



Hiperbilirubinemili yenidoğanlarda farklı ışık yoğunluğundaki fototerapinin kardeş kromatid değişimi üzerine etkisi

The effect of phototherapy on sister chromatid exchange with different light density in newborn hyperbilirubinemia

Hayriye Gözde Kanmaz¹, Nilüfer Okur¹, Dilek Dilli¹, Ahmet Yeşilyurt², Şerife Suna Oğuz¹

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye

²Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Kanmaz HG, Okur N, Dilli D, Yeşilyurt A, Oğuz ŞŞ. The effect of phototherapy on sister chromatid exchange with different light density in newborn hyperbilirubinemia. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 202-7.

Öz

Amaç: Fototerapide kullanılan yüksek etki gücüne sahip görünebilir ışığın in vitro olarak DNA zincir kırıkları ve DNA hasarının bir göstergesi olan kardeş kromatid değişimi sıklığını arttırdığı ve mutasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı hiperbilirubinemi ve üç farklı fototerapi yönteminin kardeş kromatid değişiminin sıklığını araştırarak DNA hasarı üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Gebelik yaşı 37 haftadan büyük olan ve bilirubin değerleri fototerapi sınırı üzerinde olan hastalar üç gruba ayrıldı ve her gruba 25'er bebek alınması planlandı. Grup 1 güçlendirilmiş iki kutuplu lamba fototerapisi, grup 2 iki kutuplu lamba fototerapisi, grup 3 ise geleneksel fototerapi aldı. Hiperbilirubinemi saptanan ancak fototerapi gereksinimi olmayan bebekler kontrol grubuna alındı; bilirubin değeri <10 mg/dL ve 10-15 mg/dL arasında olmak üzere iki alt grupta incelendi. Kardeş kromatid değişimi sıklığı için tedavi öncesi ve tedavi sonrası kan örnekleri toplandı ve örnekler çalışma gruplarını bilmeyen bir biyolog tarafından değerlendirildi. Grup 1'de 24 bebek, Grup 2'de 18 bebek, Grup 3'de 13 bebek sonuçları ile analiz edildi.

Bulgular: Tedavi öncesi ortalama kardeş kromatid değişimi 1,41±0,34/hücre iken, sonrası 2,65±0,68/hücre, kontrol grubunun 1,61±0,61/hücre bulundu (p<0,05). Tedavi alan grupların tümünde fototerapi sonrasında kardeş kromatid değişimi sıklığında istatistiksel anlamlı artış saptandı (sırasıyla p değerleri; 0,01, 0,01 ve 0,008). Işık yoğunluğu açısından tedavi grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında kardeş kromatid değişimi sıklığında anlamlı fark saptanmadı (p=0,08).

Çıkarımlar: Fototerapi, ışık yoğunluğundan bağımsız olarak kardeş kromatid değişimi sıklığında artışa neden olmaktadır. Fototerapi ile oluşabilecek kromozomal yan etkiler ve bunların uzun dönem etkileri ile ilgili olarak daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Fototerapi, hiperbilirubinemi, yenidoğan

Abstract

Aim: Concerns of possible genotoxic effects of hyperbilirubinemia and phototherapy were raised from experimental and observational studies in neonates. The purpose of this study was to assess the effect of hyperbilirubinemia and phototherapy with three different methods on DNA damage by investigating sister chromatid exchange frequency.

Material and Methods: Patients whose gestational ages were >37 weeks and bilirubin levels above phototherapy limits were enrolled into three groups and each group was planned to receive 25 babies. Group 1 received enhanced light-emitting diode phototherapy, group 2 had light-emitting diode phototherapy, and group 3 received conventional phototherapy. Infants with hyperbilirubinemia but did not require phototherapy comprised the control group, which was subdivided into two groups regarding bilirubin levels (< or >10mg/dL). Blood samples were collected before and after phototherapy for sister chromatid exchange frequency and samples were examined by a biologist who was blinded to the study groups.

Results: The mean pre-treatment sister chromatid exchange frequency was 1.41±0.34/cell, post-treatment 2.65±0.68/cell, and 1.61±0.61/cell for the control group (p<0.05). A statistically significant increase in sister chromatid exchange frequency after phototherapy was observed in all three intervention groups (p values: 0.01, 0.01, and 0.008, respectively). When the treatment groups were compared with each other in terms of irradiance, no significant difference was found (p=0.08).

Conclusions: Phototherapy causes an increase in the frequency of sister chromatid exchange regardless of the irradiance. Phototherapy could have some genotoxic adverse effects on chromosomes; however, further investigations are warranted to enlighten as to whether these effects are permanent or clinically important.

Keywords: Hyperbilirubinemia, newborn, phototherapy

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Nilüfer Okur E-posta / E-mail: n.matur@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 03.01.2017 **Kabul Tarihi / Accepted:** 20.06.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.5143

Giriş

Fototerapi, yenidoğan sarılığının tedavisinde uzun yıllardır güvenilir ve etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Fototerapinin cilt döküntüsü, ishal, susuzluk, oksidatif stres gibi tanımlanmış yan etkileri olmasına rağmen günümüzde sarılık tedavisinde yan etkileri daha az olan ve kolaylıkla uygulanabilen bir yöntem geliştirilememiştir (1, 2). Yukarıda konusu geçen yan etkilere ek olarak bazı hayvan ve klinik çalışmalarında fototerapinin kromozomlar üzerine yan etkilerinin de olabileceği gösterilmiştir (3-6).

Fototerapinin etkinliği; uygulanan ışığın dalga boyu, yoğunluğu (irradiance), ışığın uygulandığı vücut yüzey alanı ve işlem süresine bağlıdır (2). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) yoğun fototerapiyi 430-490 nm ışık bandında en az 30mW/(cm²/nm) yoğunlukta olarak tanımlamakta ve hızlı bilirubin düşüşü sağlamak üzere tedavide önermektedir (7). Daha güncel olarak yenidoğan sarılığında fototerapi tedavisinde kullanılmak üzere, yüksek yoğunluklu galyum nitrit [iki kutuplu lambalar (LEDs)] ışık kaynakları geliştirilmiştir (8). Mavi LED'ler bilirubin yıkımı için gerekli tepe ışık spektrumunda yüksek yoğunluklu dar aralıklı ışık yayarlar ve bu nedenle potansiyel olarak tedavi süresini kısalttığı düşünülmektedir (8, 9). İki kutuplu lambalar aynı zamanda güç-tasarruflu, hafif, daha az ısı üreten ve daha uzun süre dayanan ışık kaynaklarıdır (8-10). İki kutuplu lambaların etkinliği ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır ve yenidoğanlarda sarılık tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır (10). Geleneksel fototerapinin DNA ve kromozomlar üzerine yan etkileri daha önce klinik çalışmalar ile gösterilmiştir, ancak LED fototerapi ile yapılan çalışma sayısı azdır.

Kardeş kromatid değişimleri (KKD), DNA hasarına neden olan etkenlerin erken biyolojik etkilerinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan sitogenetik işaretleyiciler arasında yer alır (2, 8). Kardeş kromatid değişimleri, DNA kopyalanması sırasında kardeş kromatidlerin karşılıklı olarak yer değiştirmesidir. Kardeş kromatid değişimleri hücre bölünmesinin normal bir özelliği olarak meydana gelebilmekle birlikte, kromozom yapısındaki değişikliğe neden olmamakta; fakat hücre DNA'sı ultraviyole ışık, radyasyon, kimyasal ilaç gibi genotoksik etkenler tarafından zarar gördüğünde oranı artmaktadır (11-13).

Bu çalışmanın amacı farklı ışık yoğunluğundaki fototerapinin kromozomlar üzerine olan yan etkilerini kardeş kromatid değişiminin sıklığı araştırılarak incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Haziran 2009-Haziran 2010 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde yürütüldü. Çalışma Etik Kurul tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan bebeklerin ebeveynlerinden yazılı onam alındı (14.09.2010-11). Çalışmaya gebelik haftası >37 hafta ve postnatal yaşı >3 gün, APA'ya göre fototerapi sınırlarının üzerinde bilirubin değerleri olan ve fototerapi amacı ile hastanemize yatırılan bebekler alındı. Kontrol grubu, tarama amacı ile Yenidoğan Polikliniği'ne başvuran sağlıklı zamanında doğan bebeklerden seçildi. Direk hiperbilirubinemi olan, sistemik hastalığı olan, yaşamın ilk 72 saatinde fototerapi gereksinimi olan, doğuştan anomali, solunum sıkıntısı, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, klinik ve kanıtlanmış sepsisi olan bebekler çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan bebekler üç gruba ayrıldı. Grup 1 güçlendirilmiş LED fototerapi, grup 2 LED fototerapi ve grup 3 geleneksel fototerapi aldı. Fototerapi süresince altı saatte bir total bilirubin değerleri izlendi. Fototerapi öncesi ve sonrasında KKD için gerekli kan örnekleri toplandı. Fototerapi, bilirubin değeri kan değişimi sınırının yarısına indiği zaman kesildi. Fototerapi kesildikten sonra altıncı saatte bilirubin düzeyleri değerlendirildi. Kontrol grubuna alınan bebekler; bilirubin değeri <10 mg/dL ve 10-15 mg/dL arasında olmak üzere iki alt grupta incelendi.

Güçlendirilmiş fototerapi için Baby LED force (Ertunç Özcan, Türkiye, spektrum 450-470 nm, yoğunluk 30-120 µW/cm²/nm) LED için Neoblue (NatusMedicalInc. San Carlos, CA, USA, spektrum 450-470 nm yoğunluk =35 µW/cm²/nm), geleneksel fototerapi için ise altı adet floresan lamba içeren AMS fototerapi (Spektrum 430-470 nm, yoğunluk =12-16 µW/cm²/nm) sistemi kullanıldı. Işık yoğunlukları IrradianceFluoro-lite 451® (Minolta/AirShields, USA) aygıtı ile tedavi öncesinde ve düzenli olarak ölçüldü. Işık yoğunluğunun sırasıyla >60, >35 ve >10 µW/cm²/nm üzerinde olması amaçlandı. Fototerapi aygıtları bebeklerden 30 cm uzağa yerleştirildi. Gözler ve genital bölge örtülü şekilde tedavi sürekli olarak uygulandı. Beslenme, alt temizliği ve tıbbi müdahaleler dışında fototerapiye ara verilmedi.

Kan örnekleri KKD için tedaviye başlamadan hemen önce ve tekrar bilirubin yükselmesi riski açısından örnek toplanması sırasında 1 mL heparinli tüpe alındı. Örnekler bekletilmeden inkübasyon için genetik laboratuvarına gönderildi. Uygun sıvılar içerisinde 72 sa 37 °C'de inkübe edilen lenfositler, kolşisin eklendikten sonra metafaz plak-

Tablo 1. Grupların temel özellikleri

	Grup 1 n=24	Grup 2 n=18	Grup 3 n=13	Kontrol 1 n=11	Kontrol 2 n=22	p
Gebelik yaşı ^a (hafta)	38,2±1,1	38,5±1,1	38±1,2	38±1	38,7±0,7	0,20
Vücut ağırlığı ^a (g)	3 050±482	3 131±561	3 017±368	3 025±431	3 278±434	0,58
Çalışmaya alınma yaşı ^b (gün)	4 (3-16)	4 (3-14)	5 (4-7)	4 (1-5)	4 (1-12)	0,08
Erkek, n (%)	10 (41,6)	5 (27,7)	9 (69,2)	6 (54,5)	12 (54,5)	0,06
Sezaryen, n (%)	13 (54,1)	11 (61,1)	7 (53,8)	5 (45,4)	11 (50)	0,86

^aortalama±standart sapma; ^bortanca (en düşük-en yüksek)

Tablo 2. Grupların kardeş kromatid değişim sıklığı ve bilirubin değerleri

	Grup 1 n=24	Grup 2 n=18	Grup 3 n=13	p ^a	Kontrol 1 n=11	Kontrol 2 n=22	p ^b
T ₀ Bil (mg/dL)	19,3±2,1	20,3±2,4	19,2±3,1	0,52	12,7±0,9	7,5±5,4	<0,001
T ₂₄ Bil (mg/dL)	10,3±3,3	9,1±2	12,5±2,6	0,25	-	-	-
T _{R6} Bil (mg/dL)	9,6±1,9	8,3±2	9,7±2,8	0,21	-	-	-
ΔBil (mg/dL/h)	0,71±0,3	0,73±0,27	0,45±0,32	0,01	-	-	-
Fototerapi süresi (s)	19,5±5,5	19,2±4,4	23,1±5,8	0,07	-	-	-
KKD ₁	1,49±0,35	1,54±0,51	1±0,45	0,08	1,48±0,62	1,62±0,6	0,18
KKD ₂	2,5±0,7	2,65±0,72	2,56±0,84	0,94	-	-	-

Tüm değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

KKD₁: kardeş kromatid değişim sıklığı fototerapi öncesi; KKD₂: kardeş kromatid değişim sıklığı fototerapi sonrası; T₀Bil: yatış bilirubin değeri; T₂₄Bil: yatıştan 24 saat sonra alınan total bilirubin değeri; T_{R6}Bil: fototerapi kesildikten altı saat sonra alınan bilirubin değeri; ΔBil: saatlik bilirubin düşüş hızı

^aFototerapi alan grupların karşılaştırılmasından elde edilen p değeri, Kruskal Wallis testi

^bTüm grupların karşılaştırılması ile elde edilen p değeri, Kruskal Wallis testi

ları elde edilerek slaytlar üzerine yayıldı. Bir gece eskitme işleminden sonra slaytlar uygun işlemden sonra %5'lik Giemsa ile boyandı. Slaytlar deneyimli ve hasta gruplarını bilmeyen bir genetik uzmanı tarafından ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Kardeş kromatid değişimleri sıklığı her olgu için KKD/hücre olarak bildirildi.

Bilirubin değerleri ölçümü için kapiller tüpler kullanıldı ve direk spektrofotometri yöntemi ile çalışıldı.

Gebelik haftası, doğum ağırlığı, güncel ağırlıkları, bilirubin değerleri, doğum sonrası yaş, dışkılama sıklığı, vücut ısısı, cilt döküntüsü gibi yan etkiler çalışma boyunca tüm gruplarda kaydedildi.

İstatistiksel Çözümleme

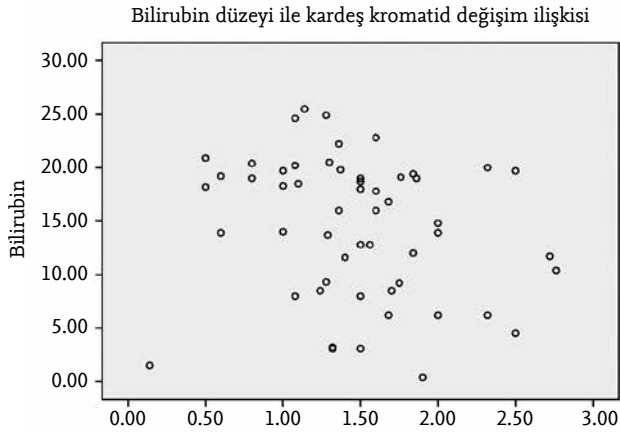
Verilerin kaydı ve istatistiksel çözümleme için SPSS 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. Normal dağılan devamlı değişkenlerin çözümlemesi için parametrik testler, anormal dağılım için ise nonparametrik testler kullanıldı. Normal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma olarak verildi. Anormal dağılım gösteren tanımlayıcı istatistikler ortanca olarak verildi. Anlamlılık değerlendirilmesinde Krus-

kal-Wallis çözümlemesi ve gerektiğinde ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U-testleri ve Bonferroniye göre düzeltme kullanıldı. Korelasyon çözümlemesi için Pearson korelasyon çözümlemesi, bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon çözümlemesi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 115 yenidoğan alındı. Her bir çalışma grubuna 25'er bebek alındı ancak yeterli metafaz plağı elde edilemediği ve KKD sıklığı çalışamadığı için 27 bebek çalışma dışı kaldı. Sonuç olarak 24 bebek grup 1, 18 bebek grup 2, 13 bebek grup 3'te incelendi. Kontrol grubunda total bilirubin değeri <10 mg/dL saptanan 22, total bilirubin değeri 10-15 mg/dL saptanan 11 bebek çalışmaya katıldı. Olguların gebelik yaşları, vücut ağırlıkları, cinsiyet ve doğum şekli, çalışmaya alınma yaşı gruplar arasında benzer olarak saptandı (Tablo 1).

Grupların bilirubin düzeyleri Tablo 2'de özetlendi. Fototerapi alan gruplarda yatış bilirubin düzeyleri benzer iken, kontrol grubu ile karşılaştırmada bilirubin düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi (p=0,18 ve p<0,001) (Tablo 2). Yatışın 24. saatinde kaydedilen bilirubin düzeyleri her üç fototerapi grubunda



Şekil 1. Bilirubin düzeyi ile kardeş kromatid değişim sıklığı ilişkisi

benzer bulundu (Tablo 2). Fototerapi kesildikten altı saat sonra bakılan geri yükselen total bilirubin değerleri benzerdi (Tablo 2). Saatlik bilirubin düşüş hızı geleneksel fototerapi alan grupta diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,01$, Tablo 2). Geleneksel fototerapi alan grupta fototerapi süresi hafifçe yüksek saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fototerapi öncesi bakılan KKD sıklığı tüm gruplarda (kontrol ve fototerapi) ve farklı fototerapi gruplarında benzer olarak bulundu. Fototerapi sonrası bakılan KKD sıklığı fototerapi gruplarında benzer olarak bulundu (Tablo 2). Yapılan bağımlı değişken çözümlemesinde fototerapi sonrası KKD sıklığında anlamlı artış bulundu ($p<0,01$). Fototerapi grupları incelendiğinde her bir gruptaki artış da tek tek anlamlı bulundu (Grup 1 için $p=0,011$, grup 2 için $p=0,015$, grup 3 için $p=0,008$). Bilirubin düzeyleri ile KKD sıklığı arasında çizgisel ilişki saptanmadı (Şekil 1). Çalışma boyunca kaydedilen cilt döküntüsü, dışkılama sıklığı, vücut ısısı artışı gibi yan etkiler açısından fototerapi grupları arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Bu çalışma ile ışık şiddetinden bağımsız olarak fototerapi alan yenidoğan bebeklerin lenfositlerinde kardeş kromatid değişimi sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir. Fototerapinin ve ışığa duyarlılığı arttıran etmen olarak bilirubinün DNA üzerine zararlı etkileri olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir ve daha önce yapılan bazı çalışmalar ile bu etkiler gösterilmiştir. Christensen ve ark. (14) ve Wu ve ark. (15) çalışmalarında özellikle mavi ışığa maruz bırakılan yenidoğan lenfositlerinde artmış sitotoksikite ve DNA hasarı olduğunu göster-

mişlerdir. Çalışmamıza benzer olarak Karadağ ve ark. (16) hem yoğun hem de geleneksel fototerapinin KKD sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir.

Kardeş kromatid değişiminde artmış sıklık genotoksik etkenlere düşük seviyelerde maruziyet ile de ortaya çıktığı için kromozomal etkilenmenin hassas bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada daha önceki benzer çalışmalardan yola çıkarak genotoksitenin değerlendirilmesinde KKD sıklığı yöntem olarak seçilmiştir. Fototerapinin KKD sıklığı üzerine etkisini araştıran ilk klinik çalışma Goyanes-Villaescusa ve ark. (17) tarafından yayınlanmıştır. Fototerapi alan, fototerapi almayan ancak sarılığı olan ve sarılığı olmayan üç grup yenidoğan bebek karşılaştırılmış ve fototerapinin KKD sıklığını anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Schwartz ve ark. (18) ise tam aksine fototerapinin KKD sıklığında artışa neden olmadığını bildirmişlerdir, ancak bu çalışmadaki hasta sayısı diğer çalışmalara göre oldukça düşüktür ve çalışmaya karmaşık bir hasta grubu alınmıştır. Karadağ ve ark. (16) fototerapi yanında bilirubin düzeylerinin de KKD sıklığını etkilediğini göstermişler ve çizgisel bir ilişki ortaya koymuşlardır ancak çalışmamızda bilirubin düzeyleri ile KKD sıklığı arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Dizindeki birçok çalışmada geleneksel fototerapinin kromozomlar üzerine etkileri araştırılmış olup, farklı ışık şiddetlerinin etkilerini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamız üç farklı ışık şiddetinin fototerapi almayan iki farklı kontrol grubu ile karşılaştırması açısından dizinde benzersizdir. Artmış ışık şiddetinin artmış toksisite ile ilişkili olabileceği öngörülmüş, ancak bu çalışmanın sonuçları ile bu hipotez desteklenememiştir. Gruplara alınan olgu sayılarının yetersiz olması nedeni ile bu ilişki ortaya konamamış olabilir. Işık şiddetinden bağımsız olarak fototerapiye maruz kalmak ve maruziyetin süresi genotoksikite ile ilişkili görünmektedir. Kahveci ve ark. (19) yaptıkları güncel bir çalışmada fototerapiye maruz kalan her gün bir önceki güne göre KKD sıklığının arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda istatistiksel anlama ulaşmış olmasa da geleneksel fototerapi ile fototerapi süresi daha uzun bulunmuştur.

Bu çalışmanın önemli kısıtlamalarından biri çalışmaya alınan hastaların bir kısmında teknik nedenler ile KKD sıklığının saptanamaması ve bu hastaların çözümleme dışı kalmasıdır. Bir diğer kısıtlama ise fototerapinin genotoksikite açısından uzun dönem etkilerinin araştırılmaması ve KKD sıklığında artışın kalıcı olup

olmadığının değerlendirilmemiş olmasıdır. Kahveci ve ark. (19) çalışmalarında fototerapinin KKD üzerine olan etkisinin ortalama 3,5 yaş civarında kontrol edildiğinde ortadan kalkmış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya alınan olguların uzun dönem izlemi yoktur ve laboratuvar olarak elde edilen bu değişimin klinik olarak yansımaları açısından olgular izleme alınmamışlardır.

Serum bilirubin düzeylerinde düşüşün yoğunluk 30-35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}'ye$ ulaştığında doygunluk noktasına geldiği, bunun üzerindeki değerlere ulaşıldığında düşüş hızında daha fazla artış olmadığı ileri sürülmekle birlikte gerçekte öyle bir doygunluk noktası olup olmadığı net değildir (20). Çalışmamızda bu bulguyu destekleyecek şekilde yoğunluğun $>60 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}'ye$ arttırılmış olması bilirubin düşüş hızında artışa ve fototerapi süresinde anlamlı bir düşüşe neden olmamıştır, buna karşılık beklenen yan etkilerde artış da saptanmamıştır.

Yenidoğan sarılığının tedavisinde fototerapi giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Yan etkisinin az olması ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile bazı hekimler tarafından fototerapi sınırlarının altındaki bilirubin değerlerinde bile tedavi başlanabilmektedir. Güncel bazı yayınlarda fototerapinin artmış çocukluk ve bebeklik çağı kanserleri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Kanser riskinde artış fototerapinin ya da hiperbilirubineminin kendisinin genotoksik etkisinin uzun dönem sonuçları olduğu düşünülebilir. "Comet assay" yöntemi ile yapılan yeni çalışmalarda periferik kan lenfositlerinde fototerapinin DNA hasarına neden olduğu ve apoptozisi tetiklediği gösterilmiştir (22, 23). Özellikle bilirubin değerleri fototerapi sınırları altındaki bebeklerde tedavi başlama kararı verirken bu tür risklerin göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

Sonuç olarak ışık yoğunluğundan bağımsız olarak fototerapi, KKD sıklığını etkilemektedir ancak bu değişimin klinik yansımaları ve uzun dönem etkileri halen cevaplanması gereken sorular olarak kalmaktadır. Bu çalışma ışık yoğunluğunun KKD'ye etkisinin araştırıldığı dizindeki ilk çalışma olmasına rağmen kısıtlı olgu sayısı nedeniyle beklenen etki gösterilememiş olabilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ş.S.O., H.G.K.; Tasarım - Ş.S.O., H.G.K.; Denetleme - Ş.S.O., H.G.K.; Kaynaklar - Ş.S.O., H.G.K.; Malzemeler - D.D., H.G.K.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - N.O., A.Y.; Analiz ya/ya da Yorum - Ş.S.O., H.G.K.; Dizin Taraması - N.O., H.G.K.; Yazıyı Yazan - H.G.K, N.O.; Eleştirel İnceleme - Ş.S.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Zekai Tahir Burak Woman Health Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.S.O., H.G.K.; Design - S.S.O., H.G.K.; Supervision - S.S.O., H.G.K.; Funding - S.S.O., H.G.K.; Materials - D.D., H.G.K.; Data Collection and/or Processing - N.O., A.Y.; Analysis and/or Interpretation - S.S.O., H.G.K.; Literature Review - N.O., H.G.K.; Writing - H.G.K, N.O.; Critical Review - S.S.O.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Vreman HJ, Wong JR, Stevenson DK. Phototherapy: current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004; 28: 326-33. [CrossRef]
2. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008; 358: 920-8. [CrossRef]
3. Roll EB, Christensen T. Formation of photoproducts and cytotoxicity of bilirubin irradiated with turquoise and blue phototherapy light. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1448-54. [CrossRef]
4. Rosenstein BS, Ducore JM. Enhancement by bilirubin of DNA damage induced in human cells exposed to phototherapy light. *Pediatr Res* 1984; 18: 3-6.
5. Tatli MM, Minnet C, Kocyigit A, Karadag A. Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates. *Mutat Res* 2008; 654: 93-5. [CrossRef]

6. Aycicek A, Kocyigit A, Erel O, Senturk H. Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 141-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks gestation: an update with clarification. *Pediatrics* 2009; 124: 1193-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Vreman HJ, Wong JR, Stevenson DK, et al. Light-emitting diodes: a novel light source for phototherapy. *Pediatr Res* 1998; 44: 804-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Ennever JF. Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990; 17: 467-81.
10. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000; 136: 771-4. [\[CrossRef\]](#)
11. Tucker JD, Preston JR. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. *Mutat Res* 1996; 365: 147-59. [\[CrossRef\]](#)
12. Renault G, Gentil A, Chouroulinkov I. Kinetics of induction of sister-chromatid exchanges by X-rays through two cell cycles. *Mutat Res* 1982; 94: 359-68. [\[CrossRef\]](#)
13. Wilson DM, Thompson LH. Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange. *Mutat Res* 2007; 616: 11-23. [\[CrossRef\]](#)
14. Christensen T, Kinn G, Granli T, Amundsen I. Cells, bilirubin and light: formation of bilirubin photoproducts and cellular damage at defined wavelengths. *Acta Paediatr* 1994; 83: 7-12. [\[CrossRef\]](#)
15. Wu FY, Iijima K, Takiguchi D, Nishida A, Higurashi M. Effect of phototherapy on sister-chromatid exchange in infants with Down syndrome. *Mutat Res* 1992; 283: 65-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Karadag A, Yesilyurt A, Unal S, et al. A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice. *Mutat Res* 2009; 676: 17-20. [\[CrossRef\]](#)
17. Goyanes-Villaescusa VJ, Ugarte M, Vazquez A. Sister chromatid exchange in babies treated by phototherapy. *Lancet* 1977; 2: 1084-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Schwartz AL, Cole FS, Fiedorek F, et al. Effect of phototherapy on sister chromatid exchange in premature infants. *Lancet*, 2 (1978), pp. 157-158. [\[CrossRef\]](#)
19. Kahveci H, Dogan H, Karaman A, Caner I, Tastekin A, Ikbali M. Phototherapy causes a transient DNA damage in jaundiced newborns. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36: 88-92. [\[CrossRef\]](#)
20. Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, et al. American Academy of Pediatrics, Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316. [\[CrossRef\]](#)
21. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal phototherapy and infantile cancer. *Pediatrics* 2016; 137. pii: e20151353. [\[CrossRef\]](#)
22. Ramy N, Ghany EA, Alsharany W, et al. Jaundice, phototherapy and DNA damage in full-term neonates. *J Perinatol* 2016; 36: 132-6. [\[CrossRef\]](#)
23. Yahia S, Shabaan AE, Gouida M, et al. Influence of hyperbilirubinemia and phototherapy on markers of genotoxicity and apoptosis in full-term infants. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 459-64. [\[CrossRef\]](#)