

Α.Τ.Ε.Ι. ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: *Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ*
ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΙΚΤΕΡΟΥ.

ΕΠΙΒΛΕΨΗ:

ΘΕΟΔΩΡΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΕΣ:

ΜΑΡΑΓΚΑΚΗ ΕΛΕΝΗ
ΤΣΙΑΜΗ ΑΘΑΝΑΣΙΑ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2002

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Πρόλογος.....	1-2
2. Μεταβολισμός χολερυθρίνης στο έμβρυο.....	3
3. Κύρια προέλευση χολερυθρίνης και ο μεταβολισμός της στο νεογνό.....	4-5
4. Μεταφορά της χολερυθρίνης στο πλάσμα.....	6-7
5. Πρόσληψη της χολερυθρίνης από το ηπατικό κύτταρο.....	8
6. Γλυκουρονική σύζευξη της χολερυθρίνης.....	9
7. Απέκκριση της χολερυθρίνης.....	10-11
8. Επαναρρόφηση της χολερυθρίνης (εντεροηπατική κυκλοφορία).....	12-13
9. Ίκτερος.....	14-17
10. Φυσιολογικός νεογνικός ίκτερος.....	18-20
11. Μη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία.....	21-31
12. Ίκτερος από αναστολή της σύζευξης της χολερυθρίνης....	32
13. Τοξικότητα.....	33-37
14. Φαρμακευτική αγωγή του νεογνικού ίκτερου.....	38-39
15. Αφαιμαξομετάγγιση.....	40-41

B. ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Ιστορική αναδρομή.....	42-43
2. Φωτοχημεία της χολερυθρίνης.....	44
3. Τρόπος δράσεως φωτοθεραπείας.....	45-48
4. Η εξάρτηση της υδατοδιαλυτότητας των φωτοπαραγώγων της χολερυθρίνης από το PH και η επίδραση της φωτοθεραπείας.....	49-50
5. Χρησιμοποιούμενα είδη φωτός και η επίδρασή τους στην αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας.....	51-53
6. Θέσεις δράσεως φωτοθεραπείας.....	54-57
7. Βελτιώνοντας τη φωτοθεραπεία.....	58
8. Επιπλοκές και βιολογικές επιδράσεις φωτοθεραπείας...	59-86
9. Σκοποί – Ενδείξεις – Αντενδείξεις φωτοθεραπείας.....	87-94
10. Τεχνική φωτοθεραπείας για καλύτερο αποτέλεσμα.....	95-97
11. Η φωτοθεραπεία στο σπίτι.....	98-101
12. Φάρμακα σε συνδυασμό με τη φωτοθεραπεία.....	102-103

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

A. 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 αφ' ενός και αφ' ετέρου γιατί η χολερυθρινολογία έχει γίνει ένα τέλμα από παράξενα ονόματα και δομές για τα οποία ακόμα και οι ειδικοί διαφωνούν.

Η απλότητα των παλαιότερων ετών με την άμεση και έμμεση χολερυθρίνη και τις σπάνιες περιπτώσεις πυρηνικού ικτέρου έχει δώσει τη θέση της σε συνδεδεμένες και ελεύθερες χρωστικές συζεύξεις, γλυκουρονιώσεις, χολερυθρινοπρωτεΐνες, φωτοϊσομερισμούς, χαλκόχροα νεογνά, κίτρινους πνεύμονες και μυστηριώδεις αναλύσεις που αναφέρονται με τ' 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 θεωρούνταν. 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 στις δομές τριών διαστάσεων. Έχει επίσης διευκρινισθεί 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. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ

Σχεδόν όλη η έμμεσος χολερυθρίνη που σχηματίζεται στο έμβρυο, μεταφέρεται διαμέσω του πλακούντα στη μητρική κυκλοφορία και απεκκρίνεται από το ήπαρ της 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 απεκκρίσεως 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 Rhesus), είναι δυνατόν να εμφανισθεί άμεσος χολερυθρίνη στο αμνιακό υγρό.

Ο μηχανισμός εισόδου της χολερυθρίνης στο αμνιακό υγρό δεν είναι απόλυτα γνωστός.

Οι πιθανότερες εξηγήσεις είναι, είτε απευθείας διαμέσω του πλακούντα από τη 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 έμμεσου χολερυθρίνης από τον εντερικό βλεννογόνο του ανώτερου πεπτικού συστήματος και η μεταφορά της στη κυκλοφορία της μητέρας μέσω του πλακούντα (ατρησία λεπτού εντέρου).

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

Η χολερυθρίνη σχηματίζεται από ενζυμική διάσπαση της πρωτεΐνης που περιέχει η αίμη. Η χολερυθρίνη στο φυσιολογικό ενήλικα προέρχεται κατά 80-90% από την αίμη των γηρασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων που καταστρέφονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και από τις αιμοπρωτεΐνες μη αιμοσφαιρινικής προελεύσεως και τις άωρες μορφές ερυθρών αιμοσφαιρίων δηλ. 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 φαγοκύττωση 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 εξεργασία διασπάσεως είναι αξιοσημείωτη γιατί δίνει γένεση σε δύο τοξικά προϊόντα, τα 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 (λιποειδές / ύδωρ). Επίσης η τάση της

να σχηματίζει συμπλέγματα με τη λευκωματίνη του ορού και άλλες πρωτεΐνες.

4. 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 ικανότητά 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 συγκεντρώσεως 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 μεταβάλλεται 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 οξέωσης.

Ορισμένες ουσίες όπως π.χ. η αιματίνη σε μεγάλα ποσά και φάρμακα όπως τα σαλικιλικά και η νατριούχος βενζοϊκή καφεΐνη 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 ικτέρου αλλά και από τη μητέρα, διότι μπορεί να περάσουν στο νεογνό μέσω του μητρικού γάλακτος.

5. ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΗΠΑΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

Το ηπατικό κύτταρο είναι το μοναδικό κύτταρο του σώματος που μπορεί να προσλάβει μεγάλες ποσότητες εμμέσου 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 δυο πρωτεΐνες του κυτταροπλάσματος του ηπατικού κυττάρου, κυρίως η [λινγκαντίνη](#) (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 πρόσληψη και την έκκρισή της από το ηπατικό κύτταρο

6. ΓΛΥΚΟΥΡΟΝΙΚΗ ΣΥΖΕΥΞΗ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

Η φυσική οδός μείωσης της τοξικότητας της χολερυθρίνης, είναι η ενζυματική σύνδεση της με γλυκουρονικό οξύ. Μια και το γλυκουρονικό οξύ περιέχει αρκετές πολικές OH και COOH ομάδες, το συνολικό αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης, είναι η δημιουργία μιας νέας χρωστικής, πιο υδατοδιαλυτής και λιγότερο λιπόφιλης από την προηγούμενη και αρκετά πολικής για να απεκκριθεί από το ήπαρ στη χολή ή να διηθηθεί μέσω των νεφρών στα ούρα.

Η σύνδεση γίνεται αφού πρώτα μεταφερθεί η χολερυθρίνη από τη Lingandin (Υ πρωτεΐνη) στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Αν και η σύνδεση με ένα μόριο γλυκουρονικού οξέος είναι αρκετή για να κάνει τη χολερυθρίνη ικανή να απεκκριθεί, μεγάλη αναλογία της χρωστικής που απεκκρίνεται στη χολή περιέχει δύο μόρια γλυκουρονικού οξέος σε κάθε μόριο χολερυθρίνης. Το γεγονός αυτό δεν είναι συνηθισμένο γιατί ο μεταβολικός σχηματισμός διγλυκουρονιδίων είναι σπάνιος και για τη χολερυθρίνη φαίνεται να είναι περιττός.

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 ο μικρότερος αγωγός της χολής και αποτελεί συμπληρωματικό τμήμα του ηπατικού κυττάρου.

Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει τις διεργασίες, οι οποίες λαμβάνουν χώρα στο απομεμακρυσμένο 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 αρτηριόλιο 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 χολικό 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.

8. ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ (εντεροηπατική κυκλοφορία)

Η μονό και διγλυκουρονική χολερυθρίνη είναι σχετικά ασταθείς ενώσεις και υδρολύονται αμέσως στο έντερο σε μη συνδεδεμένη χολερυθρίνη. Η υδρόλυση αυτή γίνεται είτε υπό την επίδραση του αλκαλικού περιβάλλοντος του δωδεκαδακτύλου ή της νήστιδος είτε από το ένζυμο β-γλυκουρονιδάση που υπάρχει στον εντερικό βλεννογόνο. Η παραχθείσα μη συνδεδεμένη χολερυθρίνη μπορεί να επαναρροφηθεί από τον εντερικό βλεννογόνο και να επιστρέψει στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας.

Στο νεογνό η εντεροηπατική κυκλοφορία συνεισφέρει σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό στην αυξημένη συγκέντρωση της χολερυθρίνης στο πλάσμα και αυτό γιατί το έντερο του νεογνού δεν περιέχει βακτηρίδια για να μετατρέψει τη χολερυθρίνη σε ουροχολινογόνο, περιέχει όμως β-γλυκουρονιδάση που υδρολύει την διγλυκουρονική χολερυθρίνη ώστε να επαναρροφηθεί στο αίμα.

Υπολογίζεται ότι ο μέσος όρος της περιεχόμενης χολερυθρίνης στον γαστρεντερικό σωλήνα του νεογνού είναι 200 mg μια και η συγκέντρωση της χολερυθρίνης στο μυκόνιο είναι 1 mg/ gr και το ποσό του μυκωνίου 200 gr περίπου. Εν αντιθέσει με το νεογνό η περιεχόμενη χολερυθρίνη στα κόπρανα του ενήλικα είναι ελάχιστη ή ανύπαρκτη.

Τα παραπάνω αποδεικνύουν αφ' ενός μεν ότι το μυκόνιο που περιέχεται στο έντερο του νεογνού αποτελεί μέρος της ολικής δεξαμενής

της χολερυθρίνης, αφ' ετέρου δε ότι τα ανικτερικά νεογνά αποβάλλουν μεγαλύτερη ποσότητα χολερυθρίνης στα κόπρανα απ' ότι τα ικτερικά.

Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι νεογνά με εντερική απόφραξη ή καθυστέρηση αποβολής μυκωνίου, εμφανίζουν έμμεσο υπερχολερυθριναιμία.

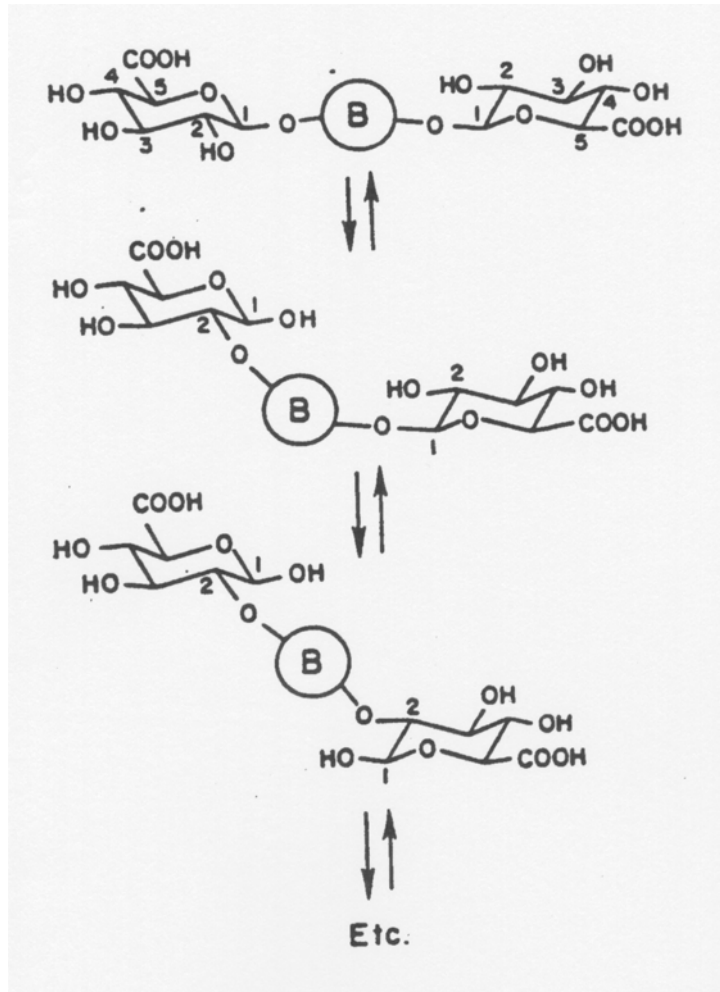
9. ΙΚΤΕΡΟΣ

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 χημική μεταμόρφωση όταν συσσωρεύονται στο αίμα.

Μία 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 OH ομάδα του γλυκουρονικού οξέως σε μια γειτονική. Έτσι κάθε γλυκουρονίδιο χολερυθρίνης μπορεί να γεννήσει μια ολόκληρη οικογένεια νέων συνθέτων ενώσεων, οι οποίες περιέχουν ακόμα 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.



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.

Μία δεύτερη αντίδραση των γλυκουρονιδίων της χολερυθρίνης συμπεριλαμβάνει τη λευκωματίνη του ορού. Τα γλυκουρονίδια αντιδρούν χημικά με την λευκωματίνη σε φυσιολογικό PH 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' όλα. Κατά συνέπεια η υπερχολεριθριναιμία μπορεί να επιμένει για λίγο ακόμη μετά τη βελτίωση του ασθενούς, λόγω της σχετικά βραδείας αποδρομής της χολοπρωτεΐνης.

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 ικτέρου. Σ' 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 ενδοκυττάριο χώρο δεν αντανακλά 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 σε σοβαρές περιπτώσεις ικτέρου 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 εξαφάνιση της από το αίμα. Μέσα σε δύο ώρες η ενεθείσα χολερυθρίνη είχε σχεδόν εξαφανισθεί. Συμπεράνανε λοιπόν ότι τα νεογνά είναι ικανά να απεκκρίνουν την 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.

10.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/100ml στο 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 της ζωής, δηλαδή ο φυσιολογικός ίκτερος είναι ένα αυτοπεριοριζόμενο φαινόμενο. Η περίοδος αυτή χαρακτηρίζεται και σαν πρώτη φάση του φυσιολογικού ικτέρου.

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

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 μεταφοράς 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 την δέσμευσή της από άλλα ανιόντα ή την καθυστέρηση της έναρξης σιτίσεως 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 5 mg/100ml σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες όπου τιμές ακόμη και 2 mg/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 σ' 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 5 mg/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 10-12 mg/100ml την πέμπτη ημέρα της ζωής.

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

11. ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Η διάκριση της μη φυσιολογικής από τη φυσιολογική υπερχολερυθριναιμία μπορεί να μην είναι εύκολη. Σε μικρά άρρωστα πρόωρα νεογνά ακόμα και φυσιολογικά επίπεδα 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.

Κριτήρια

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

Οδηγία 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

Πληροφορίες	Τι μπορεί να σημαίνουν
<p><u>Οικογενειακό ιστορικό</u></p> <p>Γονείς παιδιών με ιστορικό ικτέρου ή αναιμίας</p> <p>Προηγούμενα παιδιά με νεογνικό ίκτερο</p> <p>Ιστορικό ηπατικής νόσου σε παιδιά με ανωμαλίες όπως κυστική ίνωση, γαλακτοζαιμία, τυροσιναιμία, υπερμεθιονιαιμία, σύνδρομο Grigler – Najjar ή ανεπάρκεια α_1 – αντιθρυψίνης.</p>	<p>Υποδηλώνει κληρονομική αιμολυτική αναιμία όπως κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, στοματοκυττάρωση.</p> <p>Υποδηλώνει αιμολυτική νόσο όπως ασυμβατότητα ABO ή Rh.</p> <p>Όλα συνοδεύονται από νεογνική υπερχολερυθριναιμία.</p>
<p><u>Ιστορικό της μητέρας</u></p> <p>Ανεξήγητη αρρώστια κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.</p> <p>Σακχαρώδης διαβήτης</p> <p>Χορήγηση φαρμάκων κατά την εγκυμοσύνη.</p>	<p>Μπορεί να σημαίνει συγγενείς λοιμώξεις όπως ερυθρά, μεγαλοκυτταροϊό, τοξοπλάσμωση, έρπητα, σύφιλη, ηπατίτιδα A & B και ιό Epstein Barr.</p> <p>Αυξημένη συχνότητα ικτέρου μεταξύ των νεογνών διαβητικών μητέρων.</p> <p>Χορήγηση σουλφοναμιδών, νιτροφουραντοΐνης, ανθελονοσιακών που μπορούν να προκαλέσουν αιμόλυση σε νεογνά με έλλειψη G₆PD.</p>
<p><u>Ιστορικό τοκετού και γέννησης</u></p> <p>Αναρροφητικός εμβρυουλκός</p> <p>Προκλητός τοκετός με οκυτοκίνη</p> <p>Καθυστέρηση απολινώσεως ομφαλίου λώρου.</p> <p>Βαθμολόγηση κατά Apgar</p>	<p>Αυξημένη συχνότητα κεφαλαιματομάτων και ικτέρου.</p> <p>Αυξημένη συχνότητα υπερχολερυθριναιμίας.</p> <p>Αυξημένη συχνότητα υπερχολερυθριναιμίας στα νεογνά με πολυκυτταραιμία.</p> <p>Αυξημένη συχνότητα ικτέρου στα ασφυκτικά νεογνά.</p>
<p><u>Νεογνικό ιστορικό</u></p> <p>Καθυστερημένη δίοδος μυκωνίου ή μη</p>	<p>Αυξημένη εντεροηπατική κυκλοφορία της</p>

συχνές κενώσεις.	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 ικτέρου.
Εμφάνιση ομφαλικού κολοβώματος	Ομφαλίτιδα και 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

<p><u>Από τη μητέρα</u></p>	
<p>Ομάδες αίματος και έμμεσος Coomb`s θετική</p>	<p>Απαραίτητες για τον καθορισμό ασυμβατότητα ΑΒ0 ή Rh.</p>
<p>Ορολογικές αντιδράσεις</p>	<p>Αποκλεισμός σύφιλης</p>
<p><u>Από το νεογνό</u></p>	
<p>Αιμοσφαιρίνη</p>	<p>Αναιμία υποδηλούσα αιμολυτική νόσο ή παγιδευμένη μεγάλη αιμορραγία. Αιμοσφαιρίνη πάνω από 22mg/100ml, συνοδευόμενη με αυξημένη συχνότητα ικτέρου.</p>
<p>Αρίθμηση πολυμορφοκυττάρων</p>	<p>Αύξηση σημαίνει αιμολυτική νόσο</p>
<p>Μορφολογία ερυθρών</p>	<p>Σφαιροκύτταρα υποδηλώνουν ασυμβατότητα ΑΒ0 ή κληρονομική σφαιροκυττάρωση. Κατατεμαχισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων εμφανίζεται στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη.</p>
<p>Αρίθμηση αιμοπεταλίων</p>	<p>Η θρομβοπενία υποδηλώνει λοίμωξη.</p>
<p>Αρίθμηση λευκών αιμοσφαιρίων</p>	<p>Ολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μικρότερος από 5000/mm η σχέση λευκοκυττάρων / ουδετεροφίλων > 0.2 υποδηλώνει λοίμωξη.</p>
<p>T.K.E.</p>	<p>Τιμές άνω των 5 κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών της ζωής υποδηλώνουν λοίμωξη ή ασυμβατότητα ΑΒ0.</p>
<p>Άμεσος χολερυθρίνη</p>	<p>Αύξηση υποδηλώνει λοίμωξη ή ασυμβατότητα Rh.</p>
<p>Ανασοσφαιρίνη M</p>	<p>Αύξηση υποδηλώνει λοίμωξη.</p>
<p>Ομάδες αίματος και έμμεσος αντίδραση Coomb`s</p>	<p>Απαιτούνται για να ξεκαθαρισθεί αν υφίσταται αιμολυτική νόσος σαν αποτέλεσμα ισοανοσοποίησης.</p>
<p>Επίπεδα ανθρακυλαιμοσφαιρίνης</p>	<p>Αυξημένα σε νεογνά με αιμολυτική νόσο ή παγιδευμένη αιμορραγία.</p>
<p>Ανάλυση ούρων</p>	<p>Παρουσία αναγωγικών ουσιών σημαίνει και διάγνωση γαλακτοζαιμίας.</p>

Πίνακας 3

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

	περιφερικό αίμα	Ερυθρά του νεογνού		Χοληρυθρίνη νεογνού		Αντισώματα					
		σφαιρο-κύτταρα βλάστες	Ελάττωση αιμοπεταλίων	Ομάδα O	Rh θετικό	Άμεσος Coombs	άμεση έμμεση	έμμεση Coombs	A M B	Rh	Ειδικές εξετάσεις για Λοίμωξη
ABO αιμολυτική νόσος	+	+	σπάνια και εμφανίζεται αργότερα	ποτέ* 0 ή + ασθενής	0 ή + ασθενής	όχι >2.0 mg%	+	+	+	0	0
Rh αιμολυτική νόσος	0	+	σπάνια και εμφανίζεται αργότερα	± †	+ και εντόνως	σπανίως >2mg%	+	+	0	+	0
Λοίμωξη	0	+	+ συχνή	±	0 0	+	+	0	0 0	0	+**†

* Η ομάδα αίματος του νεογνού είναι συνήθως A

† Στην ευαισθητοποίηση Rh από μικρό c,d ή e ή από άλλα σπάνια αντιγόνα, το Rh θα είναι αρνητικό

** Στη τοξοπλάσωση η δοκιμασία χρωστικής Sabin γίνεται γρήγορα θετική, ενώ η προσκόλληση του συμπληρώματος θετικοποιείται αργότερα. Σ' αυτό το στάδιο η δοκιμασία χρωστικής θα είναι θετική στο νεογνό και τη μητέρα. Αν η αιτία είναι νόσος των μεγαλοκυτταρικών εγκλειστών, στο δείγμα ούρων εμφανίζονται έγκλειστα και στη καλλιέργεια ο ιός. Επίσης πολύ χρήσιμες είναι και οι ειδικές εξετάσεις των IgM ανοσοσφαιρινών.

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 μέσα στις 24 πρώτες ώρες της ζωής συνήθως οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης, λόγω αιμολύσεως. Γενικά οι πιο σοβαρές αιμολυτικές αναιμίες, εκδηλώνονται περισσότερο με την πρόιμη εμφάνιση ίκτερου παρά με την εμφάνιση ωχρότητας αργότερα. Η ασυμβατότητα Rhesus και η ασυμβατότητα ομάδων A B 0 είναι οι πιο συχνές αιτίες αιμολυτικής νόσου, συνοδευομένης 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 εμφανισθεί την πρώτη ημέρα.

Η φυσική εξέταση παρέχει μερικά αξιόλογα σημεία διαφορικής διαγνώσεως. Αν το νεογνό είναι ικτερικό αλλά δεν είναι άρρωστο ούτε ωχρο, δεν εμφανίζει πετέχειες ή εκχυμώσεις και έχει πολύ μικρή ή καθόλου διόγκωση ήπατος και σπληνός, η πιο σωστή διάγνωση είναι η ασυμβατότητα A B 0 ή η ελαφρά ασυμβατότητα Rh. Αν φαίνεται πολύ άρρωστο είναι δυνατόν να έχει η πολύ σοβαρή αιμολυτική νόσο ή μη μικροβιακή λοίμωξη. Αντίθετα αιμορραγίες του δέρματος και μεγάλη διόγκωση του ήπατος και του σπληνός 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 που θα υποβληθεί σε ένα μεγάλο αριθμό εξετάσεων θα πρέπει να εξετασθεί 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, ο αριθμός των εμπύρηνων ερυθρών, η εκατοστιαία αναλογία των πολυμορφοπυρήνων, 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 παράγον Rh είναι αρνητικός και η άμεσος Coombs εντόνως θετική, ψάξτε για σπάνια αντιγόνα.
3. Αν το Rh είναι θετικό και η άμεσος Coombs εντόνως θετική, ψάξτε για κυκλοφορούντα αντι - Rh αντισώματα.
4. Αν το Rh είναι αρνητικό και η άμεσος Coombs είναι αρνητική ή ασθενώς θετική και το νεογνό είναι ομάδα αίματος A ή B και η μητέρα 0, 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.
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 τον πίνακα 3 (Πίνακας 3).

Ο ίκτερος που αρχίζει τη δεύτερη και τρίτη μέρα 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 μέρα της ζωής, ή αργότερα, συνήθως δεν οφείλεται σε αιμολυτική νόσο του νεογνού. Στη 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 έναρξή 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 σηψαιμίας, πυελονεφρίτιδας, κληρονομικής ανωμαλίας των ερυθροκυττάρων ή πολύ σπάνια συγγενών ανωμαλιών της αιμοσφαιρίνης ή ελλείψεως του ερυθροκυτταρικού ενζύμου. Η διαφορική διάγνωση στην προκειμένη περίπτωση θα γίνει από τη 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 αιμολύσεως 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 σκεφθούμε τον συγγενή οικογενή μη αιμολυτικό ίκτερο.

Ο επίμονος αποφρακτικός ίκτερος, εμφανίζει μεγαλύτερες διαγνωστικές δυσκολίες. Τα χαρακτηριστικά του είναι αυξημένη αναλογία αμέσου 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 φαίνονται και συμπεριφέρονται σαν άρρωστα, δεν τρώνε καλά και συχνά εμφανίζουν πυρετό και έμμετο.

Περιπτώσεις με αιμολυτική νόσο του νεογνού συνήθως έχουν περάσει ένα στάδιο μη αποφρακτικού ικτέρου την πρώτη εβδομάδα της ζωής και η αποφρακτική κατάσταση εμφανίζεται ή αμέσως, ή λίγες μέρες 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.

12. ΙΚΤΕΡΟΣ ΑΠΟ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

Νεογνικός ίκτερος από αναστολή της δράσεως του ενζύμου GTP C γλυκουρονική τρασφεράση, εμφανίζεται κυρίως:

1) Μετά από παρατεταμένη φαρμακευτική αγωγή με χλωραμφαινικόλη, νοβοβιοκίνη και βιταμίνη Κ.

Πρέπει να αναφερθεί ότι οι Sulfones προκαλούν νεκρωτική ηπατίτιδα οπότε αναστέλλεται η δράση όλων των ηπατικών ενζύμων.

Ίκτερο επίσης προκαλούν και οι Sulfonamides, πιθανώς αναστέλλοντας τη δράση της GTP αλλά και με άλλους μηχανισμούς συγχρόνως.

2) Σε κληρονομικά ελλείματα της συζεύξεως, όπως η οικογενής μη αιμολυτική υπερχολερυθριναιμία από έμμεση χολερυθρίνη, τύπων I και II.

3) Κατά το μητρικό θηλασμό. Σε μερικά νεογνά αναπτύσσεται σημαντική υπερχολερυθριναιμία που οφείλεται στην έκκριση ενός στεροειδούς, σε ορισμένα μητρικά γάλατα.

Γενικά πιστεύεται ότι όλα τα νεογνά που θηλάζουν έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν υπερχολερυθριναιμία.

4) Στο σύνδρομο Lucey - Driscoll (παροδική οικογενής νεογνική υπερχολερυθριναιμία). Στην περίπτωση αυτή στον ορό μερικών γυναικών ανευρίσκεται ένα προγεστερονικό στεροειδές που φαίνεται ότι αναστέλλει τη σύζευξη της χολερυθρίνης των νεογνών τους.

5) Παρατεταμένη έμμεση υπερχολερυθριναιμία παρατηρείται επίσης σε νεογνά με υποθυρεοειδισμό, νεογνά διαβητικών μητέρων, νεογνά με πυλωρική στένωση και τέλος σε νεογνά με βαριά γενική κατάσταση οποιασδήποτε αιτιολογίας π.χ. ασφυξία, σηψαιμία.

13. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

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 (Κεντρικό Νευρικό Σύστημα) 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 εάν απομακρυνθεί η χρωστική και μία 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 του ανθρώπου.

Κλινικά είναι δύσκολο να καθορίσουμε τις ειδικές τοξικές επιδράσεις της χολερυθρίνης εκτός από τις περιπτώσεις κλασσικού πυρηνικού ίκτερου, που σήμερα όμως 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 από ανακοινώσεις διάχυτου ίκτερου χωρίς πυρηνικό ίκτερο στον εγκέφαλο νεογνών, των οποίων ο θάνατος δεν οφειλόταν στη χολερυθρίνη.

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

Σε υδατικά διαλύματα και σε φυσιολογικό PH, 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 ως εκ τούτου δρα σαν μια πεπερασμένη δεξαμενή για τη χολερυθρίνη, ελαττώνοντας το ποσό της χολοχρωστικής που εισχωρεί στον εγκέφαλο αλλά και σε άλλες θέσεις. Η λευκωματίνη είναι ένας αποτελεσματικός βιολογικός διαλύτης για τη 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 τη χολερυθρίνη. Την ίδια δράση έχουν και ορισμένοι αδιευκρίνιστοι ενδογενείς παράγοντες σε άρρωστα πρόωρα νεογνά.

Λόγω του αποφασιστικού ρόλου της λευκωματίνης στην πρόληψη της τοξικότητας της 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 τη 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 του 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, καμιά δεν έχει αποδειχθεί ικανοποιητική. Η μέτρηση της συγκέντρωσης της μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης στον ορό που τεχνικά είναι δύσκολη (μερικοί λένε αδύνατη), να γίνει επακριβώς δεν αποτελεί πλέον τόσο αξιόπιστη μέθοδο. Λόγω της διαλυτικής ικανότητας της 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 και ελέγχεται κλινικά. Αν και αυτή η μέθοδος έχει ορισμένους άγνωστους περιορισμούς δεν παύει να υπόσχεται πολλά. Εν τω μεταξύ η κλασσική μέθοδος του προσδιορισμού της ολικής μη συνδεδεμένης χολερυθρίνης σε συνδυασμό με την κλινική αξιολόγηση, παραμένει μια πολύτιμη εναλλακτική λύση.

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

Κλινικά ο πυρηνικός ίκτερος χαρακτηρίζεται από **τέσσερα στάδια:**

A) το I κατά το οποίο το νεογνό εμφανίζει άρνηση θηλασμού, υποτονία, και λήθαργο,

B) 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.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο πυρηνικού ικτέρου

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

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

14. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΟΥ 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 επαναρρόφησή της από 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 και αν δινόταν η φαινοβαρβιτάλη στις έγκυες τρεις ημέρες προ του τοκετού και στα νεογνά μεταξύ 3ης και 5ης ημέρας της ζωής.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φαινοβαρβιτάλης οφείλεται στην αύξηση της ενζυματικής γλυκουρονικής σύνδεσης της εμμέσου 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 κυττόπλασμα με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη της εμμέσου χολερυθρίνης από 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 κυρίων ομάδων AB0 και έλλειψης ενζύμου G₆PD. Στην περίπτωση όμως αυτή, η βοήθειά της συνίσταται κυρίως στην ελάττωση του αριθμού των απαιτούμενων αφαιμαξομεταγγίσεων.

Καλά αποτελέσματα έχει και στον ίκτερο που παρατηρείται στα κεφαλαιματώματα.

Η δράση της φαινοβαρβιτάλης στα πρόωρα και λιποβαρή νεογνά ποικίλει. Θα μπορούσαμε όμως συμπερασματικά να πούμε ότι δρα καλύτερα στα πρόωρα ηλικίας κύησης άνω των 32 εβδομάδων και ότι έχει σχετικά καλύτερα αποτελέσματα αν δοθεί παρεντερικά. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση του νεογνικού ικτέρου με φαινοβαρβιτάλη θα πρέπει να προσέχουμε τα εξής σημεία:

α) ότι χρειάζεται να περάσουν 2-3 ημέρες από την έναρξη της χορήγησής της για να αρχίσουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα, γι' αυτό είναι καλύτερα να δίνεται στην έγκυο τρεις ημέρες προ του τοκετού ή στο νεογνό αμέσως μετά τη γέννηση.

β) ότι λόγω του κινδύνου της υποπροθρομβιαιμίας και των αιμορραγιών θα πρέπει να συνδυάζεται με προφυλακτική χορήγηση 1-2 mg βιταμίνης Κ στην έγκυο και το νεογνό.

γ) ότι αν τη συνδυάσουμε με νικεταμίδη έχει καλύτερα αποτελέσματα.

δ) δεν έχει τόσο καλά αποτελέσματα στα πρόωρα νεογνά κάτω των 32 εβδομάδων. Σ' αυτά χορηγείται παρεντερικά.

ε) ότι στα λιποβαρή νεογνά αργεί να δράσει και τέλος ότι δεν πρέπει να φοβόμαστε τόσο πολύ τις επιπλοκές της φαινοβαρβιτάλης.

15. ΑΦΑΙΜΑΞΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Μία μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε και χρησιμοποιείται με επιτυχία στην αντιμετώπιση του νεογνικού ικτέρου είναι η αφαιμαξομετάγγιση.

Επειδή όμως η εν λόγω εργασία αναφέρεται στη φωτοθεραπεία δεν θα αναφερθούμε εκτενώς.

Ο όγκος του αίματος που χρησιμοποιείται κατ' αυτήν είναι συνήθως διπλάσιος του όγκου του αίματος του νεογνού, γι' αυτό και η αφαιμαξομετάγγιση αυτή ονομάζεται διπλού όγκου. Αν αναλογισθούμε ότι ο όγκος αίματος του νεογνού είναι 80 ml/Kg περίπου στην αφαιμαξομετάγγιση, θα χρησιμοποιηθούν 160 ml/Kg. Σε καμιά περίπτωση όμως η χορηγούμενη ποσότητα αίματος δεν θα ξεπερνά το 10% του ολικού όγκου αίματος του νεογνού. Η αλλαγή του αίματος γίνεται κατά ποσότητες 10-20 ml ανάλογα με την κλινική κατάσταση και το βάρος του νεογνού.

Το χρησιμοποιούμενο αίμα πρέπει να είναι πρόσφατο (κάτω των 24 ωρών), κατά προτίμηση ηπαρινισμένο αν πρόκειται να γίνει αμέσως ή με CPD αν δεν ξέρουμε πότε ακριβώς θα εκτελεσθεί. Το αίμα θα πρέπει να είναι συμβατό με το αίμα της μητέρας και με χαμηλό τίτλο αντι-A και αντι-B αντισωμάτων.

Οι επιπλοκές της ΑΦΜ/σεως φαίνονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5

Επιπλοκές αφαιμαξομεταγγίσεων

- α.** Αγγειακή εμβολή (αέρα η , πηγμάτων) και Θρόμβωση.
- β.** Καρδιακές αρρυθμίες, υπερφόρτωση του κυκλοφορικού και ανακοπή.
- γ.** Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερκαλιαιμία, υπερνατρίαμία, υπασβεσταιμία) και οξείδωση.
- δ.** Διαταραχές της πήξεως από υπερηπαρινισμό και θρομβοκυτταροπενία.
- ε.** Λοιμώξεις: μικροβιαμία και ηπατίτιδα.
- στ.** Διάφορα: διάτρηση αγγείων, υποθερμία, υπογλυκαιμία και, ίσως, νεκρωτική εντεροκολίτιδα.

B. 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 (Schott Medical Journal 1983).

Η εφαρμογή όμως του φωτός στη θεραπεία του νεογνικού ικτέρου, άρχισε από διάφορες τυχαίες παρατηρήσεις. Πρώτοι οι Ινδιάνοι της βορείου Αμερικής παρατήρησαν ότι το ηλιακό φως ελαττώνει το κίτρινο χρώμα των νεογνών (Stern 1984). 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, ένα ηλιόλουστο μεσημέρι, έχασε ξαφνικά τη χολερυθρίνη που περιείχε (Dobbs και Gremer 1975). Εκτός όμως από τα παραπάνω και άλλες κλινικές παρατηρήσεις με σύγχρονη μέτρηση των επιπέδων της χολερυθρίνης σε ικτερικά νεογνά που νοσηλεύονται σε φως και σε σκοτάδι, ή ανάλογα με την ηλιοφάνεια και τη θέση του νεογνού (Stern και συν. 1971), καθώς και το γεγονός της μικρότερης εμφάνισης υπερχολερυθριναιμίας σε χώρες με ηλιοφάνεια, έθεσαν τα θεμέλια της φωτοθεραπείας.

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

Το 1967 η εργασία των Obes-Pollerì 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 μέρες μας, όπου η φωτοθεραπεία πλέον αποτελεί μέθοδο ρουτίνας στην αντιμετώπιση του νεογνικού ικτέρου και όπου επίσημα οργανισμοί που αντιπροσωπεύουν την υγεία και την εκπαίδευση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, αλλά και της Ευρώπης την προτείνουν σαν θεραπευτικό μέσο (Brown, McDonagh 1980, Lewis και συν. 1982, Schott Medical Journal 1983).

2. ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

Στην ανακάλυψη της φωτοθεραπείας οδήγησε η τυχαία απώλεια της χολερυθρίνης από ένα δείγμα ορού ικτερικού νεογνού, που είχε παρατηθεί σ' ένα 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 στη 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 παράθυρο, 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 στην έντασή του.

3. ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΕΩΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο τρόπος δράσεως της φωτοθεραπείας έχει μελετηθεί πολύ καλά σε ινδικά χοιρίδια κυρίως από τον McDonagh.

Ο ερευνητής αυτός σε ενήλικα ινδικά χοιρίδια που είχε δημιουργήσει συρίγγιο στο χολικό πόρο, προσδιόρισε το ποσό των διαφόρων 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 McDonagh απέδειξε ότι τα φωτοπαραγώγα της χολερυθρίνης αρχίζουν να εμφανίζονται στη χολή μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της εκθέσεως 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 ποσό των σχηματικών και δομικών ισομερών που αποβάλλονται με τη χολή είναι ανάλογο του ποσού που παράγεται. Άρα η αποβολή των πολικών ισομερών είναι τόσο γρήγορη όσο σχεδόν και η παραγωγή τους.

Για να δούμε απ' ευθείας πόσο συνεισφέρουν ποσοτικά οι δύο αυτοί τύποι των ισομερών στην ελάττωση της χολερυθρίνης στα νεογνά 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 δείχνει 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. Παρ' όλο που αυτή η υπόθεση δεν έχει αποδειχθεί, όλα τα στοιχεία που συρρέουν από 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 μετριόταν ο ρυθμός πτώσεως της συγκεντρώσεως 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 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 ελευθέρα λίπους λευκωματίνη.

Τα λιπαρά οξέα όμως που είναι συνδεδεμένα με τη λευκοματίνη, 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 απεκκρίσεως της φωτοχολερυθρίνης παρά στον αργό σχηματισμό της.

Η ελάττωση της συγκεντρώσεως 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 απεκκρίσεως 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 απεκκρίσεως 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 3,4mg. 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 8,5mg/Kg τότε η παραγωγή της μπορεί να κυμανθεί από 6-

25mg/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 όμως 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, την 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. Η ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΤΗΣ ΥΔΑΤΟΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΦΩΤΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΟ ΡΗ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Είναι γνωστή και έχει αναφερθεί και στο κεφάλαιο της μεταφοράς της χολερυθρίνης στο πλάσμα, η πολύ μικρή διαλυτότητα της φυσικής χολερυθρίνης σε ουδέτερα ή ελαφρώς αλκαλικά διαλύματα.

Από μελέτη όμως που έγινε βγαίνει το συμπέρασμα ότι και η υδατοδιαλυτότητα των προϊόντων φωτοδιασπάσεως της χολερυθρίνης εξαρτάται από το ΡΗ και μάλιστα είναι αντιστρόφως ανάλογη της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου.

Αν αναλογισθούμε ότι η αυξημένη μεταφορά και απέκκριση της χολερυθρίνης in vivo, κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας, σχετίζεται προφανώς με τη μεγαλύτερη υδατοδιαλυτότητα των φωτοπαραγώγων, συγκριτικά με τη φυσική χολερυθρίνη, η προαναφερθείσα σχέση της με το ΡΗ προσλαμβάνει μεγάλη σημασία για τα ικτερικά νεογνά που αντιμετωπίζονται με φωτοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί ότι η οξέωση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πυρηνικού ικτέρου και η επικρατέστερη ερμηνεία γι' αυτό είναι ότι η αυξημένη συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου τείνει να μετακινήσει τη χολερυθρίνη από το πλάσμα προς τους ιστούς.

Με τα νέα όμως δεδομένα που προκύπτουν από μελέτη φαίνεται ότι η οξέωση μπορεί να επιτείνει το ευεργετικό αποτέλεσμα της φωτοθεραπείας αυξάνοντας τον αποχωρισμό των φωτοπαραγώγων της χολερυθρίνης από τους ιστούς.

Λαμβάνοντας όμως υπόψη και την *in vitro* επίδραση της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου στη συμπεριφορά των φωτοχρωστικών, οι ερευνητές προειδοποιούν ότι δεν θα πρέπει η φωτοθεραπεία να χρησιμοποιείται αδιακρίτως σε όλα τα νεογνά που εμφανίζουν οξέωση. Ο λόγος είναι ότι ένα σημαντικό ποσό κυκλοφορούντων φωτοπαραγώγων και χολερυθρίνης που παρήχθη από την αναστροφή των φωτοχρωστικών (που καταλύθηκε από την οξέωση) μπορεί να περάσει πίσω στους ιστούς και να δημιουργήσει κινδύνους για τα ακτινοβολούμενα νεογνά.

5. 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 δυο 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 ακολούθων πλεονεκτημάτων:

α) Προσφέρει καλύτερο αποτέλεσμα απ' ότι οι λάμπες φωτός ημέρας μια και η ελάττωση της συγκεντρώσεως 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 στο νοσηλευτικό προσωπικό.

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 απορροφήσεως και δερματικής διεισδύσεως.

Αυτό το συμπέρασμα τους οδήγησε στην αμφισβήτηση τόσο των μπλε, όσο και των ειδικών μπλε λαμπών φωτοθεραπείας, καθώς η μπλε ακτινοβολία αν και είναι πιο κοντά στη περιοχή απορροφήσεως της χολερυθρίνης διεισδύει λιγότερο στο δέρμα, εξ' αιτίας της μεγάλης διασποράς του φωτός και της απορροφήσεώς 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 Ennever και συν. το 1983 σε μια εργασία in vitro που αφορούσε την ακτινοβόληση 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 τη παραγωγή της φωτοχολερυθρίνης 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 χαμηλότερα στις θέσεις σχηματισμού, ενώ θα

εξασφαλίζει τη μέγιστη απορρόφηση από τα μόρια της χολερυθρίνης (πράγμα που είναι δύσκολο να επιτευχθεί με μια μόνη φωτεινή πηγή).

Πιστεύοντας ότι η φωτοθεραπεία, θα ήταν αποτελεσματικότερη αν εκμεταλλευόταν τις διαφορές μεταξύ της ποσοτικής παραγωγής των συντελεστών απορρόφησης της χολερυθρίνης και των φωτοαναστρεπτών ισομερών της προτείνεται η χρήση δύο 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.

6. ΘΕΣΕΙΣ ΔΡΑΣΕΩΣ 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 διευκρίνησης 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 βρήκαν 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 αύξησεως της φωτοδιάσπασης της χολερυθρίνης με τη μείωση του Ht είναι το γεγονός ότι τα ερυθροκύτταρα *in vitro* απορροφούν ένα μεγάλο ποσό από το φως που προσπίπτει και προστατεύουν τη χολερυθρίνη του ορού από τη φωτοδιάσπαση.

Από τις μέχρι τώρα αναφερθείσες 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 0,3-0,5nm από την επιφάνεια του δέρματος.

Αφού σχηματισθούν τα φωτοϊσομερή της χολερυθρίνης, διαχέονται από τον περιφερικό εξωαγγειακό 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 της 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 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 εκτιθέμενης περιοχής δέρματος έχει τονισθεί από την παρατήρηση ότι το σκέπασμα της περιοχής του ήπατος μειώνει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας. Η επίδραση της φωτοθεραπείας έχει διαφορετική απόδοση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση της χολερυθρίνης στο δέρμα και την περίπτωση της 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 καμιά 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 ακτινοβολίας είναι σύνθετο πρόβλημα και απαιτεί τη γνώση:

(α) της κατανομής της χολερυθρίνης σε διάφορες στιβάδες του δέρματος,

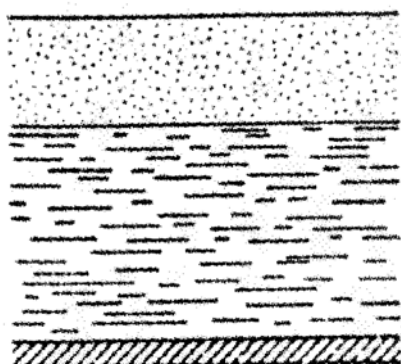
(β) του φάσματος απορροφήσεως της χολερυθρίνης στον εξωαγγειακό ιστό,

(γ) του φάσματος απορροφήσεως της φωτοχολερυθρίνης,

(δ) της χρωματικής εξαρτήσεως του σχηματισμού και της απομακρύνσεως της φωτοχολερυθρίνης από το σώμα και

(ε) της οπτικής απορροφήσεως 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.



ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ

EIKONA 2

ΔΕΡΜΑ

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

7. ΒΕΛΤΙΩΝΟΝΤΑΣ ΤΗ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

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 της 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 της χολερυθρίνης από τα ούρα και

β) Με τη δράση ορισμένων παραγόντων να αυξηθεί η έκκριση της φωτοχολερυθρίνης στη χολή.

Δυστυχώς όμως κανένας από τους παραπάνω τρόπους δεν έχει ερευνηθεί.

Ο παράγων που έχει μελετηθεί είναι η αύξηση της παραγωγής της φωτοχολερυθρίνης.

8. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ 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 συν. και Karabus το 1976, που έδειξαν ότι δεν επιδρά θετικά ή αρνητικά, όσον αφορά τη νεογνική θνησιμότητα.

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

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 1000 gr ήταν περισσότερες αιμορραγικές επιπλοκές (ενδοκρανιακές ή πνευμονικές αιμορραγίες) στην ομάδα της φωτοθεραπείας αλλά και στην περίπτωση αυτή, η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς 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 της χολερυθρίνης, αποδεικνύεται από το γεγονός ότι δεν παρατηρούνται σε ανικτερικά νεογνά υπό φωτοθεραπεία.

Οι Curtis και συν. (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 σύσταση τους στη μεγάλη κινητικότητα του εντέρου καθώς και στη μεγάλη αποβολή ύδατος με τα κόπρανα του ικτερικού νεογνού που υποβάλλεται σε φωτοθεραπεία. Αυτός είναι ο λόγος μαζί με την αύξηση της αδήλου 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 τσιμπήματα ψύλλου. Εμφανίζεται κυρίως στον κορμό των ικτερικών νεογνών που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία. Δεν έχει ακριβή χρόνο έναρξης και κρατάει λίγες ώρες. Το εξάνθημα αυτό 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 φωτουποδοχέων 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 έντονου 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 ομάδος των παιδιών που είχαν υποβληθεί σε φωτοθεραπεία και της ομάδας των μαρτύρων. Οι περισσότερες οπτικές ανωμαλίες παρατηρήθηκαν σε νεογνά μικρότερα των 1500 gr. Επίσης εμφανής είναι η σχέση που έχει η ενωρίς κάλυψη και των δύο ματιών με την μειωμένη στερεοσκοπική οξύτητα. Δηλαδή στα νεογνά βάρους σώματος από 1500-2000 gr

παρουσιάστηκε μειωμένη στερεοσκοπική οξύτητα στο 40% της ομάδος της οποίας είχαν καλυφθεί τα μάτια και στο 29% της ομάδας που έμειναν ακάλυπτα. Οι αντίστοιχες αναλογίες για τα νεογνά με βάρος σώματος από 2000-2640 gr 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 1250 gr 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 τη 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 ωσμωτικό φορτίο, γιατί μπορεί να αυξηθεί η ωσμωτικότητα 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 ανάπτυξης

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, την αύξηση της αδήλου αναπνοής, το αρνητικό ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών, τη δυσαπορρόφηση 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 «γαλκόχρου νεογνού»

Το σύνδρομο χαλκόχρου 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, υπερχολερυθριναιμίας, χολοστάσεως και φωτοθεραπείας. Όπως απεδείχθη στον ορό των χαλκόχρωων νεογνών περιέχεται ένα μεγάλο ποσό πορφυρινών και μάλιστα Cu^{2+} -πρωτοπορφυρίνης IX, Cu^{2+} -κοπροπορφυρίνης III και Cu^{2+} -ουροπορφυρίνης III. Οι πορφυρίνες 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 χαλκόχρωα νεογνά δεν παθαίνουν καμιά 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 Cu^{2+} -πορφυρινών.

Ο μηχανισμός ενάρξεως 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 χαλκοπορφυρίνης 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 ουρο-κοπρο 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 φωτοπαραγώνων της χολερυθρίνης που δρουν σαν φωτοευαισθητοποιές ουσίες και τα προϊόντα διασπάσεως εμφανίζουν μεγίστη απορρόφηση στις περιοχές του φάσματος κοντά στο υπεριώδες και το ερυθρό (Rubaltelli και συν. 1983).

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. Δυσασπορρόφηση 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 δυσασπορρόφηση.

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 1500 gr 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, 36 εκ των οποίων υποβάλλονταν σε φωτοθεραπεία με ειδική προστατευτική ασπίδα και 38 μάρτυρες χωρίς ασπίδα. Οι δύο ομάδες είχαν το ίδιο βάρος γεννήσεως, ηλικία κύησης, σοβαρότητα αναπνευστικής δυσχέρειας, την ίδια ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και την ίδια διάρκεια φωτοθεραπείας. Η συχνότητα παραμονής ανοικτού αρτηριακού πόρου ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα με τις προστατευτικές ασπίδες από φύλλο αλουμινίου συγκριτικά με τους μάρτυρες. Η σημαντική μείωση παραμονής ανοικτού αρτηριακού πόρου στην ομάδα με τις προστατευτικές ασπίδες, αποδεικνύει 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 ινδομεθαζίνης και την παραμονή τους στο νοσοκομείο.

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

Η φωτοθεραπεία δεν φαίνεται να επηρεάζει τη βιταμίνη Ε κι αυτό γιατί: **(α)** Πιθανόν η φωτεινή ενέργεια της φωτοθεραπείας καταναλίσκεται δρώντας στη χολερυθρίνη του δέρματος και όταν φθάσει στην αιμοχორιακή 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 Ε ή είναι ελάχιστη, ώστε να μην μειώνονται τα επίπεδα της

βιταμίνης, (β) Διότι η χολερυθρίνη υφίσταται κυρίως φωτοϊσομερισμό, φωτοοξυγοποίηση 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 μείωση των επιπέδων της βιταμίνης E.

11. Επίδραση της φωτοθεραπείας στα επίπεδα της 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 στη βιταμίνης B₂, αφού αυτή παίρνει μέρος στο διάμεσο μεταβολισμό της 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 0,3mg 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 (βιταμίνη B₆) 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 συμπεριλαμβανομένης 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' επέκτασιν 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.

Παρατηρήθηκε 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 θεωρουμένης 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 του 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 σιτίσεως και στη προσθήκη βιταμινών και τέλος οι διαφορετικές εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται.

Εκτός όμως από την προαναφερθείσα σπουδαιότητα του PALP σαν συνένζυμο στον μεταβολισμό των αμινοξέων και τα δυνητικά αποτελέσματα της σχετικά παρατεταμένης ελάττωσης της διαθεσιμότητάς 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 της φωτοθεραπείας στη ριβοφλαβίνη και κατ' επέκταση στο ενδοκυττάριο DNA.

Πρόσφατα έχει εκφρασθεί μεγάλη ανησυχία σχετικά με τις μακροπρόθεσμες δυνητικές επιπλοκές της φωτοθεραπείας και μάλιστα σχετικά με την καρκινογέννεση 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 ακτινοβόληση 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 1 mg/ml ενζύμου καταλάσης, τότε η καταλάση προστατεύει το ενδοκυττάριο DNA από τη φωτοδυναμική βλάβη που προκαλεί το διάλυμα της πολυβιταμίνης. Εάν η καταλάση καταστρεφόταν με βρασμό για 10' πριν προστεθεί στο διάλυμα, το αποτέλεσμα μειωνόταν. 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 ακτινοβόληση των ανθρωπίνων κυττάρων σε συνθετικές καλλιέργειες ιστών, με φθορίζον φως, είναι θανατηφόρα. Παρόμοια ακτινοβόληση 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 ακτινοβόληση της ριβοφλαβίνης, παρουσία είτε τριπτοφάνης είτε τυροσίνης φυσιολογικών συστατικών των μέσων καλλιέργειας. Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι η ακτινοβόληση ανθρωπίνων κυττάρων, παρουσία διαλυμάτων πολυβιταμινών, καταλήγει σε φωτοχημικές αλλαγές του ενδοκυττάρου DNA. Το υπεύθυνο δε φωτοπαράγωγο για τη βλάβη του DNA είναι ένα υπεροξείδιο, μάλλον το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Βέβαια και άλλα οργανικά υπεροξείδια 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 ανθρωπίνων κυττάρων σε καλλιέργειες ιστών.

Από τα αποτελέσματα της εργασίας, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η ριβοφλαβίνη παίζει κάποιο ρόλο στις φωτοδυναμικές μεταβολές του ενδοκυττάρου DNA. Μεγάλες συγκεντρώσεις φωτοενεργοποιηθείσης 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 καρκινογόνοι 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 υπεροξείδιο 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 (Ennever και συν. 1983).

14. Άλλες φωτοχημικές αντιδράσεις της 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 ενδοκυττάρου 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 αναγκαία είναι ούτε ωφέλιμη.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν οι μακροχρόνιες δυνητικές βλάβες των αναπτυσσομένων νεογνών.

Για καλύτερη κατανόηση των γενετικών βλαβών από τη φωτοθεραπεία, έγινε προσπάθεια επεκτάσεως των παρατηρήσεων και περιγραφής μιας νέας αντιδράσεως μεταξύ της 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 της 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-αλδοστερόνης 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 θυρεοειδούς

Παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της τετραϊωδοθυρονίνης (T4) σε ικτερικά νεογνά που υποβάλλονταν σε φωτοθεραπεία συγκριτικά με τους μάρτυρες, η οποία όμως δεν συνοδευόταν από μεταβολές της TSH. Η ελάττωση αυτή της T4 συνεχιζόταν για 12 ακόμη μέρες 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 απ' αυτές επηρεάζονται από την φωτοθεραπεία, χωρίς όμως να έχει διευκρινισθεί απόλυτα ο ακριβής μηχανισμός δράσεως της φωτοθεραπείας.

Η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), έχει βρεθεί ότι αρχικά ελαττώνεται μετά από 48-72 ώρες φωτοθεραπείας, για να αποκατασταθεί στη συνέχεια την 6^η – 9^η μέρα μετά τη 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 νεογέννητα 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 στη μελλοντική τους 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 αιμόλυσεως 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 της 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/Kgr βάρους σώματος ημερησίως ενδομυϊκώς, 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 της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας.

Εν τούτοις μερικές μελέτες έδειξαν την πιθανότητα η χολερυθρίνη να προκαλεί βλάβες συνεπεία ακτινοβολήσεως με φως. Ιδιαίτερα έχει δειχθεί 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 τη διάρκεια της φωτοθεραπείας.

Παρουσία 18 mg/100ml χολερυθρίνης, η ακτινοβόληση in vitro με ορατό φως αποχωρισθέντων αιμοπεταλίων προκαλεί μια σημαντική

λύση, γεγονός που αποδεικνύεται από την απελευθέρωση της LDH (γαλακτικής δευδρογενάσης). Η μεγάλη απελευθέρωση της γαλακτικής δευδρογενάσης ήταν αποτέλεσμα του χρόνου ακτινοβολήσεως και έφτανε περίπου 20% μετά τις 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 (β-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 φωτοπαράγωγά της προκαλούν *in vitro* σημαντική μείωση της 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 δεν 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 τελειόμηνα, 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 αύξησεως του περισταλισμού του εντέρου που προκαλεί η ίδια η φωτοθεραπεία και της αύξησεως των χολικών αλάτων.
- 3) Λόγω του αυξημένου καταβολισμού των λιπών κατά την 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 εμμέσου 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 220 $\mu\text{mol/lit}$

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

Οι Paludetto και συν. το 1983 έκαναν μια μελέτη με σκοπό να αξιολογήσουν τις πιθανές μεταβολές στη συμπεριφορά των ικτερικών νεογνών που υπεβλήθησαν 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 Wilcoxon (πίνακας 6) σύμφωνα με την κλίμακα εκτίμησης της νεογνικής συμπεριφοράς κατά Brazelton.

Τέλος παρατηρήθηκαν 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 την υποξία. Είναι γνωστό ότι η συχνότητα των αναπνοών είναι μικρότερη στα ικτερικά νεογνά απ' ότι

στα μη ικτερικά και στα δύο στάδια του ύπνου, αλλά όχι στο στάδιο αφυπνίσεως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

WILCOXONS' 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
-

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.
- Αύξηση της ημερήσιας διακινήσεως των αιμοπεταλίων.
- Λήθαργος και ανησυχία.
- Παροδική οξέωση.
- Παράξενη αντιδιούρηση που αποδόθηκε στην επίδραση της φωτοθεραπείας πάνω στην υπόφυση.

9. 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 κύησης, την ημέρα ζωής, την κλινική κατάσταση του νεογνού και τη τιμή της χολερυθρίνης του ορού.

Τα κριτήρια, σύμφωνα με τα οποία θ' 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 βορείου 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.

Μία επιπλέον προληπτική ένδειξη της φωτοθεραπείας είναι και τα νεογνά που έχουν πιθανότητες ν' 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 2000-2499gr, 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 ενδύκνεται 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 (βλ. Πίνακα 7). Και ο 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 AB0.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις η είσοδος στη φωτοθεραπεία είναι ανάλογη με το βαθμό και τη σοβαρότητα της αιμολύσεως. Δηλαδή γίνεται νωρίτερα στην ασυμβατότητα Rhesus στη συνέχεια στην ασυμβατότητα AB0 μετά στην έλλειψη του ενζύμου CGPD και τέλος στα διάφορα άλλα αίτια.

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

- 1) υγιή πρόωρα νεογνά
 - με βάρος 1500-2000gr: ΧΟΛ > 10 mg %
 - με βάρος 2000-2500gr: ΧΟΛ > 12 mg %
- 2) πάσχοντα πρόωρα νεογνά
 - με βάρος 1500-2000gr: ΧΟΛ > 8 mg %
 - με βάρος 2000-2500gr: ΧΟΛ > 10 mg %
- 3) υγιή τελειόμηνα νεογνά: ΧΟΛ > 17 mg %
- 4) πάσχοντα τελειόμηνα νεογνά: ΧΟΛ > 15 mg %
- 5) στην ασυμβατότητα Rhesus αμέσως μετά τη γέννηση.
- 6) πρόωρα βάρους <1500gr προφυλακτική, προ της εμφανίσεως ικτέρου
- 7) καταστάσεις όπως, εκχυμώσεις, κεφαλαιματώματα, λοιμώξεις, υποξία, οξέωση κ.λ.π., επιταχύνουν την έναρξη.

Για την αντικειμενική εφαρμογή της φωτοθεραπείας, πρόσφατα ο Cockington και συν. (1980), σχεδίασε διαγράμματα όπου, με βάση τις παραμέτρους της ηλικίας του νεογνού και το βάρος του σώματος, ακολουθείται η ειδική θεραπευτική αγωγή της φωτοθεραπείας ή της αφαιμαξομεταγγίσεως.

Η φωτοθεραπεία διακόπτεται, όταν η τιμή της χολερυθρίνης εξόδου, είναι κατά δύο τουλάχιστον μονάδες χαμηλότερη της χολερυθρίνης εισόδου στη φωτοθεραπεία.

Μετά τη διακοπή της φωτοθεραπείας είναι απαραίτητο να παρακολουθείται η χολερυθρίνη για 1-2 24ωρα, για τη πιθανότητα επανεμφάνισεως του ικτέρου (Rebound), ενώ σε ίκτερο από ασυμβατότητα Rhesus πρέπει να μετράται η αιμοσφαιρίνη για 3-4 εβδομάδες, για τον κίνδυνο μεγάλης αναιμίας.

Τέλος, πολλές κλινικές όμως, εφαρμόζουν την φωτοθεραπεία:

α) Όταν υπάρχει παθολογική αύξηση της τιμής της χολερυθρίνης ή όταν τα επίπεδα της χολερυθρίνης θα γίνονταν επικίνδυνα για το νεογνό

σε περίπτωση αύξησής της, έστω και αν δεν είχε φτάσει σε τιμές που απαιτούν την εκτέλεση αφαιμαξομεταγγίσεως (βλ. Πίνακα 8 και Εικ. 3).

β) Ένδειξη προφυλακτικής φωτοθεραπείας μπορεί να υπάρξει σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. μικρά νεογνά που έχουν πιθανότητες ν' αναπτύξουν επικίνδυνα επίπεδα χολερυθρίνης, ιδιαίτερα μολωπισμένα πρόωρα και νεογνά με αιμολυτική νόσο κατά την αναμονή για την αφαιμαξομετάγγιση). Στην αιμολυτική νόσο η φωτοθεραπεία χρησιμοποιείται σαν πρόσθετη αγωγή στην αφαιμαξομετάγγιση.

Πίνακας 7

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

Βάρος γεννήσεως ομάδες σε gr	Ενδείξεις φωτοθεραπείας
Κάτω από 1500	Έναρξη μέσα στις πρώτες 24 ώρες της ζωής, ανεξαρτήτως της συγκεντρώσεως της χολερυθρίνης στον ορό.
1500-1999	Χωρίς αιμόλυση στα 10 mg/100ml, με αιμόλυση στα 8 mg/100ml.
2000-2499	Χωρίς αιμόλυση στα 12 mg/100ml, με αιμόλυση στα 10 mg/100ml.
2500 και άνω	Χωρίς αιμόλυση σε φυσιολογικά νεογνά δεν χρησιμοποιείται φωτοθεραπεία, με αιμόλυση ή παρουσία παραγόντων που δεν επιτρέπουν την αφαιμαξομετάγγιση στα 15 mg/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.

Πίνακας 8

Τιμές έμμεσης χολερυθρίνης ορού και αφαιμαξομετάγγιση

Βάρος γεννήσεως (g)	Τιμές χολερυθρίνης ορού (mg/100ml) για εκτέλεση αφαιμαξομεταγγίσεως	
	Φυσιολογικά νεογνά ^β	Μη φυσιολογικά νεογνά ^γ
1000 ή μικρότερο	10.0 ^δ	10.0 ^δ
1001-1250	13.0	10.0 ^δ
1251-1500	15.0	13.0
1501-2000	17.0	15.0
2001-2500	18.0	17.0
Μεγαλύτερο από 2500	20.0	18.0

α) Οι παραπάνω κατευθυντήριες γραμμές δεν έχουν επικυρωθεί

β,γ) Σαν φυσιολογικά νεογνά καθορίζονται για το σκοπό του πίνακα, αυτά που δεν έχουν κανένα από τα ακόλουθα προβλήματα των μη φυσιολογικών νεογνών: (1) περιγεννητική ασφυξία, (2) παρατεταμένη υποξία, (3) οξέωση, (4) επίμονη υποθερμία, (5) υπολευκωματιναιμία, (6) αιμόλυση, (7) λοίμωξη, (8) υπεργλυκαιμία, (9) αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα ή παρουσία φαρμάκων που ανταγωνίζονται τη χολερυθρίνη για σύνδεση και (10) σημεία επιδεινώσεως της κλινικής εικόνας ή του ΚΝΣ.

δ) Υπάρχουν ανακοινώσεις περιστατικών που παρατηρήθηκε χρώση των βασικών πυρήνων με τιμές σημαντικά χαμηλότερες από 10 mg/100ml.

Χολερυθρίνη ορού mg/100 ml	Βάρος γεννήσεως	<24 ωρών	24-48 ωρών	48-72 ωρών	>72 ωρών
<5	Οποιοδήποτε				
5-9	Οποιοδήποτε	Φωτοθεραπεία σε περίπτωση αιμολυσίας			
10-14	<2500 g	Αραιώζομετάγγιση σε περίπτωση αιμολυσίας		Φωτοθεραπεία	
	>2500 g			Ελέγξτε εν χολερυθρίνη > 12 mg	
15-19	<2500 g			Αντιμετώπιζετε	Αραιώζομετάγγιση
	>2500 g	Αραιώζομετάγγιση		Φωτοθεραπεία	
20+	Οποιοδήποτε		Αραιώζομετάγγιση		

Παρατήρηση Δεκευνηση αιτέρου

Εικόνα 3: Κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση της υπερχολερυθριναιμίας. Μετά από κάθε αφαιμαξομετάγγιση πρέπει να γίνει φωτοθεραπεία. Η υπερχολερυθριναιμία πρέπει να θεραπεύεται σαν να ανήκε στην επόμενη ανώτερη κατηγορία όταν υπάρχουν τα εξής: 1) περιγεννητική ασφυξία, 2) αναπνευστική δυσχέρεια, 3) μεταβολική οξέωση (PH 7,25 και κάτω), 4) υποθερμία (θερμοκρασία χαμηλότερη από 35°C), 5) χαμηλές τιμές πρωτεϊνών ορού (5 g/100 ml και κάτω), 6) βάρος γεννήσεως κάτω από 1500 gr και 7) κλινικά σημεία επιδεινώσεως ή και εκ του ΚΝΣ.

(Manual Νεογνολογίας 1984)

Στις **αντενδείξεις** της φωτοθεραπείας περιλαμβάνονται:

α) Η συγγενής ερυθροποιητική πορφυρία. Η σπάνια αυτή ανωμαλία, χαρακτηρίζεται από αιμόλυση, σπληνομεγαλία και ροδόχρωα ή ερυθρά ούρα τα οποία παίρνουν ένα πορτοκαλί φθορίζον χρώμα εάν ακτινοβοληθούν με υπεριώδες φως, καθώς επίσης και σημαντική υπερχοληρυθριναιμία αμέσου τύπου.

Η έκθεση σε ορατό φως, μετρίου ή υψηλής εντάσεως ή μπλε (μήκος κύματος 400-500 nm) προκαλεί τη δημιουργία φουσσαλιδώδους βλάβης στο εκτιθέμενο δέρμα, μπορεί δε να προκαλέσει και αιμόλυση. Όπως είναι αυτονόητο λοιπόν, η φωτοθεραπεία αντενδείκνυται σ' αυτό το σύνδρομο, γιατί μπορεί να προκαλέσει και το θάνατο του νεογνού.

β) Το σύνδρομο του χαλκόχρου νεογνού, για τους λόγους που αναφέρονται στο οικείο κεφάλαιο.

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

10. ΤΕΧΝΙΚΗ 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 κατά κύριο λόγο και πριν αρχίσει η φωτοθεραπεία θα πρέπει να γίνονται **οι ακόλουθες διαγνωστικές εξετάσεις:**

- Χολερυθρίνης 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 δεσμεύσεως της χολερυθρίνης.
- Λειτουργικές δοκιμασίες ήπατος (SGOT, αλκαλική φωσφατάση) και του θυρεοειδούς (T4), σε περίπτωση παρατεταμένου ικτέρου.

Συνήθως όμως γίνεται ένας απλός υποτυπώδης έλεγχος. Σε καμία περίπτωση όμως δεν θα πρέπει να υποβάλλονται τα νεογνά σε φωτοθεραπεία χωρίς να ελεγχθούν καθόλου.

Μέθοδος

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 Plexiglass G ή από ειδικό γυαλί, έτσι ώστε να προστατεύονται τα νεογνά από θραύσματα γυαλιών (σε περίπτωση που κάποια λυχνία σπάσει) ή από την υπεριώδη ακτινοβολία (μήκη κύματος <300 nm).
- Όλες οι ηλεκτρικές έξοδοι θα πρέπει να είναι σωστά γειωμένες.
- Οι λάμπες φωτοθεραπείας θα πρέπει να τοποθετούνται συνήθως σε απόσταση 42-45 cm πάνω από το νεογνό, ούτως ώστε 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 $4 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$.
- Τα νεογνά θα πρέπει να λαμβάνουν επιπρόσθετα περισσότερα υγρά, για να αντισταθμισθεί η αυξημένη απώλεια υγρών με την άδηλη αναπνοή και να ελέγχεται αυτόματα η θερμοκρασία τους (με μηχανισμό servo).
- Τα νεογνά θα πρέπει να είναι γυμνά και να καλύπτονται τα μάτια τους. Σε πρόωρα νεογνά, κάτω των 37 εβδομάδων, θα πρέπει να φοριούνται ειδικά καπελάκια, ώστε να αποφεύγεται μεγάλη απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά του κρανίου (εκτός εάν αυτό παρέχεται με ενδοφλέβια χορήγηση).
- 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 που βρίσκονται κάτω από πλαστικά καλύμματα για την αποφυγή απώλειας

θερμότητας, θερμαινόμενες ασπίδες και μεγαλύτερα νεογνά που βρίσκονται εντός θερμοκοιτίδων, λόγω του ότι λαμβάνουν μικρότερο ποσό ακτινοβόλου ενεργείας από τα φώτα.

- Έκθεση των νεογνών σε δυο σειρές λαμπών δεν χρειάζεται, εάν η μία 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 της χροιάς του δέρματος και μεταβολές της θερμοκρασίας. Οι γονείς θα πρέπει να πληροφορηθούν για τις επιπλοκές αυτές που είναι δυνατόν να εμφανιστούν, έτσι ώστε να τις αντιμετωπίζουν χωρίς πανικό, αν η φωτοθεραπεία εφαρμόζεται στο σπίτι.
- Τα παιδιά θα πρέπει να ζυγίζονται καθημερινά (τα μικρά, δύο φορές τη μέρα), ανάλογα με τις ανάγκες πρέπει να χορηγούνται και τα ανάλογα πρόσθετα υγρά.
- Το χρώμα του δέρματος δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης της υπερχολερυθριναιμίας των νεογνών που υποβάλλονται σε φωτοθεραπεία κατά συνέπεια πρέπει να παρακολουθείται η χολερυθρίνη τουλάχιστον κάθε 12 ώρες.
- Η τιμή της χολερυθρίνης δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται απερίσκεπτα και δεν θα πρέπει να αγνοούνται οι κατάλληλες εξετάσεις.

Η θεραπεία του νεογνικού ικτέρου μπορεί να καταστεί ευκολότερη με τη χρήση απλών τεχνικών που αυξάνουν την ενέργεια της ακτινοβολήσης σε εύρος 420-480nm.

11. Η ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ

Η φωτοθεραπεία στο σπίτι για την αντιμετώπιση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας έχει προταθεί σαν εναλλακτικό μέσο παροχής θεραπείας σε επιλεγμένα νεογνά. Τα μηχανήματα που σχεδιάστηκαν για την παροχή της φωτοθεραπείας στο σπίτι άρχισαν να διατίθενται σε διάφορα μέρη των Ηνωμένων Πολιτειών μόλις πριν από λίγα χρόνια.

Οι κύριοι λόγοι που συνέτειναν στην δημιουργία αυτής της νέας κίνησης είναι τα δύο βασικά της πλεονεκτήματα: 1) Μειώνει κατά πολύ το κόστος συνεχούς ή επιπρόσθετης αγωγής στο νοσοκομείο και 2) Δεν επηρεάζει αρνητικά το δεσμό γονέων – νεογνού εφόσον δεν καθίσταται αναγκαίος για τη θεραπεία ο αποχωρισμός του βρέφους από τους γονείς του.

Το 1985 η επιτροπή εμβρύου και νεογέννητου με σκοπό να σταθμίσει τη σωστή χρήση της φωτοθεραπείας στο σπίτι και να αποφευχθούν δυσάρεστες συνέπειες, παρουσίασε ορισμένα προκαταρκτικά κριτήρια τα οποία περιορίζουν τη χρήση της εξασφαλίζοντας έτσι μεγαλύτερη ασφάλεια.

Έτσι λοιπόν κάθε γιατρός που συμφωνεί με τη χρήση φωτοθεραπείας στο σπίτι θα πρέπει να επιλέξει τα υποψήφια νεογνά, σύμφωνα με τα ακόλουθα **κριτήρια**.

- 1) Τα νεογνά θα πρέπει να είναι τελειόμηνα, ηλικίας άνω των 48 ωρών και υγιή.
- 2) Η τιμή συγκεντρώσεως της χολερυθρίνης στον ορό να είναι > 14 mg/dl αλλά <18 mg/dl.
- 3) Να μην υπάρχει καμία αύξηση της συγκεντρώσεως της αμέσου χολερυθρίνης.
- 4) Ο διαγνωστικός έλεγχος πριν την έναρξη της φωτοθεραπείας θα πρέπει να αποβεί αρνητικός και να περιλαμβάνει: (1) Ιστορικό και φυσική εξέταση, (2) εκτίμηση των τιμών των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης (Hb) και του αιματοκρίτη (Ht), (3) τον αριθμό και

το τύπο των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος, (4) εξέταση αίματος για έλεγχο του αριθμού των ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων καθώς και για μορφολογική εκτίμηση, (5) μέτρηση πολυμορφοπυρήνων, (6) εκτίμηση των τιμών της συγκεντρώσεως της ολικής και αμέσου χολερυθρίνης, (7) ομάδα αίματος μητέρας-νεογνού και εξέταση Coombs, (8) ανάλυση ούρων.

Ο γιατρός θα πρέπει να εκτιμήσει το ρυθμό αυξήσεως της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης του ορού με εργαστηριακούς προσδιορισμούς τουλάχιστον 4 ώρες πριν την έναρξη της φωτοθεραπείας (κάθε μία ώρα).

Αν η συγκέντρωση της χολερυθρίνης αυξάνεται πολύ απότομα (περισσότερο από 1 mg στις 3 με 4 ώρες) ή εάν δεν υπάρχει καθόλου αύξηση της συγκεντρώσεως της χολερυθρίνης σε απουσία φωτοθεραπείας, τότε δεν είναι σκόπιμο να συσταθεί φωτοθεραπεία στο σπίτι.

Το προσωπικό που θα είναι υπεύθυνο για τη φροντίδα του υποψηφίου νεογνού στο σπίτι θα πρέπει, σύμφωνα με τη κρίση του παιδίατρου να ακολουθεί τις εξής οδηγίες:

- 1) Το νεογνό θα πρέπει να είναι τελειόμηνο και να συμφωνεί με τα κριτήρια τα οποία του επιτρέπουν την έξοδό του από το νοσοκομείο, για να αρχίσει ή να συνεχίσει τη θεραπεία στο σπίτι.
- 2) Το προσωπικό φροντίδας (νοσηλευτικό προσωπικό) οφείλει να εξετάσει λεπτομερώς αυτά τα κριτήρια.
- 3) Θα πρέπει να μετριέται η συγκέντρωση της χολερυθρίνης του ορού κάθε 12 με 24 ώρες λαμβάνοντας υπόψη την προηγούμενη τιμή συγκέντρωσης και το ρυθμό αυξήσεώς της.

Τέλος ο υπεύθυνος γιατρός θα πρέπει να έρχεται καθημερινά σε επαφή με την οικογένεια καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι γονείς οφείλουν να υπογράψουν ένα έντυπο συγκατάθεσης, το οποίο θα εξηγεί τους κινδύνους (συμπεριλαμβανομένης και της

πιθανότητας απόφραξης των αεροφόρων οδών του νεογνού από μη καλή τοποθέτηση των καλυμμάτων των ματιών) και τα οφέλη αυτού του είδους θεραπείας. Επίσης το έντυπο αυτό θα πρέπει να περιγράφει τις υποχρεώσεις του ιατρού, τη λειτουργία του παρεχομένου εξοπλισμού και τις υποχρεώσεις των γονέων στη μετέπειτα φροντίδα του νεογνού. Οι γονείς θα πρέπει να καθοδηγούνται στην παροχή επαρκούς ενυδατώσεως του νεογνού κατά τη διάρκεια της φωτοθεραπείας και να διδάσκονται στη χρήση των οργάνων, στη σωστή τοποθέτηση των προστατευτικών καλυμμάτων των ματιών και στην απ' ευθείας αναφορά των προβλημάτων. Επίσης θα πρέπει να τους χορηγούνται γραπτές οδηγίες.

Τα νεογνά θα πρέπει να μετακινούνται από τη φωτοθεραπεία κατά τη διάρκεια των γευμάτων και κατά την αλλαγή των σπαργάνων και όταν οι γονείς κοιμούνται.

Η φωτοθεραπεία στο σπίτι θα πρέπει να παρέχεται μόνο από την ειδικά σχεδιασμένη για τη μείωση της χολερυθρίνης μονάδα: θα πρέπει να διακόπτεται δε όταν η συγκέντρωση της χολερυθρίνης του ορού πέσει κάτω από 14mg/dl. Η συγκέντρωση της χολερυθρίνης θα πρέπει να μετριέται 12-14 ώρες μετά τη λήξη της φωτοθεραπείας, για τον υπολογισμό του rebound.

Το νεογνό θα πρέπει να εισαχθεί εκ νέου στο νοσοκομείο εάν παρουσιάσει συμπτώματα νόσου ή επιπλοκών ή όταν η συγκέντρωση της χολερυθρίνης του ορού υπερβεί τα 18mg/dl.

Παρ' όλα αυτά όμως και επί του παρόντος δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας στο σπίτι έτσι ώστε να δικαιολογούν τη δοκιμή αυτού του νέου είδους θεραπείας. Και αυτό διότι υπάρχει μόνο ένας πολύ μικρός αριθμός μελετών που επιχειρούν τη σύγκρισή της με τον καθορισμένο και παραδοσιακό τρόπο φωτοθεραπείας στο νοσοκομείο.

12. ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΤΗ ΦΩΤΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

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

α) Η φαινοβαρβιτάλη. Ο συνδυασμός όμως αυτός δεν έδειξε να ενισχύει το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φωτοθεραπείας. Το συμπέρασμα αυτό ισχύει και για τα νεογνά μικρού βάρους.

β) Το άγαρ: Από μελέτες in vitro έχει αποδειχθεί ότι το άγαρ έχει μεγάλη χημική συγγένεια συνδέσεως με τη 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 από το στόμα είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, δηλαδή κάποιιοι ανέφεραν σχετικά καλά αποτελέσματα ενώ άλλοι ήταν αποθαρρυντικοί. Ο βασικός λόγος της αποτυχίας τους όμως ήταν, ότι προστιθέμενο άγαρ στο γάλα των νεογνών δεν διαλυόταν, δεν περνούσε τις θηλές και έτσι ουσιαστικά δε λαμβανόταν από τα νεογνά. Στη συνέχεια χορηγήθηκε από το έντερο με καλά αλλά με όχι στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα στη πτώση της χολερυθρίνης του ορού.

Το 1983 οι Odell και συν. ανακοίνωσαν μια εργασία στην οποία χορηγούσαν το άγαρ από το έντερο και όπου βρήκαν μία σημαντική ελάττωση των συγκεντρώσεων της χολερυθρίνης στο πλάσμα μετά από 24 ώρες στατιστικά σημαντική, μια αύξηση της συχνότητας των κενώσεων στην ομάδα των μαρτύρων, μεγαλύτερη απέκκριση της χολερυθρίνης στα κόπρανα των νεογνών που χορηγεί το άγαρ την δεύτερη ημέρα φωτοθεραπείας και μείωση της διάρκειας της φωτοθεραπείας κατά 23%.

γ) Η χολεστυραμίνη: Μία άλλη ουσία που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τη φωτοθεραπεία είναι η χολεστυραμίνη, μια ανταλλακτική ριτίνη 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 που πάσχουν από 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 από τα κόπρανα και ελαττώνει κατ' αυτόν τον τρόπο την επαναρρόφησή της μέσω του εντεροηπατικού κύκλου.

Τέλος σημειώνουμε ότι η χορήγηση λευκωματίνης φαίνεται ότι όχι μόνον δεν έχει συνέργια, αλλά ελαττώνει κιόλας την αποτελεσματικότητα της φωτοθεραπείας.

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αναγνωστάκης Δ.: Νεογνικός ίκτερος και φωτοθεραπεία. Παιδιατρική 1996.
- Anderson R.R., and Parrish J.A.: The optics of human skin.
J. Invest. Derm. 1994.
- Arias I.M., Gartner L.M., Furman M., and Wolfson S.: Effect of several drugs and chemicals on hepatic glucuronide formation in newborn rats. 1990.
- Behrman's: Neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. 1983.
- Berant M., Brik R., Diamond E.: Excretory pattern of bile during phototherapy. 1982.
- Berthelot P., Erlinger S. and Dhumeaux D.: Phenobarbital enhancement of bile flow. Gastroenterology, 1992.
- Blake S.: The bright side of phototherapy. M.S.N., 1983.
- British Medical Journal: Leading article, 1970.
- Brown R.J.K., Valman H.B. and Daganah E.G.: Diarrhea and light therapy neonates Br. Med. J. 1980.
- Brown A.K., and McDonagh A.F.: Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Efficiency, mechanism and toxicity. Adv. Pediatr. 1980.
- Brown A.K., Kim M.H., Wu P.Y.K., and Bryla D.A.: Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics, 1989.
- Cashore W.J., Oh.: Unbound bilirubin and kernicterus in low-birth-weight infants. Pediatrics 1999.
- Committee of fetus and newborn: Home phototherapy. Pediatrics, 1995.

- Cremer R.J., Perryman P.W., Richards D.H.: Influence of light on the hyperbilirubinemia in infants. Lancet 1958.
- Dacou-Vouketakis, Anagnostakis D., and Matsaniotis N.: Effect of prolonged illumination on concentrations of luteinizing hormone in human infants Science, 1988a.
- Dacou-Vouketakis C., Anagnostakis D., Papadopoulos G., and Matsaniotis N. : Effect of prolonged illumination on concentration of FSH and prolactin in human neonates. 1988b.
- Dobbs R.H., and Cremer R.J.: Phototherapy [looking back]. 1975.
- Dobson Y., Cowett R.M., Riggs L.A.: Long-term effect of phototherapy on visual function. 1996.
- Ebbesen F.: Effect of exchange transfusion on serum reserve albumin for binding of bilirubin and index of serum bilirubin toxicity. 1981.
- Ennever J.F., Carr H.S., Speck W.T.: Potential for genetic damage from multivitamin solutions exposed to phototherapy illumination. Pediatr. Res. 1983.
- Ennever J.F., McDonagh A.F., and Speck W.T.: Phototherapy for neonatal jaundice: Optimal wavelengths of light. Pediatr. 1983.
- Ennever J.F.: Preferential formation of lumirubin by green light. 1985.
- Ennever J.F.: Phototherapy in a new light. 1986.
- Gartner L.M and Lee K.S.: Bilirubin binding free fatty acids and a new concept for the pathogenesis of kernicterus. 1976.
- Gartner L.M., and Lane D.L.: Hepatic metabolism and transport of bilirubin during physiologic jaundice in the newborn rhesus monkeys. 1981.
- Girotti A.W.: Bilirubin – photosensitized cross-linking of polypeptides in the isolated membrane of human erythrocyte. 1998.
- Glass P.: Another look at long-term visual effects of binocular occlusion in neonates. 1984.
- Χατζηγεωργίου Ε., Καλπογιάννης Ν., Μπαζιγού Ε., Καρζής Ι., Αρσίνη Α., Νικολόπουλος Δ.: Η χολεστυραμίνη στη θεραπεία του νεογνικού ικτέρου. Πρακτικά του 3του Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου. 1977.
- Χατζηγεωργίου Ε., Μαλαμίτση-Puchner Α., Τζωρτζάτου Φ., Παπαδάτος Γ., Παπαδάκης Δ., Νικολόπουλος Δ.: Η επίδραση της φωτοθεραπείας στα επίπεδα της βιταμίνης Ε ικτερικών νεογνών. Παιδιατρική 1982.
- Hartine J.V.: Hyperclorhemia, metabolic acidosis and cholestyramine, 1989.

- Hoyt C.S.: The long-term visual effects of short-term binocular occlusion of at-risk neonates. Arch Ophthalmol. 1980.
- Johnson L.H., Boggs T.R., Beirao M.V.: Effect of phototherapy for neonatal jaundice on riboflavin dependent enzymes glucose 6-phosphate dehydrogenase activity and reduced glutathione [GSH] content of blood, 1996.
- Kalpoyannis N., Androulakis N., Hatjigeorgiou E., Papadatos J., Oeconomidou O., Nikolopoulos D.: Efficacy of phototherapy and/or exchange transfusions in neonatal jaundice. 1992.
- Kaplan D., Navon G.: MMR spectroscopy of bilirubin and its derivatives, 1993.
- Karabus C.D.: Phototherapy at neonatal jaundice at a general childrens' hospital in Brown A.K., Showarce J.: Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: Long term implications. 1976.
- Karp W.B.: Biochemical alterations in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: A review, 1997.
- Klaus M.H., et al: Maternal attachment. Importance of the first post- partum days. 1996.
- Kopelman A.E., Brown R.S., and Odell G.G.: The Bronze Baby Syndrom: A complication of phototherapy. 1997.
- Lamola A.A., Flores J., and Doleiden F.H.: Quantum yield and equilibrium position of the configurational photoisomerization of bilirubin bound to human serum albumin. 1982.
- Lewis H.M., Campbell R.H.A., Hambleton G., et al: Use of abuse of phototherapy for physiological jaundice of newborn infants. Lancet, 1982.
- Lin H., Eastman N.J.: The behavior of intravenously injected bilirubin in newborn infants. 1937.
- Lipsitz P.J., Garnter L.M., Bryla D.A.: Neonatal and infant mortality in relation to phototherapy. 1985.
- Lucey J.F., Ferreiro M., Hewitt J.: Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. Pediatrics, 1968.
- Maisels M.J., and Gifford K.: Neonatal jaundice and breast-feeding. Pediatr. Res. 1997.
- Malamitsi A., Hadjigeorgiou E., Papadakis D., Kalpoyannis N., Nicolopoulos D. : Combined treatment of neonatal jaundice with phototherapy cholestyramine and bicarbonate. Journal of Pediatrics, 1981.
- Manual Νεογνολογίας: Copywrite Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 1984, κεφ. 14, Νεογνική υπερχολερυθριναιμία.

- Mauer H.M., Shumway C.N., Drapar D.A. and Hossaini A.A.: Controlled trial comparing agar, intermitten phototherapy and continuous phototherapy for reducing neonatal hyperbilirubinemia. 1989.
- Mauer H.M., Kirkpatric B.V., Mc Williams N.B., Draper D.A., Bryla D.A.: Phototherapy for hyperbilirubinemia of hemolytic disease of the newborn. 1985.
- Mc Donagh A.F., Palma L.A., and Lightner D.A.: Phototherapy for neonatal jaundice: Stereo specific and regioselective of photoisomerization of bilirubin bound to human serum albumin and NMR characterization of intramolecular cyclized photoproducts. 1982.
- Mc Donagh A.F.: Bile pigments. Academic Press, New York, 1979.
- Meyers C.H., Kwong L.K., Vreman H.J., Stevenson D.K.: The role of bilirubin production in breast- fed infants with elevated serum bilirubin concentrations at 2 weeks of life. *Cl. Pediatrics*. 1984.
- Nicolopoulos D., Hadjigeorgiou E., Kalpoyannis N.: Reducing the duration of phototherapy for neonatal jaundice by cholestyramine administration. International Symposium on Phototherapy, Padova 1982.
- Obes-Poller J.: La fototerapia en las hiperbilirubinemias neonatales. Uruguay, 1967.
- Odell G.B., Schutta H.S.: Bilirubin encephalopathy im McCandies D.W.: Cerebral Energy Metabolism and Metabolic Encephalopathy. 1983.
- Oh W., Yao A.C., Hanson J.S. and Lind J.: Peripheral circulatory response to phototherapy in newborn infants. 1973.
- Ostrow J.D., Berry C.S., Zarembo J.E.: Studies on the mechanism of phototherapy in the congenitally jaundiced rat. In Odell, Shaffer, Simopoulos. Phototherapy in the newborn: an overview. 1983.
- Paludetto R., Mansi G., Rinaldi P., DeCurtis M. and Ciccimarra F.: The behavior of jaundiced infants treated with phototherapy. 1983.
- Παπαδάκης Δ., Χατζηγεωργίου Ε., Μαλαμίτση-Puchner Α., Καλπογιάννης Ν., Νικολόπουλος Δ.: Συνδυασμένη εφαρμογή φωτοθεραπείας, χολεστυραμίνης και διττανθρακικού νατρίου στη θεραπεία του νεογνικού ικτέρου. *Διατριβή*, 1979.
- Παπαδάτος Γ., Χατζηγεωργίου Ε., Καφετζής Δ., Καλπογιάννης Ν., Νικολόπουλος Δ.: Η επίδραση της φωτοθεραπείας στη φαρμακοκινητική της γενταμυκίνης. *Παιδιατρική* 1982.
- Perl H., Nijjar A., Ebara H., et al: Bilirubin toxicity without CNS staining. *Pediatr. Res.* 1992.

- Perlman M., Frainmesser P., Sohmer H., et al: Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics* 1993.
- Pratesi R., Agati G., Cecchi G., et al : Influence of skin optical losses on configurational photoisomerization of bilirubin during phototherapy. *Il Nuovo Climento* 1984.
- Rao H.K.M., Elhassani S.B.: Iatrogenic complications of procedures performed on the newborn. 1981.
- Ritter D.A., Kenny J.D., Norton H.J., et al.: A prospective study of free bilirubin and other risk factors in the development of kernicterus in premature infants. *Pediatrics* 1982.
- Romagnoli C., Luciano R., Curro V., Tortorolo G., Zecca E., DeCarolis M.P., Fiore L., Tomarchio S., Grandolfo M., Sorcini M., Carta S.: Phototherapy and thyroid function in low birth weight infants. 1993.
- Rubaltelli F.F., Jori G. and Reddi E. : Bronze baby syndrom : A new porphyrin-related disorder. *Pediatr. Res.* 1983.
- Rubaltelli F.F., Zanado V., Granati B.: Effect of various phototherapy regiments on bilirubin decrement. *Pediatrics* 1988.
- *Scottish Medical Journal*, 1983.
- Sideris E.G., Papageorgiou G.C., Charalampous S.C., and Vitsa E.M.: A spectrum of response study single strangle strand DNA breaks, sister chromatid exchanges, and lethality induced by phototherapy lights. 1981.
- Sisson T.R.S., Vogt T.P. [1982]: In the science of photomedicine (Edited by Regan J.D. and Parrish J.A.). Plenum Press, New York.
- Slater L., and Brewer F.: Home versus hospital phototherapy for term infants with hyperbilirubinemia. A comperative study. *Pediatrics* 1994.
- Stern L. and Denton R.L.: Kernicterus in small premature infants. 1971.
- Stern L.: Bilirubin metabolism in the newborn: its' mechanisms and relationship to kernicterus. In Rubaltelli F.F. and Jori G.: Neonatal jaundice, new trends in phototherapy. New York and London Plenum Press, 1984.
- Tan K.L.: The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr. Res.* 1984.
- Tan K.L., Jacob E., Karim S.M.M.: Cholestyramine and neonatal jaundice. 1994.
- Turkel S.B.: Clinical and pathologic correlations with kernicterus and yellow pulmonary hyaline membranes, in Levine R.L., Maisels M.J. (eds.): Hyperbilirubinemia in the newborn [Report of the

Eighty-Fifth Ross Conference on Pediatric Research]. Columbus OH, Ross Laboratories, 1983.

- Valkeakari T., Anttolainen I., Aurekoski H., et al: Follow-up study of phototreated full-term newborns. *Acta Paediatr.* 1991.
- Vecchi C., Donzelli G.P., Sbrana G. and Pratesi R.: Phototherapy for neonatal jaundice: Clinical equivalence of fluorescent green and special blue lamps. *Pediatr.* 1986.
- Walther F.J., Wu P.Y.K., Siassi B.: Cardiac output changes in newborns with hyperbilirubinemia treated with phototherapy. *Pediatrics*, 1985.
- Wennberg R.P., Ahlfors C.E., Bickers R., et al: Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia: improvement with exchange transfusion. *Pediatrics*, 1982.