

Hiperbilirubinemi nedeniyle tedavi olan vakalarda nörolojik gelişme ve odyolojik muayene sonuçları

Osman BAŞPINAR*, Bilge Kutluhan AKSU**, Güner KARATEKİN**, Asiye NUHOĞLU**

* S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Kardiyoloji BD, KONYA

** Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi Çocuk Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Klasik bilirubin toksisitesi olan kernikterus tablosunun ağırlığına karşın bazı vakalarda tek beşine mevcut olabilen ince nörolojik defisitler, hastalığın geniş bir yelpaze şeklinde bulgu verdiğini düşündürür. Çalışmamıza hiperbilirubinemi nedeni ile yenidoğan döneminde tedavi olmuş 159 hasta, (%61.1 erkek, %38.9 kız, ortalama yaş 24.6±13.11 ay, ortalama pik bilirubin değerleri 20.07±4.85 mg/dl) alındı. Total bilirubin (Tb), 15 - 19.9 mg/dl olan 97 hasta grup I; Tb, 20-24.9 mg/dl olan 41 hasta grup II; Tb, 25-29.9 mg/dl olan 15 hasta grup III; Tb ≥ 30 mg/dl olan altı hasta grup IV olmak üzere hastalar dört gruba ayrıldı. Hastaların hepsine Denver Gelişimsel Tarama Testi ve 46'sına da odiyogram uygulandı. Belirlenen nörolojik anomalilerin bilirubin düzeyleri ile uyumlu gittiği görülmese rağmen, daha düşük derecedeki bilirubin değerlerinde de problem olduğu görüldü. Asyalı çocuklarda ikter tedavisi halen sorunlu bir konudur ve toksik bilirubin düzeylerini belirlemek üzere başka çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hiperbilirubinemi, nörolojik defisit, yenidoğan

SUMMARY

Neurologic development and odyometric finding at the therapied neonatal hyperbilirubinemia

Classic kernicterus or the neurotoxicity of neonatal hyperbilirubinemia is known well, but the pathological jaundice may show itself vary different subtle neurological dysfunction at the some patients. 159 patients male 61.1 %, female 38.9 %, mean age, 24.6±13.11 months, peak bilirubin levels 20.07±4.85 mg/dl who had therapied neonatal hyperbilirubinemia were studied. Newborns with serum total bilirubin levels of 15a-19.9 mg/dl in 97 patients (group I), 20-24.9 mg/dl in 41 patients (group II), 25-29.9 mg/dl in 15 patients (group III), and ≥ 30 mg/dl in six patients (group IV) were accepted. We performed Denver Test all patients and performed odyogram test 46 patients. We determined that subtle neurological abnormalities and high bilirubin levels correlate each other. However, we showed that group I and II had some problematic findings lesser degree than group III and IV. Management of jaundice in the Asian newborn is still problematic and we need a lot of studies about toxic bilirubin levels.

Key Words: Hyperbilirubinemia, neurological dysfunction, newborn

Hiperbilirubineminin çok sık görüldüğü ülkemizde tetkik ve tedaviye başlamak, nörotoksitenin olduğu bilirubin seviyesini belirlemek üzere çalışmalar yapılması gerekmektedir (1). Bilirubin nörotoksitesinin tipik formu kernikterusdur. Klasik kernikterus klinik tablosunun ağırlığına karşın bazı vakalarda tek başına mevcut olan ince nörolojik defisitler hastalığın geniş bir yelpaze şeklinde bulgu verdiğini düşündürür. Fakat buna rağmen ikterli bebek tedavisi klinisyenden klinisyene değişebilmekte, çoğunlukla tedavisiz kalma riski veya fazla tetkik ve tedavinin zararları ile karşılaşabilmektedir.

Nörotoksiteden kaçınmak isterken aynı zamanda hastalarımızı gereksiz tekrarlanan bilirubin ölçümünden, tedavi maliyetinden, fototerapi ve kan değişimi gibi gereksiz tedavi riskinden de korumamız gerekmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi Süt Çocuğu servisinde indirekt hiperbilirubinemi nedeni ile beş yıl (1991-1996) içerisinde tedavi olmuş 159 vaka alındı. Bu dönemde servise yatırılarak tedavi edilen 430 yenidoğanın adreslerine ulaşılarak mektup veya telefonla çağrıldı. Çağrımıza 159 hasta,

97 erkek (% 61.1), 62 kız (% 38.9) olumlu cevap verdi. Hastaların yaşı ortalama 24.6 ± 13.11 ay (1-60 ay), doğum kilosu ortalama 2.972 ± 0.612 gram (1800-6000 gram), pik bilirubin değerleri ortalama 20.07 ± 4.85 mg/dl (15-44 mg/dl) olarak belirlendi.

Total bilirubin (Tb), 15-19.9 mg/dl olan 97 hasta grup I; Tb, 20-24.9 mg/dl olan 41 hasta grup II; Tb, 25-29.9 mg/dl olan 15 hasta grup III; $Tb \geq 30$ mg/dl olan altı hasta grup IV olmak üzere hastalar dört gruba ayrıldı.

Bilirubin değerlerine bakılmaksızın tüm hastalara Denver Gelişimsel Tarama Testi I (DGTT) uygulandı. Yaş çizgisi üzerinde deneğe majör grupta bulunan beceriler soruldu. Beceriler kişisel sosyal, ince devinsel, dil ve kaba devinsel gruplarındaki maddelerle değerlendirildi. Çocuk uygulanan maddeden geçerse G, kalırsa K, reddedirse R, şüpheli ise Ş harfi konuldu. Kalanlar pozitif sonuç olarak kabul edildi, şüpheli olanlar değerlendirilmedi.

Odiyogram uzman bir odyolog tarafından yapıldı. Teste uyum problemi yüzünden altı ayın altındaki vakalar çalışmaya alınmadı. Yaşı altı ayın üzerinde

olan odiyogram yaptırmayı kabul eden toplam 46 hastaya (31 erkek, 15 kız, ortalama yaş 26.5 ± 10.8 ay) odiyogram testi uygulandı. Tüm vakaların arkabalarında işitme problemi yoktu, annelerin hamilelikleri iyi geçmişti, doğumda asfiksi öyküsü bulunmamakta idi. Hastalar serbest saha testi, davranış odyometri ve Cavr tekniği ile test edildi. Uyarın olarak saf ses, nöral bant gürültü ve canlı ses kullanıldı. Ses ve ışığa reaksiyon gözlemlendi, iletim tipi patolojisi tespit edilenlerde timpanometrik ölçüm yapıldı, bu şekilde östaki disfonksiyonu ve mayii ihtimali bulunanlar pozitif bulgu olarak alınmadı. Mikst tip işitme problemi saptanmadı.

BULGULAR

Hastaların % 30.1'inde ABO kan grup uygunsuzluğu, % 3.8 ABO + Rh uygunsuzluğu var idi. Tedavi olarak 140 vakaya (%88.1) fototerapi, 19 (%11.9) vakaya ise kan değişimi ile beraber fototerapi uygulanmıştı.

Hastaların, kız, erkek cinsiyetleri açısından bilirubin değerleri, doğum ağırlıkları, pik bilirubin günü, muayene anındaki yaşları açısından bir fark yoktu ($p=0.979$, $p=0.5$, $p=0.65$, $p=0.828$). (Tablo 1)

Tablo 1. Cinsiyete göre parametreler.

Cinsiyet		Ortalama±standart sapma	Aralık (min-maks değerler)
Kız	Bilirubin (mg/dl)	20.06 ± 4.71	(15 - 35.6)
	Pik günü (gün)	5.97 ± 3.13	(2 - 15)
	Doğum kilosu (gram)	3.009 ± 680	(1900 - 6000)
	Muayene yaşı (ay)	24.89 ± 13.5	(1 - 60)
Erkek	Bilirubin (mg/dl)	20.08 ± 4.97	(15 - 44)
	Pik günü (gün)	5.75 ± 2.82	(1 - 15)
	Doğum kilosu (gram)	2.949 ± 568	(1800 - 5000)
	Muayene yaşı (ay)	24.42 ± 12.92	(1 - 54)

Tablo 2. DGTT ve bilirubin grupları kıyaslaması

Bilirubin grupları	Normal	Patolojik	Toplam
Grup I	91	6 * (%6) 4 (%4.3)	97
Grup II	40	1 (%2.43)	41
Grup III	14	1 (%6.66)	15
Grup IV	2	4 (%66.6)	6
Grup V	147	12	159

* Grup I'de 2 vakada Down sendromu mevcuttu.

Tablo 3. Odyolojik muayene ve bilirubin grupları

Bilirubin grupları	Odyogram sonucu normal	Patolojik	Toplam
Grup I	27		27
Grup II	10		10
Grup III	4	1(%20)	5
Grup IV	2	2(%50)	4
Toplam	43	3	46

Tablo 4. Bilirubin değerleri ve SNİK ilişkisi

Gruplar	DGTT Sonuçları		Odyogram Sonuçları	
	Normal	Patolojik	Normal	Patolojik
Grup A (TB = 15 - 24.9 mg/dl)	131	7	37	-
Grup B (TB ≥ 25 mg/dl)	16	5	6	3

Tablo 5. İşitme kaybı olan hastaların işitme kaybı olmayan hastalarla karşılaştırılması

	Ortalama	Standart deviasyon	Minimum	Maksimum
SNİK (+)				
Pik bilirubin değeri (mg/dl)	38.33	9.81	27	44
Pik bilirubin günü	4	2	2	6
Doğum kilosu (gr)	2750	312.2	2400	3000
SNİK (-)				
Pik bilirubin değeri (mg/dl)	20.14	4.04	15.2	33.8
Pik bilirubin günü	6.16	2.78	2	13
Doğum kilosu (gr)	3095.3	782.5	1950	6000

Dört gruba ayrılan hastalara DGTT uygulandı, 12 hastada patoloji saptandı. DGTT'si patolojik bulunan grup I'deki iki hasta Down sendromu mevcuttu. Bu iki hasta çıkarıldığında grup I'de dört hastada (%4.43), grup II'de bir (%2.43), grup III'de bir (%6.66) ve grup IV'te dört vakada (%66.6) DGTT patolojisi saptandı. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında sonuç anlamlı ($p=0.037$) bulundu (Tablo 2)

Odiyogram uygulanan 46 hastanın üçünde sensoriyonöral işitme kaybı (SNİK) saptandı. Grup I ve II'de uygulanan odiyogramların hepsi normal bulundu. Grup III'de beş hastanın birinde (% 20), grup IV'te dört hastanın ikisinde (% 50) yüksek frekanslarda sensoriyonöral işitme kaybı saptandı. Odiyogramı patolojik tespit edilenlerin bilirubin değerlerinin ortalaması genel gruba göre yüksek bulundu. (ortalama 38.33 ± 9.81 mg/dl, aralık 27-44 mg/dl) (Tablo 3)

Erkek cinsinde nörolojik anomali sıklığı yüksek bulunurken, işitme azlığı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.02$ ve $p=0.35$). Odiyogram ile DGTT patolojisi arasında orta düzeyde aynı yönde geçerli bir ilişki ($r=0.54$, $p=0.0$) ve odiyogram patolojisi ile bilirubin değeri arasında düşük düzeyde aynı yönde geçerli bir ilişki saptandı ($r=0.4$, $p=0.006$).

Bilirubin değerlerine göre vakalar iki gruba ayrıldığında (grup A $Tb = 15-24.9$ mg/dl ve Grup B, $Tb \geq 25$ mg/dl) bilirubin ile DGTT patolojisi arasında ve bilirubin ile SNİK arasında anlamlı bir ilişki bulundu

(Fischer kesin χ^2 testi $p=0.04$ ve $p=0.005$) (Tablo 4).

Odiyogramda işitme kaybı olan 3 hastanın işitme kaybı olmayan diğer 43 hasta ile karşılaştırıldığında bilirubin değerleri açısından büyük fark olduğu görüldü (Tablo 5). Sensoriyonöral işitme kaybı saptanan bu hastalarda hiperbilirubinemi etiopatogenezinde Rh izoimmün hastalık mevcuttu ve hastaların ikisinde ayrıca kernikterus sekeline bağlı beyin felci gelişimi de mevcuttu.

TARTIŞMA

Sarılık yenidoğan döneminin en sık ve can sıkıcı problemlerinden birisidir. Çoğu sarılıklı yenidoğan sağlıklı olmasına rağmen potansiyel santral sinir sistemi toksisitesi yüzünden çocuk hekimlerinin tedirgin eder. Uzun süreli araştırmalar sonucu 1950'lerin başında bilirubin seviyesi ve beyin hasarı arasındaki ilişki saptandı. Izoimmün hemolitik hastalıkta artan kernikterus riskinin kan değişimi ile belirgin azaldığı gösterildi ve kan değişimi total bilirubinin 20 mg/dl den fazla artışını önlemek üzere standardize edilen bir tedavi oldu (2).

Newmann ve Maisles aynı bilirubin seviyesindeki hemolitik hastalıklı yenidoğandaki kernikterus riskinin, izoimmün olmayan yenidoğana göre belirgin yüksek olduğunu; ayrıca term ikterli, hemolizsiz yeni doğanda bilirubin düzeyi ile IQ, nörolojik anomali ve işitme kaybı arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ifade etmektedir (2-4). Gartner ise iyi görünümlü term

yenidoğanda total bilirubin düzeyi 25 mg/dl'yi geçmeden klinik ve istatistiksel anlamlı beyin hasarının tespit edilmeyeceğini belirtmiştir (5). Başka bir çalışmada ise total bilirubin 25 mg/dl olan sağlıklı, izoimmün olmayan yeni doğanda hiperbilirubinemi ile nadiren yüksek frekanslı sinir sağırlığı, koreoatetoid beyin felci, görme bozukluğu defektinin olabildiği gösterilmiştir (6). Hiperbilirubinemi nedeni ile tedavi olan hemolizsiz yenidoğanlarda Holmes, Culley hiç sensorionöral işitme kaybı saptamazken, Bengtsson ve Valaes ise postnatal yaş ve kiloya göre risk oranı değişen bilirubin değerlerinde sensorionöral işitme kaybı saptamıştır (7-10).

Çalışmamızda yüksek frekanslı SNİK saptadığımız ortalama bilirubin değeri 38.3 mg/dl olan 3 hastamızda Rh izoimmün hastalık var idi. T_b değerinin 25 mg/dl üzerinde olduğu vakalarda bilirubin ile SNİK arasında anlamlı bir ilişki var idi (p=0.005). Ayrıca işitme kaybı ile DGTT patolojisi arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttu.

Hemolizsiz term ikterli bebekte nörolojik anomali sıklığını Hardy (11) bilirubin < 15 mg/dl'de 39/2885, ≥ 15 mg/dl'de 1/110 ve 20 mg/dl'de 0/35; Bengtsson (9) aynı gruplarda sırası ile 1/115, 2/111 ve 1/111 bulmuştur. Seidman (12), Holmes (7), Culley (8), Hardy (11), Bengtsson (9)'un yaptığı çalışmaları topluca değerlendirirsek sırasıyla aynı gruplarda nörolojik anomali 41/3146 (%1.5), 7/463 (%1.5) ve 5/332 (%1.6) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların ışığında sonuçta fototerapinin, izoimmün olmayan term ve preterm yeni doğanda kan değişimi riskini azalttığı bununla beraber nörolojik defisit gelişimine engel olmadığı ileri sürülmektedir.

Hemolizsiz term bebeklerde total bilirubin seviyesi ve IQ (intelligence quotient-zeka bölümü)

arasındaki ilişki değişik çalışmalarda incelenmiştir. Naeye hiperbilirubinemik yenidoğan dönemi geçirmiş dört yaşındaki çocuklarda bilirubin her 5 mg/dl artışında IQ düşüşünde anlamlı bir ilişki saptamıştır (13). Fakat Culley, Rubin ve Valaes'in çalışmaları IQ ve bilirubin artışı arasındaki ilişki bulamamıştır (8,14,15).

Penn ve ark çalışmalarında sağlıklı term hemolizsiz total bilirubin düzeyi 17 mg/dl olan yenidoğanda beyin hasarı olup olmayacağını sormakta ve örnek olarak aynı şekilde olan kernikteruslu bir olgu sunumu vermektedirler (16). Aynı nedenden dolayı Valaes (15), Newman ve Moises'in (2) hemolizsiz term bebeklere yaklaşımını tehlikeli bulmakta, daha fazla araştırma gerektiğini ifade etmektedir.

Çalışmamızda bilirubin değerinin artışı ile nörolojik anomalinin yüzdesinin arttığını ve gruplar arasında anlamlı bir fark olduğunu gördük. Fakat buna rağmen bilirubin değerlerinin nispeten güvenli sayıldığı aralıklarda da nörolojik anomali görülmesi dikkatimizi çekti. Bu nedenle ince nörolojik anomali varlığının etyolojisini araştırırken çok yüksek olmayan bilirubin değerlerinin de irdelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Hastalar 25 mg/dl altı ve üstü şeklinde iki gruba ayrıldığında bilirubin ile DGTT arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Sensorionöral işitme kaybı ile nörolojik anomali arasında aynı yönde bir uyum var idi.

Valaes hastalarda beyin hasarı spektrumunun genişliğinden dolayı işitsel veya kognitif davranış bozukluğu gibi tek bir defekt olabileceğini söylemiştir (10). Hastalarda direkt bilirubin toksisitesini ölçen bir metot olmadığından yenidoğan döneminde bilirubin yüksekliği saptanmış olan çocukların işitme kaybı, gelişme geriliği ve ince nörolojik anomalilerin varlığı yönünden uzun dönem takibi gerekli görünmektedir (17).

KAYNAKLAR

1. Katkı Pediatri Dergisi. Yenidoğan sarılıkları 1995; 16(5): 667-79.
2. Newman TB; Maisels MJ, Evaluation of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. Pediatrics 992;89:809-18.
3. Maisels MJ, Gifford K, Antle CE, Leib GR Jaundice in the healthy newborn infant: a new approach to an old problem. Pediatrics. 1988; 81:505-11.
4. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast feeding. Pediatrics 1986; 78: 837-43.
5. Gartner LM. Management of jaundice in the well baby. Pediatrics 1992; 89: 826-7.
6. Wennberg RP. Cellular basis of bilirubin toxicity. NY State J Med 1991; 91: 493-6.
7. Holmes GE, Miller JB, Smith EE. Neonatal bilirubinemia in production of long-term neurological deficits. Am J Dis Child 1968; 116: 37-43.
8. Culley P, Powel J, Waterhouse J, Woods B. Sequela of neonatal jaundice. Br Med J 1970; 15: 383-6.
9. Bengtsson B, Verneholt J. A follow-up study of hyperbilirubinemia in healthy, full term infants without isoimmunization. Acta Paediatr Scand 1974;63:70-80.
10. Valaes T, Kipouros K, Petmezaki S, Solman M, Doxiadis SA. Effectiveness and safety of prenatal phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. Pediatr Res 1980; 14:947-52.
11. Hardy JB, Peeples MO. Serum bilirubin levels in newborn infant. Distributions and associations with neurological abnormalities during the first year of life. John Hopkins Med J 1971; 128: 265-72.
12. Seidman DS. Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. Pediatrics 1991; 88: 828-33.

13. Naeye RL. Amniotic fluid infections, neonatal hyperbilirubinemia and psychomotor impairment. Pediatrics 1978; 62: 497-503.
14. Rubin RA, Balow B, Fisch RO. Neonatal serum bilirubin levels related to cognitive development at ages 4 through 7 years. J Pediatr 1979; 94: 601-4.
15. Valaes T. Bilirubin toxicity: the problem was solved a generation ago. Pediatrics 1992; 89: 819-21.
16. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK. Kernicterus in a full term infant. Pediatrics 1994; 93: 1003-6.
17. Poland RL. In search of a "gold standard" for bilirubin toxicity. Pediatrics 1992; 89:823-4.

*The outer front cover
May soon not provide
Enough space to list
All the authors inside*

*Original articles
Should not as a rule
Be authored by half
Of a medical school.*

*It is nice to give credit
Where credit is due
But on the front cover
Restrict it to two.*

N. Eng J Med. 1980; 302,1925.
