

## YENİDOĞAN SARILIĞINDA PHÉNOBARBİTALE'İN BİLİRUBİNEMİ ÜZERİNE ETKİSİ(\*)

Dr. Mazhar Aksoy - Dr. Cahit Benderli - Dr. Güldenur Korkut

Zamanında doğanların ortalama olarak % 60-70'inde neonatal ikter görülür. Hayatın ilk iki ve üçüncü günü görülüp 5-7. günlerinde kaybolan bu iktere «*Fizyolojik sarılık*» da denir ve doğumdan sonra husule gelen fazla eritrosit yıkımı, karaciğerdeki glukronil transferaz enzimi eksikliği veya hepatik hücrelerden bilirubin ifrazının azlığı sebep olarak bilinir. Buradaki üç sebep ayrı ayrı veya birlikte rol oynar. Hastalık mutad olarak belli belirsiz geçitirilirse, nadiren uzun süre yüksek bilirubinemi ile devam eder. İrreverzibl komplikasyonlara da sebep olabilir.

Hemoglobini bilirubine dönüştüren metabolizma olayları oldukça açıklığa kavuşmuştur. Bu bir sıra metabolik olaylardan sonra kanda yükselen bilirubin karaciğer hücreleri tarafından safraya itrah edilir. Hepatositler aktif bir rol oynayarak pigmenti plazmadan ayırırlar. Karaciğer hücreleri solubl olmıyan bu pigmenti glukronik asitle birleştirerek bilirubin glukronat yapısında solubl hale getirirler. Bu olay hepatositlerin endoplazmik retikulumlarında yapılan glukronik transferaz enzimi ile katalize edilir.

Yeni doğanlarda bu enzim ya çok az veya inaktiftir. Eğer herhangi bir sebeple bilirubin çok artar veya enzimin faaliyeti azaltılır yahut bloke edilirse sarılık ortaya çıkar. Komplikasyonlar da yapması muhtemel olan yüksek bilirubinemili durumlarda hipobilirubinemiyan etkili bazı maddelerden söz edilmiştir. Neonatal bilirubineminin tedavisi için Uridil difosfat glikoz *U.D.P.G.* Careddu ve Marini, *Dietilnikotinamid* (Coramin) Verini ve arkadaşları ve *Fenobarbital* Yaffe ve arkadaşları ile Gold ve Crigler tarafından kullanılmışlardır (1966).

Bizde yeni doğanların sarılıklarında fenobarbitalin etkisini araştırdık.

*Materyel ve Metod* : Tamamen sıhhatli 24 yenidoğan ve prematürede araştırma yapıldı. Bunları polikliniğimize müracaat eden hasta-

(\*) Şişli Çocuk Hastanesi Süt Çocuğu Servisi çalışmalarından. Hastane ilmi toplantısında 2/6/1973 günü tebliğ edilmiştir.

lardan seçerek servisimize yatırdık. Bunlar en çok 1-15 günlük ikterli çocuklardı. Muayenelerinde başka hiç bir patolojik bulgu yoktu. Doğum travması olarak ekimoz ve hematoma olmamasına da bilhassa dikkat edildi. Prematüre bebekler prematüre merkezine yatırılan bebeklerimizden seçildi.

Kontrol grubunda bulunan bebeklerde de aynı şartlar arandı.

Yeni doğanlardan yattığı ilk gün prematürelerden 4.cü gün kan alınarak bilirubinemi tayin edildi.

Bütün vak'alarından ve ebeveynlerinden kan alınarak grup ve Rh tayini ayrıca eritrosit ve lökosit sayımı ve formül lökositler yapıldı. Eritrosit morfolojisine bilhassa dikkat edildi.

İlk kanı aldıktan sonra hemen normal yeni doğanlara 20 Mgr. prematürelere ise 10 Mgr. Luminal Mantoux injektörü ile 4 gün müddetle intra müsküler olarak zerk edildi.

Bundan sonra normal yeni doğanlarda 5.ci, prematürelerde 9.cu gün yeniden kan alarak tekrar bilirubinemi tayini yapıldı.

Bilirubin hayati kimya lâboratuvarımızda fotometrik metotla kıymetli arkadaşlarımız tarafından yapıldı.

### *Tartışma*

Görüldüğü gibi vak'alarımız aşikâr ikterli 15 yeni doğandır. Bunların 4 tanesi tam prematüre signleri gösteriyorlar. Ve ağırlıkları 1600-2200 gr. arasında. Yaşları ise 4-7 günlüktür. Yeni doğanların ağırlıkları 2500-3400 gr. ve yaşları ise 1-15 günlüktür. Bilirubinemi-leri total en yüksek % 15,11 Mgr. — en düşük % 5,02 Mgr. olarak ortalama % 9,25 Mgr.dır. Luminal tatbikinden sonra en yüksek % 7,55 Mgr. ve en düşük % 1,22 Mgr. ortalama % 4,75 Mgr. bulunduğundan, ortalama düşme % 4,54 Mgr.dır. Bu manalı bir düşme kabul edilmedir. (Tablo: 1, 3)

Kontrol gruplarında: 3 prematüre, 6 yenidoğan vardır. Prematürelere 1400-2100 gr. ve 4 günlük, yenidoğanlar 2500-3600 gr. ve 3-9 günlüktürler. Bilirubinemi-leri ise % 15,52 Mgr. — % 3,35 Mgr. ortalama % 7,83 Mgr. 5.ci günde kontrollerinde ise % 14,25 Mgr. — 5,22 Mgr. ve ortalama % 8,34 Mgr. bulundu. (Tablo: 2, 3)

Tedavi kontrol gruplarında ayrı ayrı her bebekte bilirubin düşüş seviyeleri tespit edilmiş bunlar tablo halinde gösterilmiş olduğundan Luminal tatbik edilen esas vak'aların bilirubinlerinde düşmenin % 1,90 Mgr. — % 9,36 Mgr. arasında olduğu görülür. Kontrol gruplarında ise düşme çok az olmuş, bazılarında bilâkis yükselme olmuş-

## VAK'ALAR

Sıra	Yaş Gün	Ağırlık(Gr.) Boy (Cm.)	Bilirubin (1)	% Mgr. (2) (fark)	İdrar	Anne kanı	Çocuk kanı	Kan bulgu- ları	Kaçıncı Çocuk	İkter Baş- langıcı
1	15	3100	T. 7,43	4,30—3,13	Bil:—	O Rh+	O Rh+	Normal	2	2.gün
		50	D. 0,75	0,75	Uro:—					
2	5	3100	T. 8,19	3,50—4,69	Urb:—	O Rh+	O Rh+	Normal	5	4.gün
		52	D. 1,22	—						
3	12	3400	T.15	6,54—8,57	Bil:—	O Rh—	A Rh—	Normal	5	5.gün
		50	D. —	0,38	Uro:—					
4	6	2900	T.10,35	5,27—5,08	Urb:—	A Rh—	O Rh—	Normal	1	1.gün
		50	D. 0,75	0,24						
5	10	2800	T.10,35	5,02—5,33	Bil:—	A Rh+	A Rh+	Normal	2	3.gün
		51	D. 0,52	1,85	Uro:—					
6	8	3300	T.12,63	7,55—4,08	Urb:—	AB Rh+	AB Rh+	Normal	7	4.gün
		53	D. —	1,26						
7	1	3400	T. 8,19	3,75—5,44				Normal	5	1.gün
		51	D. 0,62	0,30						
8	5	3200	T. 5,65	1,22—4,43	Bil:—	A Rh+	A Rh+	Normal	2	2.gün
		52	D. 0,62	—	Uro:—					
			T. 5,35	1,22	Urb:—					

Sıra	Yaş Gün	Ağırlık(Gr.) Boy (Cm.)	Bilirubin (1)	% Mgr. (2) (fark)	İdrar	Anne kanı	Çocuk kanı	Kan bulgu- ları	Kaçıncı Çocuk	İkter Baş- langıcı
9	3	2200	T.13,25 D. —	6,29—6,96	Bil:— Uro:— Urb:—	A Rh+	A Rh+	Normal	1	2.gün
10	2	2500	47 T.13,65 D. 1,22	5,65—8,00 0,15		AB Rh+	AB Rh+	Normal	1	2.gün
11	7	3400	49 T.13,65 D. —	5,50 6,29—9,36 1,22	Bil:— Uro:— Urb:—	O Rh—	O Rh—	Normal	4	6.gün
12	4	1600	49 T. 8,19 D. 0,62	5,07 6,29—1,90 1,85	—	A Rh+	A Rh+	Normal	4	3.gün
13	4	1900	40 T. 5,02 D. 1,22	4,44 3,89—1,13 1,23	—	A Rh+	A Rh+	Normal	1	3.gün
14	7	2100	45 T.10,14 D. 0,62	2,66 5,02—5,12 0,38	—	A Rh+	O Rh+	Normal	1	6.gün
15	8	3200	46 T. 7,55 D. 0,30	4,64 1,49—6,06 0,22	—	ORh+	O Rh+	Normal	1	3.gün
		50	İ. 7,25	1,27						

(Tablo : 1)

*Kontrol Vak'aları*

Sıra	Yaş Gün	Ağırlık (Gr.) Boy (Cm.)	Bilirubin (1)	% Mgr. (2) (fark)	İdrar	Anne kanı	Çocuk kanı	Kan bulgu- ları	Kaçıncı Çocuk	İkter baş- langıcı	
1	9	2500	T. 6,73 D. 0,80	5,02 0,62	1,71		A Rh+	A Rh+	Normal	2	4.gün
		50	İ. 5,93	4,40							
2	7	2800	T. 6,29 D. 0,14	7,65 —	+1,36	Bil.— Uro.—	A Rh+	AB Rh+	Normal	1	3.gün
		50	İ. 6,15	7,65							
3	4	3600	T. 3,35 D. —	5,02 0,05	+1,67	Bil.— Uro.—	O Rh+	O Rh+	Normal	1	2.gün
		51	İ. 3,35	4,97							
4	14	3200	T.15,52 D. —	12,63 0,75	2,89	—	O Rh+	O Rh+	Normal	1	5.gün
		49	İ.15,52	11,88							
5	4	3200	T. 5,65 D. 0,09	6,29 —	+0,64	—	O Rh+	O Rh+	Normal	1	2.gün
		52	İ. 3,56	6,29							
6	3	2300	T.10,14 D. 0,38	14,25 0,62	+4,11	Bil.— Uro.—	—	O Rh+	Normal		
		44	İ. 9,76	13,63							
7	4	1400	T. 8,82 D. 0,62	7,98 0,62	0,84	—	A Rh+	O Rh+	Normal	3	2.gün
		40	İ. 8,20	7,36							
8	4	2100	T. 8,19 D. 0,38	8,82 —	+0,63	—	O Rh+	O Rh+	Normal	5	2.gün
		46	İ. 7,81	8,82							
9	4	1600	T. 6,19 D. —	5,02 0,09	1,17	—	O Rh+	O Rh+	Normal	3	5.gün
		44	İ. 6,19	4,93							

(Tablo : 2)

*Bilirubinemi ortalamalarının karşılaştırılmaları*

Vak'alar	Başlangıç ortalamaları	Beşinci gün ortalamaları	Ortalama düşme veya yükselme miktarları
15 tedavi vak'ası	% 9,29 Mgr.	% 4,75 Mgr.	% 4,54 Mgr.
9 kontrol vak'ası	% 7,83 Mgr.	% 8,34 Mgr.	% +0,51 Mgr.

(Tablo : 3)

*Vak'aların tartılarına göre bilirubinlerinde düşme veya yükselme*

Tartı(gr.)	T e d a v i l i		K o n t r o l	
	Vak'a No.	Bilirubinemi (% Mgr.)	Vak'a No.	Bilirubinemi (% Mgr.)
3600	—	—	3	+ 1.67
3400	3	8.57	—	—
	7	5.44	—	—
	11	9.36	—	—
3300	6	4.08	—	—
3200	8	4.43	5	+ 0.64
	15	6.06		
	1	3.13		
3100	2	4.69	—	—
2900	4	5.05	—	—
2800	5	5.33	2	+ 1.36
2500	10	8.00	1	1.71
			4	2.89
2300	—	—	6	+ 4.11
2200	—	—	—	—
2100	14	5.12	8	+ 0.63
1900	13	1.13	—	—
1600	12	1.90	9	1.17
1400	—	—	7	0.84

(Tablo : 4)

tur. Kiloları 2500 gr.'ın altında kalan bütün vak'alarda Luminal tatbikatı yapılsın veya yapılmıyın bilirubinemiye düşme çok az olmuştur. Luminal verilmeyenlerde ise bilâkis yükselme olmuştur.

Buna mukabil kiloları normal hudutlara erişenlerde luminal tatbikatı bariz bir hipobilirubinemiyan etki göstermiştir. (Tablo: 4)

Kontrol vak'alarımızda bilirubinemi genellikle yüksek kalmış düşme gösterenler çok sınırlı kalmışlardır.

Bu bulgularımız fenobarbitalin Remmer (1958) ve Jonney (1960) in enzim husule getirici olduğu fikrine ve Conney (1967) in glukronik transferaz dahil birçok hepatik enzimlerin mikrozomal sentezini artırdığı iddiasını teyit eder. Ayrıca Cotz ve Yaffe'nin (1968) hayvanlarda tespit ettikleri bilirubin ekskresyonuna ve safra akımına olumlu etkisi olduğu fikrini de doğrular. İmmatüre hayvanlarda daha bariz etki yaptığı fikrini ise teyit etmemektedir.

Dr. Cunz ve arkadaşları (1966) fenobarbital tatbik ettikleri hayvan karaciğerlerinin ağırlığında % 20-30 bir artma tespit ettiler.

Dr. Remer (1968) ise Elektromikroskop ile endoplasmik retikülumun düz zarlarının önemli bir büyüme gösterdiğini tespit etmiştir. Kreek ve Slesinger (1968) ise Fenobarbital tatbiki ile 12-36 saat içinde glukronil transferaz noksanı iki adülte hipobilirubinemi tesbit etmişlerdir.

Bu araştırmalarda gösteriyor ki: Fenobarbital glukronil transferaz seviyesini yükselterek, bilirubinin konjuge bilirubin (Bilirubin glukronil) halinde biosentezini aktive eder.

Rambear, Thomson ve Williams, Trolle, Maurer (1968) kontrollü olarak yaptıkları deneylerde gebeliğin 32.ci haftasından itibaren yapılan Fenobarbital tedavilerinin de yeni doğan sarılığında etkili olduğunu tespit ettiler.

Trolle ve diğer araştırmacılar Fenobarbital'in kötü bir yan etkisi olmadığını iddia ederler. Bizde de aynı sonuç alınmıştır. Yalnız 2 prematüre bebeğimizde luminalin ipnotik tesiri dikkatimizi çekti. Araştırmamızın 5. gününde uyuklama ve mama almama gibi bir hal gördükse de 24 saat sonra bu halde kayboldu. Ayrıca üç prematürede luminal zerkleri süresince (Rectal ateş 35-35,5 C°) hipotermi vardı. Buna mukabil normal süt çocuklarında 15-30 gün sonra yapılan kontrollerinde de herşey normal bulunmuştur. Rambaer, Thompsen ve Williams da normal süt çocuklarında aynı sonucu almışlardır.

Bu olumlu sonuçların yanında Cunningham ve Peters oral yoldan fenobarbitalin Hipobilirubinemiyan etkisi olmadığını iddia eden olumsuz araştırmaları olduğunu kaydederler. Biz bu yolu denemedik.

### *Sonuç*

1 — Yeni doğan hiperbilirubinemilerinde Luminal tatbikatından aşikâr ve hızlı bir hipobilirubinemiyan etki sağlanır.

2 — Hipobilirubinemiyan etki çocuğun normal doğum kilosunda veya yakını da alması halinde daha hızlı ve aşikâr olur.

3 — Prematürelerde bu etki daha azdır.

4 — Yan etkisi azdır. İlâcı kesmekle bu etki de zail olur.

### *Özet*

Yeni doğanların % 70'inde görülen hayatın 5-7 ci günlerinde kaybolan sarılıklarda Luminal tatbikatı olumlu sonuçlar vermektedir. Bu etki deneysel olarak karaciğer hücrelerinin mikrozoamlarını stimüle etmek suretiyle glukronil transferaz dahil birçok hepatik mikrozoomal enzimlerin sentezini arttırmak suretiyle olmaktadır.

Denemelerimizi servisimize yatırdığımız, bariz ikterli diğer hiperbilirubinemik hastalıkları bulunmayan, tam sıhhatli 24 yenidoğan üzerinde yaptık. 15 vak'aya Fenobarbital tatbik ettik, 9 vak'ayı da kontrol için kullandık.

Fenobarbital yapılan 15 vak'anın Bilirubinemisi ortalama % 9,29 mgr. iken tatbikattan sonra % 4,75 mgr.'a düşerek manalı % 4,54 mgr. lık bir fark kaydedilmiştir.

Kontrol gruplarında ise 9 vak'anın birinci bilirubinemi seviyeleri ortalama % 7,83 mgr. iken ikinci olarak yapılan tayinlerde % 8,34 mgr. bulunmuştur.

Tatbikatın sonucu Fenobarbitalin fizyolojik hiperbilirubinemilerde etkili olduğu açık olarak görülmektedir.

### *Summary*

The effect of phenobarbital on the bilirubin levels of the cases of icterus neonatorum has been studied by the authors.

### **LİTERATÜR**

- 1 — Aksoy M. : Prematüre ikterlerinde son görüşler ve yeni tedavi metodları. İstanbul Çocuk Hastanesi Tıp Bülteni, s. 4, 258-265, 1971.
- 2 — Bölükoğlu M.A., Göksel V. : Karaciğerin fizyopatolojisi ve başlıca sendromları. Eger Üniversitesi yayınlarından, 54, s. 81-87, 1967.

- 3 — Cunningham J.W., Mace-Peters E.R. : Clinical Experience with Phenobarbitone in icterus neonatorum. *The Lancet*, 15 March, Vol. I, s. 550-551, 1969.
- 4 — Gürakar M. : Karaciğer hastalıkları. *Yeni Tıp Alemi*. s. 98-106, 1970.
- 5 — Kreek M.J., Slesinger M.H. : Reduction of serum-Unkonjugated Bilirubin with Phenobarbitone in adult congenital Non-Haemolitic unconjugated Hyperbilirubinaemia, *The Lancet*, 14 July, Vol. II, s. 73-78, 1968.
- 6 — Melekian, B. : Le Ph2n Obarbitale comme agent Hypobilirubinemiant. *E.M.C. Pediatrie* 6,4002 s. 50 P. 4 1969.
- 7 — Thompson R.H. : Eddlestone A.L.W.F., Williams, R. : Low Plasma bilirubin in epileptics on phenobarbitone. *The Lancet* 4 January, vol. 1. P. 21-22, 1969.
- 8 — Trolle D. : Reduction of Neonatal serum bilirubin Leves. *The Lancet* 28 Septembr, Vol. II, P. 705-708. 1968.
- 9 — Walker W., Hughes M.L., Barton M. : Barbutirate and Hyperbilirubinaemia of Prematurity. *The Lancet*, 15 March. Vol. 1, P. 548-550., 1969.
- 10 — Wilson J. : Phenobarbitale in the perinatal period. *Year book of pediatrics* 1966-1967.