

## NİKETHAMİD'İN PREMATÜRELERDE HİPERBİLİRÜBİNEMİ ÜZERİNE TESİRİ

Dr. Cahit Benderli(\*)

Bilirubin-ansفالopatinin arzettiği büyük önem göz önüne alınarak, yeni doğan ve prematürelerde hiperbilirubinemi hususunda geniş araştırmalar yapılmıştır. Bugün de daimi sekeller bırakabilmesi dolayısıyla geniş araştırmaların hedefi durumunu muhafaza etmektedir. Rh inkompatibilitesi sebebiyle husule gelen Morbus hemoliticus neonatorum etyolojisi aydınlanmış olduğundan, araştırmalar inkompatibilite olmadan husule gelen ve özellikle prematürelerde görülen hiperbilirubineminin patojenezini aydınlatmaya yönelmiştir. Kaçda direkt denilen bilirübini, bilirubin glukuronid olarak idantifiye ettikten sonra araştırmalar yeni bir istikamet almıştır. Bu suretle de non hemolitic yeni doğan ve prematüre ikerlerinde etyoloji ve patojenez oldukça aydınlığa kavuşturulabilmiş ve ancak bundan sonradır ki bir kernikterusa sebep olabilecek bir hiperbilirubineminin zuhurunu önlemek maksadiyle çeşitli maddeler profilaktik olarak uygulanmıştır. Bizde, son senelerde çalışmalara konu olan Nikethamid'in hiperbilirubinemi üzerine etkisini prematürelerde inceledik ve elde ettiğimiz sonuçları sunuyoruz.

Fötal hayatta eritrosit yıkımı ile ortaya çıkan bilirubin, plasenta yolu ile annenin kan dolaşımına geçerek anne karaciğerinde konjüğe hale gelir ve itrah edilir. Bu eliminasyon yolu Schmidt tarafından kobay deneyleriyle gösterilmiştir. Plasenta selektif olarak fütüsden, sadece non-konjuge bilirübini anne dolaşımına geçirir. Fötüs karaciğerinde bilirubinün konjugasyonu için gerekli enzim sistemi inaktifdir. (*Brown, Grodsky*). Doğumdan sonra, bilirubin konjugasyonu için gerekli enzimler süratle aktif hale gelmeye başlar.

Tecrübeler göstermiştir ki bilirubin, glukuronik asitle esas itibariyle karaciğerde birleşmektedir. Fare fütüslerinin ve yeni doğan farelerin karaciğerini, glukuronid birleşmesini gerçekleştirmeye muktedir değildir.

---

(\*) şişli Çocuk Hastanesi Çocuk Servisi şef Muavini.

Yeni doğanlarda, özellikle prematürelere, bilirübinin glukuronik asitle glukuronyl-transferase enzimi muvacehesinde konjugasyonu, daha sonraki çağlara nazaran yavaş olmaktadır. Bunun sebebi:

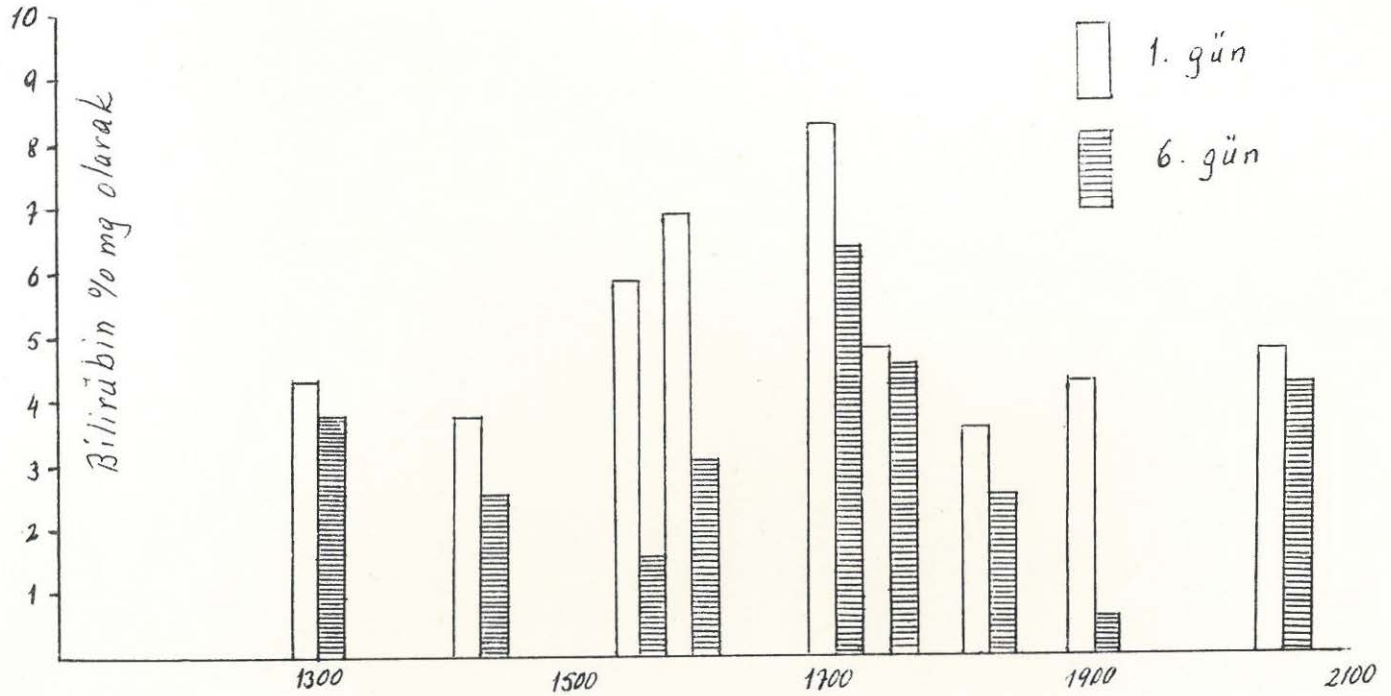
1. Karaciğerde bu enzimin aktivitesinin az olması,
2. Karaciğer hücresinde glukuronize olan bilirübinin safraya geçişindeki yavaşlama.
3. Artan eritrosit yıkımı sebebiyle bilirübin husulünün artmasıdır. Fakat eskidenberi hiperbilirübinemi sebebi olarak kabul edilen, artan hemoliz ve fazla bilirübin açığa çıkması, bilirübin eliminasyonunun azalması yanında ikinci derecede mütalaa edilmektedir. Bu zikredilen sebeplerle ilk haftada serum bilirübin seviyesi yükselir.

Bilindiği gibi, bilirübin teşekkülü kemik iliği ve dalağın retikuloendotelial hücrelerinde olmaktadır. Retikuloendotelial sistemde serbest hale geçen bilirübinin, karaciğere nakli esnasında, büyük kısmı albümin tarafından absorbe edilir ve zararsız hale getirilir. Bu proteine bağlı bilirübin, kafein veya alkolle muameleden sonra Hyman van den Bergh reaksiyonu veren indirekt bilirübindir. Fakat serum proteininin bilirübin bağlama kapasitesi de sınırlıdır. Kernikterus teşekkülünde plazma albümininin bilirübin bağlama kapasitesi, kan bilirübin konsantrasyonundan daha büyük ehemmiyet taşır. Bu sebeple albüminin, meselâ ilaçlarla, doymuş hale gelmesi tehlike yaratır.

Kernikterus bakımından kan bilirübin seviyesinin kritik hududu prematürelere % 15-16, yenidoğanlarda ise % 18-20 mgr.dır.

Bazı ilaçlar bilirübin transport bozukluğuna sebep olarak kernikterus'un, kritik bilirübin seviyesinin altında bile husulüne sebep olabilirler. Novobiocin ve K-vitamini, glukuronyl-transferase enziminin aktivitesini azaltarak serum bilirübin konsantrasyonunu artırır. Sulfisoxazol, Sulfathiazol gibi sulfamidler, Salicylate ve Caffein-Natrium-Benzoate bilirübini albüminden ayırır ve serum bilirübin seviyesi düşer. Fakat bilirübinin dokuya itilmesiyle kernikterus tehlikesi artar.

Yeni doğan, özellikle prematürelere diglukuronid yapımı, glukuronyltransferase enzimi eksikliği neticesi noksanıdır. Burada glukuronyltransferase eksikliği yanında, glukuronid teşkilinde rolü olan UDP-glukuronik asit noksanı da vardır. Ayrıca UDPG-dehydrogenase aktivitesi de azalmıştır.



Şekil: 1. Nikelhamid verilen vak'alarda serum bilirubin seviyeler.

Normal yenidoğanda bilirübin seviyesi genellikle doğumdan 5. güne kadar yükselir ve sonra tedricen düşerek takriben 14. günde normal değere iner. Prematürelere ise kan bilirübin seviyesi, yeni doğandan 1-2 mgr. daha yüksek bulunur.

### *Materyel ve Metod*

Vak'alarımız, doğum kilosu 1300 ile 2000 gr. arasında değişen prematürelere, Niketamid verilen grupta incelenen vak'a adedi 10 dur. Kontrol grubunda ise ağırlıkları 1500 ile 1800 gr. arasında değişen 4 vak'a incelemeye tabi tutulmuştur. Niketamid grubundan 1 ve kontrol grubundan 1 olmak üzere 2 vak'a kaybedildiğinden ikinci bilirübin tayini yapılamamış ve bu vak'aların incelenmesi tamamlanamamıştır.

#### Prematürelere ağırlık tablosu

Doğum kilosu	1000—1500	1500—2000
Niketamid grubu	3	7
Kontrol grubu	—	4

Vak'aların hiç birinde Rh inkompatibilitesi, kanama temayülü, cephal hematoma tespit edilmemiş, K-vitamini ve Cafein Lobelin gibi analeptikler tatbik edilmemiştir. Kontrol vak'aları dışında kalan prematürelere 1. günden 6. güne kadar 3 saatlik aralarla 60 mgr./kg./die *Nikethamid* «Coramin» ağızdan verilmiştir. Kontrol grubu vak'alarına ise ilaç verilmemiş, her iki grup vak'alarında 1. ve 6. günlerde total, direkt, indirekt bilirübin tayini yapılarak *Nikethamid* ve kontrol grubunda bulunan değerler mukayese edilmiştir.

#### *Tablo: 1*

Bilirübin tayini, laboratuvarımızda mikro metotla yapılamadığından ve prematürelere her defasında 3-4 cc. kan almak, hem teknik hem de çocuğun sağlığı bakımından güçlük arzettiğinden, daha büyük sayıda materyelle çalışmak mümkün olamamıştır. Gene aynı sebeplerle 2. ve 4. günlerde serum bilirübin seviyesi tayininden vazgeçtik. Zira 6. gün, serum bilirübin seviyesinin maksimuma erişmesi gereken zamandır. İki grubun mukayese ve değerlendirmesinde önemli olan husus da budur.

### *Disküsyon*

Careddu tarafından yapılan hayvan tecrübeleri, Nikethamid'in karaciğerde ekskresyon ve glukuronizasyonu artırdığını göstermiştir.

Glucuronyltransferase'ın Nikethamid ile stimülasyonu, diğer bazı ilaçlarla görülen enzim indüksiyonu şeklinde kabul edilmelidir. Buna göre, Nikethamid glucuronyltransferase'ı, mikrosomal enzim olarak, stimüle ediyor görüşü hakimdir. Karaciğer hücrelerinde endoplazmatik retikulum artışı bunun morfolojik ifadesidir.

*Schröter*'in hayvan tecrübelerine göre ise, bilirübin glukuronizasyonunda esas faktör, glucuronyltransferase aktivitesinin azlığından ziyade karaciğer hücre permeabilitesidir. Kan dolaşımı üzerinde analetik tesiri olan Nikethamid ile karaciğer perfüzyonunda bir düzelme olur. Karaciğer hücresinin bilirübin için permeabilitesinin stabilize edilmesi bu yolla mümkündür ve Nikethamid tesiri de böyle tasavvur edilebilir.

Prematürelerde *La Cauza*'nın araştırmalarına göre, Nikethamid verildikten sonra 3. -5. -7. günlerde total bilirübin seviyeleri düşük bulunmuştur. Non conjuge bilirübin 5. -7. günlerde azalmıştır. Aynı otörün yeni doğanlarda yaptığı araştırmalarda, serum bilirübin seviyesi üzerine bir tesir görülmemiştir.

*Kintzel* ve *Hinkel*'in araştırmaları ise, Nikethamid'in sadece prematürelerin hiperbilirübinemisi üzerine müessir olduğunu göstermiştir. Fakat serum bilirübin seviyesinin düşüşü ancak 6. günde bariz olarak görülmektedir.

Bizim materyelimizde vak'alar, doğumu müteakip müracaat eden prematürelerdir. Daha önce de zikredildiği gibi, gerek Nikethamid verilmiş olan gerekse kontrol vak'alarının hiç birinde bir Rh inkompatibilitesi ve ailevî bir kan hastalığı tespit edilememiştir. Nikethamid verdiğimiz prematürelerde ilaç tahammülsüzlük ve yan tesir müşahade etmedik. Prematürelerin ağırlıkları 1300 gr. ile 2050 gr. arasında değişmekte idi. Vak'alarımızda serum bilirübini 3 vak'a hariç sadece indirekt bilirübinden ibaretti. Bu 3 vak'ada da direkt bilirübin seviyeleri çok düşüktü (Tablo 1).

Tablo I

Nikethamid verilen vak'alar

Adr, prot. No.	Ağırlık	Bilirubin I. gün	Bilirubin 6. gün
M.C. 6037/48	1550	Total % 5,77 Direkt %— İndirekt % 5,77	Total % 1,49 Direkt — İndirekt % 1,49
S.Ç. 6027/52	1450	Total % 3,75 Direkt — İndirekt % 3,75	Total % 2,48 Direkt % 0,52 İndirekt % 1,96
Y.S. 6695/53	1600	Total % 6,79 Direkt %— İndirekt % 6,79	Total % 2,99 Direkt % 0,09 İndirekt % 2,90
N.K. 7080/56	1300	Total % 4,25 Direkt — İndirekt % 4,25	Total % 3,75 Direkt %— İndirekt % 3,75
M.U. 7534/63	1700	Total % 8,19 Direkt %— İndirekt % 8,19	Total % 6,29 Direkt %— İndirekt % 6,29
C.A. 8122/71	2050	Total % 4,70 Direkt %— İndirekt % 4,70	Total % 4,13 Direkt %— İndirekt % 4,13
A.A. 9840/86	1880	Total % 3,50 Direkt %— İndirekt % 3,50	Total % 2,48 Direkt %— İndirekt % 2,48
C.Ç. 9903/87	1800	Total % 4,25 Direkt %— İndirekt % 4,25	Total % 0,62 Direkt %— İndirekt % 0,62
D.A. 11000/94	1700	Total % 4,76 Direkt %— İndirekt % 4,76	Total % 4,48 Direkt %— İndirekt % 4,48

Kontrol Vak'aları

N.A. 6102/49	1500	Total % 5,77 Direkt %— İndirekt % 5,77	Total % 2,99 Direkt %— İndirekt % 2,99
E.A. 7252/59	1700	Total % 3,75 Direkt % 0,62 İndirekt % 3,13	Total % 5,02 Direkt %— İndirekt % 5,02
U. 10626/93	1800	Total % 2,94 Direkt %— İndirekt % 2,94	Total % 5,13 Direkt %— İndirekt % 5,13



Nikethamid grubunda, ilk gün tayinde ortalama bilirubin seviyesi: % 5,29 mgr. 6. gün tayinde: % 2,96 mgr., kontrol grubunda ilk gün tayinde ortalama değer: % 4,15 mgr., 6. gün tayinde ise: % 4,38 bulundu. Nikethamid verilen vak'alarda bilirubin seviyesinde ortalama düşüş: % 2,33 mgr., kontrol grubunda ortalama yükseliş: % 0,23 mgr. olarak tespit edildi.

*Tablo II*

<i>Vak'alar</i>	<i>1. gün ortalama</i>	<i>6. gün ortalama</i>	<i>ortalama düşüş ve yükseliş miktarları</i>
Tedavi grubu 9 vak'a	5,29 mgr.	2,96 mgr.	0,23 mgr.
Kontrol grubu 3 vak'a	4,15 mgr.	4,38 mgr.	2,33 mgr.

Bizim materyelimizde, Nikethamid verilen prematürelere hiç birinde, 5 gün Coramin verildikten sonra 6. gün tayin edilen bilirubin seviyeleri, başlangıç değerlerine göre yüksek bulunmamış, az veya çok düşüş kaydetmiştir.

*Şekil: I*

Buna mukabil 3 kontrol vak'asının sadece birinde düşüş kaydedilmiş, diğer 2 vak'ada başlangıç değerlerine göre 6. günde tespit edilen serum bilirubin seviyelerinde bariz yükselmeler müşahade edilmiştir.

Netice olarak, Nikethamid verilen vak'alarda, serum bilirubin seviyesi düşüşü, kontrol grubuna nazaran daha erken ve daha sür'atli olmaktadır.

Hiperbilirubineminin korkulan neticesi olan bilirubin ansefalopatisi profilaksisinde esas olan, kandaki bilirubin seviyesinin çok yükselmesine mani olmak ve bu suretle dokuya geçişini önlemektir. Bu maksatla Nikethamid ve Phenobarbital dışında muhtelif metotlar denenmiştir. Glukuronik asit, Glukoz, Corticosteroid, Saccharolacton, şualandırma, Aminophenol, Kolloid (PVP), Albümin, Carbo medicinalis gibi.

Glukoz % 5 solüsyonu verilmek suretiyle elde edildiği ifade edilen müsait neticenin, glukozu değil mayi faktörüne ait olduğu kanaati vardır (*Hartmann*).

Bazı otörler, şualandırmanın hiperbilirubinemide iyi tesir ettiğini söylemekte (*Cremer*) diğer bir kısım otörler ise, bilirubinün oksidasyon mahsulü biliverdinin de bilirubin kadar hücreye toksik tesir edeceği gerekçesi ile bu metodun kullanılabilir bir yol olmadığı görülmüştür.

Bilindiği gibi, sadece albümine bağlı olmayan bilirubin hücre içine girebilir. Bu noktadan hareket ederek human albümin verilmek suretiyle bilirubin bağlama kapasitesinin, özellikle bariz hipoproteine mi mevcut olan hallerde, artırılmasıyla kernikterus tehlikesinin azaltılacağı düşünülmüştür. Yapılan hayvan tecrübeleri bu düşünüşün doğruluğunu göstermiştir.

Son senelerde yapılan tecrübelerin ışığı altında denebilir ki, bu konuda en müessir yol, mikrosomal karaciğer enzimlerinin ilaçlarla stimüle edilmesi ve bu suretle kan bilirubin seviyesinin düşürülmesidir. Bu maksatla kullanılan Nikethamid'in gayet iyi tolere edilmesi sebebiyle enzim indüktörü olarak kullanılması bilhassa tavsiye edilmektedir.

Yukarıda bahsedilen metotla hiperbilirubinemiye mani olmak mümkün olmasa dahi bugün biz, bilirubin miktarı kritik seviyeyi bulmadan onu elimine etmek imkânına sahibiz. Tabiidir ki en müessir ve nihai metot ex sanguino transfusiyondur.

### *Sonuç*

Prematürelerin hiperbilirubinemisinde, serum bilirubin seviyesinin düşürülmesi için verilen Nikethamid'in hiç bir yan tesiri müşahade edilmemiştir.

Nikethamid verdiğimiz bütün vak'alarda istisnasız serum bilirubin seviyesinde düşüş tespit edilmiştir. Kontrol vak'alarında ise çoğunlukla bir yükseliş vardır.

Bu çalışmamızda bulduğumuz neticeler, literatürde aynı konuda yapılan çalışmaların neticelerine uymaktadır.

### *Tartışma : Dr. İ. Kayabaşı*

- 1 — Anne sütü kontrollerde ve hastalarda verilmiş mi idi?
- 2 — Corticosteroid ile mukayesesi?
- 3 — Ictèr prolongé de denediniz mi?



1 — Gerek nikethamid verdiğimiz prematürelere, gerekse phenoarbital kullandığımız prematüre ve yeni doğanlar ve kontrol vak'aları kliniğimizde yatanlardan seçildiğinden hiç birinde anne sütü verilmemiştir.

2 — Bazı otörler, yenidoğanlarda günde 10 mgr. Corticosteroid (Prednison) verilmek suretiyle hiperbilirubinemi üzerinde müsait tesir elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bazıları ise hiperbilirubinemide azaltıcı bir tesir müşahade etmemişlerdir. Corticosteroidlerin hiperbilirubinemi üzerine tesiri, yapılan araştırmalarla aydınlatılamamış olduğundan bugün artık terkedilmiştir.

3 — Doğumdan 15. güne kadar geçen süre içinde ikter gösteren vak'alar incelenmiştir. İctere prolongé vak'alarında ayrıca denemedik.

### Özet

Nikethamid verilen 9 prematüre ve 3 Nikethamid almayan kontrol grubu vak'ası ile yaptığımız tecrübeler Nikethamid alanlarda 6. günde daima kan bilirubin seviyesinde bir düşme olduğunu, kontrol grubunda ise çoğunlukla yükselme bulunduğunu göstermiştir.

### Summary

The effect of Nikethamide on bilirubin levels of premature infants has been studied and discussed by the authors.

### LİTERATÜR

- 1 — Brazda F.G., Baucum R.W. : Federation Proceeding, Volum 19 P. 137, 1960
- 2 — Dieckhoff J., Teile L., Teile H. : Zeitschrift für Kinderheilkunde, Band 82, s. 539, 1959
- 3 — Ewerbeck H. : Handbuch der Kinderheilkunde, Band 4, s. 1134, 1965
- 4 — Grüttner R. : Handbuch der Kinderheilkunde, Band I, zweiter Teil s. 276, 1971
- 5 — Hartmann G. : Monatsschrift für Kinderheilkunde, Band 116, s. 578, 1968
- 6 — Jonxis J.H.P. : Lehrbuch der Paediatric, s. 275, s. 286, 1967
- 7 — Kintzel H.W., Hinkel G.K. : Monatsschrift für Kinderheilkunde, Band 117, s. 84, 1969
- 8 — Kleint W. : Zeitschrift für Kinderheilkunde, Band 87, s. 447, 1963
- 9 — König H. : Zeitschrift für Kinderheilkunde, Band 85, s. 387, 1961
- 10 — Lücking Th., Künzer W. : Klinische Wochenschrift, s. 469, 1966

- 11 — Schellong G., Rocholl I. : Monatsschrift für Kinderheilkunde, Band 110, s. 8, 1962
- 12 — Schmidt H. : Zeitschrift für Kinderheilkunde, Band 84, s. 23, 1960
- 13 — Stave U. : Handbuch der Kinderheilkunde, Band 4, s. 158, 1965
- 14 — Teile H. : Monatsschrift für Kinderheilkunde, Band III, s. 1, 1963
- 15 — Teile H., Steiniger U., Beyreiss K. : Zeitschrift für Kinderheilkunde Band 88, s. 144, 1963