

Kernikteruslu hastalarda büyüme hormonu düzeylerinin incelenmesi

Tamer BAYSAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Bilirubin ensefalopatisi veya kernikterus, indirek bilirubin beyini etkilemesi ile ortaya çıkar. Bunun sonucunda bazı hastalarda beyin felci ve sağırılık gelişir. Bu çalışma kernikterusun önceden araştırılmamış bir yönünü, büyüme üzerine etkisini incelemek amacı ile gerçekleştirildi. Araştırmada, yenidoğan (YD) döneminde kernikterus teşhisi konulanlar (22 vaka), kan değişimi yapıp kernikterus belirtisi olmayanlar (18 vaka), sadece fototerapi uygulananlar (14 vaka) ve YD döneminde sarılık geçirmemiş çocuklar (15 vaka) ortalama 21 aylıkken incelendi. Bütün vakalara tam kan, tam idrar, kan şekeri ve büyüme hormonu(BH) tahlilleri yapıldı. Büyüme hormonu tayini için bütün vakalara L-Dopa uyarı testi uygulandı.

Kernikterus teşhisi konulan gruptaki 6 hastada belirgin sinir sistemi bozukluğu vardı. Bunların 5'inde büyüme geriliği tesbit edilirken, diğer gruptaki hiçbir vakada büyüme geriliği yoktu ($p<0.01$). L-Dopa uyarı testi sonuçları 0. ve 90. dakikadaki BH seviyesinin kernikterus teşhisi konulanlarda diğerlerine göre düşük olduğunu gösterdi ($p<0.05$). Araştırmamız kernikterus geçirmiş vakalarda büyüme geriliği görülebileceği, bunun nedenlerinden birinin de beslenme bozukluğu ve hormon değişikliklerine ait olabileceğini düşündürmüştür. Hormon değişikliklerinin tam olarak anlaşılabilmesi için başka çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kernikterus, büyüme geriliği, büyüme hormonu

SUMMARY

Investigation of growth hormone in patients with kernicterus.

Bilirubin encephalopathy or kernicterus is a neurologic syndrome resulting from the deposition of unconjugated bilirubin in brain cells. Features of kernicterus may include cerebral palsy and deafness. The purpose of this research was to investigate the effects of kernicterus on growth and growth hormone. Our research included 22 patients with kernicterus, 18 patients who had exchange transfusions but having no features of kernicterus, 14 patients who had only phototherapy, and 15 patients who had no jaundice during neonatal period who were investigated at 21 months old (mean age). All patients had complete blood count, urine analysis, glucose, and growth hormone.

We observed overt neurologic abnormalities in 6 patients with kernicterus. There was growth retardation in 5 of 6 infants with neurologic abnormalities. There was no growth retardation in other patients. Our research has indicated that there may be growth retardation in patients with kernicterus and the reason for this may be nutritional disorders. More investigations must be done in order to understand the abnormalities in growth hormone in patients with kernicterus.

Key Words: Kernicterus, growth retardation, growth hormone.

Bilirubin ensefalopatisi veya kernikterus indirekt bilirubin bazal ganglionlar, hipokampus ve subta-lamik alanlara yerleşmesi, bu alanlarda nöronların sarıya boyanması ve nekrozu ile ortaya çıkan patolo-jik bir tablodur. (1-4) Bilirubin ensefalopatisi bazı sekellere yol açabilir. Bu sekellere kısaca kronik postkernikterik bilirubin ensefalopatisi denmektedir.

Bu ensefalopatinin klasik bulguları koreatetik serebral palsi, sinir tipi işitme kaybı ve yukarı bakışta kısıtlılık olmakla birlikte ilk yıl içinde beslenme güçlüğü gibi başka bulgular da eklenebilir. (1,3,5)

Bilirubin ensefalopatisinin motor ve mental sistem üzerindeki tesirleri birçok araştırmaya konu olmasına rağmen, onun merkezi sinir sistemi (MSS) ile ilgili

Haberleşme Adresi: **Dr. Tamer BAYSAL**, S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, KONYA

Geliş Tarihi : 09.09.2002

Yayına Kabul Tarihi : 24.04.2003

hormonlar ve büyüme üzerindeki etkileri incelenmemiştir. Halbuki hipotalamus birçok hormonun yapıldığı ve bu hormonlarla büyümeyi doğrudan etkileyen önemli bir organdır. Biz bu sebeple kernikterusun büyüme ve BH üzerine tesirini incelemek istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kernikterusun büyüme geriliği üzerine olan etkisini araştıran bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında yapıldı. Araştırmada yenidoğan (YD) döneminde bilirubin ensefalopatisi teşhis edilen veya böyle bir teşhis konulmayan vakalar bilirubin değerleri ve uygulanan tedavilere göre incelendi. Vakalar dört gruba ayrıldı: grup I kernikterus teşhisi konulanlar, grup II kan değişimi gerektirecek kadar yüksek hiperbilirubinemisi olan fakat kernikterus belirtisi olmayan bebekler, grup III sadece fototerapi gerektiren hiperbilirubinemili bebekler, grup IV YD devresinde sarılık geçirmemiş çocuklar.

Grupların tesbiti için YD servisine yatırılıp YD sarılığı teşhisi konulan yaklaşık 1850 hastanın dosyalarından bulunabilen 1030 tanesi incelendi. 90 dosya grup I, 464 dosya grup II, 476 dosya grup III olarak ayrıldı. Grup IV vakaları ise polikliniğe getirilen üst solunum yolları enfeksiyonu, pnömoni, doğuştan kalça çıkığı gibi hastalıkları olan ve YD döneminde sarılık geçirmemiş çocuklar arasından seçildi. Grup I'deki 90 dosyanın incelenmesi sonucu 18 vakanın serviste yatarken vefat ettiği tesbit edildi. Geriye kalan 72 dosyadan 67 tanesinde adres tesbiti yapılabildi. Grup II ve III dosyalarından da grup I vakalarının yaşlarına uygun olacak şekilde 300 kadar vakanın adres tesbiti yapıldı. Araştırılan bütün vakaların miadında doğmuş olması, doğum ağırlığının 2500 gr'dan fazla olması, başka bir patolojik durumun (sepsis, konvülsiyon, hipoglisemi, asidoz, siyanoz, konjenital malformasyon gibi) olmaması şartları arandı. Grup I'de olup mektup yazılan 67 vakanın 28 tanesi kontrole geldi. Bunlardan 22 tanesi esas çalışma grubu (Grup I) olarak seçildi. 6 vaka ilave patolojileri sebebi ile araştırmaya alınmadı. Grup I'e seçilen vakalarda ilk muayene eden hekimin kernikterus teşhisi koymuş olması şartı arandı. Kernikterus teşhisi klinik bulgular ve bilirubin değerlerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmuştu. Büyüme geriliği kontrolü Türk çocukları için hazırlanmış çizelgeler üzerinde işaretlenerek yapıldı(6). Bütün vakalarda tam kan, tam idrar, kan

şekeri, büyüme hormonu (BH) tahlilleri yapıldı. Hormon tayini için RIA-Coated Tube metodu uygulandı. Büyüme hormonu tayini için L-Dopa uyarı testi uygulandı. Bazal büyüme hormonu için kan örneği sabah aç karnına saat 08-10 arasında alındı. Daha sonra 10 mg/kg L-Dopa ağız yolu ile hastaya içirelerek 30, 60 ve 90. dakikalarda venöz kan örnekleri alındı.

İstatistiksel analizlerde değişken değerleri ortalama \pm SD şeklinde gösterildi. Gruplar değişkenler açısından karşılaştırıldı. Gruplar arası farkları tesbit etmek için t testi kullanıldı.

BULGULAR

Kernikterus teşhisi konulan ve diğer gruplarda yer alan hastaların cinsiyet, yaş, boy, ağırlık ve doğumla ilgili bilgileri Tablo 1'de görülmektedir. Bütün vakaların yaş ortalaması $21,6 \pm 1,7$ ay idi. Gruplar arasında yaşa ve cinse göre istatistiki farklılık yoktu.

Grup I'deki 5 vakanın (%22,7) boylarının, 3 vakanın ağırlıklarının %3 çizgisinin altında olduğu tesbit edildi. Diğer gruplardaki hiçbir vakada boy kısalığı ve ağırlık azlığı yoktu. Ağırlığı az olan 3 vakanın hepsinde boy kısalığı da söz konusuydu.

Kan şekeri bütün vakalarda normal sınırlar içindeydi. Hiçbir vakada idrar dansitesi 1012' nin altında bulunmadı. Bu önemli derecede antidiüretik hormon eksikliği olmadığı şeklinde yorumlandı. Grup I' de yer alan vakaların 6' sında hemoglobinin değerlerinin 10 gr/dl' nin altında olduğu (bir tanesinde büyüme geriliği mevcut) tesbit edildi.

BH sonuçları Tablo 2' de görülmektedir. Burada dikkati çeken kernikterus teşhisi konulan vakalarda BH' nun başlangıç değerinin diğer bütün gruplardan düşük olduğudur. Bu düşüklük hem büyüme geriliği olan 5 vakanın hem de grup I' in tamamının grup IV ile olan karşılaştırmalarında önem taşıyacak kadar fazla idi ($p < 0,05$). Gerek büyüme geriliği olan 5 vakadaki gerekse bütün kernikterus grubundaki başlangıçta olan BH düşüklüğü 90. dakikada yeniden belirlemiştir ($p < 0,05$).

Bütün vakaların yapılan nörolojik muayenelerinde grup I' de yer alan 6 hastada (%27,3) belirgin sinir sistemi bozukluğu tesbit edilirken kontrol gruplarında muayene bulguları normal idi. Büyüme geriliği olan vakaların hepsinin de sinir sistemi bozukluğu olanlar içinde yer aldığı dikkati çekmiştir.

Büyüme geriliği olan vakaların anne ve babalarının boyları ölçüldüğünde en kısa boylunun 164 santimetre olduğu bulundu.

Tablo 1. Vakaların genel özellikleri

	Büyüme Gerikli 5 vaka	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
Cinsiyet (E/K)	#2/3	# 14/8	#11/7	#12/2	#6/9
Yaş (ay) (en küçük-en büyük)	#19.86±2.74 (11-36)	#19.1±2.1 (7-36)	#25.7±2.5 (8-40)	# 21.4±3 (8-40)	#16.8±2.9 (6-40)
Boy (%3 altı/üstü)	5/0	5/17	0/18	0/14	0/15
Ağırlık (%3 altı/üstü)	3/2	3/19	0/18	0/14	0/15
Bilirubin(mg/dl) (en düşük-enyüksek)	40±9.7 (27-51)	38.8±10.3 (27-64)	26.4±4.2 (21-31)	18.5±2.1 (15-22)	-
Doğum boyu (cm)	48.2±1.3	50.2±1.5	50.5±1.5	50.8±1.4	-
Doğum ağırlığı (gr)	2840±268	2870±214	3170±382	2935±360	-
İlk muayene yaşı (gün)	4.8±3	4.9±1.5	6.6±4.5	5.4±3.4	-

: p > 0.05

Tablo 2. L-Dopa uyarı testi ile elde edilen büyüme hormonu ortalama değerleri(ng/ml).

GRUPLAR	0. dakika	30. dakika	60. dakika	90. dakika
Büyüme gerikli 5 vaka	*3.020±1.939	8.38±3.85	12.29±4.28	**3.180±0.669
GRUP I	*2.715±0.478	9.006±0.776	13.537±0.735	**3.434±0.234
GRUP II	3.531±0.596	6.662±0.769	10.370±0.416	5.541±0.439
GRUP III	4.258±0.903	7.375±0.912	12.418±0.618	6.175±0.641
GRUP IV	*7.70±1.69	6.63±1.02	11.797±0.902	**5.854±0.540

* p < 0.05

** p < 0.05

TARTIŞMA

Kernikterus, hiperbilirubinemi tedavisinde fototerapi ve kan değişimi gibi etkili tedavi metodlarının kullanılmasına rağmen günümüzde problem olmaya devam etmektedir (1,5,7-9). Kernikterusun uzun süreli etkileri ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle ekstrapiramidal sistem tutulumu, işitme ve bakış anormallikleri ile ilgili olanlar araştırmaların çoğunluğunu oluşturmaktadır (3, 5, 7, 10, 11).

Bilirubin ensefalopatisinin görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Yüksek bilirubin seviyesi olanlarda, bilirubine maruziyet süresi ve ilave bozukluklara (prematürelilik, asidoz, sepsis, hipoglisemi, menenjit, hipotermi vs.) bağlı olarak tehlike artmaktadır (1, 3, 4, 7, 8). Ayrıca hemolitik hastalıklara bağlı hiperbilirubinemi vakalarında kalıcı hasarın daha fazla olduğu bilinmektedir (3,4,7,9). Araştırmamızda ilk muayenede kernikterus teşhisi konulan hastalardan sadece 6'sında ortalama 21 ay sonra yapılan kontrol muayenede bariz nörolojik bozuklukların tes-

biti, bu 6 hastanın ağır derecede etkilendiğini göstermektedir. Altı hasta dışındaki diğer vakaların muayene bulgularının normal olması bu vakaların tamamen normal oldukları şeklinde yorumlanamaz. Çünkü bazı bozukluklar ancak özel testlerle (zeka, işitme, motor gelişim vs.) ortaya çıkartılabilecek kadar hafif olabilir.

Araştırmamızda 5 vakada (%22.7) büyüme geriliğinin tesbit edilmesi kernikterusun önceden incelenmemiş önemli bir komplikasyonunu ortaya çıkarmıştır. Bu komplikasyonun nörolojik bozukluğu olan 6 hastanın 5'inde bulunması (%83) ise büyüme geriliğinin nörolojik hasarın bariz olduğu hastalarda çok sık rastlanabilecek bir bulgu olduğunu göstermektedir. Bilindiği gibi bazı kronik hastalıklarda büyüme geriliği gelişebilir. Büyüme geriliği tesbit ettiğimiz hastaların miadında doğmuş ve doğum ağırlıklarının normal olması, anemisi olan bir hasta dışında büyümeyi geri bıraktıracak diğer sebeplere (kromozom anomalisi, konjenital malformasyon,

iskelet displazisi, avitaminozlar, intestinal, kalp vs. gibi sistemik hastalıklar) ait belirti ve bulguların tesbit edilemeyişi diğer büyüme geriliği sebeplerini ön plana çıkarmaktadır. Bunlar yetersiz beslenme, psikososyal uyarı yetersizliği ve hipotalamus ile ilgili olabilecek hadiselerdir.

Araştırmamızda büyüme geriliği tesbit edilen hastaların aile yanında kalmaları psikososyal uyarı noksanlığı ihtimalini azaltmaktadır. Fakat yaşına uygun motor ve mental canlılığı gösteremeyen bu çocuklara yapılan uyarıların tamamen sağlıklı çocuklardaki kadar olması da her zaman söz konusu olmayabilir.

Kernikterus hipotalamik hormonlara tesir ederek büyümeyi hormonal yol ile engelleyebilir. Bilirubin ensefalopatisi olan bebeklerin otopsi çalışmaları bize bazı fikirler vermektedir. Otopsi çalışmalarında en çok globus pallidus, subtalamik çekirdekler, hipotalamus ve hipokampusun etkilendiği bildirilmiştir(1, 3, 4). Büyüme hormonunun salınımını uyaran hipotalamik hormonların eminensiya medianadaki sinir uçlarından salgılandığı bilinmektedir. Bu sinir uçlarına ait sinir hücreleri hipotalamusun ayrı ayrı bölgelerinde veya beynin bazal kısmındaki bölgelerde yerleşmiştir (12-14). Kernikterusun hipotalamusta yaptığı hasar sonucu hormon yapım ve salınımını değiştirebileceği düşünülebilir.

Araştırmamızda büyüme hormonunun bazal seviyesinin kernikteruslularda diğerlerine göre düşük

olması dikkat çekicidir. L-Dopa uyarımı ile büyüme hormonu seviyesi 30-120. dakikalarda pik yapar, ancak tek test ile büyüme hormonu yetersizliği teşhisi zordur. Normal çocuklarda bu testin yaş ve cinsiyet farkı bilinmemekle birlikte 11-21 ng/ml değerleri normal kabul edilmektedir (12-14). Araştırmamızda da tüm çalışma gruplarında normal değerler elde edilmiştir. Günümüzde büyüme hormonu sekresyonunun farmakolojik uyarıya cevap vermediği vakalar en ağır derecede etkilenmiş hastalar olarak kabul edilmektedir. Fizyolojik uyarıya cevap vermeyen birçok vaka farmakolojik uyarıya cevap verebilir, farmakolojik uyarıya cevap vermeyen ise fizyolojik uyarıya da büyük ihtimalle cevap vermez. Fizyolojik bir test uygulaması ancak anormal değerler elde edilmiş ise uygulanmalıdır (15).

Araştırmamız kernikterus teşhisi konulan çocuklarda bilhassa nörolojik bulgular bariz ise büyüme geriliğinin olabileceğini göstermekte ve bunun sebepleri arasında beslenme bozukluklarının ve aneminin bulunabileceğini düşündürmektedir. Bu hastalarda uygun beslenme ve anemi tedavisi ile büyümede olan değişmelerin takip edilmesinin, bunlardan fayda görmeyen hastalarda uygun görüntüleme metodları ile MSS'nin değerlendirilmesinin, hipofiz hormonlarının salınımını uyaran veya engelleyen hormonların da incelenmesinin konuyu daha da açıklığa kavuşturacağına inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Connaly AM, Volpe JJ. Clinical features of bilirubin encephalopathy. Clin Perinat 1990;17: 371-9 .
2. Cashore WJ. The neurotoxicity of bilirubin. Clin Perinat 1990; 17: 437-47 .
3. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson Textbook of pediatrics. 16th edition. Philadelphia: Saunders; 2000: p. 513-9.
4. Çağlar MK. Yenidoğan sarılıkları . Katkı 1995; 16 (5): 667-79.
5. Kernicterus in full-term infants—United States, 1994-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 15-Jun-2001; 50 (23): 491-4.
6. Neyzi O, Günöz H. Büyüme-gelişme bozuklukları. Düzenleyenler: Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989: 57-116.
7. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. Clin Perinat 2002; 29(4): 765-78.
8. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. Acta Paediatr 2000; 89(10): 1213-7.
9. Hansen TW. Kernicterus: an international perspective. Semin Neonatal 2002; 7(2): 103-9.
10. Blakeley J, Jankovic J. Secondary causes of paroxysmal dyskinesia. Adv Neurol 2002; 89:401-20.
11. Hoyt CS, Billson FA, Alpíns N. The supranuclear disturbances of gaze in kernicterus. Ann Ophthal 1978; 10: 1487-92.
12. Kandemir N, Yordam N. Büyüme hormonu eksikliği ve tedavisi. Katkı 1994;15(5): 351-75.
13. Frohman LA, Krieger DT. Neuroendocrine physiology and disease. In: Felig P, Baxter JD, Brodus AE, Frohman LA, eds. Endocrinology and metabolism. New York: MC Graw Hill Book Company, 1987: 185-246.
14. Guyton AC. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Saunders, 1991: 819-30.
15. Brook CGD, Hindmarsh PC, Smith PJ, Stanhope R. Clinical features and investigation of growth hormone deficiency. In: Savage MO, Randall RA, eds. Clinics in endocrinology and metabolism. Philadelphia: Saunders, 1986: 479-93.