



Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό
Ίδρυμα Πατρών
Σχολή Επαγγελματιών υγείας και πρόνοιας
Τμήμα Νοσηλευτική

ΘΕΜΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΙΚΤΕΡΟΣ

ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ



ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ:

ΣΑΛΑΤΑ ΑΠΟΣΤΟΛΙΑ

ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΕΣ:

ΘΕΟΛΟΓΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΤΣΙΑΜΗ ΙΩΑΝΝΑ

ΠΑΤΡΑ 2005



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Πρόλογος.....	3
2. Παθοφυσιολογία ήπατος	4
3. Μεταβολισμός χολερυθρίνης στο έμβρυο	6
4. Κύρια προέλευση χολερυθρίνης και ο μεταβολισμός της στο νεογνό.....	7
5. Μεταφορά της χολερυθρίνης στο πλάσμα	8
6. Πρόσληψη της χολερυθρίνης απ' το ηπατικό κύτταρο	9
7. Απέκκριση της χολερυθρίνης	10
8. Ίκτερος.....	12
9. Φυσιολογικός νεογνικός ίκτερος.....	15
10. Μη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία	17
11. Τοξικότητα ικτέρου	28

B. ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Ιστορική αναδρομή.....	33
2. Φωτοχημεία χολερυθρίνης.....	34
3. Τρόπος δράσης φωτοθεραπείας.....	35
4. Χρησιμοποιούμενα είδη φωτός και επίδρασή τους στην αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας.....	39
5. Θέσεις δράσης της φωτοθεραπείας	42
6. Βελτίωση της φωτοθεραπείας.....	45
7. Επιπλοκές και βιολογικές επιδράσεις της φωτοθεραπείας.....	46
8. Σκοποί – Ενδείξεις – Αντενδείξεις της φωτοθεραπείας	66
9. Η τεχνική της φωτοθεραπείας για καλύτερο αποτέλεσμα.....	70

ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΙΚΤΕΡΟΣ

ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Γ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. Φαρμακευτική αγωγή του νεογνικού ικτέρου.....	73
2. Φάρμακα σε συνδυασμό με την φωτοθεραπεία	75

Δ. ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

1. Γενικά.....	76
2. Ενδείξεις αφαιμαξομετάγγισης	77
3. Χρόνος εκτέλεσης της ΑΦΜ.....	78
4. Τεχνική της αφαιμαξομετάγγισης	79
5. Επιπλοκές αφαιμαξομετάγγισης	81
6. Θνητότητα από ΑΦΜ	81

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	82
-----------------------	----

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι περισσότεροι άνθρωποι αντιλαμβάνονται τον ίκτερο μόνο όταν έχουν ένα μώλωπα ή ένα νόσημα του ήπατος. Οι νεογνολόγοι, οι μαιευτήρες και οι μαίες τον συναντούν συχνότερα και γι' αυτούς είναι πολλές φορές πηγή ανησυχίας και σύγχυσης. Ανησυχίας γιατί η χολερυθρίνη αυτή καθ' αυτή είναι τοξική και πολλές φορές η αιτία σοβαρής νόσου. Σύγχυσης γιατί συχνά είναι δύσκολο να αποφασίσουμε ποια ικτερικά νεογνά χρειάζονται θεραπεία αφενός και αφετέρου γιατί η χολερυθρινολογία έχει γίνει ένα τέλμα από παράξενα ονόματα και δομές για τα οποία ακόμα και οι ειδικοί διαφωνούν.

Οι απλότητα των παλαιότερων ετών με την άμεση και έμμεση χολερυθρίνη και τις σπάνιες περιπτώσεις πυρηνικού ίκτερου έχει δώσει τη θέση της σε συνδεδεμένες και ελεύθερες χρωστικές συζεύξεις, γλυκουρονιώσεις, χολερυθρινοπρωτεΐνες, φωτοϊσομερισμούς, χαλκόχροα νεογνά, κίτρινους πνεύμονες και μυστηριώδεις αναλύσεις που αναφέρονται με τα αρχικά τους όπως HBABA, ESR και ακόμη MADDS. Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, μάθαμε πολλά για τις χημικές ιδιότητες, για τη δομή της χολερυθρίνης και των παραγώγων της και έχουν αναπτυχθεί δυναμικές και ευαίσθητες αναλογικές μέθοδοι για την ανεύρεση κίτρινων χημικών ενώσεων. Οι νέες γνώσεις έδειξαν ότι ο μεταβολισμός της χολερυθρίνης είναι πιο πολύπλοκος απ' ό,τι θεωρούταν. Τα περισσότερα απ' όσα έχουμε μάθει προέρχονται από τα βιβλία στις σελίδες των οποίων τα σχήματα αποτυπώνονται σε δύο διαστάσεις. Είναι εύκολο λοιπόν να ξεχάσουμε ότι οι χημικές αντιδράσεις από τις οποίες εξαρτάται ο μεταβολισμός της χολερυθρίνης είναι εξεργασίες τριών διαστάσεων. Οι πρόσφατες μελέτες στη χημεία της χολερυθρίνης και το μεταβολισμό παρέχουν μια υποδειγματική ροπή των μικρών μορίων στην πόλωση, το σχήμα και τις δομές τριών διαστάσεων. Έχει, επίσης, διευκρινιστεί μια μοναδική οδός εκτροπής η οποία μπορεί να αποβεί ωφέλιμη στο γυμνό ικτερικό νεογνό, απλά και μόνο με το πάτημα ενός διακόπτη, δηλαδή, τη φωτοθεραπεία.

2.ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο συμπαγές όργανο του ανθρώπινου σώματος. Είναι δίοβο όργανο που κάθε λοβός του έχει διαφορετική εγγείωση. Εξωτερικά όμως και οι δυο λοβοί καλύπτονται από κοινή κάψη. Το βάρος του κυμαίνεται από 1,2 – 1,8 kgf. Η κλασσική μικροσκοπική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατικό λοβίο. Η λειτουργική όμως μονάδα του ήπατος είναι η κυψέλη (asinus), μια μάζα παρεγχύματος που εξαρτάται, όσον αφορά την τροφοδοσία της, από την πυλαία οδό. Το ήπαρ εκτός από τα ηπατοκύτταρα, που είναι πολυγωνικά κύτταρα, περιέχει και: ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν τα κολποειδή, μακρόφαγα κύτταρα (κύτταρα του Kupffer), επιθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν τα χολαγγεία, λιποκύτταρα και τα κύτταρα «Pit».

Το ήπαρ παίζει πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Θεωρείται το βασικότερο όργανο που προλαμβάνει τη πτώση του ζακχάρου στο αίμα σε περιόδους ασιτείας. Οι βασικές λειτουργίες του όσον αφορά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων μπορεί να διαιρεθούν σε:

1. λειτουργίες παραγωγής γλυκόζης
2. λειτουργίες αποθήκευση γλυκόζης με τη μορφή γλυκογόνου (γλυκογονογέννεση) και
3. μεταβολισμός των υπόλοιπων εξοζών (κυρίως φρουκτόζης)

Το ήπαρ συμμετέχει στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων με τρεις τρόπους:

- I. Με οξείδωση των λιπαρών οξέων και παραγωγή κετονοσωμάτων ή CO_2

Με παραγωγή λιπαρών οξέων από περίσσια γλυκόζης ή αμινοξέων και

- II. Με παραγωγή (σύνθεση) τριγλυκεριδίων, φωσfolιπιδίων.

Επιπλέον, το ήπαρ αποτελεί το κυριότερο όργανο του ενδιάμεσου μεταβολισμού των αμινοξέων. Εκεί γίνεται απαμίνωση και τρανσαμίνωση των αμινοξέων καθώς και σύνθεση πρωτεϊνών από τα αμινοξέα. Τρανσαμίνωση είναι η μεταφορά μιας α-αμινοομάδας από ένα αμινοξύ σε ένα α-κετοξύ συνήθως το α-κετογλουταρικό οξύ. Απαμίνωση (οξειδωτική απαμίνωση) είναι η περαιτέρω διάσπαση των αμινοξέων μετά την τρανσαμίνωση προς αμμωνία (NH_3)

Επίσης, είναι το σημείο όπου παράγονται οι περισσότερες από τις προτεΐνες του ορού. Η λευκωματίνη παράγεται σε μεγάλα ποσά. Αυτή χρησιμεύει για τη

μεταφορά οργανικών ανιόντων και κατιόντων, ορμονών, τρυπτοφάνης, λιπαρών οξέων και χολερυθρίνης, καθώς επίσης συμμετέχει και στη ρύθμιση της κολλοειδωσμητικής πίεσης του πλάσματος.

Τέλος, είναι το κυριότερο όργανο όπου γίνεται αδρανοποίηση πολλών εξωγενών ουσιών (τοξίνες ή φάρμακα) και ενδογενών ουσιών. Τα περισσότερα φάρμακα αδρανοποιούνται ή μετατρέπονται στο ήπαρ σε μεταβολίτες που μπορεί να απεκκριθούν από τα χοληφόρα ή τα νεφρά. Στο ήπαρ καταβολίζονται οι εξής ορμόνες: ινσουλίνη, γλυκαγόνη, αυξητική ορμόνη, κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, προγεστερόνη, παραθορμόνη, εντερικές ορμόνες. Στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς καταβολίζονται: ορμόνες θυρωειδούς, αντιδιουρητική ορμόνη, ωχρονοτρόπος ορμόνη, τεστοστερόνη, αλδοστερόνη, ωκυτοκίνη, θυρεοτρόπος ορμόνη (TSH), ορμόνη που εκλύει TSH (TRH).

3.ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ.

Σχεδόν όλη η έμμεσος χολερυθρίνη που σχηματίζεται στο έμβρυο, μεταφέρεται μέσω του πλακούντα στην μητρική κυκλοφορία και απεκκρίνεται από το ήπαρ τη μητέρας. Ένα πολύ μικρό ποσό, όμως, απεκκρίνεται και από το ήπαρ του εμβρύου. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από το ότι ανευρίσκεται χολερυθρίνη στο μηκόνιο.

Η περιορισμένη, όμως, αυτή ικανότητα απέκκρισης της χολερυθρίνης από το ήπαρ του εμβρύου, αποβαίνει προς όφελός του, γιατί η παραγόμενη χολερυθρίνη παραμένει έμμεσος, αποβάλλεται εύκολα μέσω του πλακούντα στη μητέρα και το έμβρυο δεν εμφανίζει εύκολα ίκτερο.

Σε περίπτωση που το έμβρυο παρουσιάζει σοβαρή αιμολυτική νόσο (ευαισθητοποίηση) ως προς τον παράγοντα (RHEBUS), είναι δυνατόν να εμφανιστεί άμεσος χολερυθρίνη στο αμνιακό υγρό. Ο μηχανισμός εισόδου της χολερυθρίνης στο αμνιακό υγρό δεν είναι απόλυτα γνωστός.

Οι πιθανότερες εξηγήσεις είναι, είτε απευθείας μέσω του πλακούντα από την μητρική κυκλοφορία, μέσω της αμνιακής μεμβράνης ή των ομφαλικών αγγείων, είτε με την έκκριση της χολερυθρίνης στο πνευμονικό υγρό και από τους εμβρυϊκούς πνεύμονες στο φάρυγγα, στη στοματική κοιλότητα και μετά στο αμνιακό υγρό. Άλλη, λιγότερο πιθανή, εξήγηση είναι διαμέσω του πεπτικού, λόγω παρακώλυσης της εμμέσου χολερυθρίνης από τον εντερικό βλεννογόνο του ανωτέρου πεπτικού συστήματος. Και η μεταφορά της στην κυκλοφορία της μητέρας μέσω του πλακούντα (ατρησία λεπτού εντέρου).

4. ΚΥΡΙΑ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ ΚΑΙ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ.

Η χολερυθρίνη σχηματίζεται από ενζυμική διάσπαση της πρωτεΐνης που περιέχει η ώμη. Η χολερυθρίνη στο φυσιολογικό ενήλικα προέρχεται κατά 80-90% από την ώμη των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων που καταστρέφονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και από τις αιμοπρωτεΐνες μη αιμοσφαιρινικής προέλευσης και τις άωρες μορφές ερυθρών αιμοσφαιρίων, δηλαδή, την ατελή ερυθροποίηση κατά 10-20% .

Η παραγωγή χολερυθρίνης στο νεογνό από τη φυσιολογική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων καλύπτει το 75% ενώ από τις άλλες πηγές το 25%. Στο πρόωρο νεογνό οι αντίστοιχες τιμές είναι 70% και 30%.

Όσο η αιμοσφαιρίνη είναι μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια, προστατεύεται από καταβολική διάσπαση, όταν όμως ελευθερωθεί από αιμόλυση ή φαγοκύτωση ή επειδή το ερυθρό αιμοσφαίριο έπαθε βλάβη ή γέρασε, τότε μετατρέπεται γρήγορα σε χολερυθρίνη και άλλα προϊόντα.

Στα νεογνά και τα βρέφη, τα ερυθρά γερνάνε πιο γρήγορα παρά στους ενήλικες. Ο μέσος χρόνος ζωής τους είναι 70 μέρες, ενώ στους ενήλικες φθάνει τις 120 μέρες. Γι' αυτό η παραγωγή της χολερυθρίνης στο νεογνό είναι πολύ πιο αυξημένη (8mg χολερυθρίνης ανά kgr βάρους σώματος ενώ στον ενήλικα 3,6-4 mg/kgr)

Η επεξεργασία διάσπασης είναι αξιοσημείωτη γιατί δίνει γένεση σε δύο τοξικά προϊόντα, το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) και τη χολερυθρίνη. Το CO μπορεί να αποβληθεί, η χολερυθρίνη όμως όχι.

Αναλυτικότερα εκείνο που κάνει τη χολερυθρίνη ουσιαστικά αδιάλυτη είναι η μικρή υδατοδιαλυτότητά της και ο μεγάλος συντελεστής κλάσματος λιποειδούς προς ύδωρ. Επίσης η τάση της να σχηματίσει συμπλέγματα για τη λευκωματίνη του ορού και άλλες πρωτεΐνες.

5. ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.

Από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, η χολερυθρίνη εισέρχεται στην κυκλοφορία αφού συνδεθεί αμέσως με λευκωματίνη.

Το σύμπλεγμα αυτό είναι δυσδιάλυτο και έτσι εξασφαλίζεται η μεταφορά της χολερυθρίνης στο ήπαρ χωρίς να εξέρχεται προς τους ιστούς. Το ποσό της ελεύθερης και δεσμευμένης χολερυθρίνης σε μια δεδομένη στιγμή εξαρτάται από την ποσότητα του κυκλοφορούντος λευκώματος και από την ικανότητα του να δεσμεύει την υπάρχουσα χολερυθρίνη.

Τα νεογνά σε σχέση με τον ενήλικα έχουν μικρότερη δεσμευτική ικανότητα της χολερυθρίνης στο πλάσμα, αφ' ενός λόγω της ελαττωμένης συγκέντρωσης λευκωματίνης και αφ' ετέρου δε λόγω της μικρότερης δεσμευτικής της ικανότητας. Από την κυκλοφορούσα λευκωματίνη στο πλάσμα, μόνο το ένα τρίτο είναι ικανή να δεσμεύσει χολερυθρίνη.

Η δεσμευτική ικανότητα της λευκωματίνης κατ' άλλους είναι ανεξάρτητη της ωριμότητας του νεογνού, κατ' άλλους δε είναι μικρότερη στα πρόωρα. Επίσης, μπορεί να μεταβάλλει ανάλογα με την ηλικία του νεογνού ή το βάρος.

Στον ενήλικα κάθε μόριο λευκωματίνης μπορεί να δεσμεύσει τουλάχιστον δύο μόρια χολερυθρίνης εκ των οποίων το πρώτο ισχυρότερο από το δεύτερο.

Η σύνδεση της χολερυθρίνης με τη λευκωματίνη, εξαρτάται από το ΡΗ και τείνει να αποχωριστεί σε περίπτωση οξεώσεως.

Ορισμένες ουσίες όπως π.χ. η αιματίνη σε μεγάλα ποσά και φάρμακα όπως τα σαλικυλικά και η νατριούχος βενζοκαφεΐνη μπορούν να αντικαταστήσουν τη χολερυθρίνη από τις θέσεις συνδέσεώς της με τη λευκωματίνη.

Οι ουσίες αυτές δεν πρέπει να αποφεύγονται μόνο από το νεογνό, για το φόβο πρόκλησης πυρηνικού ίκτερου αλλά και από τη μητέρα, διότι μπορεί να περάσουν στο νεογνό μέσω του μητρικού γάλακτος.

6. ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΗΠΑΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Το ηπατικό κύτταρο είναι το μοναδικό κύτταρο του σώματος που μπορεί να προσλάβει μεγάλες ποσότητες έμμεσα χολερυθρίνης από την κυκλοφορία και να τις μετατρέψει, ώστε να μπορούν να απεκκριθούν από τα ηπατικά κύτταρα και τους νεφρούς, στη χολή και στα ούρα.

Η χολερυθρίνη εισέρχεται στο ηπατικό κύτταρο αφού προηγουμένως αποχωρισθεί από τη λευκωματίνη μέσω της διαχύσεως. Στη διεργασία, αυτή, μεσολαβούν δύο πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος του ηπατικού κυττάρου, κυρίως η λινγκαντ (Υ πρωτεΐνη) και κατά δεύτερο λόγο η πρωτεΐνη Ζ.

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η συγκέντρωση της εμμέσου χολερυθρίνης στον ορό, εξαρτάται από την σχέση της παραγωγής της χολερυθρίνης και την πρόληψη και την έκκρισή της από το ηπατικό κύτταρο.

7.ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

Η απέκκριση της χολερυθρίνης στη χολή είναι μια διεργασία που εξαρτάται αφ' ενός από κατανάλωση ενέργειας και αφ' ετέρου από τη συγκέντρωση χολερυθρίνης. Η συγκέντρωση της χολερυθρίνης στη χολή θα πρέπει να είναι σχεδόν εκατό φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωσή της στο κυτόπλασμα του ηπατικού κυττάρου.

Η απέκκριση της χολερυθρίνης γίνεται σε δύο φάσεις. Την ηπατοκυτταρική και την φάση του πόρου.

Στην πρώτη φάση, η συνδεδεμένη χολερυθρίνη περνάει τη μεμβράνη του ηπατικού κυττάρου σε ειδική θέση, γνωστή ως χολικός πόρος. Ο χολικός πόρος είναι μικρότερος αγωγός της χολής και αποτελεί συμπληρωματικό τμήμα του ηπατικού κυττάρου.

Η δεύτερη φάση, περιλαμβάνει τις διεργασίες, οι οποίες λαμβάνουν χώρα στο απομακρυσμένο χοληφόρο τμήμα που διακρίνεται σε ενδοηπατικό και εξωηπατικό.

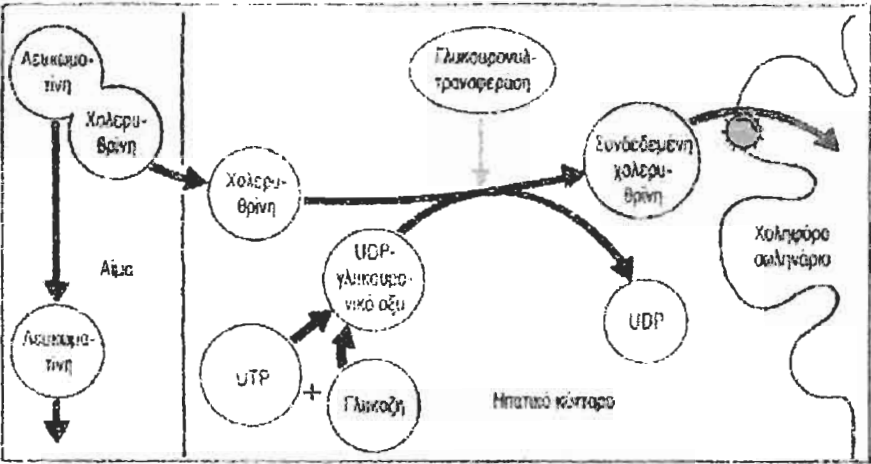
Το ενδοηπατικό αποτελείται από τα ενδολόβια χοληφόρα τριχοειδή, τον ενδολόβιο χοληφόρο πόρο, που συνοδεύεται από μια φλέβα και ένα αρτηρίολιο και τον αριστερό και δεξιό ηπατικό πόρο, που σε ορισμένες περιπτώσεις επεκτείνεται και έξω από την ηπατική κάψα.

Το εξωηπατικό τμήμα αποτελείται από τον κοινό ηπατικό πόρο, τον κυστικό πόρο, τη χοληδόχο κύστη και τον κοινό χολιδόχο πόρο (χοληδόχος πόρος).

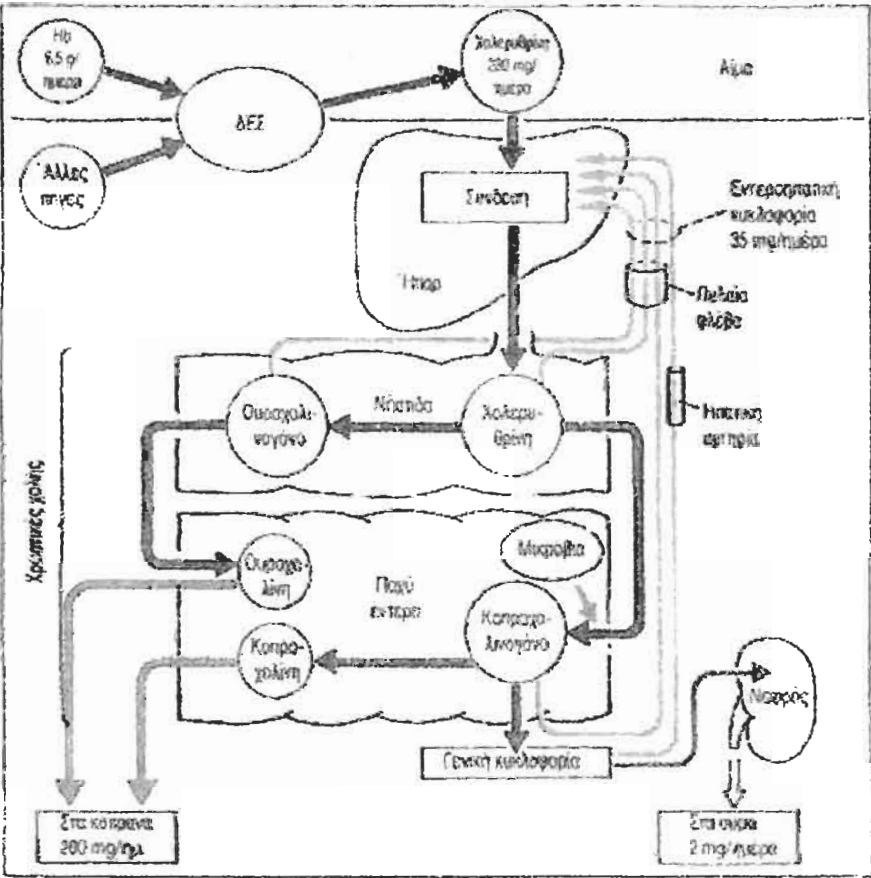
Οι παθολογικές καταστάσεις που προσβάλλουν τον ενδοηπατικό πόρο μπορεί να οφείλονται σε μηχανική απόφραξη στη ροή της χολής αλλά και σε άλλες ανωμαλίες στη σύνθεση και μεταφορά των χολικών αλάτων. Τα νοσήματα που προσβάλλουν τον εξωηπατικό πόρο συνοδεύονται από διάταση του αυλού και γίνονται αντιληπτά από το μηχανικό κώλυμα που προκαλούν στη ροή της χολής.

Όπως είναι αυτονόητο πολλές φορές είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθούν οι ηπατοκυτταρικές από τις βλάβες στη ροή της χολής, διότι αν οι δεύτερες επιδράσουν επί αρκετό χρονικό διάστημα θα προκαλέσουν

και παρεγχυματική βλάβη. Γι' αυτό το λόγο πλην του συνηθισμένου αρτηριακού ελέγχου, αρκετές φορές χρειάζεται να καταφύγουμε σε βιοψία ήπατος.



Α. Σύνθεση της χολερυθρίνης στο ήπαρ



Β. Μεταβολισμός και απέκκριση της χολερυθρίνης

8. ΙΚΤΕΡΟΣ

Όταν ελαττώνεται ο σχηματισμός ή η ηπατική απέκκριση των γλυκουρονιδίων της χολερυθρίνης, τότε η χολερυθρίνη ή και τα γλυκουρονίδια μπορεί να συσσωρευτούν στην κυκλοφορία προκαλώντας υπερχολερυθριναιμία και τελικά ίκτερο. Ένα κλάσμα των υδατοδιαλυτών γλυκουρονιδίων εκκρίνεται στα ούρα. Εν τούτοις η νεφρική απέκκριση δεν είναι αρκετή για να καθαρίσει τελείως από τη κυκλοφορία τα συσσωρευμένα γλυκουρονίδια.

Τα γλυκουρονίδια των καρβοξυλικών οξέων, όπως η χολερυθρίνη, είναι ασταθή και υφίστανται μια ενεργό μεταμόρφωση όταν συσσωρεύονται στο αίμα.

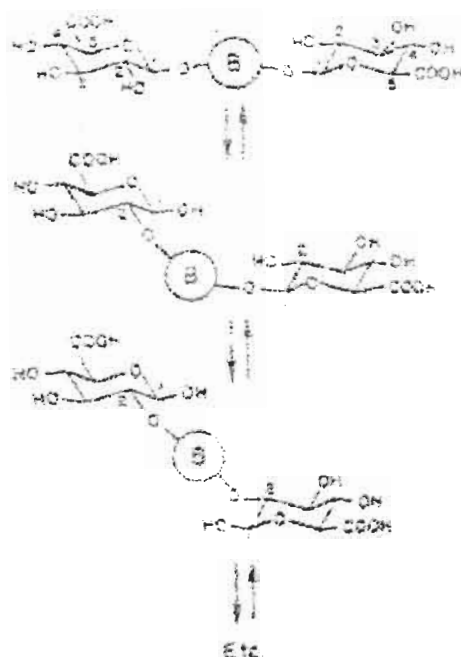
Μια αντίδραση στην οποία είναι ευπαθή, είναι ο εσωτερικός μετασχηματισμός (μερικές φορές ονομαζόμενος, μετανάστευση ακυλίων).

Στην αντίδραση, η χολερυθρίνη μετακινείται απότομα μπρος-πίσω από τη μια ΟΗ ομάδα του γλυκουρονικού οξέως σε μια γειτονική. Έτσι κάθε γλυκουρονίδιο χολερυθρίνης μπορεί να γεννήσει μια ολόκληρη οικογένεια νέων σύνθετων ενώσεων, οι οποίες περιέχουν ακόμη την ίδια αναλογία χολερυθρίνης και υδατάνθρακα όπως και οι γονείς, αλλά, τα οποία δεν είναι κυριολεκτικά γλυκουρονίδια. Αυτά τα προϊόντα επαναδιευθέτησης έχουν ιδιότητες παρόμοιες των γονέων γλυκουρονιδίων, αλλά δεν είναι ταυτόσημα με αυτούς.

Μια δεύτερη αντίδραση των γλυκουρονιδίων της χολερυθρίνης συμπεριλαμβάνει τη λευκωματίνη του ορού. Τα γλυκουρονίδια αντιδρούν χημικά με τη λευκωματίνη σε φυσιολογικό ΡΗ και φυσιολογική θερμοκρασία σχηματίζοντας κίτρινη πρωτεΐνη αμφιβόλου δομής. Η χολοχρωστική σ' αυτές τις καλούμενες χολοπρωτεΐνες φαίνεται να είναι συνδεδεμένη κατά σύμπλοκο τρόπο και δεν απελευθερώνεται με απλή αποσύνδεση. Γι' αυτόν τον λόγο, αίμα από ασθενείς με χολοστατικό ηπατικό νόσημα μπορεί να περιέχει χολερυθρίνη, γλυκουρονίδια της χολερυθρίνης επαναδιευθετημένα γλυκουρονίδια και χολοπρωτεΐνες, όλα παράγωγα της χολερυθρίνης, στην οποία δεν προεξάρχουν απαραίτητα τα γλυκουρονίδια.

Όταν η νόσος αρχίζει να υποχωρεί, τα μόρια αυτά αποβάλλονται με διαφορετικό ρυθμό, η δε χολοπρωτεΐνη απομακρύνεται τελευταία απ' ότι όλα. Κατά συνέπεια η υπερχολερυθριναιμία μπορεί να επιμένει για λίγο ακόμη μετά

τη βελτίωση του ασθενούς λόγω της σχετικά βραδείας αποδρομής της χολοπρωτεΐνης.



Εικόνα 1: Μετανάστευση χολερυθρίνης (που υποδεικνύεται με το B σε κύκλο) γύρω από το αντικαθιστάμενο γλυκουρονικό οξύ του διγλυκουρονιδίου της χολερυθρίνης, ώστε να δημιουργηθούν πολλά ισομερή θέσεως. Ανάλογες επαναδιευθετήσεις συμβαίνουν επίσης και στα μονογλυκουρονίδια της χολερυθρίνης.

Ευτυχώς αυτές οι επιπλοκές είναι σπάνιες για το νεογνό. Στο νεογνό η δραστηριότητα του γλυκουρονικού ενζύμου στο ήπαρ είναι μικρή και μόνο ένα είδος απλής χολοχρωστικής, η χολερυθρίνη εμφανίζεται στο αίμα. Όσο, λοιπόν, η δραστηριότητα του ενζύμου παραμένει χαμηλή, η χολερυθρίνη αθροίζεται και λόγω της λιπόφιλου ιδιότητάς της, της δυνατότητάς της να περνάει τις μεμβράνες και της διαλυτότητάς της στο πλάσμα, διαχέεται με την κυκλοφορία μέσω πολλών ιστών του σώματος, προκαλώντας, τελικά, την εμφάνιση κλινικά ίκτερου. Σε αυτή την εξεργασία διαχύσεως, η χολερυθρίνη υποτίθεται ότι διέρχεται το φραγμό των μεμβρανών μόνη και μη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη. Εν τούτοις, η συγκέντρωση της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης σε κάθε ιστό ή στον ενδοκυτταρικό χώρο δεν αντανakλά απαραίτητα το ολικό ποσό της υπάρχουσας χολερυθρίνης, διότι

διαπερνώντας τις μεμβράνες μπορεί να διαχωριστεί από την υδατική φάση σε λιποειδή ή στις θέσεις συνδέσεως δυσδιάλυτων ή αδιάλυτων μακρομορίων. Μερικές φορές σοβαρές περιπτώσεις ίκτερου, σχηματίζονται κρύσταλλοι ή ιζήματα χολερυθρίνης που μπορούν πιθανόν να συμμετάσχουν στην τοξική επίδραση της χρωστικής. Οι εξωαγγειακοί ιστοί, μπορεί να συσσωρεύσουν ή να κατακρατήσουν περισσότερη χολερυθρίνη απ' ό,τι οι ενδοαγγειακοί και στα ικτερικά νεογνά μόνο ένα μέρος της εξωαγγειακής χολερυθρίνης ανταλλάσσεται γρήγορα με την ενδοαγγειακή. Αυτή που παραμένει, ανταλλάσσεται πιο σιγά.

Το γεγονός αυτό έχει σαν συνέπεια το πολύ γνωστό rebound (αναπήδηση) στα επίπεδα της χολερυθρίνης στο πλάσμα μετά από μια αφαιμαξομετάγγιση και προφανώς ερμηνεύει μια περίεργη παρατήρηση που έγινε από τους Lin και Eastman το 1937. Οι Lin και Eastman ένεσαν 10 mg χολερυθρίνης στην ομφαλική φλέβα νεογνών αμέσως μετά τη γέννηση και μετά παρακολούθησαν την εξαφάνισή της από το αίμα. Μέσα σε δύο ώρες η ενεθείσα χολερυθρίνη είχε σχεδόν εξαφανιστεί. Συμπεράναμε, λοιπόν, ότι τα νεογνά είναι ικανά να απεκκρίνουν τη χολερυθρίνη τόσο γρήγορα όσο και οι ενήλικες, γεγονός που ξέρουμε ότι είναι λάθος. Η εξαφάνιση της χολερυθρίνης, οφείλεται βέβαια στη διάχυσή της στο μεγάλο εξωαγγειακό χώρο.

9. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΙΚΤΕΡΟΣ

Ίκτερος ονομάζεται η κίτρινη χρώση του δέρματος και των άλλων οργάνων που προκαλείται από τον εμποτισμό των ιστών με χολερυθρίνη.

Σαν φυσιολογικός ίκτερος στα τελειόμηνα νεογνά, χαρακτηρίζεται μια προοδευτική αύξηση της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης στο πλάσμα από 2 mg/100 ml στον ομφάλιο λώρο σε 6 mg/100ml περίπου στις 48-72 ώρες ζωής που ακολουθείται από μια γρήγορη επάνοδο στα 2 mg/100ml την πέμπτη ημέρα ζωής, δηλαδή ο φυσιολογικός ίκτερος είναι ένα αυτοπεριοριζόμενο φαινόμενο. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται και σαν πρώτη φάση του φυσιολογικού ίκτερου.

Από την πέμπτη ημέρα της ζωής και μέχρι τη δέκατη, η συγκέντρωση της χολερυθρίνης στο πλάσμα ελαττώνεται σιγά-σιγά και φθάνει στις φυσιολογικές τιμές των ενηλίκων (1mg/100ml). Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται σαν δεύτερη φάση του φυσιολογικού ίκτερου.

Από πειράματα που έχουν γίνει σε νεογνά πιθήκων RHESUS που εμφανίζουν παρόμοιο φυσιολογικό νεογνικό ίκτερο με τον άνθρωπο, έχει διαπιστωθεί ότι η πρώτη φάση οφείλεται στην εξαπλάσια περίπου αύξηση του φορτίου της χολερυθρίνης στο ήπαρ, την ανεπάρκεια της ηπατικής γλυκουρονικής τρανσφεράσης και την ελαττωμένη πρόσληψη και απέκκριση της χολερυθρίνης στο ήπαρ.

Η μεγάλη αύξηση του φορτίου της χολερυθρίνης στο ήπαρ οφείλεται πρωταρχικά στην αυξημένη επαναρρόφηση της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης από το έντερο. Επίσης οφείλεται στην αυξημένη σύνθεση της χολερυθρίνης από τα κυκλοφορούντα ερυθρά τις νεαρές ερυθροκυτταρικές μορφές και την αποδόμηση της αίμης μη αιμοσφαιρινικής προελεύσεως.

Η ανεπαρκής σύνθεση της χολερυθρίνης μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή σύνθεση των ενζύμων ή σε καταστολή της ενζυματικής δραστηριότητας από φυσιολογικές ουσίες ή από ελαττωμένη σύνθεση του διφωσφορογλυκουρονικού οξέος που αποτελεί το δότη του γλυκουρονιδίου ή σε συνδυασμό των ανωτέρω.

Η δεύτερη φάση οφείλεται στο ότι ενώ παραμένει αυξημένο το φορτίο της χολερυθρίνης στο ήπαρ μειώνεται η πρόσληψή της από το ηπατικό κύτταρο,

γεγονός που θα πρέπει να ερμηνεύεται από την αναπτυσσόμενη ανεπάρκεια της λιγκαντίνης (Υ πρωτεΐνης) ή τη δέσμευσή της από άλλα ανιόντα ή την καθυστέρηση της έναρξης σίτισεως του νεογνού με τα γνωστά αποτελέσματα.

Αν και όλα σχεδόν τα νεογνά αναπτύσσουν σε κάποιο βαθμό νεογνικό ίκτερο, μόνο στο 25-50% των φυσιολογικών νεογνών γίνεται εμφανής τις πρώτες ημέρες της ζωής.

Για να γίνει εμφανής ο ίκτερος σε ένα νεογέννητο πρέπει η τιμή της χολερυθρίνης να περάσει τα 5mg/100ml σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες όπου οι τιμές ακόμη και 2mg/100ml γίνονται εμφανείς τόσο στους σκληρούς χιτώνες, όσο και στο δέρμα τους. Η διαφορά αυτή οφείλεται στη διάρκεια της υπερχολερυθριναιμίας, στο χρώμα του δέρματος και στην έκχυση της χολερυθρίνης σε αυτό.

Επειδή δεν είναι δυνατόν ούτε σκόπιμο να λαμβάνονται καθημερινά δείγματα αίματος σε όλα τα νεογνά που εμφανίζουν ίκτερο, θα πρέπει η αξιολόγηση των περιπτώσεων να γίνεται από έμπειρο προσωπικό. Πάντως νεογνά, τα οποία φθάνουν τα 5mg/100ml χολερυθρίνης το πρώτο 24ωρο της ζωής θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Στα πρόωρα νεογνά ο φυσιολογικός ίκτερος είναι σοβαρότερος και η τιμή του φθάνει τα 10-12mg/100ml την πέμπτη ημέρα της ζωής .

Αυτή η καθυστέρηση σε σχέση με τα τελειόμηνα οφείλεται στην ανωριμότητα της ηπατικής γλυκουρονικής τρανσφεράσης. Σε αντίθεση με τα φυσιολογικά νεογνά, ο εμφανής νεογνικός ίκτερος των πρόωρων πρέπει να παρακολουθείται πολύ προσεκτικά λόγω του αυξημένου κινδύνου εγκεφαλοπάθειας.

10. ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Η διάκριση της μη φυσιολογικής από τη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία μπορεί να μην είναι εύκολη. Σε μικρά άρρωστα πρόωρα νεογνά ακόμα και φυσιολογικό επίπεδο χολερυθρίνης είναι δυνατόν να προκαλέσουν πυρηνικό ίκτερο γι' αυτό σε όλα τα νεογνά που εμφανίζουν ένα από τα ακόλουθα κριτήρια, θα πρέπει να γίνει μια σοβαρή προσπάθεια καθορισμού της αιτιολογίας του ίκτερου.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ:

1. Κλινικά εμφανής ίκτερος τις πρώτες 24 ώρες της ζωής.
2. Ολική συγκέντρωση χολερυθρίνης που αυξάνει με ρυθμό μεγαλύτερο από 5mg/100ml ημερησίως.
3. Τελειόμηνα νεογνά που η ολική τιμή χολερυθρίνης του ορού φτάνει τα 12,9mg/100ml.
4. Πρόωρα νεογνά που η ολική τιμή χολερυθρίνης του ορού φτάνει τα 15mg/100ml.
5. Όλα τα νεογνά που η συνδεδεμένη (αμέσως) χολερυθρίνη φτάνει τα 2mg/100ml, ή ξεπερνά το 15% της ολικής τιμής της χολερυθρίνης.
6. Επίμονος νεογνικός ίκτερος πέρα της 1^{ης} εβδομάδας της ζωής σε τελειόμηνα νεογνά, ή πέρα της 2^{ης} εβδομάδας της ζωής σε πρόωρα νεογνά.

Η αρχική προσπάθεια διάγνωσης θα πρέπει να στραφεί προς τον καθορισμό της γενικής αιτίας που είναι αποτέλεσμα ο ίκτερος, δηλαδή αν οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης, μειωμένη σύζευξη, μειωμένη απέκκριση, αυξημένη επαναρρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα ή σε συνδυασμό των ανωτέρω παραγόντων.

Οδηγά σημεία για τη συγκέντρωση των στοιχείων του ιστορικού, για τα σχετικά κλινικά ευρήματα και τις εργαστηριακές εξετάσεις, δίδονται στον αναλυτικό πίνακα 1.

Αναλυτικός Πίνακας 1

Δεδομένα για τη διάγνωση της αιτίας του νεογνικού ικτέρου

<u>Πληροφορίες</u>	<u>Τι μπορεί να σημαίνουν</u>
<u>Οικογενειακό ιστορικό</u>	
Γονείς παιδιών με ιστορικό ικτέρου ή αναιμίας	Υποδηλώνει κληρονομική αιμολυτική αναιμία όπως κληρονομική σφαιροκυττάρωση.
Προηγούμενα παιδιά με νεογνικό ίκτερο	Υποδηλώνει αιμολυτική νόσο όπως ασυμβατότητα ABO ή Rh.
Ιστορικό ηπατικής νόσου σε παιδιά με ανωμαλίες όπως κυστική ίνωση, γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία, υπερμεθιονιναιμία, σύνδρομο Grigler – Najjar ή ανεπάρκεια α_1 – αντιθρυψίνης.	Όλα συνοδεύονται από νεογνική υπερχολερυθριναιμία.
<u>Ιστορικό της μητέρας</u>	
Ανεξήγητη αρρώστια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.	Μπορεί να σημαίνει συγγενείς λοιμώξεις όπως ερυθρά, μεγαλοκυτταροϊό, τοξοπλάσμωση, έρπητα, σύφιλη, ηπατίτιδα A & B και ιό Epstein Barr.
Σακχαρώδης διαβήτης	Αυξημένη συχνότητα ικτέρου μεταξύ των νεογνών διαβητικών μητέρων.
Χορήγηση φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη.	Χορήγηση σουλφοναμιδών, νιτροφουραντοίνης, ανθελονοσιακών που μπορούν να προκαλέσουν αιμόλυση σε νεογνά με έλλειψη G6PD.

<u>Ιστορικό τοκετού και γέννησης</u>	
Αναρροφητικός εμβρυουλκός	Αυξημένης συχνότητα κεφαλαιματωμάτων και ικτέρου.
Προκλητός τοκετός με οκυτοκίνη	Αυξημένη συχνότητα υπερχολερυθριναιμίας.
Καθυστέρηση απολινώσεως ομφαλίου λώρου.	Αυξημένης συχνότητα υπερχολερυθριναιμίας στα νεογνά με πολυκυτταραιμία.
Βαθμολόγηση κατά Apgar	Αυξημένης συχνότητα ικτέρου στα ασφυκτικά νεογνά.
<u>Νεογνικό ιστορικό</u>	
Καθυστερημένη δίοδος μυκωνίου ή μη συχνές κενώσεις.	Αυξημένη εντεροηπατική κυκλοφορία της χολερυθρίνης. Πιθανή ατρησία του εντέρου, δακτυλιοειδές πάγκρεας, νόσος του Hirschsprung, βύσμα μυκωνίου, φαρμακευτικός ειλεός (εξαμεθάνιο).
Πρόσληψη θερμίδων	Ανεπαρκής πρόσληψη θερμίδων που έχει σαν αποτέλεσμα την καθυστέρηση της συνδέσεως της χολερυθρίνης.
Έμετοι	Υποψία σηψαιμίας, γαλακτοζαιμίας ή πυλωρικής στενώσεως. Όλα συνοδεύονται με υπερχολερυθριναιμία.
<u>Φυσική εξέταση νεογνού</u>	
Μικρό για την ηλικία κύησης	Συχνά νεογνά με πολυκυτταραιμία και ικτερικά νεογνά.
Μέγεθος κεφαλής	Μικροκεφαλία εμφανιζόμενη από ενδομήτριες λοιμώξεις συνοδευόμενη με ίκτερο.

Κεφαλαιματώματα	Παγιδευμένη αιμορραγία συνοδευόμενη με υπερχολερυθριναιμία.
Υπεραιμία	Πολυκυτταραιμία
Ωχρότητα	Υπόνοια αιμολυτικής αναιμίας
Πετέχειες	Υποψία συγγενούς λοιμώξεως, κεραυνοβόλος σηψαιμία ή σοβαρή αιμολυτική νόσος σαν αιτία ίκτερου.
Εμφάνιση ομφαλικού κολοβώματος	Ομφαλίτιδα κα σηψαιμία που μπορούν να προκαλέσουν ίκτερο.
Ηπατοσπληνομεγαλία	Υποψία αιμολυτικής αναιμίας ή συγγενούς λοιμώξεως.
Παθολογικός βυθός	Χοριοαμφιβληστροειδίτιδα υποδηλούσα συγγενή λοίμωξη που προκαλεί ίκτερο
Ομφαλοκήλη	Πιθανός υποθυρεοειδισμός
Συγγενείς ανωμαλίες	Μεταξύ των νεογνών με τρισωμίες εμφανίζεται ίκτερος με μεγαλύτερη συχνότητα.

Στοιχεία τοκετού

<u>Από τη μητέρα</u>	
Ομάδες αίματος και έμμεσος Coomb's θετική	Απαραίτητες για τον καθορισμό ασυμβατότητα AB0 ή Rh.
Ορολογικές αντιδράσεις	Αποκλεισμός σύφιλης
<u>Από το νεογνό</u>	
Αιμοσφαιρίνη	Αναιμία υποδηλούσα αιμολυτική νόσο ή παγιδευμένη μεγάλη αιμορραγία. Αιμοσφαιρίνη πάνω από 22mg/100ml, συνοδευόμενη με αυξημένη συχνότητα ικτέρου.
Αρίθμηση πολυμορφοκυττάρων	Αύξηση σημαίνει αιμολυτική νόσο
Μορφολογία ερυθρών	Σφαιροκύτταρα υποδηλώνουν ασυμβατότητα AB0 ή κληρονομική σφαιροκυττάρωση.
	Κατατεμαχισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων εμφανίζεται στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.
Αρίθμηση αιμοπεταλίων	Η θρομβοπενία υποδηλώνει λοίμωξη.
Αρίθμηση λευκών αιμοσφαιρίων	Ολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μικρότερος από 5000/mm η σχέση λευκοκυττάρων / ουδετεροφίλων > 0,2 υποδηλώνει λοίμωξη.
T.K.E.	Τιμές άνω των 5 κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών της ζωής υποδηλώνουν λοίμωξη ή ασυμβατότητα AB0.
Άμεσος χολερυθρίνη	Αύξηση υποδηλώνει λοίμωξη ή ασυμβατότητα Rh.
Ανασοσφαιρίνη M	Αύξηση υποδηλώνει λοίμωξη.
Ομάδες αίματος και έμμεσος αντίδραση Coomb's	Απαιτούνται για να ξεκαθαρισθεί αν υφίσταται αιμολυτική νόσος σαν αποτέλεσμα ισοανοσοποίησης.
Επίπεδα ανθρακυλαιμοσφαιρίνης	Αυξημένα σε νεογνά με αιμολυτική νόσο ή παγιδευμένη αιμορραγία.
Ανάλυση ούρων	Παρουσία αναγωγικών ουσιών σημαίνει και διάγνωση γαλακτοζαιμίας.

Η μέτρηση της άμεσης και της ολικής χολερυθρίνης της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη μαζί με τον καθορισμό της ομάδας αίματος της μητέρας και του νεογνού, της άμεσου αντιδράσεως Coombs στα ερυθροκύτταρα του νεογνού, τη μέτρηση των πολυμορφοπύρηνων στο νεογνό και την εξέταση του περιφερειακού αίματος μπορούν να καθορίσουν ή να πιθανολογήσουν την αιτία του ίκτερου σχεδόν στα 50% των ικτερικών νεογνών.

Ο ίκτερος που εμφανίζεται στις 24 πρώτες ώρες της ζωής συνήθως οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης, λόγω αιμόλυσης. Γενικά οι πιο σοβαρές αιμολυτικές αναιμίες, εκδηλώνονται περισσότερο με πρώιμη εμφάνιση ίκτερου παρά με την εμφάνιση ωχρότητας αργότερα. Η ασυμβατότητα RHESUS και η ασυμβατότητα ομάδων A B O είναι οι πιο συχνές αιτίες αιμολυτικής νόσου, συνοδευόμενης με ίκτερο, κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στη διαφορική διάγνωση ενός νεογνού με ανεξήγητη αιμολυτική αναιμία. Σε μερικές περιπτώσεις ίκτερος που οφείλεται σε σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστεί την πρώτη ημέρα.

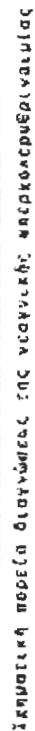
Η φυσική εξέταση παρέχει μερικά αξιολογικά σημεία διαφορικής διάγνωσης. Αν το νεογνό είναι ικτερικό αλλά δεν είναι άρρωστο ούτε ωχρο, δεν εμφανίζει πετέχιες ή εκχυμώσεις και έχει πολύ μικρή ή καθόλου διόγκωση ήπατος και σπλήνας, η πιο σωστή διάγνωση είναι η ασυμβατότητα A B O ή η ελαφρά ασυμβατότητα RH. Αν φαίνεται πολύ άρρωστο είναι δυνατόν να έχει ή πολύ σοβαρή αιμολυτική νόσο ή μη μικροβιακή λοίμωξη. Αντίθετα αιμορραγίες του δέρματος και μεγάλη διόγκωση ήπατος και σπλήνας συνηγορούν υπέρ της λοιμώξεως.

Οι περαιτέρω διαγνωστικές έρευνες θα πρέπει να αναβληθούν και να αρχίσει μετάγγιση αίματος αν το νεογνό βρίσκεται σε κατάσταση shock ή είναι πολύ αναιμικό. Εκτός από την πρώτη λήψη αίματος του νεογνού θα υποβληθεί σε ένα μεγάλο αριθμό εξετάσεων θα πρέπει να εξεταστεί και το αίμα της μητέρας και του πατέρα. Γενικά, είναι σωστό, να ακολουθείται η παρακάτω σειρά:

- 1) Να αξιολογείται η αιμοσφαιρίνη του νεογνού, η χολερυθρίνη του ορού και οι μορφές της, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των σφαιροκυττάρων, η εκατοστιαία αναλογία των πολυμορφοπύρηνων, ο αριθμός των λευκών και των αιμοπεταλίων και η άμεσος και έμμεσος

Coombs, η ισοανοσοποίηση των γονέων και του νεογνού καθώς και ο παράγοντας RH.

- 2) Αν ο παράγων RH είναι αρνητικός και η άμεσος Coombs εντόνως θετική, ψάξτε για σπάνια αντιγόνα.
- 3) Αν το RH είναι αρνητικό και η άμεσος Coombs είναι αρνητική ή ασθενώς θετική και το νεογνό είναι ομάδας αίματος A ή B και η μητέρα O, παραγγείλατε μια έμμεσο Coombs και ψάξτε για κυκλοφορούντα αντι-A και αντι-B αντισώματα. Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί η παρουσία και ο αριθμός των σφαιροκυττάρων.
- 4) Αν το RH είναι θετικό και η άμεσος Coombs εντόνως θετική, ψάξτε για κυκλοφορούντα αντι – RH αντισώματα.
- 5) Αν δεν υπάρχει ασυμβατότητα ομάδων και το γεγονός επιβεβαιώνεται με ανεύρεση αρνητικής της άμεσης και έμμεσης Coombs τότε πάρτε καλλιέργεια αίματος, καλλιέργεια ούρων για ιούς και ορολογικές αντιδράσεις («STORCH»). Η τελευταία εξέταση πρέπει να γίνει και στη μητέρα. Μεγάλη βοήθεια είναι η συγκέντρωση των IgM ανοσοσφαιρινών του νεογνού, καθώς και η παρουσία ή απουσία των IgM ανοσοσφαιρινών για ειδικές νόσους.



Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων μπορεί να γίνει με βάση του πίνακα 3 (πίνακας 3).

Ο ίκτερος που αρχίζει τη δεύτερη και τρίτη ημέρα της ζωής, είναι προφανώς φυσιολογικός. Αν εν τούτοις το νεογνό φαίνεται άρρωστο, το ήπαρ και ο σπλήνας διογκωμένος, αν η ουροχολίνη ή η χολή είναι αυξημένη στα ούρα, ή ανευρίσκεται στο αίμα συζευγμένη χολερυθρίνη, τότε πρέπει να αναζητηθούν άλλες ερμηνείες.

Ίκτερος που εμφανίζεται την τέταρτη ημέρα ζωής, ή αργότερα, συνήθως δεν οφείλεται σε αιμολυτική νόσο του νεογνού. Στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να σκεφτούμε ενδομήτριο ιογενή λοίμωξη ή μετάδοση του ιού αμέσως μετά τη γέννηση (νόσος μεγαλοκυτταροϊού, γενικευμένος απλός έρπης) καθώς και μικροβιακές λοιμώξεις. Δεν πρέπει να αγνοήσουμε επίσης και τη νεογνική ηπατίτιδα, μια και η έναρξη της μπορεί να κυμαίνεται από τη γέννηση μέχρι και τον 4^ο μήνα.

Ίκτερος που επιμένει περισσότερο από τη συνηθισμένη διάρκεια του φυσιολογικού ίκτερου, μπορεί να είναι αιμολυτικός, λειτουργικός και αποφρακτικός. Αν πρόκειται για αιμολυτικό, θα είναι αποτέλεσμα επίμονης σφαιραιμίας, πυελονεφρίτιδας, κληρονομικής ανωμαλίας των ερυθροκυτταρών ή πολύ σπάνια συγγενών ανωμαλιών της αιμοσφαιρίνης ή έλλειψης του ερυθροκυτταρικού ενζύμου. Η διαφορική διάγνωση στην περίπτωση αυτή θα γίνει από την μορφολογία των ερυθρών, την ωσμωτική τους ευθραυστότητα, τις ηλεκτροφορητικές μελέτες, τον προσδιορισμό του ενζύμου και από επανειλημμένες καλλιέργειες αίματος.

Αν η υπερχολερυθριναιμία είναι πολύ έντονη και η χολερυθρίνη του ορού αποκλειστικά έμμεσος, ενώ δεν υπάρχει ένδειξη αυξημένης αιμόλυσης θα πρέπει να ενοχοποιηθεί σαν αιτία του ίκτερου η αυξημένη εντεροηπατική κυκλοφορία ή ο υποθυρεοειδισμός.

Αν δεν ταιριάζει καμία από τις παραπάνω διαγνώσεις θα πρέπει να σκεφτούμε τον συγγενή οικογενή μη αιμολυτικό ίκτερο.

Πίνακας 3

Εργαστηριακές εξετάσεις για τις περιπτώσεις ικτέρου που αρχίζουν τις πρώτες 24 ώρες

	περιφερικό αίμα	Ερυθρό του νεογνού	Χοληρυθρίνη νεογνού	Αντιδράματα						
				Έμμεση Coombs	A Rh M B	Ειδικές εξετάσεις για λοίμωξη				
ABO αιμολυτική νόσος	+ +	οφαιρο-ερυθρο-κύτταρα βλάστες	Ελάττωση ολιγομεταλών	Οιόδημα O θετικό Coombs	ποτέ* 0 ή + ασθενής >2,0 mg%	+	+	0	0	
Rh αιμολυτική νόσος	0	+	οφαινο-ερυθρο-κύτταρα βλάστες	Ελάττωση ολιγομεταλών	+	οφαινο-ερυθρο-κύτταρα βλάστες	+	+	0	0
Λοίμωξη	0	+	+	συχνή	+	+	+	0	0	+++

* Η ομάδα αίματος του νεογνού είναι συνήθως A

† Στην εμμεση Coombs Rh από μικρό c,d ή e ή από άλλα ορόνια αντιγόνα, το Rh θα είναι αρνητικό

** Στη τοξοπλάσμωση η δοκιμασία χρωστικής Salvin γίνεται νήνορα θετική, ενώ η προσκόλληση του συμπληρώματος θετικοποιείται ορότιμα. Σ' αυτό το στάδιο η δοκιμασία χρωστικής θα είναι θετική στο νεογνό και τη μητέρα. Αν η αιτία είναι νόσος των μεγαλοκυτταρικών ενκλεισμάτων, στο δείγμα ορόνου εμφανίζονται ενκλεισμένα και στη καλ-αίαντα ο ιός. Επίσης πολύ χρήσιμες είναι και οι ειδικές εξετάσεις των IgM αντισωμάτων.

Ο επίμονος αποφρακτικός ίκτερος, εμφανίζει μεγαλύτερες διαγνωστικές δυσκολίες. Τα χαρακτηριστικά του είναι αυξημένη αναλογία άμεσου χολερυθρίνης στον ορό (συνήθως 35% ή περισσότερο της ολικής) ελάχιστη ή καθόλου χολερυθρίνη ή ουροχολίνη στα κόπρανα και αυξημένη χολή στα ούρα:

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει:

1. ανατομικές αποφράξεις
2. Νεογνική ηπατίτιδα, που ακολουθεί ερυθροβλάστωση του εμβρύου, συγγενή ή επίκτητη αιμολυτική αναιμία ή που εμφανίζεται ανεξάρτητα από κάθε γνωστή υποκείμενη νόσο
3. Νεογνική κίρρωση του ήπατος

Κλινικά υπάρχουν λίγα ευρήματα που επιτρέπουν τη διαφορική της διάγνωση από τις αναφερθείσες περιπτώσεις, όπως το γεγονός ότι τα νεογνά με ατρησία του χοληδόχου πόρου δεν εμφανίζονται άρρωστα κατά τη διάρκεια της νεογνικής περιόδου. Τα νεογνά με ηπατίτιδα και ειδικά αυτά με κίρρωση του ήπατος φαίνονται και συμπεριφέρονται σαν άρρωστα, δεν τρώνε καλά και συχνά εμφανίζουν πυρετό και εμετό.

Περιπτώσεις με αιμολυτική νόσο του νεογνού συνήθως έχουν περάσει ένα στάδιο μη αποφρακτικού ίκτερου την 1^η εβδομάδα της ζωής και η αποφρακτική κατάσταση εμφανίζεται ή αμέσως, ή λίγες ημέρες και εβδομάδες μετά. Η γνώση ότι έχει εκδηλωθεί προηγουμένως αιμολυτική νόσος κάνει απλή τη διάγνωση του συνδρόμου πυκνής χολής που είναι δευτεροπαθής στην παραπάνω ανωμαλία.

Στους πίνακες 1 και 2 φαίνονται αφ' ενός μεν οι πιθανές διαγνώσεις των προαναφερθέντων κλινικών συμπτωμάτων, αφ' ετέρου δε υπενθυμίζονται ορισμένες σπανιότερες κλινικές οντότητες που η παράλειψή τους μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστικά σφάλματα.

11. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΙΚΤΕΡΟΥ

Είναι καλά εδραιωμένο ότι η χολερυθρίνη είναι τοξική στα κύτταρα *in vitro* και *in vivo*.

Αν και γενικά η τοξικότητά της εκδηλώνεται σαν εγκεφαλοπάθεια, δεν περιορίζεται μόνο στα κύτταρα του ΚΝΣ, αλλά μπορεί να βλάψει και άλλους ιστούς. Η εγκεφαλοπάθεια από χολερυθρίνη συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικά κατά τη νεογνική περίοδο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η νεογνική περίοδος είναι φυσιολογικά η μοναδική περίοδος κατά την οποία ο ενδογενής μηχανισμός ελαττώσεως της τοξικότητας υπολειτουργεί. Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι υπάρχουν δύο φάσεις στην τοξική επίδραση της χολερυθρίνης στο ΚΝΣ. Μια πρώιμη φάση κατά την οποία τα οξέα τοξικά αποτελέσματα παρέρχονται αν απομακρυνθεί η χρωστική και μια όψιμη φάση κατά την οποία τα αποτελέσματα είναι μόνιμα. Εν τούτοις, ακόμη και σήμερα δεν είναι γνωστό ποιο είναι το τοξικό επίπεδο για τον εγκέφαλο. Αν και γνωρίζουμε πολλά για τις πρώιμες και όψιμες τοξικές επιδράσεις της χολερυθρίνης, ελάχιστες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για το μηχανισμό, τη διακύμανση και τα όχι τόσο θανατηφόρα αποτελέσματα της χολερυθρίνης στα νεογνά.

Κλινικά είναι δύσκολο να καθορίσουμε τις ειδικές τοξικές επιδράσεις της χολερυθρίνης εκτός από τις περιπτώσεις κλασσικού πυρηνικού ίκτερου, που σήμερα είναι σχετικά σπάνιες. Ακόμα και για αυτή την εκσεσημασμένη εγκεφαλοπάθεια της χολερυθρίνης για την οποία βέβαια μπορεί να είμαστε σίγουροι μόνο μετά θάνατον έχει επέλθει σύγχυση και ανακοινώσεις διάχυτου ίκτερου χωρίς πυρηνικό ίκτερο στον εγκέφαλο νεογνών, των οποίων ο θάνατος δεν οφειλόταν στην χολερυθρίνη.

Τελευταία είναι ασαφές αν οι τοξικές επιδράσεις της χολερυθρίνης είναι μόνο οξείες ή καλύπτουν ευρύ φάσμα. Εν τούτοις είναι γνωστό με βεβαιότητα ότι η τοξικότητα της χολερυθρίνης τροποποιείται σε μεγάλο βαθμό από της σύνδεση της με λευκωματίνη στον ενδοαγγειακό και εξωαγγειακό ιστό.

Σε υδατικά διαλύματα και σε φυσιολογικό ΡΗ, η λευκωματίνη και η χολερυθρίνη αντιδρούν και σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα που δεν συνδέεται με σύμπλοκο τρόπο. Αν και η αμοιβαία συγγένεια των δύο συστατικών είναι ισχυρή, η ένωσή τους είναι χαλαρή και αναστρέψιμη. Η λευκωματίνη δρα σαν

μια πεπερασμένη δεξαμενή για την χολερυθρίνη, ελαττώνοντας το ποσό της χολοχρωστικής που εισχωρεί στον εγκέφαλο αλλά και σε άλλες θέσεις. Η λευκωματίνη είναι ένας αποτελεσματικός βιολογικός διαλύτης για την χολερυθρίνη. Μ' αυτό τον τρόπο αμβλύνεται η δυναμική τοξικότητα της χρωστικής εν τούτοις, όπως συμβαίνει και με τους άλλους διαλύτες, η διαλυτική ικανότητα της λευκωματίνης είναι περιορισμένη, και όταν ξεπεραστεί, η κατανομή της περίσσειας της χολερυθρίνης, κατανέμεται κατ' εξοχήν στις εξωαγγειακές περιοχές. Η ικανότητα σύνδεσης και διαλυτότητας του πλάσματος λοιπόν, πέφτει απότομα καθώς η σχέση χολερυθρίνης-λευκωματίνης φθάνει σε αρμονία και ακολουθούν όλα τα προβλεπόμενα τοξικά επακόλουθα.

Ορισμένα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τη φυσική συγγένεια και την ικανότητα σύνδεσης του πλάσματος για την χολερυθρίνη. Την ίδια δράση έχουν και ορισμένοι αδιευκρίνιστοι ενδογενείς παράγοντες σε άρρωστα πρόωρα νεογνά.

Λόγω του αποφασιστικού ρόλου της λευκωματίνης στην πρόληψη της τοξικότητας χολερυθρίνης, έχει επικρατήσει η άποψη ότι η συνδεδεμένη με λευκωματίνη χολερυθρίνη δεν είναι τοξική και τοξική είναι μόνο η ελεύθερη χολερυθρίνη. Η άποψη αυτή είναι ανακριβής διότι υπαινίσσεται ότι η συνδεδεμένη και ελεύθερη χολερυθρίνη είναι διαφορετικά μοριακά δείγματα, πράγμα που δεν συμβαίνει. Έτσι αποτυγχάνει να ερμηνεύσει το γεγονός ότι η σύνδεση με την λευκωματίνη είναι παροδική και αναστρέψιμη τόσο με τα μόρια της συνδεδεμένης, όσο και με τα μόρια της ελεύθερης χολερυθρίνης και υφίσταται γρήγορη μεταβολή στη θερμοκρασία σώματος.

Η συγκέντρωση της χολερυθρίνης στο πλάσμα, αν και είναι χρήσιμος οδηγός, είναι αναξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας του κινδύνου από την τοξικότητα της χολερυθρίνης. Λόγω της περιορισμένης χρησιμότητας της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης του ορού έχει αναζητηθεί μια πιο αξιόπιστη και πιο γρήγορη παράμετρος που να μπορεί να μετρηθεί και να είναι κλινικά χρήσιμη και προγνωστικά αξιόπιστη.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι παρατηρούμενες ανωμαλίες στα πρότυπα των κυμάτων του εγκεφάλου σε ακουστικά ερεθίσματα παρέχουν ένα δείκτη της πρώιμης τοξικότητας της χολερυθρίνης.

Από τις παραμέτρους που έχουν προταθεί μέχρι τώρα, καμία δεν έχει αποδειχθεί ικανοποιητική. Η μέτρηση της συγκέντρωσης της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης στον ορό που τεχνικά είναι δύσκολη, να γίνει επακριβώς δεν αποτελεί πλέον τόσο αξιόπιστη μέθοδο. Λόγω της διαλυτικής ικανότητας τη χολερυθρίνης του πλάσματος και πιθανόν και άλλων ιστών και της ικανότητας των συγκεντρώσεων της ελεύθερης χολερυθρίνης να υφίσταται γρήγορες μεταβολές *in vivo*, οι μετρήσεις της ελεύθερης χολερυθρίνης του ορού θα είχαν πάντοτε περιορισμένη προγνωστική αξία. Αν και ενίοτε μπορεί να αποδεικνύονται χρήσιμες για τον καθορισμό των νεογνών που βρίσκονται ήδη σε κίνδυνο είναι ακατάλληλες για να βοηθήσουν στη διάκριση των νεογνών που δεν θα τα βγάλουν πέρα σε περαιτέρω αύξηση της ολικής συγκέντρωσης της χολερυθρίνης.

Μια καλύτερη μέθοδος θα ήταν να μετρούσαμε την υπολειπόμενη ικανότητα σύνδεσης ή την ικανότητα διαλυτότητας του αίματος. Ένα απλό αυτόματο όργανο που υπολογίζει την υπολειπόμενη ικανότητα σύνδεσης της χολερυθρίνης μέσα σε δευτερόλεπτα, χρησιμοποιώντας λίγες σταγόνες αίμα, έχει προταθεί να ελέγχεται κλινικά. Αν και αυτή η μέθοδος έχει ορισμένους άγνωστους περιορισμούς δεν παύει να υπόσχεται πολλά. Εν τω μεταξύ η κλασική μέθοδος του προσδιορισμού της ολικής μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης σε συνδυασμό με την κλινική αξιολόγηση, παραμένει μια πολύτιμη εναλλακτική λύση.

Συζητώντας για την τοξική επίδραση της χολερυθρίνης και μάλιστα στο ΚΝΣ, θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθούμε και στην κλασική συνδρομή του πυρηνικού ίκτερου. Η συνδρομή αυτή, παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από την κίτρινη χρώση συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου και μάλιστα συνηθέστερα των βασικών γαγγλίων και του ιππόκαμπου.

Κλινικά ο πυρηνικός ίκτερος χαρακτηρίζεται από τέσσερα στάδια:

- α) Το I κατά το οποίο το νεογνό εμφανίζει άρνηση θηλασμού, υποτονία και λήθαργο.
- β) Το II κατά το οποίο το νεογνό εμφανίζει σπαστικότητα, οπισθότονο, σπασμούς και πολλές φορές πυρετό
- γ) Το III, όπου η σπαστικότητα ελαττώνεται και

δ) Το IV, όπου πλέον το νεογνό εκτός από τη σπαστικότητα εμφανίζει αθέτωση μερική ή πλήρη κώφωση και διανοητική καθυστέρηση.

Πίνακας 4
Παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο πυρηνικού ικτέρου

Παράγοντες κινδύνου	Ελάττωση δεσμευτική ικανότητας λευκωματίνης	Ανταγωνισμός για θέσεις συνδέσεων	Αυξημένης κυτταρική ευαισθησία στην τοξική επίδραση της χολερυθρίνης
Οξέωση	+	-	?
Ασφυξία	+	-	+
Stress ψύξεως	-	+	-
Φάρμακα (σαλικυλικά, σουλφοναμίδες)	-	+	-
Αιμόλυση	-	+	?
Υπολευκωματιναίμια	+	-	+
Υπογλυκαιμία	-	+	?
Λοίμωξη	+	-	?
Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα	-	+	-
Πρωρότητα	+	-	?
Ασιτία	-	+	-

+ =ύπαρξη επιδράσεως, - =απουσία επιδράσεως, ? =άγνωστο

Β. ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η χρησιμοποίηση του φωτός σαν θεραπευτικό μέσο έχει αρχίσει εδώ και πολλούς αιώνες. Το 525 π.χ. ακόμη, ο Ηρόδοτος είχε συνδέσει την καλή ανάπτυξη και αντοχή του ανθρώπινου κρανίου με την ευεργετική επίδραση φωτεινής ακτινοβολίας.

Η εφαρμογή όμως του φωτός στη θεραπεία του νεογνικού ίκτερου, άρχισε από διάφορες τυχαίες παρατηρήσεις. Πρώτοι οι ινδιάνοι της βορείου Αμερικής παρατήρησαν ότι το ηλιακό φως ελαττώνει το κίτρινο χρώμα των νεογνών. Πολύ αργότερα ένα τυχαίο περιστατικό οδήγησε στην ουσιαστική ανακάλυψη της φωτοθεραπείας.

Ένα δείγμα ορού από ικτερικό νεογνό, που ξεχάστηκε σε ένα πρεβάζι παραθύρου ενός βιοχημικού εργαστηρίου μιας κλινικής για μερικές ώρες, έχασε ξαφνικά τη χολερυθρίνη που περιείχε. Εκτός όμως από τα παραπάνω και άλλες κλινικές παρατηρήσεις με σύγχρονη μετρηση των επιπεδών της χολερυθρίνης σε ικτερικά νεογνά που νοσηλεύονται σε φως και σε σκοτάδι, ή ανάλογα με την ηλιοφάνεια και τη θέση του νεογνού, καθώς και το γεγονός της μικρότερης εμφάνισης υπερχολερυθριναιμίας σε χώρες με ηλιοφάνεια, έθεσαν τα θεμέλια της φωτοθεραπείας.

Ουσιαστικά όμως η φωτοθεραπεία ξεκίνησε από τον Cremer και τους συν. το 1958 στην Αγγλία σε φυσιολογικά νεογνά.

Το 1967 η εργασία των Obes - Polleri δείχνει ότι εφαρμόζεται ήδη εκτεταμένα σε φυσιολογικά νεογνά στη Νότιο Αμερική, ενώ το 1968 οι Lucey και συν. αποδεικνύουν ότι μπορεί να εφαρμοστεί προληπτικά και σε πρόωρα νεογνά. Φθάσαμε έτσι μέχρι τις ημέρες μας, όπου η φωτοθεραπεία πλέον αποτελεί μέθοδο ρουτίνας στην αντιμετώπιση του νεογνικού ίκτερου και όπου επίσημα οργανισμοί που αντιπροσωπεύουν την υγεία και την εκπαίδευση στις Η.Π.Α., αλλά και της Ευρώπης την προτείνουν σαν θεραπευτικό μέσο.

2. ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

Στην ανακάλυψη φωτοθεραπείας οδήγησε η τυχαία απώλεια της χολερυθρίνης από ένα δείγμα ορού ικτερικού νεογνού, που είχε παρατηθεί σ' να παράθυρο εργαστηρίου.

Η εξεργασία που οδήγησε στην απώλεια της χολερυθρίνης του δείγματος ήταν η φωτοοξειδωση. Η φωτοοξειδωση οδηγεί στη διαίρεση της χολερυθρίνης και το σχηματισμό ποικιλίας μικρότερων άχρωων μορίων, τα οποία είναι πιο πολικά και απεκκρίνονται στα ούρα και τη χολή. Αν και η φωτοοξειδωση της χολερυθρίνης συμβαίνει in vivo, όλες οι πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν, ότι έχει μια μικρή συνεισφορά στην συνολική αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας.

Ίσως η σημαντικότερη συνεισφορά της στη φωτοθεραπεία είναι ιστορική, γιατί αν δεν είχε οξειδωθεί η χολερυθρίνη στο δείγμα που είχε ξεχαστεί στο παραθυρο, δεν θα είχαν γίνει αισθητές οι αλλαγές από την έκθεση στο φως και η χρησιμοποίηση της φωτεινής ακτινοβολίας σαν θεραπευτικό μέσο στο νεογνικό ίκτερο, δεν θα είχε εφαρμοστεί από τότε.

Η κύρια οδός ελαττώσεως της χολερυθρίνης κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας περιλαμβάνει πολύ πιο γρήγορες φωτοχημικές αντιδράσεις. Σ' αυτές ο σχηματισμός των ατόμων που αποτελούν τη χολερυθρίνη και είναι τριών διαστάσεων, μεταβάλλεται, χωρίς ν' αποσχισθεί όμως κανένα απ' αυτά.

Τα προϊόντα των ταχύτερων αντιδράσεων είναι ισομερή της χολερυθρίνης, τα οποία έχουν το ίδιο μοριακό βάρος όπως και η φυσική χολερυθρίνη. Επίσης διατηρούν το κίτρινο χρώμα της αν και υπάρχουν μικρές διαφορές στη χροιά και την έντασή του.

3. ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο τρόπος δράσης της φωτοθεραπείας έχει μελετηθεί πολύ καλά σε ινδικά χοιρίδια κυρίως από τον Mc Donogh.

Ο ερευνητής αυτός σε ενήλικα ινδικά χοιρίδια που είχε δημιουργήσει συρίγγιο στο χολικό πόρο, προσδιόρισε το ποσό των δια φόρων φωτοπαραγώγων της χολερυθρίνης που εμφανίζονταν στην μόλις παραγόμενη χολή κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας. Στις περιπτώσεις που δεν εκτίθονταν σε φωτεινή ακτινοβολία, εμφανίζονταν ελάχιστο ποσό χολερυθρίνης ή ισομερών ή δεν εμφανιζόταν καθόλου.

Χρησιμοποιώντας μπλε λάμπες φθορισμού ο Mc Donogh απέδειξε ότι τα φωτοπαραγώγα της χολερυθρίνης αρχίζουν να εμφανίζονται στη χολή μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έκθεσης στο φως.

Το ποσό των φωτοπαραγώγων στη χολή, αυξάνεται κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ωρών και φθάνει επίπεδα, τα οποία διατηρούνται σταθερά για πολλές ώρες.

Το 85-90% των ολικών φωτοπαραγώγων της χολερυθρίνης στη χολή, είναι σχηματικά ισομερή. Το υπόλοιπο 10% είναι δομικά ισομερή, δηλαδή φωτοχολερυθρίνη και E- φωτοχολερυθρίνη.

Η απέκκριση των φωτοπαραγώγων αυτών από τη χολή είναι τόσο ικανοποιητική που τα επίπεδά τους στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλά. Μόνο αν απολινωθεί ο χολικός πόρος και διακοπεί έτσι η απέκκρισή τους συσσωρεύονται στο πλάσμα.

Στα ενήλικα ινδικά χοιρίδια, λοιπόν, το ποσο των σχηματικών και δομικών ισομερών που αποβάλλονται με τη χολή είναι ανάλογο του ποσού που παράγεται. Αρα η αποβολή των ολικών ισομερών είναι τόσο γρήγορη όσο σχεδόν η παραγωγή τους.

Για να δούμε απ' ευθείας πόσο συνεισφέρουν ποσοτικά οι δύο αυτοί τύποι των ισομερών στην ελάττωση της χολερυθρίνης στα νεογνά των ανθρώπων είναι πολύ δύσκολο, γιατί η απ' ευθείας λήψη της χολής από το χολικό πόρο του νεογνού και η ανάλυσή της δεν είναι ηθικά επιτρεπτή. Μένει

λοιπόν ο έμμεσος τρόπος καθορισμού του τρόπου δράσεως της φωτοθεραπείας στο νεογνό.

Τα τελευταία χρόνια, πληθώρα μελετών δείχνουν ότι η γρήγορη αντίδραση του σχηματικού ισομερισμού συμμετέχει πολύ λιγότερο στην ελάττωση της χολερυθρίνης στο νεογνό απ' ό τι η αργή αντίδραση του δομικού ισομερισμού. Παρόλο που αυτή η υπόθεση δεν έχει αποδειχθεί, όλα τα στοιχεία που συρρέουν απο παντού την ενισχύουν.

Βρέθηκε ότι, από το ολικό ποσό της χολερυθρίνης στον ορό κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας, το 15-20% ήταν Ε-ισομερές. Επομένως ο ορός των νεογνών που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία περιέχει ένα υψηλό και σταθερό επίπεδο Ε-ισομερούς, παρόμοιο με εκείνο των ινδικών χοιριδίων, στα οποία η χολόσταση προκαλούταν με απολίνωση του χολικού πόρου.

Ακόμη μεγαλύτερη απόδειξη όμως ότι η απέκκριση του Ε-ισομερούς στον άνθρωπο είναι βραδεία, δίνεται από μια μελέτη, στην οποία μετρίοταν ο ρυθμός πτώσεως της συγκέντρωσης του ισομερούς μετά τη διακοπή της φωτοθεραπείας. Η καμπύλη ακολουθούσε τους πρώτους κανόνες της κινητικής με χρόνο ημίσειας ζωής κυμαινόμενο από 12-21 ώρες.

Τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που αφορούσε μόνο ένα κορίτσι ηλικίας 3 ετών με συνδρομή Crigler-Najjar, έδειξε ότι η απέκκριση του Ε-ισομερούς ήταν τόσο γρήγορη που να μπορεί να καλύψει την ολική ημερήσια απέκκριση του Ε-ισομερούς ήταν τόσο γρήγορη που να μπορεί να καλύψει την ολική ημερήσια απέκκριση της χολερυθρίνης. Το εύρημα αυτό όμως απλώς μας λέει ότι η ηλικία μεταβάλλει την ικανότητα του ήπατος να απεκκρίνει το ισομερές. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι το κλειδί για την απέκκριση της χολερυθρίνης στη φωτοθεραπεία είναι ο σχηματισμός της φωτοχολερυθρίνης.

Επίσης πρόσφατες μελέτες όμως δείχνουν ότι ο ρυθμός σχηματισμού φωτοχολερυθρίνης *in vitro* δεν αντανakλά το ρυθμό σχηματισμού *in vivo*. Όλες δε οι *in vitro* μελέτες έχουν γίνει με ελεύθερα λίπους λευκωματίνη.

Τα λιπαρά οξέα όμως που είναι συνδεδεμένα με τη λευκωματίνη σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, μπορούν να επαυξήσουν το ρυθμό σχηματισμού της φωτοχολερυθρίνης πάνω από το τριπλάσιο.

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το μικρό ποσό φωτοχολερυθρίνης που βρέθηκε στον ορό των ικτερικών νεογνών που υποβλήθηκαν σε

φωτοθεραπεία μπορεί να οφείλεται μάλλον στο γρήγορο ρυθμό απέκκρισης της φωτοχολερυθρίνης παρά στον αργό σχηματισμό της.

Η ελάττωση της συγκέντρωσης της φωτοχολερυθρίνης στον ορό μετά τη λήξη της φωτοθεραπείας, ακολουθεί τους φαινομενικούς πρώτους κανόνες της κινητικής με μέσο όρο ζωής 2 ώρες. Ο πραγματικός ρυθμός απέκκρισης της φωτοχολερυθρίνης είναι άγνωστος αλλά θα πρέπει να είναι γρηγορότερος από εκείνο που υπολογίστηκε με βάση την εξαφάνισή της από τον ορό.

Μετά τη διακοπή της φωτοθεραπείας, η φωτοχολερυθρίνη συνεχίζει να εισέρχεται στη δεξαμενή του ορού από εξωαγγειακές εστίες. Παρά την παραπάνω αμφιβολία όμως, ο ρυθμός απέκκρισης της φωτοχολερυθρίνης είναι πολύ γρηγορότερος απ' ό τι ο ρυθμός απέκκρισης των σχηματικών ισομερών. Αξιοσημείωτο είναι ότι η φωτοχολερυθρίνη απεκκρίνεται στα ούρα.

Η απέκκριση της φωτοχολερυθρίνης από τα ούρα στα πρόωρα νεογνά που δεν έχουν ικανότητα σύζευξης της χολερυθρίνης ή αν έχουν είναι ελάχιστη, θα πρέπει να συνεισφέρει πολύ περισσότερο στο έργο της φωτοθεραπείας απ' ό τι στα τελειόμηνα. Το ποσό της φωτοχολερυθρίνης που απεκκρίνεται το 24ωρο υπολογίζεται από 0,2-9,4 mg με μέση τιμή 3,4 mg. Δεν μπορεί όμως η αποβολή της φωτοχολερυθρίνης στα ούρα να θεωρηθεί υπεύθυνη για την ολική απέκκριση της χολερυθρίνης κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας. Το παραπάνω αποδεικνύεται από έναν απλό υπολογισμό. Αν η ημερήσια παραγωγή της χολερυθρίνης στα νεογνά είναι 8,5 mg/kg τότε η παραγωγή της μπορεί να κυμανθεί από 6-25 mg/ 24ωρο, ποσό που είναι σαφώς μεγαλύτερο από το ρυθμό απέκκρισης της φωτοχολερυθρίνης στα ούρα (0,2-9,4 mg/24ωρο).

Η μεγαλύτερη λοιπόν απεκκριτική οδός για τη χολερυθρίνη στη διάρκεια της φωτοθεραπείας θα πρέπει να είναι μέσω της χολής. Σε όλες τις αναλύσεις των δειγμάτων χολής νεογνών που υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία, η μεγαλύτερη ποσότητα ισομερούς που βρέθηκε ήταν η φωτοχολερυθρίνη.

Αυτά τα ευρήματα αποτελούν ισχυρή απόδειξη, ότι η κυριότερη οδός για την απέκκριση της χολερυθρίνης κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας, επιτυγχάνεται δια του σχηματισμού και της απέκκρισης του δομικού ισομερούς της χολερυθρίνης, τη φωτοχολερυθρίνη. Έτσι η καλύτερη απάντηση που θα μπορούσαμε να δώσουμε, όσον αφορά το ερώτημα σχετικά με την τύχη της

χολερυθρίνης κάτω από τα φώτα είναι ότι μετατρέπεται σε φωτοχολερυθρίνη και απεκκρίνεται στη χολή και στα ούρα.

4. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΕΙΔΗ ΦΩΤΟΣ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Επικρατεί γενικά η εντύπωση ότι το πιο αποτελεσματικό φως για τη θεραπεία της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας είναι αυτό που έχει φάσμα κατανομής όμοιο με το φάσμα απορρόφησης του μορίου της χολερυθρίνης. Μέχρι σήμερα όμως δεν υπάρχει καμία μελέτη που να επιβεβαιώνει αυτή την υπόθεση. Είναι φυσικό λοιπόν να έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα για τη θεραπεία ικτερικών νεογνών πολλοί διαφορετικοί χρωματικοί τύποι και εντάσεις φωτός.

Σε γενικές γραμμές θα μπορούσαμε να πούμε πως το καλύτερο φως για τη φωτοθεραπεία είναι αυτό που μέσα στα επίπεδα ασφαλείας, προκαλεί τη μεγαλύτερη μετατροπή της χολερυθρίνης, σε πιο ικανά προς απέκκριση και άρα λιγότερο τοξικά φωτοπαράγωγα.

Μετά από μια συγκριτική μελέτη νεογνών μικρού βάρους γεννήσεως, τα οποία αφού διανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία με πράσινες λάμπες φθορισμού και λάμπες φωτός ημέρας, βγήκε το συμπέρασμα ότι το πράσινο φως μπορεί να αντικαταστήσει το λευκό, λόγω των ακόλουθων πλεονεκτημάτων:

- α) Προσφέρει καλύτερο αποτέλεσμα απ' ότι οι λάμπες φωτός ημέρας μιας και η ελάττωση της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης στον ορό των ικτερικών νεογνών ήταν 20,3% για τις πράσινες λάμπες και 15,8% για τις λάμπες φωτός ημέρας, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην ομάδα των μαρτύρων.
- β) Δεν εμφανίζονται βραχυπρόθεσμες επιπλοκές.
- γ) Υπάρχει μεγαλύτερη ασφάλεια.
- δ) Είναι πλήρως ανεκτές από το νοσηλευτικό προσωπικό.
- ε) Μειώνουν τον κίνδυνο καταστροφής του αμφιβληστροειδούς τόσο στους γιατρούς όσο και στους νοσηλευτές.

Οι ερευνητές για να δικαιολογήσουν το καλύτερο αποτέλεσμα του πράσινου φωτός, πιθανολόγησαν μια βαθύτερη δερματική διείσδυσή του. Κατέληξαν δε στο συμπέρασμα ότι το καλύτερο εύρος φάσματος που θα οδηγούσε σε δραστική φωτοδιάσπαση της χολερυθρίνης, θα ήταν πιθανώς αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ απορρόφησης και δερματικής διείσδυσης.

Αυτό το συμπέρασμα τους οδήγησε στη αμφισβήτηση τόσο των μπλε, όσο και των ειδικών μπλε λαμπών φωτοθεραπείας, καθώς η μπλε ακτινοβολία αν και είναι πιο κοντά στην περιοχή απορροφήσεως της χολερυθρίνης διεισδύει λιγότερο στο δέρμα, εξ' αιτίας της μεγάλης διασποράς του φωτός και της απορροφήσεως του από ανταγωνιστικές χρωστικές του δέρματος.

Οι μετέπειτα έρευνες έχουν πλέον αλλάξει περιεχόμενο. Στρέφονται κυρίως στον «φωτοϊσομερισμό» και θεωρούν τη φωτοχολερυθρίνη υπεύθυνη για τη γρήγορη κάθαρση της χολερυθρίνης κατά τη διάρκεια της κλινικής φωτοθεραπείας.

Οι Ennenver και συν το 1983 σε μια εργασία *in vitro* που αφορούσε την ακτινοβολήση δειγμάτων χολερυθρίνης με πράσινο μονοχρωματικό φως από laser θεώρησαν το πράσινο φως ακατάλληλο για τη φωτοθεραπεία ικτερικών νεογνών, διότι σύμφωνα με τα ευρήματα τους δεν ήταν μόνο μη αποτελεσματικό για την παραγωγή της φωτοχολερυθρίνη αλλά και ικανό να αναστρέψει την αντίδραση. Λαμβάνοντας υπόψη, ότι η δυνατότητα απορροφήσεως κάθε προσκρουόμενου φωτονίου από ένα μόριο χολερυθρίνης εξαρτάται κατά πολύ από το μήκος κύματος, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι κάθε κλινική μονάδα φωτοθεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνει το μπλε τμήμα του ορατού φάσματος αφού ο αρχικός ρυθμός φωτοϊσομερισμού τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* εξαρτάται από το μήκος κύματος. Γενικά υποστηρίζεται ότι η ιδανική φωτεινή πηγή φωτοθεραπείας θα πρέπει να διατηρεί τις συγκεντρώσεις των σχηματικών ισομερών της χολερυθρίνης όσο το δυνατόν χαμηλότερο στις θέσεις σχηματισμού, ενώ θα εξασφαλίζει τη μέγιστη απορρόφηση από τα μόρια της χολερυθρίνης (πράγμα που είναι δύσκολο να επιτευχθεί με μια μόνο φωτεινή πηγή).

Πιστεύοντας ότι η φωτοθεραπεία, θα ήταν αποτελεσματικότερη αν εκμεταλλευόταν τις διαφορές μεταξύ της ποσοτικής παραγωγής των συντελεστών απορροφήσεως της χολερυθρίνης και των φωτοαναστρεπτών ισομερών της προτείνεται η χρήση δυο φωτεινών πηγών με διαφορετικά μήκη κύματος και εντάσεις. Μια πηγή μικρού μήκους κύματος, για να διεγείρει το σχηματισμό της φωτοχολερυθρίνης και μια πηγή μεγάλου μήκους κύματος για να επαναφέρει σε φυσική χολερυθρίνη τα μόρια των ισομερών που παράγονται από την ακτινοβολία μικρού μήκους κύματος. Αυτή η πρόταση αποβλέπει στο

συνδυασμό μπλε και πράσινων λαμπών στενού φάσματος, αφού μια αναλογία εντάσεως μπλε και πράσινου 1/30, προκαλεί ελάττωση της συγκέντρωσης των φωτοαναστρέψιμων σχηματικών ισομερών.

Υποστηρίζεται τέλος ότι μεγάλη σημασία στην αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας παίζει η επαρκής ροή ακτινοβολίας. Με άλλα λόγια ότι η φωτοθεραπεία είναι δοσοεξαρτώμενη.

5. ΘΕΣΕΙΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Παρ' όλο ότι η φωτοθεραπεία εφαρμόζεται ευρύτατα από το 1958 στη πρόληψη και στον έλεγχο της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας οι ακριβείς θέσεις δράσεως του φωτός στο σώμα δεν είναι ακόμα απόλυτα γνωστές.

Η κύρια θέση δράσεως της φωτοθεραπείας έχει θεωρηθεί το δέρμα.

Σε μια προσπάθεια διευκρίνισης αυτής της υπόθεσης, έγινε μια μελέτη που αφορούσε τις κύριες περιοχές δράσεως της φωτοθεραπείας. Ερευνητές, μελέτησαν την επίπτωση που έχουν οι διαφορές της τιμής του αιματοκρίτη στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας *in vivo* και *in vitro*. Δεν βρέθηκε όμως να επηρεάζει ο αιματοκρίτης *in vivo* την αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας. Το εύρημα αυτό συμφωνεί και με προηγούμενες μελέτες που δεν μπόρεσαν να αποδείξουν *in vivo* κάποια οξειδωτική βλάβη των ερυθροκυττάρων καθώς και με τα αποτελέσματα ερευνητών που παρατήρησαν σε ζώα ότι η εξωγενής χολερυθρίνη (χορηγούμενη ενδοφλεβίως) εκκρίνεται από τη χολή γρηγορότερα απ' ότι η ενδογενής που παράγεται από το ακτινοβολούμενο ζώο. Αντίθετα *in vitro* η φωτοδιάσπαση της χολερυθρίνης αυξάνεται όσο μειώνεται ο Ht (αιματοκρίτης).

Η ερμηνεία της αυξήσεως της φωτοδιάσπασης της χολερυθρίνης με την μείωση του Ht είναι το γεγονός ότι τα ερυθροκύτταρα *in vitro* απορροφούν ένα μεγάλο ποσό από το φως που προσπίπτει και προστατεύουν την χολερυθρίνη του ορού από τη φωτοδιάσπαση.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες, βγαίνει το συμπέρασμα ότι ο φωτοϊσομερισμός της χολερυθρίνης γίνεται κυρίως στον εξωαγγειακό ιστό κοντά στο δέρμα. Ωστόσο μια ποσότητα φωτοχολερυθρίνης μπορεί να σχηματισθεί απ' ευθείας καθώς η κυκλοφορία του αίματος γίνεται κοντά στην επιφάνεια του δέρματος. Ειδικότερα δε γίνεται στο αρδευτικό σύστημα των άνω δερματικών τριχοειδών και στο κάτωθεν των τριχοειδών φλεβικό πλέγμα σε βάθος 0,3-0,5 mm από την επιφάνεια του δέρματος.

Αφού σχηματισθούν τα φωτοϊσομερή της χολερυθρίνης, διαχέονται από τον περιφερικό εφωαγγειακό ιστό στο αίμα από το οποίο αποβάλλονται εν μέρει στο ήπαρ και τη χολή. Στη συνέχεια οι εκκενωθείσες θέσεις της φωτοχολερυθρίνης καλύπτονται μέσω της διαχύσεως τη χολερυθρίνης από το

αίμα. Η εξεργασία αυτή συνεχίζεται μέχρι η συγκέντρωση της χολερυθρίνης στο πλάσμα φτάσει τα επίπεδα ασφαλείας και διακοπεί η φωτοθεραπεία.

Άλλη έρευνα, αφορούσε την επίδραση της ακτινοβολίας σε σχέση με την εκτεθειμένη περιοχή του δέρματος. Σε προηγούμενη μελέτη είχε βρεθεί ότι ακτινοβολία $1000\mu\text{w}/\text{cm}^2$ στη περιοχή του μπλε θα μπορούσε να θεωρηθεί το πιο χρήσιμο μοντέλο. Πράγματι, αυξάνοντας την πυκνότητα πάνω απ' αυτά τα επίπεδα δεν αυξάνει το αποτέλεσμα της φωτοθεραπείας στην ίδια σχέση όπως από 0 μέχρι $1000\mu\text{w}/\text{cm}^2$. Κρατώντας την ακτινοβολία σταθερή σε μήκος κύματος βρέθηκε ότι η μονάδα φωτοθεραπείας, πολλαπλής κατευθύνσεως (MDP) ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με την πρώτη φωτοθεραπεία απλής κατευθύνσεως (SDP).

Η σημασία της εκτεθειμένης περιοχής του δέρματος έχει τονισθεί από την παρατήρηση ότι το σκέπασμα της περιοχής του ήπατος μειώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας. Η επίδραση τη φωτοθεραπείας έχει διαφορετική απόδοση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση τη χολερυθρίνης στο δέρμα και την περίπτωση τη δομής των λαμπών. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η φωτοθεραπεία διαφόρων περιοχών του σώματος μπορεί να έχει διαφορετική αποτελεσματικότητα.

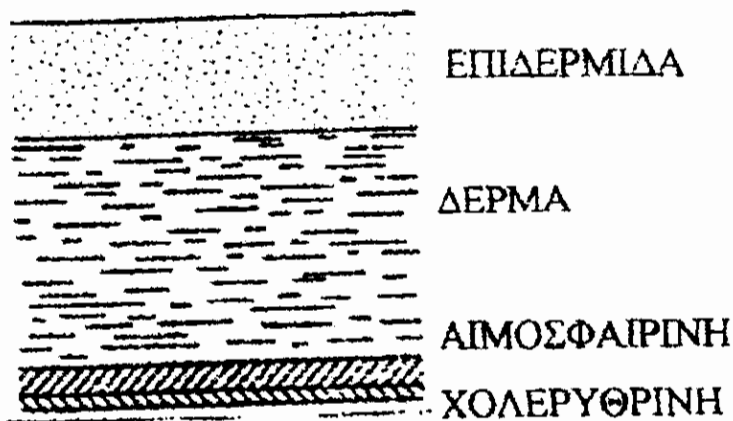
Από αυτά τα δεδομένα θα μπορούσε κάποιος να συμπεράνει ότι οι θέσεις δράσεως του φωτός στη χολερυθρίνη δεν εξαρτώνται μόνο από το δέρμα, αλλά προφανώς περιλαμβάνουν και το περιφερικό αγγειακό δίκτυο και πιθανόν και ακόμη βαθύτερους ιστούς.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα των μελετών δηλώνουν ότι ο *in vivo* μηχανισμός της φωτοδιασπάσεως δεν σχετίζεται με καμία σε βάθος επίδραση του φωτός στη χολερυθρίνη και ότι ο φωτοϊσομερισμός δεν συμβαίνει στο ενδοαγγειακό δίκτυο αλλά προφανώς στο επίπεδο του δέρματος. Από την άλλη πλευρά οι διαφορετικές συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης στις διάφορες δερματικές ζώνες μπορεί να είναι υπεύθυνες για την ποικιλία της αποτελεσματικότητας των φωτοθεραπευτικών σχημάτων. Στις σοβαρές περιπτώσεις της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας συνιστάται η χρήση φωτοθεραπείας πολλαπλής κατευθύνσεως που είναι πιο αποτελεσματική σε σύγκριση με τη μονάδα απλής κατευθύνσεως φωτοθεραπείας.

Ο προσδιορισμός του άριστου μήκους κύματος και της φασματικής περιοχής της πηγής ακτινοβολήσης είναι σύνθετο πρόβλημα και απαιτεί τη γνώση:

- α) της κατανομής της χολερυθρίνης σε διάφορες στιβάδες του δέρματος,
- β) του φάσματος απορρόφησης της φωτοχολερυθρίνης στον εξωαγγειακό ιστό,
- γ) του φάσματος απορρόφησης τη φωτοχολερυθρίνης,
- δ) της χρωματικής εξαρτήσεως του σχηματισμού, και της απομακρύνσεως της φωτοχολερυθρίνης από το σώμα και
- ε) της οπτική απορρόφησης και των συντελεστών διασποράς στα κύρια στρώματα του δέρματος όπου παρουσιάζεται η χολερυθρίνη.

Οι πρόσφατες βελτιώσεις όμως στη θεωρία της οπτικής του δέρματος και ο ακριβέστερος προσδιορισμός της απορρόφησης του δέρματος και των συντελεστών διασποράς σαν λειτουργία του μήκους κύματος θα δώσουν την δυνατότητα να ερευνηθεί η επίδραση της μετάδοσης του φωτός δια μέσου του δέρματος στη φασματική δραστηριότητα της φωτοθεραπείας και θα βοηθήσουν στη λύση του τόσο σύνθετου αυτού προβλήματος.



6. ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αν δεχτούμε ότι η δράση της φωτοθεραπείας βασίζεται στη μετατροπή της φυσικής χολερυθρίνης σε φωτοχολερυθρίνη, (η οποία στη συνέχεια αποβάλλεται στη χολή και στα ούρα), για να βελτιωθεί το αποτέλεσμα της φωτοθεραπείας, θα πρέπει να αυξηθεί η παραγωγή τη φωτοχολερυθρίνης, ο ρυθμός απέκκρισής της ή και τα δύο. Μέχρι τώρα όμως δεν έχουν μελετηθεί ικανοποιητικά οι παράγοντες που ρυθμίζουν την απέκκριση της φωτοχολερυθρίνης. Λογικά λοιπόν για να βελτιωθεί η δράση της φωτοθεραπείας θα πρέπει:

- α) Να αυξήσουμε φαρμακολογικά το ρυθμό κάθαρσης της φωτοχολερυθρίνης, αυξάνοντας έτσι την αποβολή τη χολερυθρίνης από τα ούρα και
- β) Με τη δράση ορισμένων παραγόντων να αυξηθεί η έκκριση τη φωτοχολερυθρίνης στη χολή.

Δυστυχώς όμως κανένας από τους παραπάνω τρόπους δεν έχει ερευνηθεί.

Ο παράγων που έχει μελετηθεί είναι η αύξηση της παραγωγής τη χολερυθρίνης.

7. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πριν αναφερθούμε σε οποιαδήποτε επιπλοκή της φωτοθεραπείας, πρώτα θα πρέπει να εξετάσουμε αν αυξάνει ή μειώνει τη νεογνική και βρεφική θνησιμότητα.

Βέβαια είναι πολύ δύσκολο να απομονωθεί η φωτοθεραπεία ώστε να θεωρηθεί σαν μοναδικός αιτιολογικός παράγοντας.

Εν τούτοις υπάρχουν μελέτες, όπως των Gartner και Karabus το 1976, που έδειξαν ότι δεν επιδρά θετικά ή αρνητικά, όσον αφορά τη νεογνική θνησιμότητα.

Σε μια εκτεταμένη μελέτη το 1985, σχετικά με την επίδραση της φωτοθεραπείας στη νεογνική θνησιμότητα, βρέθηκε ότι στα νεογνά με βάρος σώματος κάτω των 2000gr (πάνω από 2000gr είχε πεθάνει μόνο ένα νεογνό) δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ικτερικών νεογνών και των μαρτύρων. Τα ίδια ισχύουν αναλυτικότερα και για τα νεογνά με βάρος από 1000-1999gr καθώς και κάτω των 1000gr .

Παρ' όλο λοιπόν ότι θα περίμενε κανείς κάποιο θετικό ή αρνητικό αποτέλεσμα της φωτοθεραπείας όσον αφορά τη νεογνική θνησιμότητα και μάλιστα στα νεογνά μικρού βάρους, δεν υπάρχει. Το μόνο που παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων και μάλιστα στα νεογνά κάτω των 1000gr ήταν περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές (ενδοκρανιακές ή πνευμονικές αιμορραγίες) στην ομάδα τη φωτοθεραπείας αλλά και στην περίπτωση αυτή, η διαφορά δεν ήταν στατικός σημαντική.

1.Κενώσεις φωτοθεραπείας.

Τα ικτερικά νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία εμφανίζουν συχνές πράσινες ή καφέ υδαρείς κενώσεις που οφείλονται στη φωτοθεραπεία.

Ότι είναι υπεύθυνα τα προϊόντα φωτοδιασπάσεως τη χολερυθρίνης, αποδεικνύεται από το γεγονός ότι δεν παρατηρούνται σε ανικτερικά νεογνά υπό φωτοθεραπεία.

Οι Curtis (1982) υποστηρίζουν ότι η εκκριτικού τύπου διάρροια που εμφανίζουν τα νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία, οφείλεται στην

αυξημένη συγκέντρωση Na στα κόπρανα που έχει εκκριτικό αποτέλεσμα. Οι ίδιοι συγγραφείς ένα χρόνο μετά απέδωσαν τη διάρροια στην περιεχόμενη χολερυθρίνη στον αυλό του εντέρου, που έχει αφ' ενός μεν εκκριτικό αποτέλεσμα, αφ' ετέρου δε εμποδίζει την απορρόφηση της γλυκόζης.

Το χρώμα των κενώσεων, οφείλεται στα προϊόντα φωτοδιάσπασης της χολερυθρίνης ενώ η σύστασή τους στη μεγάλη κινητικότητα του εντέρου καθώς και στην μεγάλη αποβολή ύδατος με τα κόπρανα του ικτερικού νεογνού που υποβάλλεται σε φωτοθεραπεία. Αυτός είναι ο λόγος μαζί με την αύξηση της άδηλου αναπνοής, που μας υποχρεώνει να χορηγούμε μεγαλύτερες ποσότητες υγρών μέχρι και 10-15% των ημερησίων αναγκών στα νεογνά που βρίσκονται σε φωτοθεραπεία.

2. Εξάνθημα φωτοθεραπείας.

Είναι ένα εξάνθημα που μοιάζει με τσίμπημα ψύλλου. Εμφανίζεται κυρίως στον κορμό των ικτερικών νεογνών που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία. Δεν έχει ακριβή χρόνο έναρξης και κρατάει λίγες ώρες. Το εξάνθημα αποτελεί ήπια και χωρίς κλινική σημασία επίδραση της φωτοθεραπείας που οφείλεται στην απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως η ισταμίνη, η σεροτονίνη, οι βιογενείς αμίνες και η βραδυκινίνη από τα επιδερμικά κύτταρα που υπέστησαν βλάβη από τη φωτοθεραπεία.

3. Αμφιβληστροειδοπάθεια.

Η αρχική σκέψη για την κάλυψη των οφθαλμών των νεογνών στη φωτοθεραπεία, ήταν η πιθανή τους βλάβη από την επίδραση του ισχυρού φωτός. Η έκθεση όμως του νεογνού σε φως με ένταση 90-500 κηρία για χρονικό διάστημα από 42 ώρες μέχρι ένα μήνα, δεν προκάλεσε βλάβη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα ακόμη και 4 χρόνια μετά την έκθεσή τους στο φως.

Σε πειραματική εργασία σε νεογνά γουρουνάκια έδειξαν ότι η έκθεση των νεογνών αυτών σε ακτινοβολία με σύγχρονη χορήγηση οξυγόνου σε πυκνότητες από 21% έως 100% προκαλεί τύφλωση, ενώ η υποξεία με πυκνότητα οξυγόνου 10%, σε συνδυασμό με τη φροντίδα των νεογνών στο σκοτάδι, προκαλεί αγγειακές βλάβες αλλά οπωσδήποτε δεν προκαλεί τύφλωση.

Η εργασία αυτή έχει μεγάλη σημασία για τα πρόωρα νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία με σύγχρονη χορήγηση οξυγόνου, διότι η κάλυψη των ματιών τους είναι πολλές φορές ανεπαρκής, λόγω πτώσεως του καλύμματος που χρησιμοποιείται.

Είναι επίσης πολύ πιθανό, το σκέπασμα των ματιών να μεταβάλλει ορισμένες βασικές βιολογικές λειτουργίες που γίνονται μέσω των φωτοϋποδοχέων του αμφιβληστροειδούς. Έχουν περιγραφεί ακόμη και ελκώσεις του κερατοειδούς από την οφθαλμία που διέφυγε της προσοχής λόγω της συνεχούς καλύψεως των οφθαλμών.

Οι ερευνητές προτείνουν λοιπόν κάλυψη των οφθαλμών κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας καθώς και κατά τη διάρκεια χρήσεως επιπλέον θερμαντικών πηγών ακτινοβολίας, χρήση προστατευτικών πλαστικών φίλτρων στις θερμοκοιτίδες και στα Hood οξυγόνου για να φιλτράρουν την ακτινοβολία του περιβάλλοντος, περιορισμό της εντάσεως του φωτισμού του περιβάλλοντος, όχι άσκοπη χρήση εντόνου φωτισμού αλλά και όταν απαιτείται να περιορίζεται στο συγκεκριμένο μόνο νεογνό, καθώς και περιόδους ηρεμίας με χαμηλό φωτισμό και γενικά αποφυγή ενοχλήσεων.

Τονίζουν δε και αυτοί ότι η μακροχρόνια κάλυψη των ματιών εκτός από τη παρακώλυση της όρασεως μπορεί να προκαλέσει δυνητικά και κίνδυνο αμβλυωπίας.

4.Μεταβολές της οπτικής λειτουργίας σε παιδιά που έχουν εκτεθεί σε φωτοθεραπεία.

Ο Hoyt το 1980 έκανε μια αναδρομική μελέτη σε παιδιά 5 ετών που είχαν υποβληθεί σε φωτοθεραπεία, που αφορούσε την ταχύτητα εξέλιξης της όρασης και τις επακόλουθες οπτικές ανωμαλίες. Οι μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές οπτικές ανωμαλίες μεταξύ της ομάδας των παιδιών που είχαν υποβληθεί σε φωτοθεραπεία και της ομάδας των μαρτύρων. Οι περισσότερες οπτικές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν σε νεογνά μικρότερα των 1500gr . Επίσης εμφανής είναι η σχέση που έχει η νωρίς κάλυψη και των δύο ματιών με την μειωμένη στερεοσκοπική οξύτητα. Δηλαδή στα νεογνά βάρους σώματος από 1500-2000gr παρουσιάστηκε μειωμένη στερεοσκοπική οξύτητα στο 40% της ομάδας της οποίας είχαν καλυφθεί τα μάτια και στο 29% τη ομάδα που έμειναν ακάλυπτα.

Οι αντίστοιχες αναλογίες για τα νεογνά με βάρος σώματος από 2000-2640gr ήσαν 26% και 7%.

5.Αύξηση της αδήλου αναπνοής.

Η αύξηση της αδήλου αναπνοής στα νεογνά, στα οποία εφαρμόζεται φωτοθεραπεία είναι 40% για τα φυσιολογικά και 300% για τα πρόωρα.

Αν σκεφτούμε ότι τα πρόωρα νεογνά και μάλιστα αυτά με βάρος σώματος κάτω των 1250gr έχουν ήδη αυξημένη άδηλη αναπνοή και ότι η χρησιμοποίηση γι' αυτά επιπρόσθετης θερμαντικής πηγής αυξάνει 45% επί πλέον τις απώλειες με την άδηλη αναπνοή, αντιλαμβανόμαστε ότι αν δεν φροντίσουμε να χορηγηθούν επί πλέον υγρά θα διαταραχθεί το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών.

Η άδηλη αναπνοή αυξάνει λόγω της ανόδου της θερμοκρασίας του δέρματος. Η άνοδος της θερμοκρασίας στο δέρμα οφείλεται κυρίως στην αυξημένη περιφερική κυκλοφορία και στη μετατροπή της φωτεινής ενέργειας σε θερμική.

Για να κρατήσει λοιπόν το νεογνό σταθερή θερμοκρασία του αυξάνει την άδηλη αναπνοή του και ως εκ τούτου αυξάνεται η αποβολή ύδατος.

Προσοχή λοιπόν στα νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση υγρών με μεγάλο οσμωτικό φορτίο, γιατί μπορεί να αυξηθεί η οσμωτικότητα του πλάσματος και των ούρων.

Τα νεογνά που βρίσκονται σε φωτοθεραπεία λοιπόν χρειάζονται 10-15% επί πλέον ύδωρ, ενώ εκείνα που είναι σε φωτοθεραπεία και κάτω από θερμαντική πηγή 20% επί πλέον.

6.Παροδική καθυστέρηση της σωματική αναπτύξεως.

Έχει διαπιστωθεί μια στασιμότητα στην ανάπτυξη κυρίως στο βάρος σώματος και λιγότερο στο μήκος σώματος και την περίμετρο κεφαλής στα νεογνά που υποβάλλονταν σε φωτοθεραπεία. Εκφράστηκαν μάλιστα φόβοι για πιθανή μετέπειτα σωματική καθυστέρηση των εν λόγω νεογνών.

Από προηγούμενες και μετέπειτα εργασίες όμως γίνεται σαφές ότι η καθυστέρηση αυτή είναι παροδική και διορθώνεται μέσα σε 3 χρόνια περίπου.

Η σωματική αυτή καθυστέρηση οφείλεται στην αύξηση του βασικού μεταβολισμού, τη αύξηση της αδήλου αναπνοής, το αρνητικό ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών, τη δυσασπορρόφηση της λακτόζης και την ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης B₂.

Τέλος φαίνεται πως ούτε η νευρολογική ανάπτυξη των νεογνών επηρεάζεται από τη φωτοθεραπεία.

7.Σύνδρομο «χαλκόχρουου νεογνού»

Το σύνδρομο χαλκόχρουου νεογνού είναι μια εξαιρετικά σπάνια κατάσταση, η οποία εμφανίζεται σε νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία και κατά την οποία το δέρμα, ο ορός και τα ούρα παίρνουν ένα σκούρο καφέ χρώμα (χαλκού) μερικές ώρες ή και πολλές ώρες μετά την έναρξή της.

Για να εμφανισθεί το σύνδρομο απαιτείται η συνδυασμένη παρουσία υπερπορφυριναιμίας, υπερχολερουθριναιμίας, χολοστάσεως και φωτοθεραπείας. Όπως αποδείχθη στον ορό των χαλκόχρωων νεογνών περιέχεται ένα μεγάλο ποσό πορφυρινών και μάλιστα Cu²⁺-πρωτοπορφρίνης IX, Cu²⁺-κοπτοπορφρίνης III και Cu²⁺ - ουροπορφρίνης IIII. Οι πορφορίνες αυτές δεν είχαν φωτοευαισθητοποιό δραστηριότητα, διότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στο υπεριώδες φάσμα.

Αυτό οφείλεται στην πολύ μεγάλη ελάττωση του σταδίου διεγέρσεως των πορφυρινών λόγω της συνδέσεως του χαλκού με τον τετραπυρολικό δακτύλιο. Τα χαλκόχροα νεογνά δεν παθαίνουν καμία εμφανή βλάβη από το φως, σε αντίθεση με τους ενήλικες πορφυρικούς ασθενείς που εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στο φως. Το σκούρο καφέ χρώμα φαίνεται ότι σχετίζεται με την φωτοαστάθεια των Cu²⁺-πορφυρινών.

Ο μηχανισμός έναρξης λοιπόν του συνδρόμου ακολουθεί τα εξής στάδια.

1. Στα υποψήφια νεογνά που θα εμφανίσουν το σύνδρομο, υπάρχουν πολύ υψηλά επίπεδα πορφυρινών, προφανώς λόγω χολοστάσεως. Λόγω της χολοστάσεως υπάρχουν και αυξημένα επίπεδα χαλκού στον ορό και στο ήπαρ.
2. Το γεγονός αυτό, ευνοεί το σχηματισμό χαλκοπορφρίνης διότι όπως είναι γνωστό υπάρχει μεγάλη χημική συγγένεια των ιόντων χαλκού και του τετραπυρολικού δακτυλίου των πορφυρινών.

3. Η προαναφερθείσα παρουσία χαλκού προλαμβάνει την ενζυματική μετατροπή των πορφυρινών σε ούρο-κόππο και πρωτοπορφυρίνες. Έτσι εξηγείται και η ανεύρεση διαφορετικού τύπου πορφυρινών στον ορό παιδιού ενός έτους απ' ότι στον ορό του νεογνού.
4. Οι Cu^{2+} -πορφυρίνες φωτοδιασπώνται υπό την επίδραση των φωτοπαραγωγών της χολερυθρίνης που δρουν σαν φωτοευαισθητοποιές ουσίες και τα προϊόντα διασπάσεως εμφανίζουν μέγιστη απορρόφηση στις περιοχές του φάσματος κοντά στο υπεριώδες και το ερυθρό.

Το γιατί να υπάρχουν όμως αυτές οι προϋποθέσεις δεν έχει διευκρινιστεί απολύτως.

Πιθανόν ο σχηματισμός των παραπάνω χρωστικών του χαλκού μετά από έκθεση του νεογνού σε υψηλής εντάσεως ακτινοβολία να αντιπροσωπεύει ένα έμφυτο σφάλμα στον μεταβολισμό, ή ένα προϋπάρχον έλλειμμα στην απεκκριτική ικανότητα του ήπατος, που έχει σαν αποτέλεσμα να συσσωρεύονται οι χρωστικές που διαφορετικά θα έπρεπε να είχαν απεκκριθεί στη χολή. Μπορεί όμως να οφείλεται και στην ύπαρξη χρωστικής που προέρχεται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Όσον αφορά την πρόγνωση των χαλκόχρωων νεογνών, σχεδόν σε όλα διαπιστώθηκε άμεσος υπερχολερυθριναιμία ή πριν από την έναρξη της φωτοθεραπείας ή μετά την ανάπτυξη του συνδρόμου. Στα περισσότερα βρέθηκε ηπατοκυτταρική βλάβη που διαπιστώθηκε με χημικές ή ιστολογικές μεθόδους.

Συμπερασματικά, επειδή δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν πρόκειται για μια καλοήγη απάντηση στη φωτοθεραπεία ή σημείο προβληματικού ήπατος, υποκλινικής ηπατικής νόσου ή πραγματικής τοξικής δράσεως της φωτοθεραπείας, είναι απαραίτητο να προσδιορίζεται η τιμή της αμέσου χολερυθρίνης πριν από την έναρξή της. Εάν η τιμή είναι υψηλή, η φωτοθεραπεία θα πρέπει ν' αποφεύγεται.

8. Δυσσπορρόφηση θρεπτικών ουσιών.

Υπάρχουν νεογνικές μονάδες, οι οποίες χρησιμοποιούν γάλα πτωχό σε λακτόζη ή αποφεύγουν τη χρήση μητρικού γάλακτος στα ικτερικά νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία, λόγω των πολλών κενώσεων που παρουσίαζαν.

Η αντιμετώπιση αυτή των νεογνών βασίζεται σε εργασίες που έδειξαν μια αδρανοποίηση της λακτάσης στο εντερικό επιθήλιο, πιθανώς από τα προϊόντα της φωτοδιασπάσεως της χολερυθρίνης ή πλήρη απουσία της από αυτό. Τα ανωτέρω απεδείχθησαν από βιοψίες του εντέρου και παθολογικές καμπύλες ανοχής λακτόζης, χαρακτηριστικές για δυσαπορρόφηση.

Μεταγενέστερες εργασίες όμως έδειξαν ότι η επιπλοκή αυτή της φωτοθεραπείας είναι σπάνια και δεν οφείλεται στην αυξημένη κινητικότητα του εντέρου τελείως πρόσφατες δε, απέκλεισαν την πιθανότητα παροδικής καταστολής της δραστηριότητας της λακτάσης από την επίδραση της φωτοθεραπείας.

Συνεπώς δεν χρειάζεται να χορηγούνται γάλατα πτωχά σε λακτόζη σ' όλα τα παιδιά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία, παρά μόνον στα νεογνά με επίμονη διάρροια.

9.Επίδραση της φωτοθεραπείας στην παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου.

Η παραμονή ανοιχτού αρτηριακού πόρου στα πρόωρα νεογνά και ιδίως σ' αυτά με βάρος σώματος κάτω των 1500gr είναι πολύ συχνό φαινόμενο. Επειδή η φωτοθεραπεία εφαρμόζεται στα πρόωρα νεογνά συνήθως από τις πρώτες ημέρες της ζωής, ερευνήθηκε η παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου σ' αυτά.

Μελετήθηκαν λοιπόν 74 πρόωρα νεογνά με αναπνευστική δυσχέρεια, 36εκ. των οποίων υποβάλλονταν σε φωτοθεραπεία με ειδική προστατευτική ασπίδα και 38 μάρτυρες χωρίς ασπίδα. Οι δύο ομάδες είχαν το ίδιο βάρος γεννήσεως, ηλικία κυήσεως, σοβαρότητα αναπνευστικής δυσχέρειας, την ίδια ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και την ίδια διάρκεια φωτοθεραπείας. Η συχνότητα παραμονής ανοιχτού αρτηριακού πόρου ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα με τις προστατευτικές ασπίδες από φύλλο αλουμινίου συγκριτικά με τους μάρτυρες. Η σημαντική μείωση παραμονής ανοιχτού αρτηριακού πόρου στην ομάδα με τις προστατευτικές ασπίδες, έρευνες αποδεικνύουν ότι η φωτοθεραπεία βοηθάει στο κλείσιμο του ανοικτού αρτηριακού πόρου στα πρόωρα νεογνά. Η χρήση προστατευτικών ασπίδων στο θώρακα των νεογνών μειώνει την ανάγκη χορηγήσεως ινδομεθακίνης και την παραμονή τους στο νοσοκομείο.

10. Η επίδραση της φωτοθεραπείας στα επίπεδα της βιταμίνης E των ικτερικών νεογνών.

Η φωτοθεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζει τη βιταμίνη E κι αυτό γιατί:

α) Πιθανόν η φωτεινή ενέργεια της φωτοθεραπείας καταναλίσκεται δρώντας στη χολερυθρίνη του δέρματος και όταν φθάσει στην αιμοχοριακή στιβάδα του σε βάθος 2mm είναι τόσο μειωμένη ώστε ή δεν προκαλεί φωτοοξειδωτική αλλοίωση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων ώστε να χρειάζεται αντιοξειδωτική παρέμβαση της βιταμίνης E ή είναι ελάχιστη, ώστε να μην μειώνονται τα επίπεδα της βιταμίνης.

β) διότι η χολερυθρίνη υφίσταται κυρίως φωτοϊσομερισμό, φωτοοξυγονοποίηση και λιγότερο φωτοοξειδωση, και

γ)διότι υπάρχει φωτοοξειδωτική δράση της φωτοθεραπείας πάνω στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη αλλά ή παρεμβαίνουν άλλοι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί ή το χρονικό διάστημα της έκθεσης είναι μικρό και δεν παρατηρούνται αιμολυτικές βλάβες των ερυθροκυττάρων και μείωσης των επιπέδων της βιταμίνης E.

11.Επίδραση της φωτοθεραπείας στα επίπεδα τη βιταμίνης B₂ .

Έχει διαπιστωθεί πως το λευκό ή κυανό φως της φωτοθεραπείας προκαλεί ελάττωση της βιταμίνης B₂ στο αίμα. Σε άλλες έρευνες αποδείχθηκε πως με τη φωτοθεραπεία μειώνονται τα παράγωγα της τρυπτοφάνης που αποβάλλεται με τα ούρα, γεγονός που επιβεβαιώνει την επίδραση της φωτοθεραπείας της βιταμίνης B₂, αφού αυτή παίρνει μέρος στο διάμεσο μεταβολισμό τη τρυπτοφάνης. Με τη χορήγηση βιομηχανοποιημένου γάλακτος, τα ικτερικά νεογνά που βρίσκονται σε φωτοθεραπεία, προφυλάσσονται από την έλλειψη της ριβοφλαβίνης, για 2 έως 3 24ωρα, δεδομένου ότι μια ημερήσια δόση 0,3 mg ριβοφλαβίνης είναι αρκετή, γι' αυτό σε νεογνά που θηλάζουν ή θα πρέπει να δίνεται βιταμίνη B₂ επιπρόσθετα, ή θα πρέπει να αντικατασταθεί για λίγο ο μητρικός θηλασμός, αφού στο μητρικό γάλα περιέχονται χαμηλές ποσότητες B₂.

12. Η φωτοθεραπεία σαν ενισχυτικός παράγοντας της μεταγεννητικής ελαττώσεως της φωσφορικής πυριδοξάλης και της ριβοφλαβίνης.

Η ριβοφλαβίνη είναι ένας παράγοντας που συμμετέχει στη μετατροπή της πυριδοξίνης (βιταμίνης Β₆) και πυριδοξαμίνης στη φωσφορική πυριδοξάλη που εν συντομία αναγράφεται PALP. Το PALP είναι συνένζυμο και μάλιστα ουσιαστικό σε πολλές μεταβολικές οδούς, υπεισέρχεται δε και στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστικών ουσιών. Αναλυτικότερα το PALP είναι συνένζυμο σε πολλές αντιδράσεις του μεταβολισμού των αμινοξέων συμπεριλαμβανόμενης και της διασπάσεως της τρυπτοφάνης, του γλουταμινικού οξέος και της τυροσίνης. Έτσι αποκτά ρόλο κλειδιού στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστικών ουσιών, σεροτονίνης, γ-αμινοβουτυρικού οξέος, ντοπαμίνης και κατ' επέκταση της νορ-επινεφρίνης και επινεφρίνης.

Η ριβοφλαβίνη και η πυριδοξίνη είναι φωτοευαίσθητες ουσίες in vitro ενώ in vivo τα μέχρι τώρα αποτελέσματα της επιδράσεως της φωτοθεραπείας στη ριβοφλαβίνη αλληλοσυγκρούονται.

Τα ικτερικά νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία αναπτύσσουν μια ανεπάρκεια, όσον αφορά τη ριβοφλαβίνη.

Παρατηρήθηκαν ότι μετά τη γέννηση εμφανίζεται μια αύξηση όλων των συντελεστών δραστηριότητας. Η αύξηση αυτή υποδηλώνει μια μέτρια μείωση της ριβοφλαβίνης και του PALP σε όλα τα υγιή νεογνά, που έπαιρναν χωρίς διακοπή γάλα εμπορίου. Η μείωση αυτή της ριβοφλαβίνης και του PALP ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της φωτοθεραπείας.

Η ομοιότητα της θεωρούμενης σαν βασική γραμμή απεικόνισης των τιμών των συντελεστών δραστηριότητας, τόσο στους μάρτυρες όσο και στα νεογνά με φωτοθεραπεία, αποκλείει την πιθανότητα να επηρεάζουν τις τιμές της υπερχολερυθριναιμίας και το είδος τοκετού.

Επίσης αποδεικνύουν την βιοχημική ελάττωση της διαθεσιμότητας του PALP που δεν ήταν γνωστή από προηγούμενες μελέτες. Αυτή η ελάττωση φαίνεται να επιμένει κάπως περισσότερο από εκείνη της ριβοφλαβίνης, ιδιαίτερα στα νεογνά με φωτοθεραπεία.

Τα ευρήματα αυτά έχουν μεγάλη σημασία, αν αναλογισθούμε την σπουδαία δράση που εμφανίζει το PALP σαν συνένζυμο, στο μεταβολισμό των αμινοξέων.

Πιθανοί παράγοντες που μπορεί να τα επηρεάσουν είναι:

(α) οι μεγάλες διαφορές προσλήψεως ριβοφλαβίνης από τις εγκύους που επιδρούν στα αποθέματα του νεογνού, (β) ο διαφορετικός χρόνος λήψεως των δειγμάτων, (γ) οι διαφορές στον τρόπο σίτισεως και στη προσθήκη βιταμινών και τέλος οι διαφορετικές εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται.

Εκτός όμως από την προαναφερθείσα σπουδαιότητα του PALP σαν ένζυμο στο μεταβολισμό των αμινοξέων και τα δυνητικά αποτελέσματα της σχετικά παρατεταμένης ελάττωσης της διαθεσιμότητας του στα νεογνά υπό φωτοθεραπεία, φαίνεται ότι η μείωση των επιπέδων της πυριδοξίνης μπορεί να σχετίζεται και με τις παρατηρούμενες παροδικές αλλαγές στη συμπεριφορά των εν λόγω νεογνών.

Βέβαια απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διευκρινισθεί αν η παρατηρούμενη ελάττωση του PALP στα νεογνά με φωτοθεραπεία οφείλεται αποκλειστικά στη μείωση της ριβοφλαβίνης ή σχετίζεται με την ευαισθησία της πυριδοξίνης (ανεξαρτήτως φωτεινής επιδράσεως).

Τέλος απαιτείται περαιτέρω έρευνα όσον αφορά την επιπλέον χορήγηση ριβοφλαβίνης.

13. Επίδραση τη φωτοθεραπείας στη ριβοφλαβίνη και κατ' επέκταση στο ενδοκυττάριο DNA.

Πρόσφατα έχει εκφραστεί μεγάλη ανησυχία σχετικά με τις μακροπρόθεσμες δυνητικές επιπλοκές της φωτοθεραπείας και μάλιστα σχετικά με την καρκινογέννηση και την τερατογέννεση. Αυτή η ανησυχία φαίνεται ότι δικαιολογείται, όσον αφορά την τροποποίηση της δραστηριότητας του DNA από τη φωτοθεραπεία, ιδιότητα που τη μοιράζεται με πολλές άλλες χημικές, καρκινογόνες και τερατογόνες ουσίες.

Αυτή η φωτοδυναμική βλάβη του ενδοκυττάριου DNA έχει σαφώς προκληθεί και ενισχυθεί χωρίς όμως να εξαρτάται απολύτως από τη παρουσία εξωγενούς, φωτοευαισθητοποιού παράγοντα.

Η ενίσχυση αυτή λαμβάνει κάποια σημασία όταν αναλογισθούμε ότι σε πολλά νεογνά μικρού βάρους που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία χορηγούνται συγχρόνως παρεντερικά διαλύματα που περιέχουν φωτοευαισθητοποιούς παράγοντες π.χ. πολυβιταμίνες, αμινοξέα, κ.λ.π.

Στην εν λόγω εργασία εξετάζεται η επίδραση των ακτινοβολούμενων διαλυμάτων πολυβιταμινών στην ακεραιότητα του ενδοκυττάριου DNA του ανθρώπου.

Χρησιμοποιήθηκε λοιπόν σαν ευαισθητοποιός παράγοντας, διάλυμα πολυβιταμίνης (1:6400), απ' αυτά που χρησιμοποιούνται στις κλινικές, το οποίο προσετέθη σε ανθρώπινα KB κύτταρα.

Το παραπάνω παρασκεύασμα ακτινοβολήθηκε για 30 min και διαπιστώθηκε μια εξεσημασμένη διάσπαση DNA των κυττάρων, γεγονός που δεν είχε συμβεί όταν τα κύτταρα είχαν ακτινοβοληθεί το ίδιο χρονικό διάστημα χωρίς τον ευαισθητοποιό παράγοντα.

Αν τα κύτταρα ακτινοβολούνταν με πυκνότερο διάλυμα πολυβιταμίνης, η βλάβη παρατηρούνταν και με μικρότερα επίπεδα ακτινοβολίας.

Η βλάβη συνέβαινε ακόμη και αν την ακτινοβολήση ακολουθούσε μια επώαση των εν λόγω κυττάρων για 60 min στους 23 C στο σκοτάδι, γεγονός που υποδηλώνει ότι κάποιο σταθερό φωτοπαράγωγο είναι υπεύθυνο για την παρατηρούμενη τροποποίηση του DNA.

Όταν στο παραπάνω διάλυμα πολυβιταμίνης και κυττάρων προστεθεί 1mg/ml ενζύμου καταλάσης, τότε η καταλάση προστατεύει το ενδοκυττάριο DNA από τη φωτοδυναμική βλάβη που προκαλεί το διάλυμα της πολυβιταμίνης. Εάν η καταλάση καταστρεφόνταν με βρασμό για 10' πριν προστεθεί στο διάλυμα, το αποτέλεσμα μειώνονταν. Αυτό υποδηλώνει ότι το προστατευτικό αποτέλεσμα της καταλάσης οφείλεται στην ενζυματική της δράση, δηλαδή στη μείωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου του ύδατος και του μοριακού οξυγόνου. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η ακτινοβολήση των ανθρώπινων κυττάρων σε συνθετικές καλλιέργειες ιστών, με φθορίζον φως, είναι θανατηφόρα. Παρόμοια ακτινοβολήση των κυττάρων στα οποία έχουν προστεθεί φυσιολογικοί ευαισθητοποιοί παράγοντες, πριν από την έκθεσή τους σε ορατό φως, έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι προκαλούν μονομερή λύση στο ενδοκυττάριο DNA.

Το φωτοπαράγωγο που είναι υπεύθυνο γι' αυτή τη δράση, είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Ακόμη περαιτέρω, καθορίστηκε ότι αυτό το δραστικό μόριο ενεργοποιείται μετά την ακτινοβολήση της ριβοφλαβίνης παρουσία είτε τριπτοφάνης είτε τυροσίνης φυσιολογικών συστατικών των μέσων καλλιέργειας. Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η ακτινοβολήση ανθρώπινων

κυττάρων, παρουσία διαλυμάτων πολυβιταμινών, καταλήγει σε φωτοχημικές αλλαγές του ενδοκυττάρου DNA. Το υπεύθυνο δε φωτοπαράγωγο για την βλάβη του DNA είναι ένα υπεροξειδίο, μάλλον το υπεροξειδίο του υδρογόνου. Βέβαια και άλλα οργανικά υπεροξειδία που αναστέλλονται από την καταλάση δεν μπορούν να αποκλεισθούν. Ο υπεύθυνος μηχανισμός της φωτοπαραγωγής του υπεροξειδίου στο σύστημα δεν έχει καθοριστεί. Εν τούτοις, η απουσία της τριπτοφάνης ή της τυροσίνης στο διάλυμα πολυβιταμίνης, δηλώνουν ότι οι παρατηρούμενες αλλαγές δεν είναι ανάλογες εκείνων που περιεγράφησαν μετά από ακτινοβολήση ανθρώπινων κυττάρων σε καλλιέργειες ιστών.

Από τα αποτελέσματα της εργασίας, δεν μπορούμε αν αποκλείσουμε ότι η ριβοφλαβίνη παίζει κάποιο ρόλο στις φωτοδυναμικές μεταβολές του ενδοκυττάρου DNA. Μεγάλες συγκεντρώσεις φωτοενεργοποίησης ριβοφλαβίνης (25 $\mu\text{gram/ml}$) μπορούν να τροποποιήσουν το ενδοκυττάριο DNA. Εν τούτοις, μια τέτοια δράση εξαρτάται από τη δόση και δεν παρατηρείται σε πυκνότητα ριβοφλαβίνης στο διάλυμα κάτω των 10 $\mu\text{gram/ml}$. Στην προκειμένη μελέτη η τελική πυκνότητα ριβοφλαβίνης στο διάλυμα πολυβιταμίνης ήταν 0,3 $\mu\text{gram/ml}$.

Η τροποποιημένη δραστηριότητα του DNA λόγω επιδράσεως φωτοενεργοποιηθείσης ριβοφλαβίνης δεν εξαρτάται από το σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου. Έτσι λοιπόν αν υπεύθυνη για τη φωτοδυναμική τροποποίηση του DNA που περιγράφηκε στη μελέτη είναι η ριβοφλαβίνη, θα πρέπει να δρα σε συνέργια με ένα ή περισσότερα συστατικά του διαλύματος πολυβιταμίνης.

Αυτά τα αποτελέσματα, τα οποία δείχνουν την δυνατότητα των ακτινοβοληθέντων διαλυμάτων πολυβιταμινών να τροποποιούν το ενδοκυττάριο DNA είναι ανησυχητικά, αν αναλογιστούμε ότι πολλοί ακρικογόνοι παράγοντες οφείλουν τη δράση τους στην ίδια δραστηριότητα επί του DNA.

Τα δυνητικά μακροπρόθεσμα λοιπόν επακόλουθα στα νεογνά που πήραν παρεντερική διατροφή και συγχρόνως υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία, μπορεί να είναι σημαντικά.

Το υπεροξειδίο του υδρογόνου είναι ένα εξαιρετικά δραστικό μόριο, ικανό να βλάψει διάφορα μακρομόρια. Μπορεί όμως να θεωρηθεί υπεύθυνο για πολλές επιπλοκές όπως η ηπατοκυτταρική δυσλειτουργία που παρατηρείται σε νεογνά τα οποία παίρνουν για πολύ καιρό παρεντερική διατροφή.

Αναμένοντας τα αποτελέσματα και άλλων βιοχημικών μελετών, που θα ρίξουν ακόμη περισσότερο φως στις βιοχημικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στην εν λόγω μελέτη, συνίσταται προστασία των διαλυμάτων πολυβιταμινών από το ορατό φως.

14. Άλλες φωτοχημικές αντιδράσεις τη ριβοφλαβίνης. Ομοιοπολική σύνδεση με το DNA και με την πολυδεοξυαδενοσίνη- πολυδεοξυθυμιδίνη.

Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη επιπλοκή, η ακτινοβολήση ανθρωπίνων κυττάρων παρουσία ριβοφλαβίνης, προκαλεί μια μονήρη διάσπαση του ενδοκυττάριου DNA. Βρέθηκε όμως και μια νέα φωτοχημική αντίδραση μεταξύ της ριβοφλαβίνης και του κεκαθαρμένου DNA κατά την οποία σχηματίζεται μια σύμπλοκη ένωση.

Η αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας στην αντιμετώπιση του νεογνικού ικτέρου είναι τόσο καλά εδραιωμένη και η χρήση της τόσο διαδεδομένη, που υπάρχει αυξημένη ανησυχία για την κατάχρησή της, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που ούτε αναγκαίο είναι ούτε ωφέλιμη.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν οι μακροχρόνιες δυνητικές βλάβες των αναπτυσσόμενων νεογνών.

Για καλύτερη κατανόηση των γενετικών βλαβών από τη φωτοθεραπεία, έγινε προσπάθεια επεκτάσεως των παρατηρήσεων και περιγραφής μιας νέας αντιδράσεως μεταξύ τη φωτοενεργοποιηθείσας ριβοφλαβίνης και του DNA. Και αυτό για να γίνει δυνατή η κατασκευή μιας μονάδας φωτοθεραπείας, αποτελεσματικής μεν στο νεογνικό ίκτερο αλλά χωρίς σοβαρές επιπλοκές. Αρκετές παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η σύνδεση της ριβοφλαβίνης με το DNA είναι ομοιοπολική.

Για να αποδειχθεί τελικά όμως αδιάσειστα η ύπαρξη ομοιοπολικού δεσμού μεταξύ τη ριβοφλαβίνης και του DNA, απαιτούνται πιο εκτεταμένες χημικές αναλύσεις.

Η φωτοχημική βάση όμως αυτών των παρατηρήσεων *in vitro* θα πρέπει να καθορισθεί επακριβώς για να μπορέσουν να αναπτυχθούν τεχνικές που θα ταυτοποιήσουν τις μεταβολές του DNA στα ικτερικά νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία.

15.Επίδραση της φωτοθεραπείας στα επίπεδα της αγγειοτενσίνης και αλδοστερόνης ικτερικών νεογνών.

Σε έρευνα μελετήθηκε εάν και κατά πόσο η ανακατανομή στην κυκλοφορία του αίματος ύστερα από φωτοθεραπεία ικτερικών νεογνών, επιδρά στο σύστημα αγγειοτενσίνης-αλδοστερίνης αυτών. Μελετήθηκαν δύο ομάδες από 15 τελειόμηνα ικτερικά νεογνά με συγκρίσιμη διάρκεια κύησης, βάρος σώματος και ηλικία. Στην πρώτη ομάδα προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της χολερυθρίνης του Na και του K, ο Hct και τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης και της αλδοστερόνης με ραδιοανοσομετρική μέθοδο, πριν και μετά από φωτοθεραπεία διάρκειας 24 ωρών. Στην ομάδα μαρτύρων έγιναν οι ίδιες μετρήσεις στην ηλικία που αντιστοιχούσε με το τέλος της φωτοθεραπείας.

Συμπερασματικά μπορεί να πει κανείς ότι η ανακατανομή του αίματος ύστερα από φωτοθεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζει την αιμάτωση των νεφρών που ρυθμίζουν το σύστημα αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

16. Επίδραση της φωτοθεραπείας στη λειτουργία του θυροειδούς.

Παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της τετραιωδοθυρονίνης (T₄) σε ικτερικά νεογνά που υποβάλλονταν σε φωτοθεραπεία, η οποία όμως δεν συνοδεύονταν από μεταβολές της TSH. Η ελάττωση αυτή της T₄ συνεχιζόταν για 12 ακόμη ημέρες μετά τη διακοπή της φωτοθεραπείας.

Η φωτοθεραπεία δεν επηρεάζει τις φυσιολογικές μεταβολές των θυρεοειδικών ορμονών TSH και TBG ούτε επιδρά στην αξιοπιστία του Screening test που αφορά τον υποθυρεοειδισμό.

17. Επίδραση της φωτοθεραπείας στις ορμόνες.

Σε αρκετές έρευνες που έχουν γίνει, έχει μελετηθεί η τυχόν επίδραση της φωτοθεραπείας στις ορμόνες του νεογέννητου και έχει βρεθεί πως μερικές από τις ορμόνες του νεογνού επηρεάζονται από την φωτοθεραπεία, χωρίς όμως να έχει διευκρινισθεί απόλυτα ο ακριβής μηχανισμός δράσεως της φωτοθεραπείας.

Η ωχρινότροπος ορμόνη (LH), έχει βρεθεί ότι αρχικά ελαττώνεται μετά από 48-72 ώρες φωτοθεραπείας, για να αποκατασταθεί στη συνέχεια την 6^η –9^η ημέρα μετά την φωτοθεραπεία. Η παροδική αυτή ελάττωση, φαίνεται πως

γίνεται με τη δράση της μελατονίνης της υποφύσεως, η παραγωγή της οποίας ρυθμίζεται από τους φωτοϋποδοχείς του αμφιβληστροειδούς και αναστέλλει την απελευθέρωση της ωχρινοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση.

Η θυλακιοτρόπος ορμόνη (LSH), βρέθηκε πως αυξάνεται με τη φωτοθεραπεία μόνο σε νεογννήτα κορίτσια.

Έχει επίσης διαπιστωθεί πως δεν μεταβάλλονται από την φωτοθεραπεία άλλες ορμόνες όπως η προλακτίνη (LTH), η αυξητική ορμόνη (GH), η κορτιζόνη και τα 17 κετοστερινοειδή.

Δεν μεταβάλλεται επίσης και η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη του πλάσματος (CAMP), που ενεργεί σαν βιολογικός μεσάζοντας στη δράση των ορμονών στα κύτταρα.

Φαίνεται λοιπόν, πως τα υποβαλλόμενα σε φωτοθεραπεία ικτερικά νεογνά, παθαίνουν ορισμένες ορμονικές μεταβολές, που είναι πιθανόν να έχουν επιπτώσεις στην μελλοντική του ανάπτυξη και σεξουαλική ωρίμανση.

18. Επίδραση της φωτοθεραπείας στο ασβέστιο του ορού των ικτερικών νεογνών.

Η φωτοθεραπεία προκαλεί ελάττωση της τιμής του ασβεστίου στα πρόωρα νεογνά. Η τιμή του ασβεστίου μειώνεται σε φωτοθεραπεία με φθορίζον φως ημέρας ενώ μένει αμετάβλητη στις ομάδες που χρησιμοποιήθηκε μπλε, πράσινο ή ροζ φθορίζον φως.

19. Επίδραση της φωτοθεραπείας στην ωσμωτική ευθραυστότητα των ερυθροκυττάρων σε νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία.

Όπως είναι γνωστό, η φωτεινή ακτινοβολία διαπερνά το δέρμα και τον υποδόριο ιστό, συμπεριλαμβανομένου και του αγγειακού δικτύου. Η απορρόφηση της φωτεινής ενέργειας από ερυθροκύτταρα που περιέχουν χολερυθρίνη μπορεί να έχει δυνητικά επιβλαβή αποτελέσματα.

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι αν στα ερυθροκύτταρα περιέχεται χολερυθρίνη, η φωτοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση. Σε νεογνά όμως με έλλειψη ενζύμου G6PD τα οποία έχουν αυξημένη πιθανότητα αιμολύσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων τους, καλό είναι να χορηγηθεί βιταμίνη E η οποία δρα προστατευτικά όπως αναφέρεται στην παράγραφο για τα ερυθροκύτταρα.

20. Επίδραση της φωτοθεραπείας στην αντίσταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε φυσιολογικά ικτερικά νεογνά, καθώς και με έλλειψη ενζύμου G₆PD και η προστατευτική δράση τη βιταμίνης E.

Μελέτες έδειξαν ότι το φως της ημέρας γενικά, ελαττώνει την αντίδραση των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τον έλεγχο της υπεροξειδώσεως και ειδικότερα εκείνων με έλλειψη ενζύμου G₆PD που ούτως ή άλλως ήταν πιο ευπαθή.

Η χορήγηση όμως βιταμίνης E σε δόση 15mg/kg βάρους σώματος ημερησίως ενδομυϊκά, αυξάνει την αντίσταση των ερυθρών και προστατεύει έτσι τα ικτερικά νεογνά και μάλιστα αυτά που εμφανίζουν έλλειψη ενζύμου G₆PD, από την παρενέργεια αυτή της φωτοθεραπείας.

21. Βλάβες στα αιμοπετάλια προκαλούμενες από τη φωτοθεραπεία παρουσία αυξημένης συγκέντρωσης της χολερυθρίνης.

Η φωτοθεραπεία αποτελεί την κατεξοχήν θεραπεία τη νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας.

Εν τούτοις μερικές μελέτες έδειξαν την πιθανότητα η χολερυθρίνη να προκαλεί βλάβες συνεπεία ακτινοβολήσεως με φως. Ιδιαίτερα έχει δείχθει ότι τα ερυθροκύτταρα αιμολύονται από ορατό φως παρουσία χολερυθρίνης. Αυτή η παρατήρηση επεκτάθηκε και στα αιμοπετάλια, λαμβάνοντας υπόψη την υποτιθέμενη αυξημένη μεταβολή των αιμοπεταλίων κατά την διάρκεια της φωτοθεραπείας.

Παρουσία 18mg/100ml χολερυθρίνης, η ακτινοβολήση in vitro με ορατό φως αποχωρισθέντων αιμοπεταλίων προκαλεί μια σημαντική λύση, γεγονός που αποδεικνύεται από την απελευθέρωση της LDH (γαλακτικής δένδρογενάσης). Η μεγάλη απελευθέρωση της γαλακτικής δένδρογενάσης ήταν αποτέλεσμα του χρόνου ακτινοβολήσεως και έφτανε περίπου 20% μετά από δύο ώρες. Παρατηρήθηκε επίσης τις πρώτες ώρες μια απώλεια της δραστηριότητας του ATP που ήταν συνδεδεμένο στη μεμβράνη, που υποδηλώνει ότι η βλάβη της μεμβράνης προϋπήρχε του λυτικού αποτελέσματος. Από την άλλη πλευρά υπό τις ίδιες πειραματικές συνθήκες η αυτόματη απελευθέρωση της Β-Θρομβογλομπουλίνης (DG) ήταν μικρότερη στα αιμοπετάλια των ικτερικών δειγμάτων που υπέστησαν φωτοθεραπεία συγκριτικά με τους μάρτυρες. Αυτό υποδηλώνει ότι τα κοκκία των αιμοπεταλίων όπου αποθηκεύεται η Β-

Θρομβογλομπουλίνη (B-DG) δεν λύνονται λόγω του φωτεινού ερεθισμού αλλά αντίθετα η αποβολή των κοκκίων δημιουργείται από τη μεγάλη βλάβη της μεμβράνης.

22. Επίδραση της φωτοθεραπείας στη φαγοκυττάρωση.

Διαπιστώθηκε πως η χολερυθρίνη και τα φωτοπαράγωγα της προκαλούν *in vitro* σημαντική μείωση μεταβολικής δραστηριότητας των κοκκιοκυττάρων, κατά τη διάρκεια της φαγοκυτταρώσεως. Η βλαπτική αυτή επίδραση της χολερυθρίνης και των φωτοπαραγώγων της πάνω στη φαγοκυτταρική λειτουργία των κοκκιοκυττάρων δε τροποποιείται από τη φωτοθεραπεία.

23. Επίδραση της φωτοθεραπείας στα ελεύθερα λιπαρά οξέα του ορού των ικτερικών νεογνών.

Η φωτοθεραπεία ελαττώνει σημαντικά τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τόσο στα τελειόμηννα, όσο και στα πρόωρα ικτερικά νεογνά.

Η μείωση αυτή μπορεί να αποδοθεί:

- 1) Στη φωτοοξειδωτική ή φωτοοξυγονοποιητική διάσπασή τους από τη φωτοθεραπεία.
- 2) Έμμεσα λόγω της ελαττωμένης απορρόφησής τους, λόγω κάποιας ενζυμικής ανεπάρκειας ή αναστολής της ενζυμικής δράσεως (με τον ίδιο τρόπο όπως γίνεται με τη λακτάση). Επίσης και λόγω της αυξήσεως του περισταλτισμού του εντέρου που προκαλεί η ίδια η φωτοθεραπεία και της αυξήσεως των χολικών αλάτων.
- 3) Λόγω του αυξημένου καταβολισμού των λιπών κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας για να αντιμετωπισθεί το αρνητικό ισοζύγιο του μεταβολισμού.
- 4) Από το γεγονός ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα τείνουν να συνδεθούν με τα φωσφολιποειδή της κυτταρικής μεμβράνης για να προστατεύσουν τα κύτταρα από τη φωτόλυση.
- 5) Επίσης η σύνδεσή τους με τη χολερυθρίνη θα μπορούσε να αποτελέσει λογική εξήγηση και για τη δημιουργία συμπλεγμάτων αμέσου χολερυθρίνης και λιπαρών οξέων. Η εξήγηση αυτή όμως δεν πρέπει να θεωρείται πιθανή, γιατί η φωτοθεραπεία θα αύξανε τη συχνότητα του πυρηνικού ικτέρου.

24. Επίδραση της φωτοθεραπείας στη κένωση του στομάχου .

Από μελέτες που έχουν γίνει είναι γνωστό ότι η αυξημένη συγκέντρωση της χολερυθρίνης στον ορό άνω των 229 $\mu\text{mol/lit}$ αναστέλλει τη κένωση του στομάχου, γεγονός που οδηγεί σε επίταση της εμμέσου υπερχολερυθριναιμίας και θεωρητικά (γιατί πρακτικά δεν γίνεται) σε αύξηση της συχνότητας του πυρηνικού ικτέρου.

25. Διαταραχές της συμπεριφοράς.

Έγινε μια μελέτη με σκοπό να αξιολογηθούν οι πιθανές μεταβολές στη συμπεριφορά των ικτερικών νεογνών που υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία και που δεν παρουσίασαν καμία άλλη περιγεννητική επιπλοκή εκτός της υπερχολερυθριναιμίας. Μελετήθηκαν 30 ικτερικά νεογνά που υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία και 30 μάρτυρες με μέση τιμή χολερυθρίνης 13mg/100ml με διακύμανση 8,4-17,5mg/100ml.

Πράγματι βρέθηκε μια βραχυπρόθεσμος διαφορά στη συμπεριφορά των ικτερικών νεογνών που υποβλήθηκαν σε φωτοθεραπεία σε σύγκριση με τους μάρτυρες, όσον αφορά τον προσανατολισμό, η οποία όμως δεν φαίνεται να έχει σχέση με το είδος της κάλυψης των ματιών. Η εξέταση γινόταν την 3^η ημέρα της ζωής και χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος κατά Wickschon (πίνακας 5) σύμφωνα με την κλίμακα εκτίμησης της νεογνικής συμπεριφοράς κατά Brazelton.

Τέλος παρατηρήθηκε ότι ορισμένες διαταραχές όσον αφορά τα στάδια του ύπνου και της αναπνοής στα νεογνά που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία. Δηλαδή η φωτοθεραπεία στα ικτερικά νεογνά προκαλεί μια αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας και στα δύο στάδια του ύπνου, κυρίως όμως στο NREM, που πρέπει να οφείλεται ή στο παρασυμπαθητικό ή σε μεταβολικά ερεθίσματα όπως συμβαίνει στην απόφραξη των αεροφόρων οδών και στην υποξία. Είναι γνωστό ότι η συχνότητα των αναπνοών είναι μικρότερη στα ικτερικά νεογνά απ' ό,τι στα μη ικτερικά και στα δύο στάδια του ύπνου, αλλά όχι στο στάδιο αφυπνίσεως.

26. Άλλες επιπλοκές και βιολογικές επιδράσεις της φωτοθεραπείας.

- Υπέρχρωση του δέρματος στα νεογνά νέγρων

- Πριαπισμός
- Διόγκωση της κοιλιάς
- Αύξηση της ωσμωτικότητας των ούρων και του πλάσματος
- Λήθαργος και ανησυχία
- Παροδική οξέωση
- Παράξενη αντιδιούρηση που αποδόθηκε στην επίδραση της φωτοθεραπείας πάνω στην υπόφυση.

Πίνακας 5

WIKCOXONS' SIGNED RANK TEST

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΑΙ ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΜΑΚΑ BRAZELTON

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ	ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΕΙΣ
ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ (τρόπος αντιδράσεως)	-στο φως -στον κρότο -στο κουδούνι -στο τσίμπημα καρφίτσας
ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΣ	-οπτικός σε άψυχα αντικείμενα -ακουστικός σε άψυχα αντικείμενα -οπτικός σε έμψυχα όντα -ακουστικός σε έμψυχα όντα -οπτικός και ακουστικός -εγρήγορση
ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (όσον αφορά)	-την ωριμότητα (του παιδιού) -το τράβηγμα για να καθίσει -την άμυνα -τη δραστηριότητα
ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΕΥΡΟΥΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΣ	-πόσο μπορεί να αναστατωθεί -η ταχύτητα με την οποία επιτυγχάνεται -πόσο ευερέθιστο είναι -η αστάθεια της κατάστασης
ΤΡΟΠΟΙ ΓΙΑ ΝΑ ΗΡΕΜΗΣΕΙ	-να θέλει αγκαλιά -να θέλει παρηγοριά -να ησυχάζει μόνο του -να θέλει να βάλει το χέρι στο στόμα
ΑΥΤΟΝΟΜΗ ΡΥΘΜΙΣΗ (συμπεριφοράς)	-τρόμος -έκπληξη -ξύσιμο

8. ΣΚΟΠΟΙ – ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ – ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Είναι σημαντικό να γνωστοποιηθεί σε πιο επίπεδο η έμμεση υπερχολερυθριναιμία γίνεται επικίνδυνη και απαιτεί θεραπεία. Αυτό το επίπεδο φυσικά ποικίλει, ανάλογα με την ηλικία κυήσεως, την ημέρα ζωής, την κλινική κατάσταση του νεογνού και τη τιμή της χολερυθρίνης του ορού.

Τα κριτήρια, σύμφωνα με τα οποία θα αρχίσει και θα σταματήσει η θεραπεία ποικίλουν, ανάλογα με το είδος της χρησιμοποιούμενης μονάδος φωτοθεραπείας.

Σ' αυτές τις κλινικές αβεβαιότητες θα πρέπει να προστεθούν και τα λάθη στις εργαστηριακές εξετάσεις, οι γρήγορες φυσιολογικές αλλαγές των επιπέδων της χολερυθρίνης και ιδιαίτερα τα ποικίλα επιπρόσθετα θεραπευτικά αποτελέσματα του φωτός της ημέρας.

Είναι φανερό ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα ποικίλουν, ιδιαίτερα αν συγκριθούν πόλεις του βόρειου ημισφαιρίου με πόλεις τροπικών περιοχών.

Σε γενικές γραμμές λοιπόν, η φωτοθεραπεία εφαρμόζεται με σκοπό:

1. Την πρόληψη της υπερχολερυθριναιμίας των πρόωρων νεογνών

Σχεδόν όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι επιβάλλεται η προληπτική εφαρμογή της φωτοθεραπείας στα πρόωρα νεογνά.

Μια επιπλέον προληπτική ένδειξη της φωτοθεραπείας είναι και τα νεογνά που έχουν πιθανότητες να αναπτύξουν υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης, όπως τα νεογνά με αιμόλυση που ήδη αναφέρθησαν καθώς και τα μωλωπισμένα πρόωρα.

Ακόμη όμως και αν πρόκειται για νεογνά βάρους 2000-2499 gr., η φωτοθεραπεία είναι αποτελεσματική, αρκεί να αρχίσει με μέση τιμή χολερυθρίνης γύρω στα 10mg/100ml.

2. Μείωση της υπερχολερυθριναιμίας των ήδη ικτερικών νεογνών.


Για τα νεογνά άνω των 2500 gr. Ηλικίας 25 έως και πάνω από 72 ωρών, υποστηρίζεται ότι η φωτοθεραπεία είναι αποτελεσματική αν αρχίσει με τιμή ίση ή άνω των 12 mg/dl υπό την προϋπόθεση ότι τα νεογνά δεν εμφανίζουν αιμόλυση. Σε αιμολυτικό ίκτερο η φωτοθεραπεία ενδείκνυται σε τιμές χολερυθρίνης από 13-17,5 mg/dl.

Άλλοι ερευνητές όμως δεν συμφωνούν με τα ανωτέρω και εφαρμόζουν τη φωτοθεραπεία στα τελειόμηνα νεογνά, μόνο στις περιπτώσεις μακράς διάρκειας υπερχολερυθριναιμίας και τουλάχιστον μετά από μια αφαιμαξομετάγγιση, εφ' όσον δεν συνυπάρχει αιμόλυση. Και λόγος είναι ότι αφ' ενός μεν τα υγιή τελειόμηνα νεογνά ανέχονται πολύ καλά την αφαιμαξομετάγγιση, χωρίς μεγάλο κίνδυνο αύξησης της θνησιμότητάς τους, αφ' ετέρου δε η προληπτική εφαρμογή της φωτοθεραπείας στην εν λόγω περίπτωση μπορεί να αυξήσει την παραμονή των νεογνών αυτών στο νοσοκομείο. Περισσότερες λεπτομέρειες φαίνονται στον Πίνακα 7.

3. Πρόληψη ή μείωση της υπερχολερυθριναιμίας νεογνών με αιμολυτική νόσο ή ασυμβατότητα ABO.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις η εισοδος στη φωτοθεραπεία είναι ανάλογη με το βαθμό και τη σοβαρότητα της αιμολύσεως. Δηλαδή γίνεται νωρίτερα στην ασυμβατότητα Rhesus στη συνέχεια στην ασυμβατότητα ABO μετά στην έλλειψη του ενζύμου GtPD και τέλος στα διάφορα άλλα αίτια.

Όσον αφορά τα ελληνικά δεδομένα, ένα σχετικά παραδεκτό από τις περισσότερες κλινικές το διάγραμμα για την έναρξη εφαρμογής φωτοθεραπείας είναι το εξής:

1) Υγιή πρόωρα νεογνά  με βάρος 1500-2000 gr.: ΧΟΛΥ 10mg %
με βάρος 2000-2500 gr.: ΧΟΛΥ 12mg %

2) Πάσχοντα πρόωρα νεογνά  με βάρος 1500-2000gr.: ΧΟΛΥ 18mg %
με βάρος 2000-2500gr.: ΧΟΛΥ 10mg %

3) Υγιή τελειόμηνα νεογνά: ΧΟΛΥ 17mg %

4) Πάσχοντα τελειόμηνα νεογνά: ΧΟΛΥ 15mg %

5) Στην συμβατότητα Rhesus αμέσως μετά τη γέννηση

6) Πρόωρα βάρους < 1500 gr προφυλακτική, προ της εμφάνισης ίκτερου

7) Καταστάσεις όπως, εκχυμώσεις, κεφαλαιματώματα, λοιμώξεις, υποξία, οξέωση κ.λ.π., επιταχύνουν την έναρξη.

Για την αντικειμενική εφαρμογή της φωτοθεραπείας, πρόσφατα ο Cockington σχεδίασε διαγράμματα όπου, με βάση τις παραμέτρους της ηλικίας του νεογνού και το βάρος του σώματος, ακολουθείται η φωτοθεραπεία ή η αφαιμαξομετάγγιση.

Η φωτοθεραπεία διακόπτεται, όταν η τιμή της χολερυθρίνης εξόδου, είναι κατά δυο τουλάχιστον μονάδες χαμηλότερη της χολερυθρίνης εισόδου στη φωτοθεραπεία. Μετά την διακοπή της παρακολουθείται η χολερυθρίνη για 1-2 24ωρα, για την πιθανότητα επανεμφάνισης του ίκτερου, ενώ σε ίκτερο από ασυμβατότητα Rhesus πρέπει να μετράται η αιμοσφαιρίνη για 3-4 εβδομάδες για τον κίνδυνο μεγάλης αναιμίας.

Τέλος πολλές κλινικές εφαρμόζουν την θεραπεία:

I. Όταν υπάρχει παθολογική αύξηση της τιμής της χολερυθρίνης ή όταν τα επίπεδα της χολερυθρίνης θα γίνονταν επικίνδυνα για το νεογνό, σε περίπτωση αύξησης της, έστω και αν δεν είχε φτάσει σε τιμές που απαιτούν την εκτέλεση ΑΦΜ.

II. Ένδειξη προφυλακτικής φωτοθεραπείας μπορεί να υπάρξει σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. μικρά νεογνά που έχουν πιθανότητες να αναπτύξουν επικίνδυνα επίπεδα χολερυθρίνης, ιδιαίτερα μωλωπισμένα πρόωρα και νεογνά με αιμολυτική νόσο κατά την αναμονή για τη ΑΦΜ). Στην αιμολυτική νόσο η φωτοθεραπεία χρησιμοποιείται σαν πρόσθετη αγωγή στη ΑΦΜ.

Στις αντενδείξεις περιλαμβάνονται:

1. Η συγγενής ερυθροποιητική πορφυρία. Η σπάνια αυτή ανωμαλία, χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, σπληνομεγαλία και ροδόχρωμα ή ερυθρά ούρα τα οποία παίρνουν ένα πορτοκαλί φθορίζον χρώμα αν ακτινοβοληθούν με υπεριώδες φως, καθώς επίσης και σημαντική υπερχολερυθριναιμία αμέσου τύπου.

Η έκθεση σε ορατό φως, μέτρια ή υψηλής έντασης ή μπλε (μήκος κύματος 400-500 nm) προκαλεί τη δημιουργία φουσαλιδώδους βλάβης στο εκτεθειμένο δέρμα, μπορεί δε να προκαλέσει και αιμόλυση. Όπως είναι αυτονόητο λοιπόν, η φωτοθεραπεία αν σε αυτό το σύνδρομο, γιατί μπορεί να προκαλέσει και το θάνατο του νεογνού.

2. Το σύνδρομο του χαλκόχρυσου νεογνού

3. Τέλος η φωτοθεραπεία δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε νεογνά με νοσήματα του ήπατος ή με αποφρακτικό ίκτερο γιατί υπάρχει πιθανότητα εκδήλωσης του ανωτέρου συνδρόμου (Bronze baby syndrome).

Πίνακας 6

Οδηγία σημεία για τη χρήση της φωτοθεραπείας στη νεογνική περίοδο (Behrman 1983)

Βάρος γεννήσεως ομάδες σε Ενδείξεις φωτοθεραπείας

g

Κάτω από 1500

Έναρξη μέσα στις πρώτες 24 ώρες της ζωής, ανεξαρτήτως της συγκεντρώσεως της χολερυθρίνης στον ορό.

1500-1999

Χωρίς αιμόλυση στα 10mg/100ml, με αιμόλυση στα 8mg/100ml

2000-2499

Χωρίς αιμόλυση στα 12mg/100ml, με αιμόλυση στα 10mg/100ml

2500 και άνω

Χωρίς αιμόλυση σε φυσιολογικά νεογνά δεν χρησιμοποιείται φωτοθεραπεία, με αιμόλυση ή παρουσία παραγόντων που δεν επιτρέπουν την αφαιμαξομετάγγιση στα 15mg/100ml

Η φωτοθεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρις ότου η συγκέντρωση της χολερυθρίνης στον ορό να σταθεροποιηθεί ή να πέσει τουλάχιστον στο μισό της ενδείξεως για αφαιμαξομετάγγιση.

9. Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ

Ένας λόγος για τον οποίο πρέπει να δοθεί μεγάλο βάρος στην τεχνική της φωτοθεραπείας είναι ότι αυτή βρίσκεται σε άμεση σχέση με το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Έτσι λοιπόν πριν αρχίσει η φωτοθεραπεία πρέπει να γίνονται οι ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις.

- Χολερυθρίνη ορού, ολικής και άμεσης
- Προσδιορισμός ομάδας αίματος μητέρας και νεογνού
- Άμεση αντίδραση coombs στο αίμα του νεογνού
- Ταυτοποίηση αντισώματος σε περίπτωση θετικής coombs
- Αιματοκρίτης
- Μορφολογία ερυθροκυττάρων και μετρήσεις αιμοπεταλίων του περιφερικού αίματος
- Μέτρηση δικτυοερυθροκυττάρων
- Προσδιορισμός λευκωματίνης
- Δοκιμασία δέσμευση χολερυθρίνης
- Λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος και του θυροειδούς σε περίπτωση παρατεταμένου ίκτερου.

ΝΟΣΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Οι ακόλουθες οδηγίες θα πρέπει να τηρούνται, είτε πρόκειται για λάμπες φθορισμού, είτε για λάμπες πυρακτώσεως.

- Οι λάμπες φωτοθεραπείας θα πρέπει να λειτουργούν σε τάση 115-125 volts και να αερίζονται κατάλληλα.
- Θα πρέπει να καλύπτονται από φύλλο Plexiglas G. Ή από ειδικό γυαλί, έτσι ώστε να προστατεύονται τα νεογνά από θραύσματα γυαλιών ή από υπεριώδη ακτινοβολία.

- Ο νοσηλευτής οφείλει να ελέγξει αν όλες οι ηλεκτρικές έξοδοι είναι σωστά γειωμένες.
- Οι λάμπες φωτοθεραπείας θα πρέπει να τοποθετούνται συνήθως σε απόσταση 42-45 cm πάνω απ' το νεογνό, για να παρέχεται η καλύτερη δυνατή ροή ακτινοβολίας.
- Η ροή ακτινοβολίας της φωτεινής πηγής θα πρέπει να μετριέται συχνά και οι λάμπες να αλλάζονται όταν η ακτινοβολία πέφτει κάτω από $4\mu W/cm^2/nm$.
- Τα νεογνά θα πρέπει να λαμβάνουν περισσότερα υγρά, για να αντισταθμιστεί η αυξημένη απώλεια υγρών με την άδηλη αναπνοή και να ελέγχεται αυτόματα η θερμοκρασία τους.
- Τα νεογνά πρέπει να είναι γυμνά και να καλύπτονται τα μάτια τους. Στα πρόωρα κάτω των 37 εβδομάδων θα πρέπει να φοριούνται ειδικά καπελάκια, ώστε να αποφεύγεται μεγάλη απορρόφηση ασβεστίου απ' τα οστά του κρανίου.
- Τα φώτα θα πρέπει να σβήνονται για προστασία των ματιών, όταν παίρνονται δείγματα αίματος ή επισκέπτονται το νεογνό οι γονείς.
- Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε νεογνά ου βρίσκονται κάτω από πλαστικά καλύμματα για την αποφυγή απώλειας θερμότητας, θερμαινόμενες ασπίδες και μεγαλύτερα νεογνά που βρίσκονται εκτός θερμοκοιτίδων, λόγω του ότι λαμβάνουν μικρότερο ποσό ακτινοβολού ενέργειας από τα φώτα.
- Έκθεση των νεογνών σε δυο σειρές λαμπών, δεν χρειάζεται, αν η μια σειρά είναι αρκετή για να δημιουργήσει θεραπευτικά επίπεδα ακτινοβολίας.
- Κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας μπορεί να εμφανιστούν, απώλεια βάρους, λήθαργος, μεταβολές των κενώσεων, εξανθήματα, αλλαγή χροιάς δέρματος και μεταβολές θερμοκρασίας. Οι γονείς θα πρέπει να πληροφορηθούν απ' το νοσηλευτή, έτσι ώστε να τις αντιμετωπίσουν χωρίς πανικό, αν η φωτοθεραπεία εφαρμόζεται στο σπίτι.
- Τα παιδιά θα πρέπει να ζυγίζονται καθημερινά. Ανάλογα με τις ανάγκες τους πρέπει να χορηγούνται και τα ανάλογα πρόσθετα υγρά.
- Το χρώμα του δέρματος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης υπερχολερυθριναιμίας των νεογνών που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία κατά συνέπεια πρέπει να παρακολουθείται η χολερυθρίνη κάθε 12 ώρες.

- Η τιμή της χολερυθρίνης δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται απερίσκεπτα και δεν θα πρέπει να αγνοούνται οι κατάλληλες εξετάσεις.

Σε όλες τις παραπάνω ενέργειες υπεύθυνος είναι ο νοσηλευτής της μονάδας.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ

Στη μακροχρόνια προσπάθεια θεραπευτικής αντιμετώπισης του νεογνικού ίκτερου χρησιμοποιήθηκαν πολλά φάρμακα και ουσίες που είτε αυξάνουν τη δραστηριότητα των ενζύμων που υπεισέρχονται στο μεταβολισμό της χολερυθρίνης, είτε ελαττώνουν την επαναρρόφησης της απ' το έντερο.

Η ουσία όμως που χρησιμοποιήθηκε περισσότερο απ' όλες και με τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι η φαινοβαρβιτάλη. Παρατηρήθηκε ότι τα νεογνά επιληπτικών μητέρων που έπαιρναν φαινοβαρβιτάλη σε όλη τη διάρκεια της κύησης παρουσίαζαν νεογνικό ίκτερο σε μικρότερο βαθμό απ' ότι τα άλλα φυσιολογικά νεογνά. Επίσης διαπιστώθηκε ότι τα αποτελέσματα ήταν εξίσου καλά, ακόμα αν δινόταν φαινοβαρβιτάλη στις έγκυες τρεις μέρες προ του τοκετού και στα νεογνά μεταξύ 3^{ης} και 5^{ης} ημέρας της ζωής.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φαινοβαρβιτάλης οφείλεται στην αύξηση της ενζυματικής γλυκουρονικής σύνδεσης της έμμεσης χολερυθρίνης από τα ηπατικά μικροσώματα, στην επιτάχυνση της ροής της χολής και γενικά του μεταβολισμού της χολερυθρίνης in vivo καθώς και στην αύξηση της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης Ligandin στο ηπατικό κυτόπλασμα με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη της έμμεσης χολερυθρίνης απ' το ηπατικό κύτταρο.

Η φαινοβαρβιτάλη έχει καλά αποτελέσματα και σε ασθενείς με τύπου II συνδρόμου Crigler Najjar όπου ελαττώνει σημαντικά τη χολερυθρίνη του ορού καθώς και στον ίκτερο από παθολογική αιμόλυση λόγω ασυμβατότητας Rhesus κύριων ομάδων ABO και έλλειψης ενζύμου G6pD. Στην περίπτωση όμως αυτή, η βοήθεια της συνίσταται κυρίως στην ελάττωση του αριθμού απαιτούμενων αφαιμαξομεταγγίσεων.

Καλά αποτελέσματα έχει και στον ίκτερο που παρατηρείται στα κεφαλαϊματώματα.

Η δράση της φαινοβαρβιτάλης στα πρόωρα και ελλιποβαρή νεογνά ποικίλλει. Συμπερασματικά όμως δρα καλύτερα στα πρόωρα ηλικίας κύησης άνω των 32 εβδομάδων και ότι έχει σχετικά καλύτερα αποτελέσματα αν δοθεί

παρεντερικά. Στην θεραπευτική αντιμετώπιση με φαινοβαρβιτάλη θα πρέπει να προσέχουμε τα εξής:

1. ότι χρειάζεται να περάσουν 2-3 μέρες από την έναρξη χορήγησής της για να αρχίσουν τα αποτελέσματα. Γι' αυτό είναι καλύτερα να δίνεται στην έγκυο 3 μέρες προ του τοκετού ή στο νεογνό αμέσως μετά τη γέννηση
2. ότι λόγω του κινδύνου της υποπροθρομβιαιμίας και των αιμορραγιών θα πρέπει να συνδυάζεται σε προφυλακτική χορήγηση 1-2 mg βιταμίνης K, σε έγκυο και νεογνό
3. ότι αν τη συνδυάσουμε με νικεταμίδα έχει καλύτερα αποτελέσματα
4. δεν έχει τόσο καλά αποτελέσματα στα πρόωρα κάτω των 32 εβδομάδων. Σ' αυτά χορηγείται παρεντερικά
5. ότι στα λιποβαρή νεογνά αργεί να δράσει και τέλος ότι δεν πρέπει να φοβόμαστε τόσο πολύ τις επιπλοκές της φαινοβαρβιτάλης.

2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΗ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς σε συνδυασμό με τη φωτοθεραπεία είναι:

- 1) Η φαινοβαρβιτάλη: Το συμπέρασμα αυτό ισχύει για τα νεογνά μικρού βάρους.
- 2) Το άγαρ: Από μελέτες in vitro έχει αποδειχθεί ότι το άγαρ έχει μεγάλη χημική συγγένεια σύνδεσης με την χολερυθρίνη. Το άγαρ λόγω αυτής της ιδιότητάς του δεσμεύει τη χολερυθρίνη του εντέρου και έτσι ελαττώνει την επαναρρόφησή της μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Ορισμένες προσπάθειες που έγιναν αρχικά με τη χορήγησή του απ' το στόμα είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο βασικός λόγος της αποτυχίας του όμως ήταν, ότι προστιθέμενο άγαρ στο γάλα των νεογνών δε διαλυόταν, δεν περνούσε τις θηλές και έτσι δεν λαμβάνονταν απ' τα νεογνά. Έπειτα χορηγήθηκε από το έντερο με καλά αλλά με όχι στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα στην πτώση της χολερυθρίνης του ορού.
- 3) Η χολεστυραμίνη. Μια άλλη ουσία που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τη φωτοθεραπεία είναι η χολεστυραμίνη, μια ανταλλακτική ρητίνη τεταρτογενούς αμμωνίου, που έχει ισχυρή ικανότητα σύνδεσης με τα χολικά άλατα χωρίς να απορροφάται από το έντερο.

Από παλιά η χολεστυραμίνη έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στην ελάττωση της χολερυθρίνης σε ενήλικες με σύνδρομο Crigler Najjar.

Η χολεστυραμίνη δεν εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χορήγησή της στη νεογνική και παιδική ηλικία για μικρό χρονικό διάστημα. Μια ελαφρά υπερχλωραιμική οξέωση που παρατηρήθηκε ερμηνεύεται από την ανταλλαγή του χλωρίου της χολεστυραμίνης είτε με γλυκοχολικό ή ταυροχολικό οξύ των χολικών αλάτων ή με διττανθρακικό ανιόν στο έντερο. Η οξέωση όμως αυτή διορθώνεται με τη σύγχρονη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου.

Η χολεστυραμίνη αυξάνει την αποβολή της χολερυθρίνης απ' τα κόπρανα και ελαττώνει κατ' αυτόν τον τρόπο την επαναρρόφησή της μέσω του εντεροηπατικού κύκλου.

ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

1. ΓΕΝΙΚΑ

Η διάγνωση σε μερικές περιπτώσεις θα είναι κλινικά εμφανής. Νεογέννητα μητέρων με αντισώματα κατά την κύηση που κλινικά εμφανίζουν ίκτερο στη γέννηση ή και ωχρότητα (αναιμία) ή και ασκική ή γενικευμένο οίδημα (εμβρυϊκός ύδρωψ). Η διάγνωση θα βασιστεί στα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων του αίματος της μητέρας και του νεογέννητου. Δηλαδή η Hb και η χολερυθρίνη ομφάλιου λώρου, ομάδες αίματος και Rhesus και έμμεσος Coombs μορφολογία ερυθρών κ.λ.π.

Κατάλληλοι δεν είναι ούτε ο πατέρας, ούτε η μητέρα και αυτό γιατί το αίμα του πατέρα είναι δυνατόν να προκαλέσει αιμόλυση, της δε μητέρας περιέχει αντισώματα. Γι' αυτό απαιτείται Rhesus (-) από δότη ο οποίος δεν έχει ευαισθητοποιηθεί, πρέπει επίσης να είναι της ίδιας ομάδας αίματος με το βρέφος και όχι παλαιότερο των 5 ημερών.



2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

Ενδείξεις για την άμεση αφαιμαξομετάγγιση είναι αιμοσφαιρίνη αίματος του ομφάλιου λώρου < 15 gr και χολερυθρίνη του ορού > 7mg/100ml. Αλλά και τιμή της αιμοσφαιρίνης > 15 gr δεν πρέπει να θεωρείται ως αντένδειξη, αν η αντίδραση Coombs είναι εντόνως θετική και προηγούμενο βρέφος έχει προσβληθεί.

Όταν πρόκειται για Rhesus (+) βρέφος, του οποίου η μητέρα είναι ευαισθητοποιημένη και αυτό δείχνει φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης κατά τη γέννηση, αλλά θετική αντίδραση Coombs, γεννάται το ερώτημα αν η άμεσος αφαιμαξομετάγγιση είναι απαραίτητη. Αν το βρέφος είναι πρόωρο ή τα δικτυερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος αυξημένα, παρουσία φυσιολογικής τιμής αιμοσφαιρίνης, ενδεικνύται αφαιμαξομετάγγιση. Αλλιώς το βρέφος πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και η μετάγγιση αν είναι απαραίτητη, να γίνει αργότερα. Σε αυτές τις περιπτώσεις καλά αποτελέσματα πρέπει να αναμένονται κατόπιν όψιμης αφαιμαξομετάγγισης ή απλής.

Αν τόσο η Hb όσο και η χολερυθρίνη του αίματος του ομφάλιου λώρου είναι άγνωστες τότε ενδείξεις για ΑΦΜ είναι: η παρουσία ίκτερου τις πρώτες 9 ώρες από την γέννηση, η παρουσία έντονου ίκτερου στο πρώτο 24ωρο, αν η τιμή της μετρούμενης χολερυθρίνης σε mg/dl είναι μεγαλύτερη από την ηλικία του βρέφους σε ώρες και αν η άνοδος της χολερυθρίνης είναι μεγαλύτερη από 0,5-1mg/ώρα

3. ΧΡΟΝΟΣ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΗΣ ΑΦΜ

Για τον άριστο χρόνο και την ποσότητα της μετάγγισης υπάρχει διαφορά απόψεων.

Η αφαιμαξομετάγγιση είναι δυνατόν να γίνει:

1. Κατά τη διάρκεια του τοκετού μέσω της ομφαλικής φλέβας, εάν τα προγενέστερα βρέφη της μητέρας είχαν προσβληθεί και η αντίδραση Coombs είναι εντόνως θετική
2. Αμέσως μετά τη γέννηση, αν το νεογέννητο είναι ωχρό και σε φανερή καρδιακή κάμψη και η αιμοσφαιρίνη αίματος του ομφάλιου λώρου είναι $> 6 \text{ gr/dl}$
3. 2-9 ώρες μετά τη γέννηση, όταν η αιμοσφαιρίνη του αίματος του ομφάλιου λώρου είναι μεταξύ $6-11 \text{ gr/dl}$
4. Μέχρι 15 ώρες από την γέννηση, όταν η αιμοσφαιρίνη είναι $< 13 \text{ gr/dl}$ ή η χολερυθρίνη του ομφάλιου λώρου είναι $< 4 \text{ mg /dl}$
5. Αργότερα, και μετά από 6 εβδομάδες, είναι ίσως απαραίτητο να γίνει αφαιμαξομετάγγιση, αν η χολερυθρίνη του ορού φθάσει τα 20 mg/100ml , ή να γίνει απλή μετάγγιση αργότερ, αν η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω του 50%.

4. ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΑΦΜ

Μέσω της ΑΦΜ χορηγούνται 150-180ml αίματος /kg, τα οποία ανταλλάσσονται περίπου 90% του νεογνικού αίματος. Πολλές φορές δεν αρκεί μια αφαιμαξομετάγγιση, αλλά απαιτείται και δεύτερη, σπάνια δε και τις περισσότερες φορές αφ' όσον η στάθμη της χολερυθρίνης ανέλθει εκ νέου επικίνδυνα.

Το προς αφαιμαξομετάγγιση χρησιμοποιούμενο αίμα, το οποίο περιέχει είτε ηπαρίνη, είτε ACD (κιτρικό οξύ με Dextrose), δεν πρέπει να είναι παλαιότερο των 3-4 ημερών. Πριν την χρησιμοποίηση του αίματος πρέπει να προσδιορίζεται η αιμοσφαιρίνη.

Για την ΑΦΜ κατά κανόνα χρησιμοποιείται η ομφαλική φλέβα, είναι δυνατόν όμως να χρησιμοποιηθούν και μεγάλες φλέβες (ιγνυακή ή μηριαία). Απαιτώνται δε :

- 1)εργαλεία, όπως συσκευή μετάγγισης αίματος, καθετήρας ΑΦΜ πολυαιθανίου, στρόφιγγες τριπλής κατεύθυνσης, νεφροειδή, λαβίδες (χειρουργικές-ανατομικές-αιμοστατικές), άγκιστρο, μαχαιρίδια, ψαλίδι, βελονοκάτοχο, ράμμα και ψήκτρα.
- 2) Είδη ιματισμού, όπως μπλούζες, μάσκες, τετράγωνα,
- 3)σύριγγες των 20ml, 10ml, 5ml και 2ml, οινόπνευμα και διάλυμα χλωροξυλενόνης, τολίπια βάμβακος και γάζες, γλυκονικό ασβέστιο, φυσιολογικός ορός, δακτυλιτίδα, αδρεναλίνη, πενικιλίνη, ηπαρίνη. Αναρροφητήρας και συσκευή χορήγησης οφυγόνου πρέπει να βρίσκονται στη αίθουσα ΑΦΜ. Αν ενδείκνυται καρδιοτόνωση του νεογνού χορηγείται ενδομυϊκά το 1/3 της δόσης δακτυλιδισμού. Όλα τα υλικά ετοιμάζονται απ' το νοσηλευτή.

Πριν και μετά, την ΑΦΜ, ο νοσηλευτής λαμβάνει από τον ομφαλό υλικό για καλλιέργεια και στη συνέχεια συνίσταται επίθιξη του ομφαλού με αλκοολικό διάλυμα ιωδίου 2,5%. Γύρω από τον ομφαλό τοποθετείται ράμμα για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας, ή οποία μπορεί να προκληθεί κατά την αποκοπή του λώρου. Ο λώρος αποκόπτεται 1cm – 1, cm υπέρθεν του δέρματος της κοιλιάς, το κολόβωμα πιέζεται με λαβίδα προς την κοιλιά και καθαρίζεται με γάλα. Αναζητείται η ομφαλική φλέβα, αν υπάρχει πήγμα απομακρύνεται και η φλέβα διαστέλλεται δια μύλης. Ο νοσηλευτής γεμίζει τον καθετήρα με Ν/Σ και το ένα άκρο εισάγεται με ανατομική λαβίδα μέσα στη φλέβα σε βάθος 5-7,5cm, το

άλλο άκρο προσαρμόζεται σε ηπαρινισμένη σύριγγα των 10ml. Με την σύριγγα αφαιρούνται 10ml αίματος, μέρος του οποίου χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης και αρχίζει η ΑΦΜ με εισαγωγή και αφαίρεση ανά 20 ml αίματος μέχρι συνολικής ανταλλαγής 150-180ml/kg. Το ολικό μεταγγιζόμενο αίμα πρέπει να είναι κατά 400 ml μεγαλύτερο του ολικού αφαιρούμενου.

Αν το νεογνό έχει μικρό βάρος, το αίμα ανταλλάσσεται ανά 10 ml. Αν δεν ρέει ελεύθερο το αίμα, δεν πρέπει να ασκείται με την σύριγγα μεγάλη αρνητική πίεση, γιατί είναι δυνατόν να καταστεί δυσχερέστερη η ροή του αίματος.

Η ΑΦΜ πρέπει να τελείται βραδέως. Η όλη ανταλλαγή του αίματος πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον μια ώρα αλλιώς δημιουργείται ο κίνδυνος καρδιακής κάμψης. Μερικές φορές χρησιμοποιείται αίμα που περιέχει ACD ενίοτε 1-2 ml διαλύματος γλυκονικού ασβεστίου 10%/100 ml χορηγούμενου αίματος, αυτό γίνεται για να αποτραπεί ο κίνδυνος υπασβαστιστημίας από τη δέσμευση ασβεστίου από τα κιτρικά του αντιπηκτικού του αίματος.

Η σοβαρότερη άμεση επιπλοκή της ΑΦΜ είναι η καρδιακή κάμψη. Ανησυχία σφίξης > 150 ή >100/mn ελάττωση έντασης καρδιακών τόνων, αναπνευστικές διαταραχές, αλλαγή χρώματος αποτελούν σημεία καρδιακής κάμψης. Στην περίπτωση αυτή επιβάλλεται διακοπή της ΑΦΜ. Για την πρόληψη της καρδιακής κάμψης μετράται η φλεβική πίεση στην αρχή και στη συνέχεια ανά 100 ml αφαιμαξομεταγγιζόμενου αίματος και στο τέλος της ΑΦΜ. Στο τέλος της ΑΦΜ λαμβάνεται αίμα για τον προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης και της χολερυθρίνης. Με την αφαίρεση του καθετήρα το ομφαλικό κολόβημα ψεκάζεται με διάλυμα ή σπρέι πενικιλίνης ή νεομυκίνης και καλύπτεται με λεπτό επίδεσμο.

Επιδείνωση της κατάστασης του νεογνού μετά την ΑΦΜ μπορεί να οφείλεται σε υπογλυκαιμία, υπερκαλαιμία, οξέωση ή υπερφόρτωση με κιτρικό οξύ.

Τεχνική δεύτερης ΑΦΜ: η ομφαλική φλέβα διευρύνεται εκ νέου για την απομάκρυνση τυχόν θρόμβων. Αν υπάρχει κώλυμα κατά την εισαγωγή του καθετήρα πρέπει να κοπεί το άκρο αυτού, να εισαχθεί εκ νέου μέχρι του κώλυματος και να ασκηθεί με την σύριγγα ισχυρή αρνητική πίεση. Με την μέθοδο αυτή συνήθως επιτυγχάνεται απομάκρυνση του θρόμβου.

Στην διαδικασία της ΑΦΜ συμμετέχει ενεργά ο νοσηλευτής και είναι υπεύθυνος για το αποτέλεσμα της ΑΦΜ.

5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

1. Καρδιακές αρρυθμίες, υπερφόρτωση κυκλοφορικού ή ανακοπή.
2. Εμβολή με αέρα ή πύγμα αίματος, διαταραχές πήξης από υπερηπαρινισμό και θρομβοκυτταροπενία.
3. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υπερκαλιαιμία.
4. Λοιμώξεις από μεταγγιζόμενα μικρόβια ή ιούς (μεγαλοκυτταροϊούς, ιός ηπατίτιδα, HIV κ.λ.π.)
5. Διάτρηση αγγείων, υποθερμία, υπογλυκαιμία.

6. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΑΦΜ

Ονομάζεται ο αριθμός των θανάτων, οι οποίοι επέρχονται είτε από την ΑΦΜ είτε μετά το πέρας 6 ωρών από αυτή. Συνήθως δε, υπολογίζεται ο αριθμός θανάτων οι οποίοι επέρχονται σε νεογνά μεθ' ύδρωτος, ασκείται πυρηνικού ίκτερου ή οποιοδήποτε τρόπου πάσχοντα τόσο βαριά, ώστε πιθανότατα θα κατέληγε ε θάνατο και χωρίς την «ταλαιπωρία» της αφαιμαξομετάγγισης.

Η οριζόμενη θνητότητα από ΑΦΜ σε καλά οργανωμένα κέντρα, δεν πρέπει να υπερβαίνει σημαντικά το ένα της χιλίοις. Ο σημαντικότερος παράγοντας χαμηλής θνητότητας ασφαλώς είναι η εμπειρία και η ικανότητα του διενεργούντος της ΑΦΜ.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αγαρίτσα Σοφία., (1984). *Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του μητρικού γάλακτος στην παθολογένεση του νεογνικού ικτέρου από μητρικό θηλασμό.* 62-63
- Αίας, Χάη Φ., (1984). *Συγκριτική εκτίμηση του πράσινου και κυανού φωτός στη φωτοδιάσπαση της χολερυθρίνης. (Μελέτη in vitro και in vivo).* Αθήνα. 40
- Αναγνωστάκης Δ., (1996). *Νεογνικός ίκτερος και φωτοθεραπεία.* Παιδιατρική. 3,12,47,68
- Αναγνωστάκης Δ., (1999). *Ανοσφαιρίνη σε νεογνικό ίκτερο από ασυμβατότητα Rhesus ή AB0: Πόσο ασφαλής και πόσο αναγκαία είναι.* Άρθρα Σύntαξης. Παιδιατρική. 66
- Βουκετάνης Σ., Αναγνωστάκης Δ., Παπαδόπουλος Γ., Μαρσανιώτης Ν., (1988). *Η επίδραση της φωτοθεραπείας στις συγκεντρώσεις FSH και προλακτίνη στα ανθρώπινα νεογνά.* 59-60
- Γαρδίκας Δ. & Δ., *Ίκτερος.* Ειδική Νοσολογία (Αθήνα: Γ.ρ. Παρισιανός) 3
- Γεωργίου, Κ., (1998) *Θνητότητα από αφαιμαζομετάγγιση.* Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. (Αθήνα: Πασχαλίδης) 81
- Δεσπόπουλος Αγαμέμνων., -Stefan Sillberg (1989). *Θρέψη και πέψη.* Εγχειρίδιο Φυσιολογίας με έγχρωμο άτλαντα (Αθήνα: Λίτσας) 11
- Διαβάκης Μ., (1980). *Η επίδραση της γλυκαγόνης επί των τιμών της χολερυθρίνης του αίματος νεογνών με νεογνικό ίκτερο* (Αθήνα: Πρωτόπαπα) 14
- Ελληνική Εγκυκλοπαίδεια (1998-1999). *Ιατρική και υγεία* (Εκδοτική Αθηνών) 9
- Ζακοπούλου, Ν.Ι. (1962). *Νεογνικός ίκτερος. Ο γιατρός της οικογένειας* (Αθήνα: εκδόσεις αφων Γ. Βλάσση) 15,16,70
- Ιατρική Εταιρία Αθηνών (1999). *Αφαιμαζομετάγγιση.* Μεγάλος Ιατρικός Οδηγός (Αθήνα: Παλλέλη) 76
- Καλπογιάννης Ν., Ανδρουλάκης Ν., Χατζηγεωργίου Ε., Παπαδάτου Γ., Οικονομίδου Ο., Νικολόπουλος Δ., (1992). *Η αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας και η αφαιμαζομετάγγιση στο νεογνικό ίκτερο.* 77

- Κατσαρού-Πεκτασίδη, (1984). *Επίδραση στη συγκέντρωση ορμονών TSH, T₄ και T₃. Παρατεταμένη και έντονη φωτεινή ακτινοβολία (φωτοθεραπεία) στη νεογνική περίοδο.* (Αθήνα) 59-60
- Κηπουρού Κανέλλα., (1978). *Διερεύνηση απώτερων επιδράσεων από τη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης για την πρόληψη του νεογνικού ίκτερου.* Αθήνα 73-74
- Κωστάλος Χ., Αναγνωστάκης Δ., (1997). *Το πρόβλημα της αντιμετώπισης του ίκτερου στα τελειόμηνια νεογνά,* Παιδιατρική 15,17,38,77
- Κωστάλος Χ., (1997). *Νεογνικός ίκτερος – Νέες απόψεις πάνω σε ένα παλαιό θέμα.* Παιδιατρική 33,39
- Μαλαμίτης Α., Χατζηγεωργίου Ε., Παπαδάκης Δ., Καλπογιάννης Ν., Νικολόπουλος Δ., (1981). *Συνδυασμένη θεραπεία νεογνικού ίκτερου με φωτοθεραπεία χολεστυραμίνης και διττανθρακικών.* Περιοδικό Παιδιατρικής 75
- Μουτσόπουλος Χ.Μ., Εμμανουήλ Δ.Σ., (1991). *Παθοφυσιολογία ήπατος, παγκρέατο, χοληφόρων. Βασικές αρχές Παθοφυσιολογίας* (Αθήνα: Λίτσας) 4
- Manual νεογνολογίας (1984). κεφ.14. *Νεογνική Υπερχολερυθριναιμία* (Αθήνα:Λίτσας) 12-16,17,32,66,68-69,70,72,81
- Νικολάου Σ., Ματσaniώτη Α., (1972). *Η τεχνική της αφαιμαξομετάγγισης – Παιδιατρική, α' τόμος* (Αθήνα: Γρ. Παρισσιανός) 79-81
- Νικολόπουλος Δ., Χατζηγεωργίου Ε., Καλπογιάννης Ν., (1982). *Η ελάττωση της διάρκειας φωτοθεραπείας στο νεογνικό ίκτερο με τη χρήση χολεστυραμίνης.* Διεθνές Συμπόσιο φωτοθεραπείας. Πάντοβα 1982. 75
- Παπαδάκης Δ., (1979). *Συνδυασμένη εφαρμογή φωτοθεραπείας, χολεστυραμίνης και διττανθρακικού νατρίου στη θεραπεία του νεογνικού ίκτερου.* Αθήνα. 75
- Παπαδόπουλος Γ., Σ., (1982). *Η φωτοθεραπεία στη νεογνική περίοδο: επίδραση στη συγκέντρωση της FSH και της προλακτικής του αίματος.* Παιδιατρική. 60
- Παπανικολάου Ν., (1949) *Ίκτερος νεογνού.* Μαιευτική 3^η έκδοση (Αθήνα:Γρ. Παρισσιανός) 3,7
- Saive και υγεία: Μηνιαίο Περιοδικό:Νεογνικός Ίκτερος. 76
- Χατζηγεωργίου Ε., Μαλαμίτη Α., Pucher Α., Τζωρτάτου Φ., Παπαδάτος Γ., Παπαδάκης Δ., Νικολόπουλος Δ., (1982). *Η επίδραση της φωτοθεραπείας στα επίπεδα της βιταμίνης ικτερικών νεογνών.* Παιδιατρική. 53

ΞΕΝΗ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Anderson R.R., Parish J.A. (1994). *The optics of human skin*. J. Invest Dermatology. 10-11,43
- Arias I.M., Garther L.M., Gurman M., and Wolfson (1990). *Effect of several drugs and chemicals on hepatic glucoronide formation in newborns rats*. 10
- Behraman's (1983). *Diseases of the fetus and infant Neonoutos – perinatal medicine* 31,51,67,68,69
- Blake S. (1983). *The bright side of phototherapy M.S.N.* 41,70-72
- Brown A.K., McDonagh A.F., (1980). *Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Efficiency, mechanism and toxicity*. Adv. Pediatr. 33,67
- Brovh R.J.K., Valmam H.B. and Daganah E.G. (1980). *Diarrhea and light therapy neonates*. British Med. J. 46,47
- Cashore W.J. (1999). *Unbound billrubin and kernicterus in low birth-weight infants*. Paediatrics. 29,30
- Cremer R.J., Perryman P.W., Richards D.H. (1958). *Influence of light on the hyperbilirubinemia in infants*. Lancet 1958. 27,38,42
- Dobbs R.H., Cremer R.J., (1975). *Phototherapy*. 33,34,48
- Dobson Y., Cowett R.M. Riggs L.A. (1996). *Long-term effect of phototherapy on visual runctoin*. 48
- Ebbesen F., (1981). *Effect of exchange transfusion on serum reserve albumin for binding toxicity*. 52,53,77,81
- Ennever J.F., (1985). *Preferential formation of lumirubin by green light*. Pediatrics. 35-37,40,59-60
- Ennever J.F., (1986). *Phototherapy in a new light*. 34,48-50,59
- Garther L.M, Gee K.S. (1976). *Bilirubin binding free fatty aads and a new concept for the pathogenesis of kernicterus*. 10,16,62-63
- Glass P. (1984). *Another look at long-term visual effects of binocular occlusion in neonates*. Pediatrics. 46
- Goetzman B., Wennberg R. (2002). *Επιμέλεια: Γιάννης Ανδρουλάκης. Εγχειρίδιο εντατικής νοσηλείας νεογνών (Αθήνα: Γρ. Παρισσιανός)* 18

- Johnson L.H., boggs T.R., Beirao M.V. (1996). *Effect of phototherapy for neonates jaundice on riboflavin dependent enzymes glucose-6-phosphate dehydrogenate activity and reduced glutathione (GSH) content of blood.* 55-56,57-58,60,61
- Lin H., Eastman N.J., (1967). *The behaviour of intravenously injected bilirubin in newborn infants.* Pediatric. 13,14
- Lucey F.J.F., Ferreiro M., Hewitt J. (1968). *Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy.* Pediatrics. 17,26,47
- Maisels M.J., Gifford K. (1972). *Neonatal jaundice and breast-feeding.* Pediatr.Res 6-7,15
- Mauer H.M., Kirkparric B.V., Mc Williams N.B., Draper D.A., and Bryla D.A., (1985). *Phototherapy for hyperbilirubinemia of haemolytic disease of the newborn.* 18,65
- Mauer H.M., Shumasaj C.N., Draper D.A. and Hossaini A.A., (1989). *Controlled trial comparing agar, intermitten phototherapy and continuous phototherapy of reducing neonatal hyperbilirubinemia.* 75
- Oh W., Tao A.C., Hanson J.S. and Lind J. (1973). *Peripheral circulatory response to phototherapy in newborn infants.* 49-50,64
- Mc Donagh A.G., Palma L.A. and Lighther D.A. (1982). *Stereo specific and regioselective of photoisomerization of bilirubin bound to human serum alburnin and MMR characterisation of intramo lecular cyclized photoproducts.* Phototherapy for neonatal jaundice. 12,14,28,34
- Paludetto R., Mansi G., Rinaldi P., DeCurtis Mond Ciccimarra F. (1983). *The behaviour of jaundiced infants treated with phototherapy.* 61-62
- Pratesi R., Agatti G., Cecchi G. Et.al. (1984). *Influence of skin optical losses on configurational photolsomerization of bilirubin during phototherapy.* Il Nuovo Climento. 26,43-44,45
- Romagnol C., Luciano R., Curro V., Turboloro G., Zecca E., De Carolis M.P., Fluse L., Tomarchio S., Grandolfo M., Serein M. E Carta S., (1993). *Phototherapy and thyripid function in low-birht-weight infants.* 59
- Rubaltelli F.F., Jori F. And Redd E., (1983). *A new prophyrin-reiated disorder: Bronze Baby Syndrome.* Pediatr. Res. 50-51
- Rubaltelli F.F., Zanado V., Grunuti B., (1988). *Effect of various phototherapy regiments on bilirubin decrement.* Pediatrics. 43-44,53-54,63

- Sisson T.R.S., Vogt T.P.C., (1982). *In the science of photomedicine* (Edited by Regun J.D. and Partish J.A.) Plenum Press. New York. 41,53-54,60
- Stern L., (1984). *Bilirubin metabolism in the newborn: it's mechanisms and relationship to kernicterus*. 6,8,25
- Tan K.L., Jacob. E., Karum S.M.M. (1994). *Cholestyrumine and neonatal jaundice*. 75
- Valkeakari T., Anttolaineri I., Aurekosk H. Ce. Al. (1991). *Follow-up study of phototreated full-term newborns*. Acta Pediatric. 45
- Vecchi C., Dunzelli G.P., Sbrana G., Pratese R. (1986). *Clinical equivalence of florescent greenant special blue lamps*. Phototherapy for neonatal jaundice. Pediatrics. 39-40

