

Çalışma grubundaki ratlara doğumdan ortalama 12 saat sonra, sarılık olup olmadığına bakılmaksızın, fototerapi başlandı. Fototerapi 12 saat üstten, ardından 12 saat alttan olmak üzere (münavebe ile) toplam 72 saat boyunca sürekli uygulandı. Fototerapi alttan uygulanacağı zaman ışığın iyi geçmesi için her defasında ratların dibi bir bezle temizlendi. 72 saat sonra ratlar standart kafeslere alındılar ( Resim 3.1 ve 3.2)



Resim 3.1: Fototerapinin üstten ve alttan uygulanışı



Resim 3.2: Fototerapinin alttan uygulanışı ve kafesin dibine konan pleksiglasın görünümü

Kontrol grubundaki ratlara ise herhangi bir işlem yapılmadı. Her iki gruptaki ratlar ilk bir ay sadece annelerini emdiklerinden gerek bu süre zarfında anneleri ve gerekse bir aydan sonra kendileri, standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendiler. Her iki gruptaki ratlar aynı odada idi, odanın ısısı sürekli 24 C° civarında tutuldu..

Ratlar bir aylık olunca annelerinden ayrıldı. İki aylık olunca da erkek ve dişiler birbirinden ayrıldılar (hem ratların çiftleşmelerini engellemek, hemde cinsel perhizi sağlamak için). Kafesler numaralanarak hangi kafeste hangi annenin yavrularının bulunduğu gösterildi (kardeşleri belirlemek için).

Ratlar 16 haftalık olunca çiftleştirildi. Normalde ratların dişileri ortalama 8-10, erkekleri 10-12 haftalık olunca cinsel olgunluğa (puberte)

erişirler. Her ihtimale karşı 16 haftalık oluncaya kadar beklendi. Bu süre zarfında değişik nedenlerden dolayı ölen ratlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunda 43 rattan 8 tanesi öldü, 35 adet kaldı. Kontrol grubunda ise 41 rattan 9 tanesi öldü, 32 adet kaldı. Çalışma grubundaki 35 rattan 17'si erkek, 18'i dişi iken, kontrol grubundaki 32 rattan 8'i erkek 24'ü dişi idi. Çiftleştirme şöyle yapıldı: Her kafeste bir erkeğe iki dişi olacak şekilde üç grup çiftleştirme yapıldı.

1-Çalışma grubu: Hem erkek hemde dişiler fototerapi alan gruptan seçildi.

1 fototerapi alan erkek	Eşleştirme	→	2 fototerapi alan dişi	
: : : : :			: : : :	
: : : : :			: : : :	
Toplam 9 fototerapi alan erkek			→ 18 fototerapi alan dişi	

2-Kontrol grubu: Hem erkek hemde dişiler kontrol grubundan (hiçbiri fototerapi almayan)

1 Kontrol erkek	Eşleştirme	→	2 kontrol dişi	
: : : : :			: : : :	
: : : : :			: : : :	
Toplam 8 kontrol erkek			→ 16 kontrol dişi	

3-Çapraz grup: Erkekler fototerapi grubundan, dişiler ise kontrol grubundan

1 fototerapi alan erkek	Eşleştirme	→	2 kontrol dişi	
: : : : :			: : : :	
: : : : :			: : : :	
Toplam 4 fototerapi alan erkek			→ 8 kontrol dişi	

Çiftleştirmede kardeş ratların eşleştirilmemesine özen gösterildi. Eşleştirme sonrası boşa kalan 4 adet fototerapi alan erkek rat çiftleştirilmedi.

Çiftleştirilen ratlar 16 gün bir arada kaldıktan sonra erkeklerle dişiler ayrı kafeslere kondu ve dişilerin doğurmaları beklendi. Fertilizasyonu belirlemek için her gruptan doğuran dişilerin sayısı ve doğurdukları yavru sayısı not edildi. Bu dişiler doğumdan bir ay sonra yavrularından ayrıldı. Ratlar kesilmeden önce laktasyondaki hormonal dengenin gonadlarda yapabileceği (fizyolojik) değişiklik gözönünde bulundurularak bir hafta daha beklendi.

Tüm ratlar (gerek çalışma , gerekse kontrol grubu) 24 haftalık olunca (ki fototerapi alanlarda bunun üzerinden 24 hafta geçmişti) hafif eter anestezisi altında, önce tartılıp kiloları gram cinsinde kaydedildi ve ardından kesildi. Sol testis ve sol over total organ olarak alındı. %10 tamponlanmış nötral fomalinde hergün değiştirilmek üzere toplam yedi gün bekletildi. Normal rutin histolojik parafin tekniğine uygun takibi yapıldı. Kesitler 5-7 mikron kalınlığında olacak şekilde alındı. Rutin hematoksilen eozin boya teniği ile boyandı.

Her rattan 6 tane ayrı biyopsi bölgesi 6 ayrı sahada değerlendirilmek üzere toplam her grup için 8'er adet rat kullanıldı. Testis değerlendirilmesinde genel histolojik görünüm ile beraber, parametre olarak her bir sahada rastgele 10 adet seminifer tubulus çapı ölçüdü (X10 objektif büyütmede okülometre ile ölçümler yapıldı). Böylece her bir rattan toplam 60 adet seminifer tubulus çapından 18 tanesi rastgele örnekleme metodu ile seçildi. Böylece herbir gruptan alınan 8 rattan ölçülen toplam 480 adet seminifer tubulus çapından,

rastgele örenekleme metodu ile seçilen toplam 144 adet seminifer tubulus çapı istatistiki olarak karşılaştırıldı.

Over değerlendirilmesi yapılırken çalışma ve kontrol grubu arasında ışık mikroskobu seviyesinde genel bir histolojik karşılaştırma yapıldı.

Gerek testis gerekse over ışık mikroskobu incelemesinde X100 objektif büyütme kullanıldı. Değerlendirmeler Olympus PM-10 AD (foto ataşmanlı) marka ışık mikroskobu ile yapıldı.

#### İstatistiki analizler

Elde edilen veriler bilgisayarda SPSS (Statistical Package for Social Sciences) istatistik analiz programı ile test edildi. Buna göre önce değişkenlerin dağılımı araştırıldı, sonra çalışma ve kontrol grubunun değerleri “Student’s t testi” ile karşılaştırıldı. Fototerapi alan, almayan ve çapraz grupların doğurdukları yavru sayıları “tek yönlü varyans analizi” ile mukayese edildi.

## 4- BULGULAR

### 4.1. Klinik Bulgular:

Başlangıçta çalışma grubundaki yavru rat sayısı 43, kontrol grubundaki yavru rat sayısı ise 41 idi. Bu yavrulardan çiftleştirme aşamasına gelineceye kadar (16 hafta) ölen ratlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubundan 8 rat, kontrol grubundan ise 9 rat çarşitli nedenlerle öldü. Sonuçta çalışma grubunda 35 rat (17 erkek, 24 dişi), kontrol grubunda ise 32 rat (8 erkek, 24 dişi) ile çalışmaya devam edildi.

Her iki gruptaki ratlar 24 haftalık olunca hafif anestezi altında tartıldı. Ağırlıkları gram cinsinde kaydedilerek her iki grubun erkekleri ve dişileri ağırlık yönünden birbirleriyle karşılaştırıldı. Erkek ratlarda; iki grup arasında istatistikî açıdan anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ), (tablo 4.1).

Tablo 4.1 Erkek ratların vücut ağırlıklarına göre karşılaştırılması.

	vaka sayısı	ortalama	st. sapma	t	p
Kontrol grubu	8	278	16	-0.19	0.851
Çalışma grubu	17	279	19		

(st. sapma: standart sapma) ( $p>0,05$ )

Dişi ratların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında da çalışma grubu ile kontrol grubu ratlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. ( $p>0,05$ ), (tablo 4.2)

Tablo 4.2 Dişi ratların vücut ağırlıklarına göre karşılaştırılması.

	vaka sayısı	ortalama	st. sapma	t	p
Kontrol grubu	24	205.6	34	0.30	0.795
Çalışma grubu	18	202.8	22		

( $p>0,05$ )

Fototerapinin fertilizasyona olan geç etkisini saptamak için çiftleştirilen ratlardan doğuran ve doğurmayan dişilerin oranı karşılaştırıldı. Hem fototerapi



alan çalışma grubunun, hemde fototerapi almayan kontrol grubunun dişi ratlarının tümü doğum yaptı. Böylece her iki grubun gerek erkek ve gerekse dişilerinin fertilizasyon oranı %100 olarak kabul edildi. Bu durumda her iki grubun erkekleri ve dişilerinin fertilizasyon oranı açısından aralarında bir fark olmadığı tesbit edildi.

Dişi ratların doğurdukları yavru sayıları açısından gruplar birbiriyle karşılaştırıldı. Bunun için çalışma grubu ( fototerapi alan erkek ve dişiler), kontrol grubu (fototerapi almayan erkek ve dişiler ) ve çapraz grubun (erkekleri fototerapi alan, dişileri fototerapi almayan) dişilerinin doğurdukları yavru sayıları tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve her üç grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü. ( $p>0.05$ ) (tablo 4.3)

Tablo 4.3 Çalışma, kontrol ve çapraz grubun dişilerinin doğurdukları yavru sayılarının karşılaştırılması

	vaka sayısı	ortalama	st. sapma	f	p
Kontrol grubu	16	10	2.6	1.50	0.388
Çalışma grubu	18	9	1.8		
Çapraz grup	8	10	2.1		

( $p>0,05$ )

Ayrıca çalışma grubu ile kontrol grubunun dişilerinin doğurdukları yavru sayıları birbiri ile karşılaştırıldı ve doğurdukları yavru sayıları yönünden aralarında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ), (tablo 4.4).

Tablo 4.4 Çalışma ve kontrol grubu dişilerinin doğurdukları yavru sayılarının karşılaştırılması.

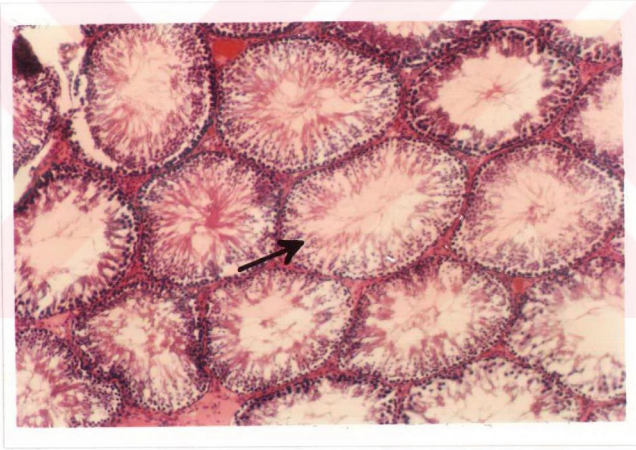
	vaka sayısı	ortalama	st. sapma	t	p
Kontrol grubu	16	10	2.6	1.43	0.162
Çalışma grubu	18	9	1.8		

( $p>0,05$ )

Fototerapinin embriyonik gelişme bozukluğu yapıp yapmadığını anlamak için yavruların dış görünüşüne makroskobik olarak bakıldı. Her üç gruptan doğan yavrularda gözle görülebilir major bir anomali tebit edilmedi.

#### 4.2 Histolojik Bulgular:

Işık mikroskobu seviyesinde yapılan değerlendirmede kontrol grubu testis kesitlerinin panoramik görüntüsünün normal olduğu, tubulus seminiferus kontortusların çap ve histolojik detaylarının, tübül etrafındaki bağ dokusu sınırlarının normal konturlarda olduğu tesbit edildi. (Resim 4.1 ve tablo 4.5)



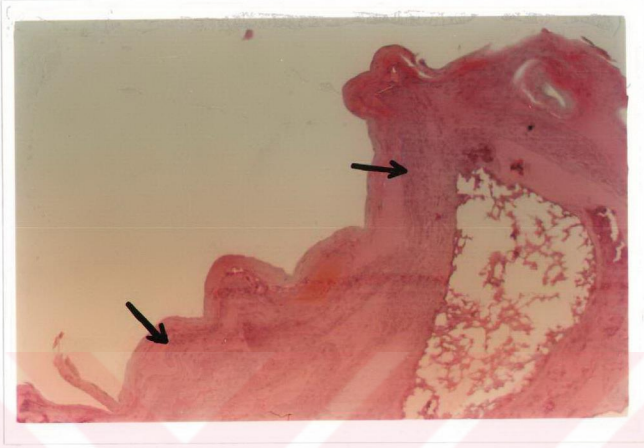
Resim 4.1: Normal testis histolojik görünümü, tübül kontortus semiferusların görünümü (ok). H.E (Hematoksilen Eozin), F.M.B (Foto Mikroskopik Büyütme) X100

Tablo 4.5: Kontrol grubu testislerinin seminifer tubulus çapları (mikron)

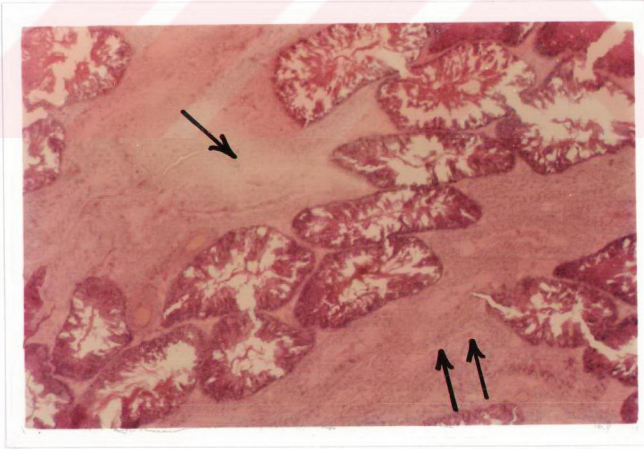
vaka no	T. sayısı*	ortalama	st. sapma	minimum	maksimum
1	18	295.6	90.1	160	480
2	18	320.6	78.5	200	460
3	18	326.7	96.8	210	600
4	18	324.4	92.1	200	470
5	18	316.7	73.3	210	440
6	18	288.9	91.6	170	580
7	18	317.2	77.1	220	490
8	18	302.8	93.0	170	460

\*Herbir testisten rastgele örnekleme ile alınan tubulus sayısı. ( $p>0,05$ )

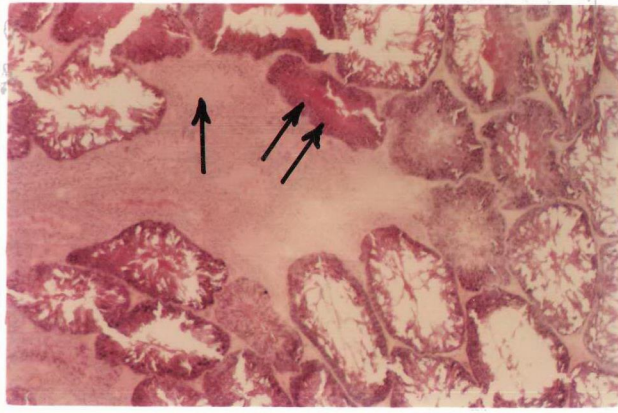
Çalışma grubunun testis kesitleri ışık mikroskobu ile incelendiğinde, kesitlerin hemen hepsinde, kapsül altında daha yoğun olmak üzere (Resim 4.2), parankim içerisinde lümeni normale göre daralmış, hiyalinize bağ dokusu ile dolmuş, konturları kayıp ve boyanma özelliği kaybolmuş çekirdeklere sahip hücrelerden oluşmuş dejeneratif kısımlar tesbit edildi (Resim 4.3). Bu bölgelerin bir kısmında tubulus konturu bozulmaya başlamış, düşük seviyede regresif görüntü tesbit edilirken, bazı yerlerinde ileri derecede regresyon tesbit edildi (Resim 4.4).



Resim:4.2 Testis kapsül altı bölgede dejenerasyon alanlarının görünümü(ok) (HE, FMB, X40).



Resim: 4.3 Lümeni hiyalinize bağ dokusu ile dolmuş dejenerasyon (bir ok) ve dejenerasyon sürecindeki (iki ok) tubulus kontortus seminiferusların görünümü (HE, FMB, X100).



Resim: 4.4 Orta (bir ok) ve ileri derecede (iki ok)dejenere olmuş tubulus kontortus seminiferusların görünümü (HE, FMB, X100).

Çalışma grubunda dejeneratif bozukluklar dışında kalan kısımlar normal testis parankim doku özelliğini gösteriyordu.

Oküler mikrometre ile ölçülen çalışma grubu seminifer tubulus çapları kontrol grubuna göre daha küçüktü (Tablo 4.6). İstatistiki açıdan iki grup arasındaki fark ileri derecede anlamlı idi ( $p < 0.001$ ). (Tablo 4.7)

Tablo :4.6 Çalışma grubu testislerinin seminifer tubulus çapları (mikron)

vaka no	T. sayısı*	ortalama	st. sapma	minimum	maksimum
1	18	236.7	53.4	160	410
2	18	244.4	63.5	160	410
3	18	211.8	29.0	160	250
4	18	213.7	47.9	140	320
5	18	231.7	59.5	160	400
6	18	215.6	31.7	170	290
7	18	237.1	69.4	170	450
8	18	230.5	68.1	160	430

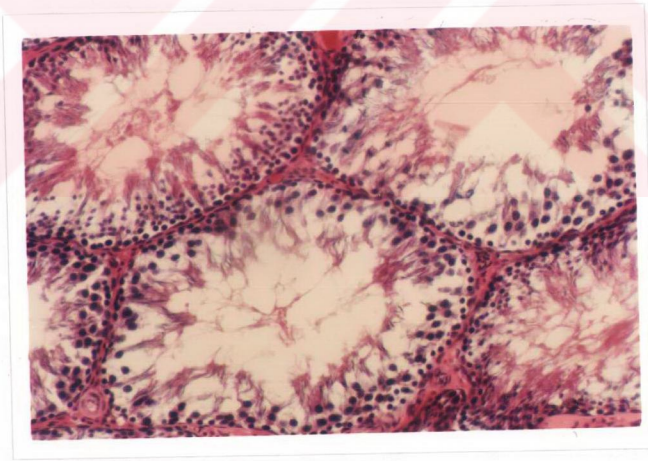
\*Herbir testisten rastgele alınan tubulus sayısı. ( $p > 0,05$ )

Tablo 4.7 Kontrol ve çalışma grubuna ait seminifer tubulus çaplarının karşılaştırılması.

	t. sayısı'	ortalama	st sapma	min*	mak**	t	p
Kontrol grubu	144	311.6	85.8	160	600	9.90	0.000
Çalışma grubu	144	227.6	54.7	140	450		

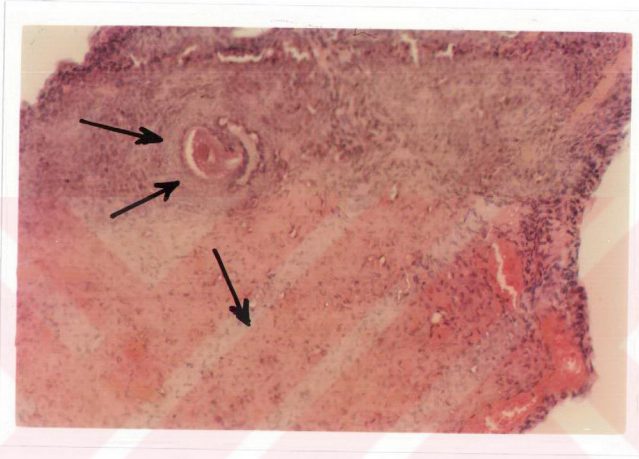
<sup>+</sup>Tubul sayısı, \*min: minimum, \*\*mak: maksimum, (p<0,001)

Kontrol grubunun tubulus seminiferus kontortuslarında ve çalışma grubunun sağlam tubulus seminiferus kontortuslarının karşılaştırılması yapıldığında, tubul içinde yer alan spermatogenetik seri hücrelerinin bulunduğu, spermiyotogenezis aşamasında bulunan spermatid popülasyonu tesbit edildi. Tubulus seminiferus kontortusların lümeninde bol miktarda spermatid kuyruğu görüldü (Resim 4.5)

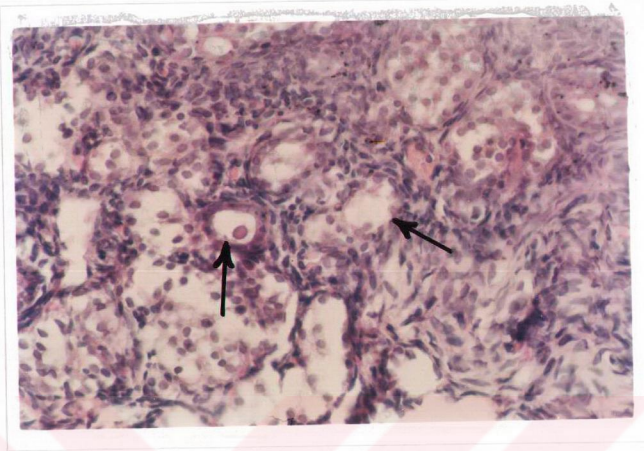


Resim: 4.5 Normal tubulus seminiferus kontortuslarda hücresel yapının görünümü (HE, FMB, X200).

Kontrol ve deney grubu ovaryum kesitlerinin ışık mikroskobu ile incelemeleri yapıldığında; ovaryumun kapsülle kesintisiz olarak çevrelendiği, değişik seviyelerde folikül gelişimi ve korpus luteum gravidanslar tesbit edildi. Her iki grupta da histolojik bir değişiklik gözlenmedi (Resim 4.6 ve 4.7).



Resim: 4.6 Ovaryum kesitlerinde korpus gravidans (bir ok) ve olgun bir folikül (iki ok) gözlenmekte (HE, FMB, X100).



Resim: 4.7 Ovaryumdaki mevcut foliküllerin görünümü (HE, FMB, X200).



## 5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Yenidoğan döneminde hiperbilirubinemi çok görülen ve sıklıkla hastaneye yatış nedeni olan bir problemdir. Halen hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi en yaygın kullanılan metoddur(1). Otuz yılı aşan bir süredir kullanılan bu tedavinin pek çok yan etkileri tesbit edilmiştir. Ancak bu yan etkilerin büyük çoğunluğu kısa süreli ve önemsiz yan etkilerdir. Fototerapinin uzun süreli yan etkileri ile ilgili az sayıda çalışma yapılmış olup bunların hemen hepsi in vitro çalışmalardır. Bu çalışmaların çoğu fototerapinin DNA hasarı yapması hususunda yoğunlaşmıştır ( 5-7,10,14,33,39). Her ne kadar klinik çalışmalarla bu durum ispatlanamamışsa da beraberinde bazı kaygılara yol açmıştır (28,42). Neticede fototerapinin mutajenik, teratojenik ve karsinojenik etkilerinin olabileceğine dair spekülasyonlar yapılmıştır (3,10,14,33,39).

Öteyandan büyüme üzerine olan erken ve geç etkileri ile ilgili bazı çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan Drew ve ark (17) 300 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada, ortalama 35 saat fototerapi alan bebekler 8-24 ay izlenmiş ve fototerapinin büyüme üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Teberg ve ark (26) yaptıkları bir çalışmada ise iki yıllık takip sonucu fototerapi alan düşük doğum ağırlıklı bebekler kontrol grubuyla karşılaştırılmış, kilo ve boy açısından iki grup arasında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Wu ve ark (20) çalışmasında; preterm bebeklerde fototerapinin kilo, boy ve baş çevresine olan etkisi incelenmiş, 5 gün fototerapi verilen pretermelerde; 1. hafta kontrol grubundaki kilo artışı fototerapi grubuna göre daha hızlı iken, 2. ve 3.

haftalarda ise fototerapi grubunun kilo artışı daha hızlı olmuş, 4. hafta sonunda ise fark kalmadığı görülmüş, boy ve baş çevresinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da doğumdan sonra 72 saat sürekli fototerapi alan ratların ağırlıkları, 24 haftalık olunca, kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Önce çalışma ve kontrol grubunun erkekleri birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo 4.1) ve aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi ( $p>0.05$ ). Her iki grubun dişi ratlarının vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında da (Tablo 4.2) aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Yaptığımız bu deneysel çalışmanın sonunda, fototerapinin vücut ağırlığı üzerine uzun süreli olumsuz bir etkisinin olmadığını söyleyebiliriz.

Uzun süreli yan etkilerinden ve bizim çalışmamızın temel amacını teşkil eden üreme sistemine etkisi ile ilgili çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Speck ve ark (3,4) yaptıkları çalışmada; Amerikan deniz kestanesinin fertilize olmamış oosit ve spermatozoalarını standart bir fototerapi ünitesinde ışığa maruz bırakmışlar, fototerapinin hem yumurtalarda hemde spermelerde doza bağlı fertilizasyon ve embriyonik gelişme anormallikleri yaptığını tesbit etmişlerdir. Fototerapinin yol açtığı bu anormallikler, ortamda eser miktarda ( $10 \mu\text{M}$ ) riboflavin varlığında daha düşük ışın dozlarında bile katlanarak arttığını gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar oluşan anormallikleri, muhtemelen ışığın aktiflediği riboflavinin intrasellüler DNA üzerine olan etkisi sonucu ışığa bağlı genetik anormallikler meydana getirmesine bağlamışlardır. Yenidoğan bebeklerin gonadlarının bu dönemde immatür olması ve bazı fototerapi

ışınlarının derin dokulara penetre olabileceği bilindiğinden dolayı, ışığın bu immatür germ hücrelerine olan etkisi ile üreme potansiyeli ve embriyonik gelişmenin etkilenebileceğini belirten Speck ve ark (3,4), fototerapinin bu teratojenik ve gametosidal etkilerinden gonadları korumak için gonadların opak bir materyal ile örtülmesi tavsiyesinde bulunmuşlardır.

Ayrıca fototerapinin fotoreseptörler aracılığı ile pineal bez ve diğer bezleri etkileyip sirkadiyen ritmi ve hormonal dengeyi bozabileceği ve neticede seksüel fonksiyonların etkilenebileceği iddia edilmiştir (10,29). Yine Lemaitre ve ark (29) yaptıkları çalışmada fototerapi ile tedavi edilen dişi prematüre bebeklerin gonadotropin (LH ve FSH) seviyelerinin fototerapi ile simultane olarak belirgin şekilde arttığı ve üç hafta boyunca yüksek seyrettiği sonra hızla normale indiğini tesbit ettiler. Kontrol grubu ve fototerapi alan erkeklerde böyle bir yükselme olmadığını farkemişler, bu etkiyi ışığın fotoreseptörler aracılığı ile (muhtemelen derideki) nöroendokrin yapıları uyarması sonucu bu hormonları depolarından serbestleştirdiği şeklinde izah etmişlerdir.

Bu çalışmalar fototerapinin üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkisinin olabileceğini telkin etmektedir. Ancak Speck ve ark (3,4) yaptıkları çalışmanın invitro olması ve bu çalışma ile birlikte Lemaitre ve ark (29) yaptıkları çalışmanın da kısa süreli olması nedeniyle ışığın üreme fonksiyonları üzerine uzun dönemde ne yönde bir etki göstereceğine dair kesin bilgi verememektedir. Bununla ilgili uzun süreli bir çalışmanın insan üzerinde yapılması oldukça zordur. Zira, fototerapi alan kişilerin çok uzun süre takip edilmesinin zorluğu (ki cinsel olgunluğa erişme yaşının insanda çok uzun olması)ve fototerapinin

genelde dünyada ve özellikle ülkemizde rutin kullanıma girmesinin yakın geçmişi olduğu göz önünde bulundurulursa, bu zorluklar daha iyi anlaşılabilir. Bu çalışmanın ratlarda yapılmasının belli başlı avantajları, yaşam sikluslarının ve dolayısıyla cinsel olgunluğa erişme yaşlarının kısa oluşu, memeli olmaları ve her doğumda çok sayıda yavrulamaları sayılabilir.

Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde 72 saat sürekli fototerapi alan çalışma grubu ratlar ile hiç fototerapi almayan kontrol grubu ratlar, 16 haftalık olunca, kendi aralarında ve çapraz çiftleştirme yapıldıktan sonra fertilizasyon oranları karşılaştırıldı. Sonuçta gerek fototerapi alan ve gerekse fototerapi almayan tüm dişiler doğurdu. Yani hem erkek ve hem de dişilerin fertilizasyon oranları %100 idi. Bu durumda her iki grubun erkeklerinin ve dişilerinin fertilizasyon oranı açısından aralarında bir fark olmadığı tesbit edildi.

Dişi ratların doğurdukları yavru sayıları açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı ve çalışma, kontrol ve çapraz grubundaki dişilerin doğurdukları yavru sayılarının istatistiki olarak farklı olmadığı gözlemlendi ( $p>0.05$ ; tablo 4,3 ve tablo 4,4)

Çalışmanın önemli bir parametresi de gonadların histolojik değerlendirilmesi idi. Önce çalışma ve kontrol grubunun ovaryumları karşılaştırıldı. Her iki grupta da histolojik bir değişiklik gözlenmedi ve bu açıdan aralarında herhangi bir fark tesbit edilmedi (Resim 4.6 ve Resim 4.7).

Her iki grubun testisleri histolojik olarak karşılaştırıldığında ise kontrol grubunun testis histolojisi ve tubulus seminiferus kontortusların çaplarının

normal olduğu gözlemlendiği halde (Resim 4.1, Tablo 4.5), fototerapi uygulanan çalışma grubunun testis kesitlerinde ise kapsül altında daha yoğun olmak üzere parankim içerisinde lümeni normale göre daralmış, hiyalinize bağ dokusu ile dolmuş, konturları kayıp ve boyanma özelliği kaybolmuş çekirdeklere sahip hücrelerden oluşmuş, dejeneratif kısımlar tesbit edildi (Resim 4.3, Resim 4.4). Ayrıca oküler mikrometre ile ölçülen çalışma grubu seminifer tübülüs çapları, kontrol grubuna göre daha küçüktü (Tablo 4.6) ve istatistiki açıdan bu çap farkları derecede anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ), (Tablo 4.7).

Bu bulgular fototerapinin rat testisleri üzerine olumsuz etkisinin var olduğunu göstermektedir. Ratlar fototerapiye alındıktan uzun zaman sonra (24 hafta) bu dejenerasyonun saptanması, fototerapinin testislerdeki geç yan etkilerinin göstergesidir. Biz bu dejenerasyonun ışığın direk etkisi ile olduğu kanaatindeyiz. Zira, yenidoğan döneminde ratların ikterik olup olmadığına bakılmaksızın fototerapi verildi. Bilirubin mevcudiyetinde fototerapinin bu etkilerinin nasıl olabileceğini kesin olarak söylememiz, yaptığımız çalışma ile mümkün değildir. Ancak, fototerapinin kimi yan etkilerinden de, bilirubin fotoderivelilerinin sorumlu olduğu bilinmektedir (1,11,23,25,34,35). Bilirubin varlığında gonadların mutlaka daha fazla etkilenebileceğini söyleyemeyiz, ancak bu hususta kesin bir fikre varabilmemiz için daha başka kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği aşikardır.

Işığın zararlı etkisini gösterebilmesi için gonadlara penetre olabilmesi gerekir. Işığın süt çocuğunda deri, deri altı doku ve vasküler yatağa penetre olabileceği (5,10,13) ve deriden 2 mm derinliğe kolaylıkla geçebileceği

bilinmektedir. (1, 5). Işığın daha derinlere penetrasyonu kısmen azdır. Ancak ışığın koyun ve keçilerde (10) ve genç ratlarda (12) beyne az miktarda geçebileceği gösterilmiştir. Ayrıca prematüre cildinin daha ince olduğu ve ışığı daha çok geçirdiği belirtilmiştir(13).

Bizim çalışmamızda rat kullanıldığından dolayı ve ratların cildinin daha ince olduğu, bu nedenle de ışığı daha çok geçirip, daha zararlı olduğu akla gelebilir. Ancak yenidoğan ratların testislerinin ilk üç hafta batında olduğu bilinmektedir. Işık ince batın cildinden geçip gonadları etkilemektedir. Yenidoğanların gonadlarının immatür olduğu ve bu immatür germ hücrelerinin ışığa daha hassas olduğu unutulmamalıdır (3). Öte yandan prematüre bebeklerin cildinin daha ince, gonadlarının daha immatür olduğu ve prematürelerin daha sık ve daha uzun süre fototerapi aldığı da göz önünde bulundurulacak olursa, bu açıdan daha riskli bir durumda olduklarını belirtmekte fayda vardır.

Ayrıca biz çalışmamızda ratlara 72 saat fototerapi verdik. Bu sürenin uzatılması durumunda testisteki bu dejenerasyonun ne derecede olabileceğinin ve dahası fertilizasyonun bozulup bozulmayacağını kesin olarak söyleyemeyiz. Bunun dışında testislerdeki mevcut dejenerasyonun yaşla birlikte artıp artmayacağını ve ileride bu ratların fertilizasyon kapasitelerinin ne yönde değişeceğini söylemek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her ne kadar çalışmamızda fototerapinin fertilizasyon üzerine yan etkisi görülmemişse de; fertilizasyonun bozulması testislerdeki dejenerasyonun ancak

çok ilerlediği durumlarda gerçekleşir. Nitekim tek taraflı inemiş testis vakalarında fertilizasyon devam etmektedir (49).

Bizim çalışmamız deneysel bir çalışma olduğu için ratlarda oluşan testis dejenerasyonunun muhakkak insanda da olacağı anlamına gelmez. Ancak bu çalışmadan çıkabilecek sonuç: Fototerapinin tamamen masum olmadığı ve gonadlar üzerine bazı yan etkilerinin olabileceğidir. Bu yan etkilerinin insanda ne yönde olacağı, fertilizasyonun etkilenip etkelenmeyeceğini söylemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; bu hususta ileri çalışmalar sonuçlanana kadar, fototerapinin histolojik düzeyde olabileceğini düşündüğümüz yan etkilerinden korumak için, fototerapi sırasında testislerin kapatılmasını, özellikle prematürelde tavsiye edebiliriz. Ayrıca gereksiz fototerapi kullanılmasından da kaçınılması gerektiği kanaatindeyiz.

## 6-ÖZET

Fototerapinin üreme sistemi üzerine uzun süreli yan etkilerini araştırmak amacı ile haziran 1995-mart 1996 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bu çalışmada: Yenidoğan döneminde 72 saat sürekli fototerapi verilen ratlar ile, hiç fototerapi almayan ratların ağırlıkları, fertilizasyon oranları, yavru sayıları ve gonadların ışık mikroskobu görüntüleri karşılaştırıldı.

Ratların vücut ağırlıkları 24 haftalık olunca karşılaştırıldığında her iki grubun erkekleri ve dişileri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi ( $p>0,05$ ). Dişilerin doğurganlıkları ve doğurdukları yavru sayıları açısından değerlendirildiğinde oluşturulan çalışma, kontrol ve çapraz gruplar arasındada anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Işık mikroskobu ile değerlendirmede, her iki grubun dişilerinin overleri arasında belirgin bir fark tesbit edilmedi. Erkek ratların testislerinin histolojik değerlendirilmesinde ise; fototerapi alan ratların testislerinde belirgin dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Ayrıca seminifer tübülüs çapları karşılaştırıldığında fototerapi alan grubun tübülüs çapları, kontrol grubuna göre daha küçüktü ve bu fark istatistiki olarakda çok anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunun tübülüs çapları ve mikroskobik görüntüsü normaldi.

Bu bulgular neticesinde; fototerapinin uzun sürede fertilizasyon üzerine olumsuz etkisi görülmesede, histolojik düzeyde testislerde dejeneratif değişikliklere yol açabileceği, bu nedenle de ileri çalışmalar sonuçlanana kadar



Özellikle prematüre erkek bebeklerde, fototerapi esnasında testislerin rtlmesinin yararlı olabileceği sonucuna varıldı.



## **SUMMARY**

To investigate the long term adverse effects of phototherapy on reproductive system we made a study in Selçuk University Faculty of Medicine in 1995 June -1996 March. In this programme we compare the rats which take 72 hours continuous phototherapy and which didn't, in terms of their weights, fertilization rates, their youngs and the microscopic features of their gonads.

The weights of them when they are 24 weeks of age are compared with respect to their group and sex, no difference is found to be statistically meaningful ( $p>0.05$ ). When fertility of females and number of their youngs taken care no difference in work, control and cross groups is found to be meaningful ( $p>0.05$ ).

In the light microscopic studies of the ovaries of the two groups' female rats no evident difference is determined. However, the male rats which have taken phototherapy show evident degenerative changes in their testis histologically. Moreover when the diameters of the seminiferous tubules compared, group which have taken phototherapy show smaller diameter in the studies and this finding is statistically meaningful ( $p<0.001$ ) The tubule diameter an microscopic feature of the control group was normal.

As a result, the long term adverse effects of phototherapy on fertilization isn't present but it can cause degenerative changes histologically in the testis of the male rats. So until the further investigations have come to a conclusion we suggest to cover the testis of the male premature infants as they are taking phototherapy.

## KAYNAKLAR

1. Whittington PF, Gartner LM. Disorders of bilirubin metabolism. In: Nathan DG, Oski FA editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992; 4th Ed, 74-114.
2. Cremer RJ, Perryman PW, Richards OH: Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* 1958;1:1094-97.
3. Speck WT, Behrman AJ, Rosenkranz PG, Gordon D, Rosenkranz HS. Abnormal embryonic development of the American sea urchin following illumination of gametes with visible light from a phototherapy unit. *Photochem Photobiol* 1980; 31:513-17.
4. Speck WT. Effect of phototherapy on fertilization and embryonic development. *Pediatr* 1979;13:506.
5. Yurdakök M, Yiğit Ş. Yenidoğan sarılıkları. *Katkı pediatri dergisi* 1995;5:681-743.
6. Kleigeman RM; Behrman RE. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn: In Behrman RE (ed): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992;14th ed. 476-81.
7. Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan sarılıkları. Neyzi O, Ertuğrul T( ed). *Pediatri 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993:288-306.
8. Odell GB, Gutcher GR, Whittington PF, Yang G. Enteral administration of agar as an effective adjunct to phototherapy of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatric Research* 1983; 173:810-4
9. Stevenson DK, Rodgers PA, Vreman HJ. The use of metalloporphyrins for the chemoprevention of neonatal jaundice. *AJDC* 1989;143:353-6.
10. Cohen AN; Ostrow JD. New concepts in phototherapy: Photoisomerization of bilirubin IX<sub>α</sub> and potential toxic effects of light. *Pediatrics* 1980; 65:740-50.
11. Wu PYK, Hodgman JE, Kirkpatrick BV, White NB, Phil M, Bryla DA. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics* 1985;75:427-33.
12. Hakanson DD, Bergstrom WH: Phototherapy-induced hypocalcemia in newborn rats: prevention by melatonin. *Science* 1981; 214:807-9
13. Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. phototherapy effect of the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: Prevention with chest shielding. *Pediatrics* 1986;78:10-14.
14. Santella RM, Rosenkranz HS, Speck WT. Intracellular deoxyribonucleic acid-modifying activity of intermittent phototherapy. *J. Pediatr* 1978; 93:1006-9.
15. Levis HM, Campell RHA, Hambleton G. Use or abuse of phototherapy for physiological jaundice of newborn infants. *Lancet* 1982;21:408-10.
16. Holtrop PC, Madison K, Maisels MJ. A clinical trial of fiberoptic phototherapy vs conventional phototherapy. *AJDC* 1992; 146:235-7.
17. Drew JH, Marriage KJ, Bayle VV, Bajraszewski E, McNamara JM. Phototherapy short and long-term complications. *Arch D. Child.* 1976; 51:454-8.

18. Hadjigeorgiou E, Triliouri D, Trichopoulou A, Kakarellis D, Nicolopoulos D. Influence of phototherapy on the serum lipids of jaundiced newborn infants. *Pediatr. Res.* 1978; 12:690-4.
19. Preis O, Rudolph N. Abdominal distension in newborn infants on phototherapy-the role of eye occlusion. *J. Pediatr* 1979;94:816-9.
20. Wu PYK, Lim RC, Hodgman JE, Kokosky MJ, Teberg AL. Effect of phototherapy in preterm infants of growth in the neonatal period. *J. Pediatr* 1974;85:563-6.
21. Aplin CE, Brouhard BH, Cunningham RJ, Richardson CJ. phototherapy and plasma immunoreactive prostoglandin A values. *Am. J. Dis. Child* 1979;133:625-7.
22. Romagnoli C, Polidori G, Cataldi L, Tortorolo G, Segni G. Phototherapy-induced hypocalcemia *J. Pediatr* 1979;94:815-6.
23. Sharma RK, Ente G, Collipp PJ, Maddiah VT, Rezvani I. A complication of phototherapy in the newborn: The "Bronz Baby". *Clin. Pediatr* 1973;12:231-4.
24. Davis DR, Yeary RA, Randall G. Effects of special blue fluorescent light of hepatic mixed-function oxidase activity in the rat. *Pediatr Pharm* 1981;1:313-9.
25. Jori G, Reddi E, Rubaltelli FF. Branz baby Syndrome : An animal model. *Pediatr Res* 1990; 27:22-5.
26. Teberg J, Hodgmen JE, Wu PYK. Effect of phototherapy on growth of low-brith-weight infants-two year folow-up. *J. Pediatr* 1977;91:92-5.
27. Romagnoli C, Polidori G. Growth and phototherapy. *J. Pediatr* 1977;91:164-5.
28. Demirsoy D, Tunçbilek E, Oran O. Fototerapinin kromzomlar üzerindeki etkisinin in vivo "sister choromatid exchange" teknigi ile araştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1987; 30:17-27.
29. Lemaitre BJ, Toubos PL, Dreux C, Minkowski A. Increased gonodotropin levels in newborn premature females treated by phototherapy. *J. Steroid Biochem* 1979;10:335-7.
30. Ostea EM, Fleury CA, Balun JE, Ting EG. Accelerated degredation of essential fatty acids as a complication of phototherapy. *J. Pediatr* 1983; 102: 617-9.
31. Scheidt PC, Bryla DA, Hoffman HJ. Phototherapy and patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1987;80: 593-4.
32. Çeri A. Sağlıklı yenidoğanlarda fototerapinin ductus arteriosusun kapanması üzerindeki etkisi ( Uzmanlık Tezi). Konya :S. Ü. Tıp Fakültesi, 1995.
33. Speck WT, Chen CC, Rosenkranz HS. In vitro studies of effects of light and riboflavin of DNA and Hela cells. *Pediatr Res* 1975;9: 150-3.
34. Odell GB, Brown RS, Kopelman AE. The photodynamic action of bilirubin on erythrocytes. *J. Pediatr* 1972: 81:473-83
35. Cukier JO, Maglalang AC, Odell GB. Increased osmotic fragility of erythrocytes in chronically joundiced rats after phototherapy. *Acta Pediatr Scand* 1979; 68: 903-9.

36. Çalışkan Ü, Bozkır A, Oran B, Yavuz H, Koç H, Özel A, Üner A, Erkul I. Fototerapinin in vivo şartlardaki trombosit agregasyonuna etkisinin incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 1995;38:57-62.
37. Sisson TRC, Glauser SC, Glauser EM; Tasman W, Kuwabara T. Retinal changes produced by phototherapy. J. Pediatr 1970;77:221-7.
38. Dapson V, Convett DM, Riggs LA, Long-term effect of phototherapy on visual function J. Pediatr 1975; 86:555-9.
39. Gromisch DS, Lopez R, Cole HS, Cooperman JM, Light (phototherapy) induced riboflavin status. J. Pediatr. 1978;93:494-7.
40. Tan KL, Chow MT, Karim SMM. Effect of phototherapy on neonatal riboflavin deficiency in the neonate. J. Pediatr. 1977;90:118-22.
41. Ennever JF, Carr HS, Speck WT: Potential for genetic damage from multivitamin solutions exposed to phototherapy illumination. Pediatr Res. 1983;17:192-4.
42. Öner AF. Fototerapinin kromozomlar üzerine olan etkisinin in vivo "kardeş kromatid değişimi" tekniği ile araştırılması (uzmanlık tezi) Konya: S. Ü. Tıp Fakültesi, 1990.
43. Erbenli T. Histoloji-2. Ankara: Güneş Kitabevi 1990:153-228.
44. Junqueiro LC, Carreiro J, Kelley RD. Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitabevi, 1993:496-548.
45. Anafarta K. Üroloji. 1'ci baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1989:16-19, 485-501.
46. Pernoll ML: Çağdaş obstetrik ve jinekolojik teshis ve tedavi, Cilt 1. İstanbul:Barış Kitabevi, 1994:76-7.
47. Paker Ş. Histoloji. 2'ci baskı, Bursa:Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1993:223-88.
48. Johnson KE, Histology and Embryology. Pennsylvania:Wiley medical Publication, 1984:207-234.
49. Kliegman RM; Behrman RE. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn: In Behrman RE (ed): Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Co., 1992;14th ed.1378.