

PAPER DETAILS

TITLE: Indirek hiperbilirubinemili yenidoğanlarda fototerapinin oksidatif stres üzerine etkisi

AUTHORS: Emel TORUN,Bilge TANYERI,Nursel ÜNSAL,Aysegül Dogan DEMİR,Süleyman

BAYRAKTAR,Faruk ÖKTEM

PAGES: 379-383

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/54414>

İndirek hiperbilirubinemili yenidoğanlarda fototerapinin oksidatif stres üzerine etkisi

The effect of phototherapy on oxidative stress in newborns with indirect hyperbilirubinemia

Emel Torun, Bilge Tanyeri, Nursel Ünsal, Ayşegül Doğan Demir,
Süleyman Bayraktar, Faruk Öktem

ÖZET

Amaç: Yenidoğanlarda, indirek hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılan fototerapinin fotodinamik stres ve lipid peroksidasyonunu artırarak, oksidatif hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Bu sebeple, hiperbilirubinemi tanısı ile fototerapi alan term yenidoğanlarda, tedavinin oksidan ve antioksidan durum üzerine etkisinin araştırılması amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya yenidoğan sarılığı haricinde başka hastalığı olmayan ve fototerapi haricinde tedavi uygulanmayan, 16'sı erkek, 13'ü kız olmak üzere toplam 29 yenidoğan alındı. Çalışmaya alınan term yenidoğanların periferik venöz damarlardan alınan serum örneklerinden, fototerapi öncesi ve sonrası total bilirubin, indirek bilirubin, serum total antioksidan kapasite, total oksidatif stres ve oksidatif stres indeksi değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalar, 38,5±0,7 haftalık (38-40), kiloları 3108,2±341,6 (2500-3800) gramdı. Anne yaşları 26,5±5,0 (16-36) yaş ve hastaların fototerapi süresi 1,52±0,6 (1-3) gündü. Hastaneye yatış yaşı 4,4±1,9 (2-7) gündü. Hastaların cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Total antioksidan seviyesi ile doğum haftası, doğum kilosu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmezken ($p>0,05$), hastaneye yatış günü (hastaların yaşı) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($p=0,047$). Fototerapi sonrası total antioksidan kapasite ve total oksidatif stres düşük bulundu ($P<0,05$). Oksidatif stres indeksi anlamlı değişiklik saptanmadı.

Sonuç: Fototerapi alan hastalarımızda toplam antioksidan değerinin fototerapi öncesine göre düşük olması, fototerapinin bilirubin değerini hızla düşürmesine ve buna diğer antioksidan elemanların artışının yetersiz kalmasına bağlıdır. İndirek hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan fototerapinin oksidatif stresi artırmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan sarılığı, fototerapi, total antioksidan kapasite, total oksidatif stres, oksidatif stres indeksi

ABSTRACT

Objective: Phototherapy, used for indirect hyperbilirubinemia therapy in newborn period, is supposed to cause oxidative damage by enhancing the photodynamic stress and lipid peroxidation. Therefore, we aimed to compare the oxidant and antioxidant status of hyperbilirubinemic newborns before and after the phototherapy.

Methods: Twenty-nine newborns (16 male, 13 female) exposed to phototherapy with the diagnosis of indirect hyperbilirubinemia were included in the study. The serum total antioxidant capacity, total oxidative stress and oxidative stress index levels were measured before and after the phototherapy.

Results: The newborn infants were 38.5±0.7 (38-40) weeks of gestation and had birth weight of 3108.2±341.6 (2500-3800) grams. The mean mother age was 26.5±5 (16-36) years. The mean hospitalization duration was 4.4± 1.9 (2-7) days and the mean phototherapy duration was 1.52±0.6 (1-3) days. There was no statistically significant relation between gestation week, birth weight and total antioxidant levels ($p> 0.05$) but the oxidative stress levels was significantly higher with longer hospitalization ($p=0.047$). Both total antioxidant capacity and total oxidative stress levels were low and statistically insignificant ($P<0.001$) and there was no significant difference for oxidative stress index levels.

Conclusion: Phototherapy did not increase the oxidative stress in the newborns with indirect hyperbilirubinemia and this can be explained by the rapid decrease of indirect hyperbilirubinemia after the phototherapy without sufficient increase of the antioxidants.

Key words: Newborn, jaundice, phototherapy, total antioxidant capacity, total oxidative stress, oxidative stress index

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi /Correspondence: Emel Torun,

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Adnan Menderes Bulvarı, Fatih /İstanbul,Türkiye Email: dr.emeltorun@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 13.12.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 29.05.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Serbest oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde enerji üretimi için karbonhidrat ve yağların oksidasyona uğraması sonucu oluşur. Serbest oksijen radikallerin tahrip edici etkilerine karşı organizmada var olan doğal savunma sistemleri (antioksidan sistem), serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Oksidatif stresin boyutlarının fazla olması veya yanıtın yetersiz kalması durumunda ise oksidatif hasar oluşmaktadır [1,2]. Yenidoğanda antioksidan sistem birçok birimden oluşur ve birimlerden biri azalırken diğeri artarak bir denge oluşturur. Bu nedenle yenidoğanda oksidatif durumu değerlendirirken toplam antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir.

Yenidoğanlarda, indirek hiperbilirubineminin tedavisinde kullanılan fototerapinin fotodinamik stres ve lipid peroksidasyonunu arttırdığı, oksidatif hasar oluşturabildiği ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan bebeklerde bronkopulmoner displazi, premature retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve patent duktus arteriosus gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir [3]. Yenidoğanlarda antioksidan sistem iyi gelişmemiştir, bilirubinin oksidanlara bağlı hücre yıkımında önemli fizyolojik koruyucu olarak rol aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle fototerapinin, bilirubin düzeyini düşürerek antioksidan etkiyi azaltması söz konusu olabilir. Bu konuda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

Çalışmamızda hiperbilirubinemisi olan yenidoğan bebeklerde fototerapi öncesi ve sonrası total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS) ve total oksidatif indeks (OSI) seviyelerini karşılaştırmayı, fototerapinin oksidatif stres üzerine etkisini saptamada yeni bir parametre olan OSI ölçümünün önemini vurgulamayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışmaya, Ağustos 2009-Ağustos 2010 tarihleri arasında indirekt hiperbilirubinemi tanısı ile yenidoğan servisine yatırılan ve fototerapi tedavisi uygulanan 16'sı erkek, 13'ü kız olmak üzere toplam 29 yenidoğan alındı. Hastalar, miadında (gestasyon yası 38-42 hafta) ve vaginal yolla doğan, doğumda apgar skoru 1-5 dakikada 8 ve üzeri olan, doğum kilosu 2500-4500 gr ve yaşları postnatal 2 -7 gün ara-

sında olan, sadece anne sütü alan, yenidoğan sarılığı haricinde başka bir hastalığı (hipoglisemi, anemi, polistemi, sepsis, hipotroidi, idrar yolu enfeksiyonu vb.) olmayan, K vitamini haricinde ilaç uygulanmamış gruptan alındı. Tüm hastalara "yenidoğanlarda zaman ve bilirubin seviyelerine göre risk normogramı"na göre fototerapi uygulandı [4]. Serum örnekleri fototerapi öncesi ve fototerapi sonrasında periferik venöz damardan jelli biyokimya tüplerine fototerapi cihazı kapatılarak alındı. Kan örnekleri 4000 devirde 5-10 dakikada santrifuj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri -80°C de 6 ay saklandı.

Çalışmaya alınan hastalara dört beyaz, dört mavi floresan tüplü sistemi içeren 12-20 fw/cm²/nm irradyasyonlu, 40 cm uzaklıktan standart Bilicrystal IV class 1 type B marka fototerapi cihazı ile fototerapi verildi. Bebeklerin genital bölge ve gözlerinin koruma için örtülmesi dışında fototerapi tüm vücutta çıplak olarak uygulandı.

Çalışmaya alınan term yenidoğanlardan fototerapi öncesi ve sonrasında periferik venöz damarlardan alınan serum örneklerinden total bilirubin, indirek bilirubin, TAS, TOS çalışıldı. TAS ve TOS sonucuna göre OSI (TOS/TAS) hesaplandı.

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü [5]. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi Trolox equivalent/L ' dir.

Total oksidan seviyesi ise Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle ölçüldü [5]. Bu ölçüm metodunun prensibi, örnekte bulunan oksidanların ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlemesine dayanır. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Birimi: µmol H₂O₂ Eqv. / L' dir. Oksidatif stres indeksi (OSI) ise total oksidan seviyenin total antioksidan seviye (TOS/TAS) bölünmesi ile hesaplanır. Birimi: AU'dur.

Çalışmamız yerel etik kurul tarafından onaylanmış ve ailelerden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda Wilcoxon tes-

ti, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlarda, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 16'sı erkek (%62), 13'ü kız (%38) toplam 29 yenidoğan sarılığı olan hasta alındı. Hastaların cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$). Hastaların hepsi miadında normal spontan vaginal yol ile doğmuştu ve anne sütüyle beslenmekteydi. Çalışmaya alınan hastalar, $38,5 \pm 0,7$ haftalık (38-40), kiloları $3108,2 \pm 341,6$ (2500-3800) gramdı. Anne yaşları $26,5 \pm 5$ (16-36) yaş ve hastaların fototerapi süresi $1,52 \pm 0,6$ (1-3) gündü. Hastaneye yatış yaşı $4,4 \pm 1,9$ (2-7) gündü.

Total antioksidan seviyesi ile doğum haftası, doğum kilosu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmezken ($p > 0,05$), hastaneye yatış günü (hastaların yaşı) arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($p = 0,047$) (Tablo 1). TOS ve OSİ ile doğum haftası, doğum kilosu, hastaneye yatış günü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Fototerapi sonrası bilirubin düzeyleri ile TAS ve TOS değerleri, fototerapi öncesi değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p = 0,0001$). Fototerapi öncesi ve sonrası bakılan OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p = 0,965$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ile total antioksidan seviye, total oksidan seviye ve total oksidatif indeks ilişkisi

		Bilirubin	Total antioksidan seviyesi	Oksidan seviyesi	Oksidan seviyesi indeksi
Doğum haftası	r	0,082	0,2	0,003	-0,069
	p	0,674	0,298	0,988	0,721
Doğum kilosu	r	-0,363	-0,206	0,156	0,193
	p	0,053	0,284	0,418	0,317
Hastaneye yatış yaşı (Gün)	r	0,382	0,372	0,3	0,22
	p	0,041	0,047	0,114	0,252

Tablo 2. Fototerapi öncesi ve sonrası bilirubin, total antioksidan seviye, total oksidan seviye ve total oksidatif indeks değerleri

	Tedavi Öncesi (Ort±SS)	Tedavi Sonrası (Ort±SS)	p
Bilirubin (mg/dl)	18,44±1,77	12,67±1,1	0,0001
Total antioksidan seviye	4,98±0,8	4,18±0,47	0,0001
Total oksidan seviye	39,07±16,92	56,93±47,96	0,045
Oksidan seviye indeksi	11,44±9,05	9,18±4,58	0,965

Ort±SS: Ortalama±Standart sapma

TARTIŞMA

İndirekt hiperbilirubinemi ve buna bağlı olarak gelişen sarılık yenidoğan bebeklerde sıklıkla görülür ve çoğunlukla iyi seyirlidir. Hiperbilirubinemi tedavisinde amaç, yüksek bilirubin seviyesini azaltmaktır. Fototerapi yenidoğan sarılığının tedavisinde yaygın ve güvenli bir şekilde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kolay uygulanan ve düşük maliyetli bir tedavi olan fototerapinin yenidoğanda oksidatif savunma sistemine etkisi aydınlatılmayı bekleyen bir konudur. Yenidoğan döneminde birçok ciddi hastalığın gelişmesinde oksidatif hasar ve lipid peroksidasyonu

nun rolünün anlaşılması bu konuya ilgiyi arttırmıştır [6].

Fototerapi sonrası indirek bilirubin değerlerinin fototerapi öncesine göre belirgin derecede düşmesi, fototerapinin indirek hiperbilirubini tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda vakaların başvuru yaşı literatürdeki diğer çalışmalara benzerdir [7,8]. Doğum haftası ve doğum kilosunun oksidatif stres değerlerini etkilemediği ancak antioksidan değerlerinin doğum sonrası ilerleyen günlerde arttığı görülmüştür. Bu sonuç, bilirubin düzeyinin bebeklerin doğumundan sonra

ikinci gün hızla artmasına ve buna bağlı olarak bir antioksidan olan bilirubinin artışının antioksidan etkiyi arttırmasına bağlı olabilir. Fizyolojik şartlarda yenidoğanda plazmada ürik asit, C vitamini ve sülfidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artarak antioksidan etkiyi korumaktadır. Çalışmamızda serum TAS düzeyi fototerapi sonrasında öncesine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, fototerapinin fotodinamik stres ve lipid peroksidasyonuna neden olmasına ve bilirubinin yenidoğan döneminde antioksidan sistemin çoğunluğunu oluşturması nedeni ile kompensatuar sistemin yetersiz kalmasına bağlanmıştır.

Bilirubinin yenidoğanda antioksidan sistemin bir elemanı olduğunun anlaşılmasından sonra yapılan araştırmaların sonuçları, fototerapinin fotodinamik stres ve lipid peroksidasyonuna neden olabileceğini de göstermektedir [9]. İlk kez Stocker ve Peterhans [10], 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada, sıvı fazda konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikalleri temizlendiğini göstermişlerdir. Yine Stocker ve ark.'nın [11] yaptıkları bir çalışmada oksidatif strese maruz kalan hücrelerden açığa çıkan hem-oksijenaz enziminin oksidan özellikteki hem molekülünü ortamdan uzaklaştırmakla kalmayıp, bilirubin gibi antioksidanları da arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmamızda bilirubin düzeyi arttıkça antioksidan seviyesinin artması, bu çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Atıcı ve arkadaşları [12] yaptıkları bir çalışmada, fototerapi sonrasında TAS düzeyini anlamlı ölçüde düşük bulmuşlar ve bu sonucu fototerapi sonrası glutatyon peroksidaz seviyesindeki düşmeye bağlamışlardır. Ayrıca fototerapi sonrasında oksidatif stres göstergelerinden biri olan malondialdehit düzeyini anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlar ve fototerapinin oksidatif stresi arttırdığını savunmuşlardır. Aynı şekilde çalışmamızda, fototerapi sonrası total antioksidan düzeyinin düşmesi, bilirubin düzeyinin azalması ile birlikte diğer antioksidanların seviyesindeki azalmaya bağlı olabilir. Tüm antioksidan elemanların toplam düzeyinin ölçümü, antioksidanların tek tek birbirinin etkisini arttırıcı özelliğinin değerlendirilmesini sağlar. Bu sebeple çalışmamızda fototerapi sonrası oksidatif stres değerleri, antioksidanların tek tek ölçüldüğü diğer çalışmaların aksine düşük bulunmuştur. Ayçiçek ve arkadaşlarının [13] çalışmasında fototerapi öncesi ve sonrasında TAS seviyesinde anlamlı fark bulunmamakla birlikte antioksidan özellikleri olan C vita-

mini ve ürik asit düzeyleri, fototerapi sonrası düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada fototerapi sonrasında TOS ve OSI seviyelerini anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve bunu fototerapinin lipid peroksidasyonu arttırmasına bağlamışlardır. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda fototerapi sonrası oksidatif hasar ölçümü yüksek bulunmamıştır ve bu sonuç fototerapi ile oksidatif stresin artmadığını göstermiştir. Oksidatif hasar yönünden daha riskli bir grup olan preterm bebeklerde Dani ve ark.'nın [14] yaptığı çalışmada, total plazma bilirubin konsantrasyonunda ki azalmanın, TAS'ta artışa ve oksidatif strese azalmaya yol açtığı belirlenmiştir. Kumar ve ark.'ı [15], fototerapi öncesinde antioksidan düzeylerini yüksek bulmuşlar ve bu artışı enzim aktivitelerinin hiperbilirubinemde daha iyi korunmasına bağlamışlardır. Gopinathan ve ark.'ı [16] fototerapi sonrası TOS 'daki azalmayı, konjuge bilirubin ve biliverdinin direkt olarak belli bir sınıra kadar lipid radikalleri temizlemesine bağlarken, Aplin ve ark.'ı [17], fototerapi ile prostoglandin sentezinin azalmasının serbest radikal üretimini azalttığını savunmuşlardır. Koç ve ark.'ı ise hemoliz ile açığa çıkan serbest hemoglobinin antioksidan etkisi ile bilirubinin fotookside olduğunu, bu nedenle antioksidan özelliğinin devam ettiğini ve fototerapi uygulaması esnasında serbest radikal kaynağı olan yağ asitlerinin oksidasyonunun azalması sonucu TOS'un düştüğü ileri sürülmüşlerdir [18].

Antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Yenidoğanda bu sistemin en önemli bileşenleri bilirubin ve ürik asittir. Ayrıca vitamin C ve E vitamini, sülfidril grupları da önemli antioksidanlardır [19-21]. Antioksidanlar plazmada bir etkileşim içinde bulundukları ve sinerjistik etki yaparak, bileşenlerin tek başına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşturdukları için kanın antioksidan durumunu saptamada toplam antioksidan kapasitenin ölçümü daha değerli bilgiler vermektedir. Çalışmamız yenidoğanlarda indirekt hiperbilirubinemde toplam antioksidan durumu saptaması açısından farklılık göstermekle birlikte vaka sayısının artırılmasına ihtiyaç vardır.

Fototerapi alan hastalarımızda toplam antioksidan değerinin fototerapi öncesine göre düşük olması, fototerapinin bilirubin değerini hızla düşürmesine ve buna diğer antioksidan elemanların artışının yetersiz kalmasına bağlanmıştır. Fototerapi sonrası oksidatif değerlerin artmaması ve oksidatif stres

indeksinde değişiklik olmaması oksidatif stresin fototerapi ile artmadığını göstermiştir. Kanın antioksidan durumunu saptamada toplam antioksidan kapasitenin ölçümü antioksidan sistem bileşenlerinin tek başına ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu konu ile ilgili farklı görüşler mevcut olup daha kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci* 2002;27:483-486.
2. Yesilkaya A, Altınayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol* 2000;35:17-20.
3. Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice: strategies to reduce bilirubin-induced complications. *Postgrad Med* 1999; 106:177-178.
4. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
5. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285.
6. Gathwala G, Sharma S. Oxidative stress, phototherapy and the neonate. *Indian J Pediatr* 2000;67:805-808.
7. Alp H, Altınkaynak S, Energin VM, ve ark. Yenidoğanda hiperbilirubinemi sorunu: Etiyolojik değerlendirme ve tedavi sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1995;38:47-55.
8. Aslan Y, Erduran E, Gedik Y, ve ark. İndirek hiperbilirubinemi yenidoğanlarda Kell, C ve E subgrup uyumsuzlukları. *T Klin J Pediatr* 1996;5:93-98.
9. Tan KL. Phototherapy for neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1991;18:423-439.
10. Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta* 1989;1002:238-244.
11. Stocker R. Induction of heme oxygenase as a defence against oxidative stress. *Free Radic Res Commun* 1990;9:101-112.
12. Atıcı A, Bozkurt A, Muşlu N. Oxidative stress under phototherapy. *T Klin J Pediatr* 2009;18:261-263.
13. Ayçiçek A, Özcan E. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:319-322.
14. Dani C, Martelli E, Benini G, et al. Plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003;88:119-123.
15. Kumar A, Pant P, Basu S, Rao GR, Khanna HD. Oxidative stress in neonatal hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 2007;53:69-71.
16. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett* 1994;349:197-200.
17. Aplin CE, Brouhard BH, Cunningham RJ, Richardson CJ. Phototherapy and plasma immunoreactive prostaglandin A value. *Am J Dis Child* 1979;133:625-627.
18. Koc H, Aköz M, Gurbilek M, Ak M, et al. Hiperbilirubinemi yenidoğanlarda fototerapinin serbest radikaller üzerine etkisi. *Genel Tıp Dergisi* 1999;9:87-91.
19. Qanungo S, Sen A, Mukherjee M. Antioxidant status and lipid peroxidation in human feto-placental unit. *Clin Chim Acta* 1999;285:1-12.
20. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF, et al. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:861-864.
21. Korkmaz A, Yurdakök M. Hiperbilirubinemi yenidoğan bebeklerde serum bilirubin ve ürik asit düzeyleri arasındaki denge. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2001;44:338-341.