

İndirekt Hiperbilirubinemi Tedavisi

Asuman Çoban

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Sarılıklı yenidoğanın değerlendirilmesi ve tedavisi geride bıraktığımız yıllar boyunca belirgin bir şekilde değişmiştir ve hekimler için üstesinden gelmesi zor durumlar oluşturmaktadır. Bu durum, yani ciddi hiperbilirubinemiye bağlı yenidoğan sarılığı beyin hasarı oluşturma potansiyeli nedeniyle de çocuk hekimleri için süregelen bir problem olarak kalmaktadır.

Çoğu hekim şanslı olarak aşırı hiperbilirubineminin sonucu olumsuz etkilere tanık olmadığından yenidoğan sarılığı nadir olmaya-
rak hekimin yenidoğan bakımı ile ilgili uygulamalarında bir tehdit olarak görülmez. Özellikle anne sütü ile beslenenlerde daha sık ol-
mak üzere miadında doğan yenidoğanların %60'ında ilk haftada sarılık görülür. Bu sarılıklarının da çoğu fizyolojiktir. Bu nedenle ye-
nidoğan sarılığının genellikle selim olduğu ve kernikterusun da çok nadir olduğu şeklinde düşünce yaygındır.

Birçok çelişkili yayınlar sağlıklı yenidoğanlarda sarılığın optimal tedavisi hakkında karışıklığa yol açmıştır. 1992 yılında Newman ve
Maisels neonatal hiperbilirubinemiye "daha yumuşak, daha ılımlı yaklaşımı" vurgulamışlar ve 1994 yılında da Amerikan Pediatri Akade-
misi sağlıklı, risk faktörü olmayan yenidoğanlarda yeni tedavi kriterlerini yayınlamıştır. Bunun en belirgin etkisi "vigintifobi", yani yirmi
korkusu döneminin sona ermiş olmasıdır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin bu önerileri miadında doğan, herhangi bir hastalık bulgusu
veya hemolitik hastalık göstergeleri olmayan sağlıklı yenidoğanlardaki hiperbilirubineminin değerlendirilmesi ve tedavisine yöneliktir.

Neredeyse eradike edilmişken, yıllar sonra bilirubinün nörotoksik düzeyleri ile gelişen kernikterus, miadında yenidoğanlarda halk
sağlığı sorunu olarak yeniden ortaya çıkmıştır.

Kernikterus orijinal olarak bazal ganglion, beyin sapı nukleuslarının ve serebellumun bilirubin tarafından boyanması ile karakte-
rize patolojik bir terim olmasına karşın, değişken olarak hem akut hem de kronik bilirubin ensefalopatisi yerine kullanılmaktadır.

Bu karışıklığı ortadan kaldırmak üzere artık "akut bilirubin ensefalopatisi"nin bilirubin toksisitesinin doğumdan sonra ilk haftalar
içindeki akut bulgularını tanımlaması; "kernikterus" teriminin ise bilirubin toksisitesinin kronik ve kalıcı klinik sekelleri için kullanılma-
sı önerilmektedir. BİND (bilirubin indüklediği nörolojik disfonksiyonlar) ise aşırı hiperbilirubinemiye bağlı gelişen çeşitli bozuklukla-
rı ve kernikterusu içerir. Kernikterus gelişen bu sağlıklı yenidoğanlar ve kernikterusun aslında BİND'e göre bir "buzdağının tepesi"
olduğundan kavranması, düşünceleri değiştirmiştir; yenidoğan sarılığının genelde "selim" neonatal deneyimi artık güvenli değildir.

Son yıllarda yeniden ortaya çıkan kernikterusun vakalarının ortak özellikleri

1. Bunların sarılığı fark edilmeyen, şüphe edilmeyen veya ağırlığı değerlendirilmeyen vakalar olmaları,
2. Saat olarak yaşa bakıldığında aslında bu bebeklerin baştan beri ciddi hiperbilirubinemileri olmaları,
3. Hemoliz, prematürite, hipoalbuminemi, emzirme ile ilgili sorunları olan bebekler olmalarıdır.

Bu verilere göre mevcut öneriler ve kernikterusun yeniden ortaya çıkmasındaki sorunlar gözden geçirilmiş, kanıtlar dikkatlice in-
celenmiş ve öneriler güncelleştirilmiştir. Ana amaç bilirubin ensefalopatisini ortadan kaldırmaktadır. Çabalar ciddi neonatal hiperbi-
lirubinemi sıklığını azaltmaya yönelik olmalı, aynı zamanda da ailede anksiyete artışına, emzirmenin azalmasına, gereksiz tedaviye,
aşırı kaynak kaybı ve masrafa yol açmamaya dikkat edilmelidir.

Kernikterus kolayca önlenemeyen, ancak tedavisi olmayan ve trajik sekellere yol açan bir yenidoğan dönemi beyin hasarıdır. Ker-
nikterus artık "asla görülmemesi gereken bir olay" (=never-event) olarak ele alınmalıdır.

Neonatal hiperbilirubinemide etkin tedavinin primer hedefi akut bilirubin ensefalopatisini önlemektir. Bunun ana prensipleri şunlardır:

1. Ciddi hiperbilirubinemi riskinin belirlenmesi
2. Yakın izlem yapılmalı
3. Gerekteğinde acil tedavi uygulanmasıdır.

I. Ciddi hiperbilirubinemi riskinin belirlenmesi: Her yenidoğan taburcu olmadan önce ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski açısın-
dan değerlendirilmelidir. Bu nedenle yenidoğan birimlerinin kendi protokolları olmalıdır. Bu tür değerlendirme özellikle 72 saatten ön-
ce taburcu olanlarda daha da önemlidir. Amerikan Pediatri Akademisi taburcu olmadan önce total serum bilirubin düzeyi (TSB) ve-
ya transkutan bilirubin (TcB) ve/veya klinik risk faktörlerinin değerlendirilmesini önermektedir. Hangisi kullanılırsa kullanılsın tabur-
cu olduktan sonra uygun izlem esansiyeldir.

TSB'nin ölçülerek postnatal yaşa göre hazırlanmış bilirubin nomogramına işaretlenmesi hiperbilirubinemi riskini belirlemek için en
iyi dökümanite edilmiş yöntemdir (Şekil 1).

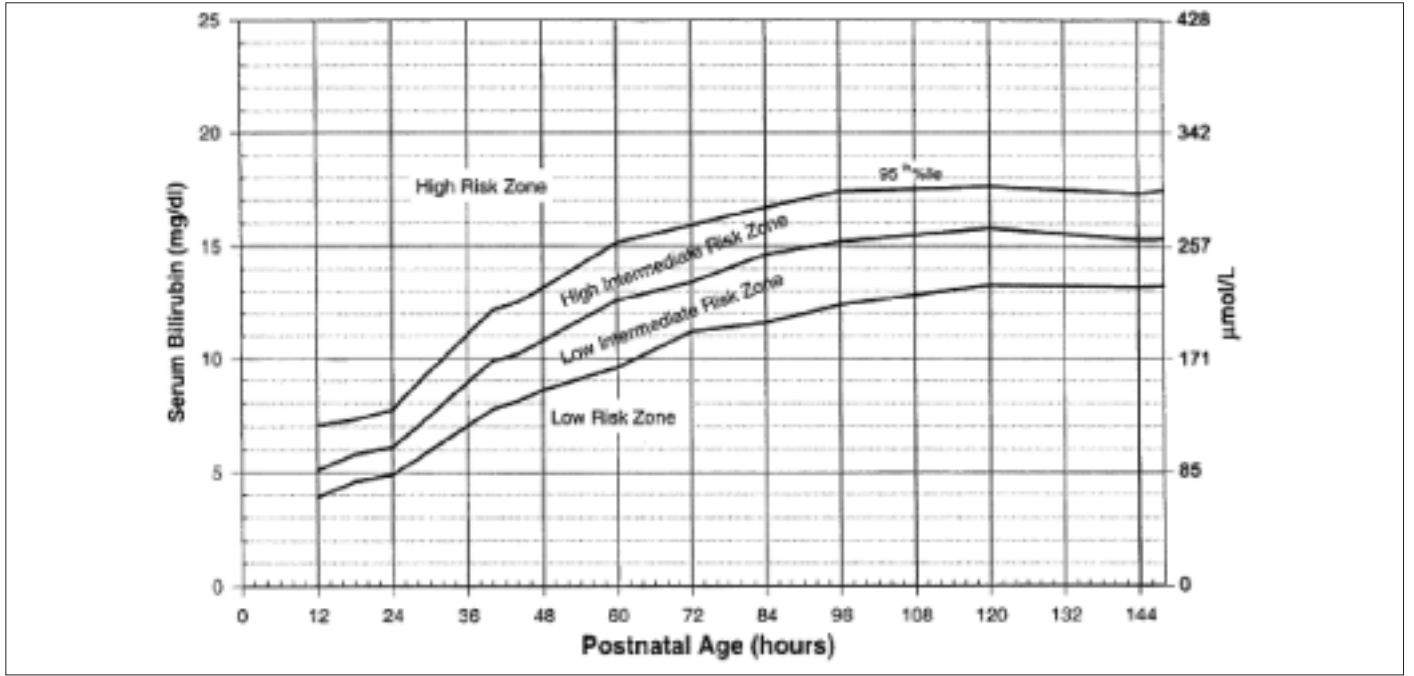
TSB rutin tarama için kan alındığında bakılırsa ilave kan örneği almaya gerek kalmaz. Bu nomograma göre hangi bebeğin düşük,
hangisinin orta hangisinin yüksek riskli olduğu belirlenerek izlem ona göre yapılır (Tablo 1).

Ayrıca fizik muayene ve anamnezden elde edilen veriler ile de hiperbilirubinemi gelişmesi açısından risk faktörleri belirlenmiştir
(Tablo 2).

Bunların anlamlı hiperbilirubinemiye öngörmedeki kullanımı sınırlıdır. Ancak risk faktörün olmadığı ciddi hiperbilirubinemi ris-
ki çok düşüktür; ne kadar çok risk faktörü varsa ciddi hiperbilirubinemi riski de o kadar büyük olur. Sık olarak ciddi hiperbilirubinemi
ile birlikte olan önemli risk faktörleri gestasyon süresinin 38 haftadan düşük olması, kardeşle anlamlı sarılık, erken başlayan sarılık
ve sadece anne sütüyle beslenme olarak belirlenmiştir.

II. Yakın izlem: Tüm yenidoğanlar taburcu olduktan sonraki 48-72 saat sonra kontrol edilmelidir. (Tablo 3) Eğer uygun izlem yapı-
lamayacaksa ve ciddi hiperbilirubinemi gelişme riski yüksekse taburculuk 72-96 saat sonra yapılmalıdır.

Kontrolde bebeğin tartısı, doğum tartısına göre tartı kaybı, yeterli beslenip beslenmediğine, idrar ve kaka sayısı, sarılığın varlığı
veya yokluğu değerlendirilmelidir. Herhangi bir şüphe olduğunda TBS veya TcB ölçülmelidir. Bilirubinün görsel değerlendirilmesi hal-
talara neden olabilir.



Şekil 1. Postnatal yaşa göre bilirubin nomogramı.

Tablo 1. Miadında veya miadına yakın yenidoğanda taburculuk öncesi sarılık izlemi

Klinik Değerlendirme		Öneriler
Görsel olarak sarılık var	Vital bulgu olarak her 8 saatte bir kontrol et, sefalokaudal yayılmayı kaydet	< 36 saat ise TSB bak, taburcu olurken de TSB'yi kontrol et
Klinik ve biyolojik risk faktörleri	Prematürite, tek başına anne sütü ile beslenme, ekimoz, doğum şekli, maternal diabet	Yakın izlem, gerekirse TSB, Aileye bilirubin toksisitesi konusunda ayrıntılı bilgi Risk skorlarını kullan
Bilirubin testleri	Rutin metabolik taraması sırasında TSB bak	Nomograma işle, risk değerlendir
Hemolizin belirlenmesi	Özellikle TSB > 75 pers.	Aile hikayesini al
Taburculuk için hedefli değerlendirme	TSB > 95.per	Maternal ve neonatal kan grubu, G6PD' eksikliğini düşün
	TSB > 75.per	Hemolizi ve uygun girişimi belirle
	TSB > 40.per	Hemolizi araştır
	TSB < 40.per	TSB 8-24 saat içinde bak
		TSB izlemini 48 saat içinde yap
		Klinik izlem 48 saat içinde, TSB izlemi isteğe bağlı

Tablo 2. Gestasyon yaşı > 35 olan yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişmesi için risk faktörleri

Major risk faktörleri
• Taburcu olmadan TSB veya TcB düzeyinin yüksek risk bölgesinde olması
• İlk 24 saatte gözlenen sarılık
• Direkt antiglobulin testinin pozitif olduğu kan grup uyumsuzluğu, diğer hemolitik hastalıklar (ör. G6PD eksikliği) yüksek ETCO
• Gestasyon yaşı 35-36 hafta
• Kardeşin fototerapi ile tedavi edilmiş olması
• Sefal hematoma veya belirgin ekimozlar
• Tek başına anne sütüyle beslenme, özellikle sorun varsa veya tartı kaybı fazla ise
• Doğu Asya kökenli olma
Minor risk faktörleri
• Taburcu olmadan TSB veya TcB düzeyinin yüksek orta risk bölgesinde olması
• Gestasyon yaşı 37-38 hafta
• Taburcu olmadan sarılığın gözlenmesi
• Kardeşinde sarılık
• Diabetik annenin makrozomik bebeği
• Maternal yaş > 25
• Erkek cinsiyet
Azalmış risk*
• TSB veya TcB düzeyinin düşük risk bölgesinde olması
• Gestasyon yaşı > 41 hafta
• Sadece formül sülle beslenme
• Siyah ırk
• Hastaneden 72 saat sonra taburcu olma

*Gittikçe azalan önem sırasına göre sıralanmıştır

III. Tedavi: İdeal olarak ne zaman fototerapi ve kan değişimi yapılması gerektiğine ilişkin öneriler bu girişimlerin yararlarının, risk ve masraflarını aştığı durumlara dayanmalıdır. Bu düzey tahminleri ile ilgili kanıtlar bazı randomize çalışmalar ve sistematik gözlemsel çalışmalardan gelmelidir. Ancak bu önerilerin hangilerine dayandığına ilişkin az kanıt vardır. Sonuç olarak tedavi rehberleri sadece kesin olmayan tahminler ve uyarlamalara dayanmaktadır. (Şekil 2 ve 3).

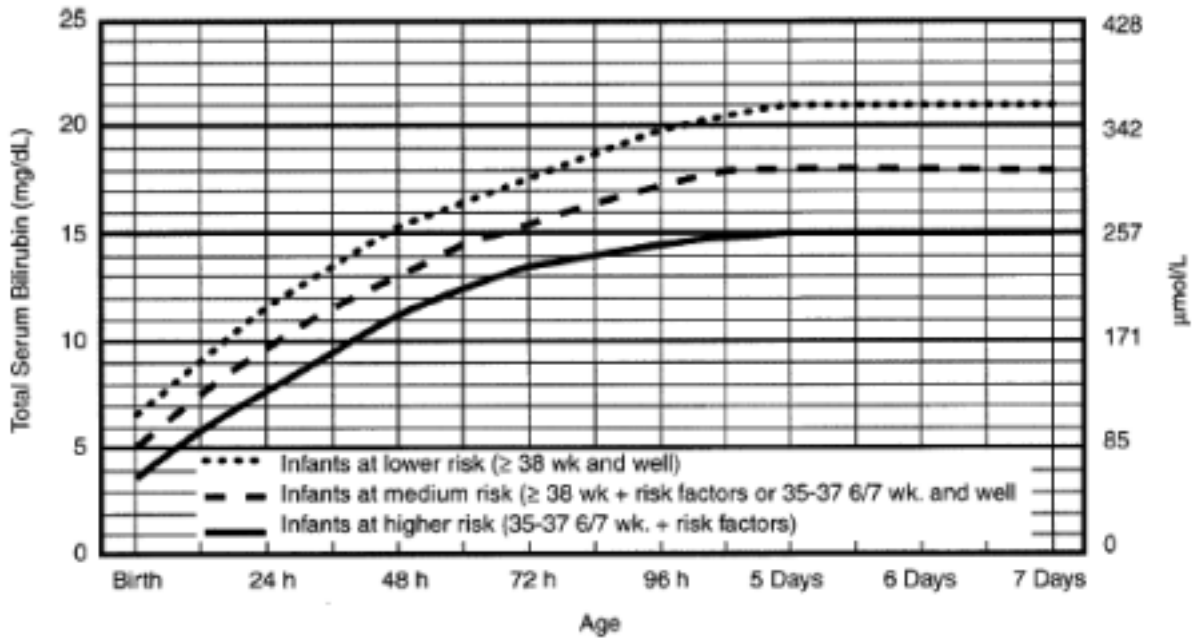
Fototerapinin esas değeri TSB'nin önerilen kan değişimi düzeyine erişme riskini azaltmasıdır. Bir bebekte TSB düzeyinin 20mg/dl ye erişmesini önlemek için TSB düzeyleri

15-20mg/dl arasında olan 5 ile 10 yenidoğanın fototerapi ile tedavi edilmesi gerekmektedir. Böylece bu TSB düzeyleri olan her 10 bebekten 8 ile 9'u tedavi edilmese de 20mg/dl düzeyine erişmeyecektir. Fototerapi genel olarak güvenli bir işlemdir, nadiren komplikasyonlar gelişebilir.

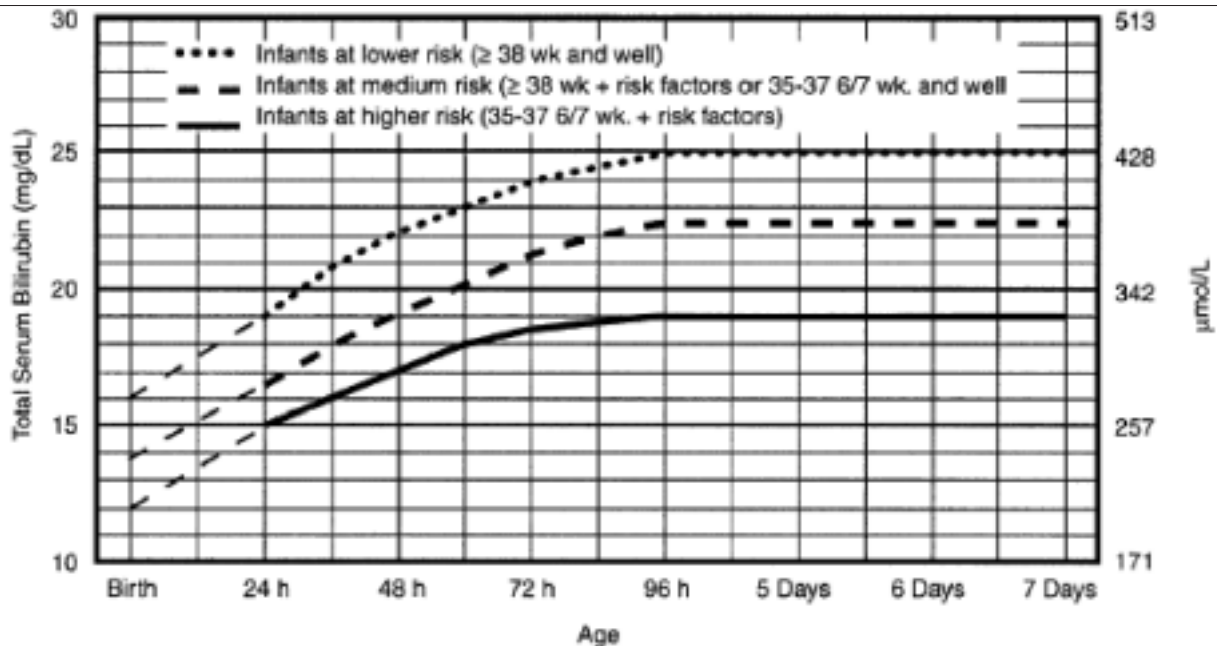
Kan değişimi için önerilen TSB düzeyleri, büyük oranda TSB düzeylerini kernikterusda bildirilen TSB düzeylerinin altında tutma he-

Tablo 3: İzlem yapılma günleri.

Bebeğin taburcu olduğu yaş	Kontrol edilmesi gereken yaş
< 24 saat	72 saat
24-47.9 saat	96 saat
48-72 saat	120 saat



Şekil 2: ≥ 35 haftalık yenidoğanlarda fototerapi önerileri.



Şekil 3: ≥ 35 haftalık yenidoğanlarda kan değişimi önerileri

define dayanır. Hemen hemen tüm vakalarda kan değişimi ancak fototerapi TSB düzeyini kan değişim düzeyinin altında tutmaya yeterli olmadığında önerilir. Düşük gestasyon yaşı olan ve hasta olan yenidoğanlara düşük TSB düzeylerinde fototerapi ve kan değişimi önerileri, bu yenidoğanlarda kernikterusun daha düşük TSB düzeylerinde gelişme riskinin olmasındandır.

Fototerapi ve kan değişimi için kanı verirken konjuge bilirubin çıkarılmamalıdır. İndikasyonlarda total bilirubin düzeyi esas alınmalıdır.

TSB düzeyi kan değişimi için önerilen düzeyde ise veya herhangi bir zamanda TSB düzeyi 25mg/dl veya üstünde ise bu acil bir durumdur ve acilen tedaviye alınmalıdır, bu çocuklar başka kurumlara sevk edilmemelidirler, tedavi geciktirilmemelidir.

Serum albumin düzeyi ve bilirubin / albumin (B/A) oranı fototerapiye başlamada veya kan değişimi yapmada dikkate alınmalıdır. Bilirubin plazmada albumine sıkıca bağlı olarak taşınır; bağlı olmayan veya gevşek bağlı olan kısmı intravasküler alanı bırakarak kan-beyin bariyerini geçer. Bağlı olmayan bilirubinin hasta pretermelerde yüksek olmasının kernikterus riskini artırdığı gösterilmiştir. Bağlı olmayan bilirubin ile B/A oranı koreledir.

İzömmün hemolitik hastalarda TSB yoğun fototerapiye rağmen yükseliyorsa veya kan değişimi düzeyine yakınsa (2-3 mg/dl kadar) intravenöz gama globulinin 0,5-1g/kg, 2 saatte verilmesi önerilmektedir. Gerekirse bu doz 12 saat sonra tekrarlanabilir.

Günümüzde hiperbilirubineminin kalay-mezoporfirin ile etkin bir şekilde önlenebileceği veya tedavi edilebileceğine ilişkin kanıtlar vardır. Bu drog hemoksijenaz üretimini inhibe eder. Ancak FDA onayı henüz yoktur. Onay alındığında kalay-mezoporfirin hiperbilirubinemide fototerapiye yanıt vermeyen yenidoğanlarda kullanılabilecek ve kan değişimi gereksinimini önleyebilecektir.

Sonuç olarak izlenmeyen ve tedavi edilmeyen hiperbilirubinemi değişmez bir şekilde sonradan postikterik sekellerle seyreden akut bilirubin ensefalopatisine neden olabilir. Önleyici girişimler emzirme ve beslenme desteği (bilirubin enterohepatik reabsorpsiyonunu azaltmak için), yoğun fototerapi (bilirubin yükünde etkin azalma için) ve kan değişimi (bilirubin dramatik bir şekilde uzaklaştırılması için) şeklinde sıralanacaktır. Bu girişimlerin sıklığı ve aciliyet durumu havayolları güvenlik standartlarına uyulararak Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hiperbilirubinemi tedavisi (> 35 hafta).		
İşlem	Aciliyet	Sıklık
Beslenme ve emzirme desteği	"Emniyet kemeri"	1:5
Fototerapi için yeniden yatış	"Acil işlemlerin uygulanması"	1:50
Kan değişimi için hazırlık	"Acil iniş"	1:2000

Kaynaklar

1. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn. Pediatrics 1992;89:809-818.
2. American Academy of Pediatrics. Practice parameter. Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. Pediatrics 1994;94:558-565.
3. Johnson LH, Brown AK, Bhutani VK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. J Pediatr 2002;140:397-386.
4. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2004;114(1):e 130-153.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114(1):297-316.
6. Newman TB, Maisels MJ. Less aggressive treatment of neonatal jaundice and reports of kernicterus: lessons about practice guidelines. Pediatrics 2000;105:242-245.
7. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatr Clin North Am 2004;51:843-861.
8. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:1140-1147.
9. Bhutani VK, Johnson J, Sivieri FM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 1999;103:6-14.
10. Bhutani VK. Kernicterus as a 'Never-Event': A newborn safety Standard?. Indian J Pediatr 2005;72:53-56.
11. Ip S, Lau J, Chung M, Kulig J, Sege R, Glick S, et al. Hyperbilirubinemia and kernicterus: 50 years later. Pediatrics 2004;114:263-264.
12. Bhutani VK, Donn SM, Johnson LH. Risk management of severe neonatal hyperbilirubinemia to prevent kernicterus. Clin Perinatol 2005;32:125-139.
13. Suresh GK, Clark RE. Cost-effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants. Pediatrics 2004;114:917-924.