

YENİDOĞAN PERİFERAL KAN LENFOSİT KÜLTÜRLERİNDE FOTOTERAPİNİN UYARDIĞI MİKRONUKLEUSLAR*

Tülin ÇORA*, Dr. Sennur DEMİREL*, Dr. Aynur ACAR*, Dr. İbrahim ERKUL**

* S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**S.Ü. Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, fototerapi uygulanan yenidoğanların periferal kan lenfosit kültürlerinde, beyaz ve mavi flouresan ışınlarının mikronukleus (MN) oluşumu üzerine olan etkileri incelenmiştir. Araştırma beyaz ve mavi flouresan lambaların kullanıldığı 14' er kişilik iki grupta fototerapi öncesi ve sonrası çalışmaları ile sağlıklı 14 yeni doğandan oluşan kontrol grubunda yapılmıştır. Bulgularımız beyaz ve mavi flouresan lambalarla yapılan fototerapinin MN frekansını önemli derecede artırdığını, ancak beyaz ve mavi flouresan ışınlarının oluşturduğu MN frekansı arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler : Fototerapi, mikronukleus testi

GİRİŞ

Yeni doğanlarda çeşitli nedenlerle meydana gelen sarılıklar sık olarak görülmekte olup, büyük bir kısmının etiyojisi kesin olarak saptanamamıştır. Bununla beraber hepsi için kullanılan tedavi yöntemleri genellikle benzer olmuştur. 1958 de Cramer ve arkadaşları güneş ışığına maruz kalan bebeklerde bilirubin düzeylerinde düşme olduğunu göstermesinden sonra fototerapi, yenidoğan sarılıklarında kan değişimine gidilmeden önce en etkili metod olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu arada fototerapiye bağlı sulu sık dışkılama, deri döküntüleri, sıvı kaybında artış ve abdominal distansiyon gibi akut komplikasyonlar geçici ol-

SUMMARY

Induced Micronuclei by Phototherapy in Newborn Peripheral Blood Lymphocytes

In this study, the effects of white and blue fluorescence lights on Micronucleus (MN) formation of peripheral blood cultures of newborns were investigated before and after phototherapy. The study was carried out on two groups each containing 14 newborns, and additional 14 healthy newborns is included as control group. Our findings showed that the light sources used for phototherapy increased the frequency of MN considerably irrespective to the kind of light source that was used.

Key Words : Phototherapy, micronucleus test

duğundan önemsenmemiştir. Ancak fiziksel ve kimyasal mutajenlerin genetik materyal üzerine olan etkilerinin bazen çok ciddi ve kalıcı olduğu bilinmesine rağmen fototerapinin DNA hasarı, kromozom aberasyonları ve mitoz bölünme gibi hücrel olaylar üzerine olan etkileri yeterince araştırılmamıştır.

Son yıllarda çeşitli fiziksel ve kimyasal ajanların mutajenik potansiyellerini belirlemek amacıyla pek çok mutajenite testi geliştirilmiştir (1,2,3). Bu testlerden biri olan Mikronukleus (MN) tekniğinin, kromozomlarda sayısal ve yapısal anomalilere sebep olan fiziksel ve kimyasal mutajenlerin etkilerini açık bir biçimde ortaya koyabileceği gösterilmiştir.

* Bu yazı daha önce 11-13 Ekim tarihleri arasında İstanbul'da yapılan II. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik kongresinde tebliğ edilmiştir. Bu araştırmanın yapılmasında S.Ü. Araştırma kurumu (Vakfı) bizi maddi olarak desteklemiştir.

Haberleşme Adresi: Tülin ÇORA, S.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD, KONYA

MN'lerin mitoz bölünme esnasında hücrenin ana çekirdeğine katılmayan kromozom veya kromozom fragmentlerinden oluştuğu anlaşılmış ve MN sayımının hem klastojenik ajanları hemde iş ipliklerinde oluşan defektleri incelemek amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir. Daha sonra Fenech ve Morley tarafından geliştirilen sitokinez-blok metodu (Cytokinesis-block, CB) ile çekirdek bölünmesi geçiren ancak sitoplazmik bölünme geçirmeyen çift çekirdekli hücreler kolaylıkla belirlenerek sayılabilmektedir. MN'ler hücre bölünmesine katılmayan kromozom veya kromozom fragmentlerinin göstergesi olarak ele alınmış, sayısal kromozom düzensizliklerinin ortaya çıkarılmasında karyotipik analizlerden daha basit ve istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu kabul edilerek pek çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır (2,4,5,6,7,8).

Högstedt ve arkadaşları (9) tarafından yapılan bir çalışmada insan lenfosit kültürlerinde MN oluşumu çeşitli mutajenlerle uyarılmış, oluşan MN'lerin hacimleri ölçülerek bunların kromozom fragmenti veya tam bir kromozom olduğu saptanmıştır. Böylece kullanılan ajanların doğrudan kromozoma mı yoksa iş mekanizmasına mı etkili olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde Ramolho ve arkadaşları (10) tarafından periferik kan lenfositleri nde X- ışınları ile uyarılmış kromozomal aberasyonların sayısal bir göstergesi olarak MN ölçümleri kullanılmış ve CB metodunun güvenilirliği vurgulanmıştır. Böylece MN tekniğinin fiziksel ve kimyasal mutajenlerin göstergesi olarak kullanılabilmesi ortaya konmuştur.

Bu çalışmada fototerapi uygulanan yenidoğanların periferik kan lenfosit kültürlerinde in vivo MN tekniği kullanılarak, fototerapinin kromozom yapısı ve mitoz üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Ocak 1990-Ağustos 1990 tarihleri arasında S.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapiye alınan 14'ü kız 14'ü erkek 28 yenidoğan ve kontrol grubu olarak 14 sağlıklı yenidoğan incelendi. Araştırma grubundaki bebekler kullanılan flouresan ışığın özelliğine göre beyaz ve mavi ışık grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Bu bebeklerde gestasyonel yaşın 37

haftadan, doğum ağırlığının 2500 gr. dan fazla, yaşının 72 saatten az olması, ayrıca hiperbilirubinemi dışında başka probleminin olmaması özellikleri arandı. Fototerapi, beyaz ve mavi (Phillips 20W/52) 6'şar adet flouresan lambalarla, gözler hariç tüm vücuda 40 cm yukarıdan uygulandı.

Kontrol grubu olarak, gestasyonel yaşları 38-40 hafta, doğum ağırlığı 2500-4000 gr, yaşları 3-6 gün arasında değişen, yenidoğan sarılığı dahil herhangi bir problemi olmayan, 6'sı kız 8'i erkek 14 birey çalışıldı

a) MN Kültürlerinin Hazırlanması :

MN testi için araştırma gruplarından, fototerapi önce ve sonrasında olmak üzere iki, kontrol grubundan bir kez kan alındı. Alınan kan örnekleri % 20 Fetal Calf Serum (Gibco), % 3 Phytohemagglutinin-M (Gibco) içeren 5 ml 'lik Mc Coy 5A (Gibco) besi ortamına steril olarak ilave edildi. Sitokinezi inhibe etmek için üreme periyodunun 44. saatinde son konsantrasyonu 3.0 µg/ml olacak şekilde Cytochalasin-B (Cyt-B) ilave edildi ve ışığın fotolitik etkisinden korunmak amacıyla alüminyum kağıtlara sarılarak 72 saat' lik kültür periyodunu tamamlamak üzere 37°C lik etüve kaldırıldı. Üreme periyodunu tamamlayan kültürler, konik santrifüj tüplerine aktarıldı ve 1000 rpm' de 7' santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve süspansiyon edilen hücre kümesi üzerine taze olarak hazırlanmış tesbit solusyonundan (3:1 Metanol : Asetik Asit) 5-6 ml ilave edilerek 1000 rpm' de 7 santrifüj edildi. Tesbit solusyonu ile yıkama işlemi iki kez tekrarlandı. Süspansiyon edilen hücreler, temiz ve kuru lamlara yayılıp havada kurutuldu. Kodlanan preparatlar hemen % 5 lik Giemsa ile 5 dk. boyandı.

b) MN' lerin Değerlendirilmesi :

MN' lerin tanımlanmasında Heddle ve arkadaşlarının (11) kullandığı kriterler esas alındı. Bu kriterlere göre; 1) MN çapının, esas çekirdeğin 1/3' ünden daha az olmasına, 2) Mikrovida ile oynandığında, küçük boya parçaları gibi ışığı kırmasına, 3) Boya alma yoğunluğunun esas çekirdek ile aynı olmasına veya daha açık boyanmasına, 4) Bir çekirdeğin 2' den fazla MN oluşturmamasına, 5) Sadece sitokinezi bloke edilmiş hücrelerdeki MN lerin sayılmasına özen gösterildi.

Araştırma ve kontrol grubuna alınan her birey için fototerapi öncesi 1000, fototerapi sonrası 1000

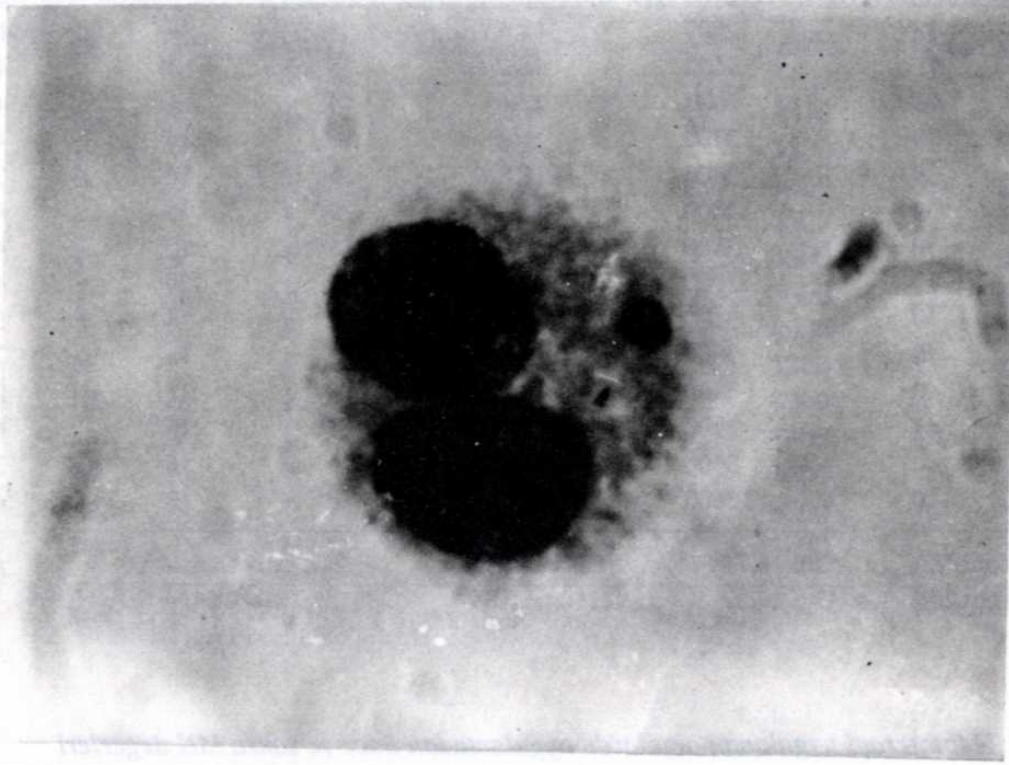
ve kontrol grubu için de 1000 sitokinezi bloke edilmiş hücre sayıldı. 100x büyütmede incelenen hücrelerin sitoplama sınırları titizlikle kontrol edilerek çift çekirdekli hücrelerde MN oranı belirlendi. (Resim 1).

BULGULAR

Çalışmamızda, hiperbilirubinemi nedeniyle fo-

toterapi uygulanan toplam 28 bebek ve fototerapi almamış sağlıklı 14 bebekte, MN frekansları incelenmiştir. Araştırma grubuna alınan bireylerin dağılımı ve MN değerleri Tablo-1' de, kontrol grubunun değerleri ise Tablo-4' de verilmiştir.

Araştırma grubunu oluşturan 28 bebek, fototerapide kullanılan ışığın türüne göre "Beyaz Işık



Resim 1. Sitokinezi bloke edilmiş MN'li hücre

Tablo 1. Araştırmaya alınan bireylerin dağılımı ve MN değerleri

Araştırma Grubu:	Birey Sayısı		İncelenen Toplam CB Hücre Sayısı (Her birey için 1000 CB hücre)		Sayılan MN Miktarı		MN Dağılımı	
	E.Ö.	E.S.	E.Ö.	E.S.	E.Ö.	E.S.	E.Ö.	E.S.
A- Beyaz Işık	14	14	14000	14000	93	204	4-10	8-20
B- Mavi Işık	14	14	14000	14000	90	190	5-10	9-18
Toplam:	28	28	28000	28000	183	394	4-10	8-20
Kontrol Grubu :	14		14000		123		5-13	

Alanlar” ve “Mavi Işık Alanlar” olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Beyaz ışık alan olguların fototerapi sonrası ortalama MN frekansının 14.57 ± 0.88 olduğu ve bunun fototerapi öncesi gözlenen MN frekansından (6.71 ± 0.42) istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır

($p < 0.001$) (Tablo-2). Mavi ışık alan olguların fototerapi sonrası ortalama MN frekansının 13.57 ± 0.84 olduğu ve bu değer fototerapi öncesi gözlenen MN frekansından (6.43 ± 0.52) istatistiksel olarak önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$) (Tablo-3).

Tablo 2. Beyaz ile fototerapi uygulanan olguların uygulamadan önce ve sonra MN değerleri

No	Yaş (gün) / Cins.	Gebelik Süresi (Haf.)	Ağırlık (g)	Bil. Değeri (mg/dl)	Fot. öncesi	Fot. Sonrası	Fot. Süresi (st)
1	3E	38	2500	14.6	4	8	48
2	3K	41	3600	16.2	6	12	48
3	3K	40	4000	13.6	4	13	48
4	3E	39	3700	15.2	10	19	40
5	3E	39	3800	12.8	5	14	30
6	2K	39	3000	14.8	9	16	48
7	3K	40	3800	17.6	6	17	48
8	3K	40	3000	13.9	10	20	40
9	3K	39	3100	13.6	6	14	39
10	3K	40	3000	15.3	6	13	70
11	3E	40	3400	13.8	6	11	24
12	2K	41	3900	14.7	7	13	40
13	3K	40	3400	15.6	6	16	30
14	3E	40	3600	14.4	8	18	48

Fototerapi ön :	Top: 93	Ort: 6.71	St. Hata: 0,42	MN Dağ: 4-10
Fototerapi Son:	Top: 204	Ort: 14.57	St. Hata: 0.88	MN Dağ: 8-20
P<0.001				Fot. Süresi Dağ: 24-70

Tablo 3 . Mavi ışık ile fototerapi uygulanan olgularda uygulamadan önce ve sonra MN değerleri

No	Yaş (gün)/Cins.	Gebelik Süresi (haf)	Ağırlık (g)	Bl. Değeri (mg/dl)	Fot. öncesi	Fot. Sonrası	Fot. Süresi (saat)
1	3E	40	3500	13.4	6	10	30
2	3E	39	3000	13.7	7	15	36
3	2K	40	3400	16.4	5	14	30
4	2E	39	3800	13.6	8	17	48
5	3E	40	2700	14.7	4	10	42
6	2K	39	3800	18.0	8	18	96
7	3K	40	3600	17.8	5	14	72
8	3E	41	3900	12.6	5	11	70
9	3K	40	2850	13.4	6	9	36
10	3E	40	3400	13.8	6	13	30
11	3E	40	3000	14.9	5	10	62
12	2E	39	3100	14.4	10	15	24
13	3K	40	3600	14.7	7	16	48
14	3K	39	3300	17.5	8	18	72

Fototerapi ön. :	Top. : 90	Ort. : 6.428571	St. Hata: 0.52	MN Dağ: 5-10
Fototerapi Son.:	Top. : 190	Ort. : 13.57142	St. Hata: 0.84	MN Dağ: 9-18
p<0.001				Fot. Süresi Dağ: 24-96

Beyaz ve mavi ışığın MN frekansına etkileri incelendiğinde ise MN frekansını uyarmada beyaz ve mavi ışık arasında önemli bir fark mevcut olmadığı gözlenmiştir.

Kontrol grubu için hesaplanan ortalama MN fre-

kansının 8.79 ± 0.66 olduğu ve bu değer araştırma grubunun fototerapi öncesi ortalama MN frekansından (6.53 ± 0.33) $p < 0.05$ düzeyinde yüksek, fototerapi sonrası ortalama MN frekansından (14.07 ± 0.60) $p < 0.001$ düzeyinde düşük olduğu tesbit edilmiştir (Tablo-5).

Tablo 4. Kontrol grubunu oluşturan olgularda MN değerleri

No	Yaş	Cinsiyet	Gebelik Süresi	Ağırlık	MN İnsidans
1	4	E	39	3100	7
2	4	K	40	3810	10
3	6	K	40	3500	9
4	3	E	39	3400	12
5	4	E	39	2500	11
6	4	E	39	3500	10
7	4	K	40	3600	13
8	6	K	41	4000	11
9	4	E	40	3200	8
10	6	K	40	3200	8
11	4	K	39	3300	7
12	5	E	39	3600	6
13	6	E	40	3700	5
14	4	E	40	3800	6

MN; Top: 123 Ort: 8.79 St. Hata: 0.66 Dağ: 5-13

Tablo 5. Fototerapi ile gözlenen MN frekansının önem kontrolü

Araştırma Grubu:	Toplam MN		Ortalama MN Frekansı \pm S.H	
	F.Ö	F.S	F.Ö	F.S
A- Beyaz Işık (14 birey)	93	204	6.71 ± 0.42	14.57 ± 0.88
B- Mavi Işık (14 birey)	90	190	6.43 ± 0.52	13.57 ± 0.84
Toplam (28 birey)	183	394	$6.54 \pm 0.33^*$	$14.07 \pm 0.60^{**}$
Kontrol Grubu: (14 birey)	123		8.78 ± 0.66	

* Kontrol grubunun ortalama MN frekansından önemli derecede düşük ($p < 0.05$)

** Kontrol grubunun ortalama MN frekansından önemli derecede yüksek ($p < 0.001$)

TARTIŞMA

Fototerapinin yenidoğan hiperbilirubinemi tedavisinde çok yaygın kullanılması, flouresan ışığın etkilerinin çeşitli testlerde daha ayrıntılı olarak incelenmesini gerekli hale getirmiştir.

Yapılan bir çalışmada Ameto ve arkadaşları (12) 24 saat 420-500 nm dalga boyunda mavi ışıkla fototerapi uygulanan yenidoğanlarda kromozom analizleri yapmışlar ve sirkülasyonda bulunan lenfositlerin genetik metaryalinde herhangi bir düzensizlik saptayamamışlardır. Ancak bu çalışma ile fototerapinin deri fibroblastları ve kız bebeklerdeki gelişmemiş ovaryum gibi diğer dokulara zararsız olduğunun gösterilemeyeceğini vurgulamışlardır. Benzer bir çalışma da Sideris ve arkadaşları (13) tarafından yapılmış ve fototerapide kullanılan flouresan ışığın 420-500 nm dalga boyundaki mavi bandının DNA kırıklarından, Kardeş Kromatid Değişimlerinden ve hücre ölümlerinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu dalga boyundaki ışığın bilirubin tarafından fazlaca soğurulduğu ve bu metabolitin parçalanmasına neden olduğu ileri sürülmüştür.

Rosenstein ve Ducore (14) yaptıkları bir çalışmada, yenidoğan hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan 3 tip flouresan ışığı ile normal insan fibroblastlarını bilirubin varlığında ve yokluğunda in vitro olarak ışınlamışlar ve bu hücrelerde her 3 tip flouresan lamba ile de DNA kırıkları meydana geldiğini bildirmişlerdir. Ancak 100 µg/ml bilirubinin varlığında DNA iplikçiğinde oluşan kırık oranının 30-40 kat arttığını göstererek fototerapi ışığına maruz bırakılan hücrelerde bilirubinin DNA hasarını arttıran bir ajan olarak davrandığını savunmuşlardır.

Monticone ve Schenider (15) DNA harabiyetinin hassas bir göstergesi olarak kabul edilen KKD tekniğini kullanarak yaptıkları bir çalışmada flouresan ışığının insan fetal akciğer fibroblastlarında KKD frekansını anlamlı derecede artırdığı ve hücresel replikasyon kinetiğini baskıladığı sonucuna varmışlardır. Aynı yöntemi kullanan Villaescusa ve ar-

kadaşları (16) tedavide kullanılan fototerapinin prematürelde daha bariz olmak üzere yenidoğanlarda KKD oranını artırdığını bildirmişlerdir. Fakat diğer bazı araştırmacılar tarafından yapılan benzer çalışmalarda fototerapinin KKD frekansını artırmadığı tesbit edilmiştir (17, 18, 19).

Sandor (20) tarafından yapılan bir çalışmada fototerapinin kromozom yapısına olan etkileri periferik kan lenfosit kültürlerinden elde edilen metafazlarda incelenmiş, fototerapiden önce ve sonra kromozom kırıklarının sayısında önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda hiperbilirubinemi nedeni ile fototerapi alan yeni doğanlarda flouresan ışığının, mitoz bölünme ve kromozomlar üzerine olan etkileri MN tekniği ile incelenmiştir. Araştırmada fototerapi sonrasında beyaz ışık grubunun ortalama MN frekansı 14.57 ± 0.88 , mavi ışık grubunun 13.57 ± 0.84 olarak bulunmuş ve bu değerlerin fototerapi öncesi gözlenen MN frekansından (6.57 ± 0.47) ve kontrol grubu için saptanan MN frekansından (8.78 ± 0.66) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$).

Yenidoğanlarda fototerapi uygulamasından sonra MN frekansında gözlediğimiz artış, daha önce yapılan çalışmaların (12,20) sonuçları doğrultusunda değerlendirildiğinde, flouresan ışığın aneuploidi uyaran bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca kontrol grubunda MN frekansının, araştırma grubunun fototerapi öncesi MN frekansından yüksek olması bilirubinin MN oluşumunu uyaran bir faktör olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda beyaz ve mavi ışık veren flouresan lambaların etkileri ayrı ayrı araştırılmış, beyaz ve mavi ışık alan her iki grupta da MN frekansının arttığı ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenlerle, fototerapinin genetik materyal üzerinde olumsuz etkilerinin varlığı ve bu konudaki araştırmaların daha ayrıntılı olarak sürdürülmesinin gerekli olduğu görüşüne varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Carrano AV, Thomson LH, Lindl PH, Minkler JL. Sister Chromatid Exchange as indicator of mutagenesis. Nature 1978; 271: 551-3.
2. Fenech M, Morley AA. Measurement of micronuclei in lymphocytes. Mutation Research 1985; 147: 29-36.
3. Wheeler LA, Norman A, Riley R. Mutagenicity of diatrizoate and other triiodobenzoic acid derivatives in Ames Salmonella/ microsome test. Proc West Pharmacol 1980; 23: 249-53.
4. Erexson GL, Kligerman AD, Allen JW. Diaziquone-induced

- micronuclei in cytochalasin B-blocked mouse peripheral blood lymphocytes. *Mutation Research* 1987;178:117-2.
5. Fenech M, Morley AA. Solution to the kinetic problem in the micronucleus assay. *Cytobios* 1985 ; 43: 233-46.
 6. Krishna G, Kropka ML, Theiss JC. Use of the cytokinesis-block method for the analysis of micronuclei in V 79 Chinese Hamster lung cells: result with mitomycin C and cyclophosphamide. *Mutation Research* 1989; 22:63-9.
 7. Wakata A, Sasaki MS. Measurement of micronuclei by cytokinesis-block method in cultured Chinese Hamster cells: comparison with types and rates of chromosome aberration. *Mutation Research* 1987;190:51-7.
 8. Xing SG, Shi XC, Wu ZL, Whong WZ, Ong T. Effect of tetrandrine on micronucleus formation and Sister Chromatid Exchange in both in vitro and in vivo assays. *Mutation Research* 1989;224:5-10.
 9. Högstedt B, Karlsson A. The size of micronuclei in human lymphocytes varies according to inducing agent used. *Mutation Research* 1985;156:229-32.
 10. Ramalho A, Sujevaric I, Natarajan AT. Use of the frequencies of micronuclei as quantitative indicators of X-ray-induced chromosomal aberration in human peripheral blood lymphocytes : Comparison of two methods. *Mutation Research* 1988;207:141-6.
 11. Countryman RI, Heddle JA. The production of micronuclei from chromosome aberration in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutation Research* 1976;41:321-32.
 12. Amato M, Muralt VG, Auf Der Maur P. Double direction phototherapy and light-induced genetic abnormalities in human lymphocyte. *Helvetia Paediatrica Acta* 1985;40: 285-91.
 13. Sideris EG, Papageorgiou GC, Charolampous SC, Vitsa EM. A spectrum response study on single strand DNA break, Sister Chromatid Exchanges, and lethality induced by phototherapy lights. *Pediatric Research* 1981;1019-23.
 14. Rosenstein BJ, Ducore JM. Enhancement by bilirubin of DNA damage induced in human cells exposed to phototherapy light. *Pediatric Research* 1984;18:3-6.
 15. Monticone RE, Schneider EL. Induction of Sister Chromatid Exchanges in human cells by fluorescent light. *Mutation Research* 1979;59:215-21.
 16. Villaescusa G, Ugarte M, Vacue A. Sister Chromatid Exchange in babies treated by phototherapy. *Lancet* 1977;11: 1084.
 17. Demirsoy D, Tunçbilek E, Oran O. Fototerapinin kromozomlar üzerindeki etkisinin in vivo "Sister Chromatid Exchange" tekniği ile araştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1987;30:17-27.
 18. Hatcher HN, Risemberg HM. Sister Chromatid Exchange and phototherapy. *Mutation Research* 1979;60:401-31.
 19. Schwartz LA, Cole FS, Fredorek F. Phototherapy does not increase the Sister Chromatid Exchange frequency in premature infants. *Lancet* 1979;1:534-9.
 20. Sandor G. Phototherapy and chromosome structure. *Lancet* 1973;15:1384-5.