

Hiperbilirubinemide Tedavi

Betül Acunaş

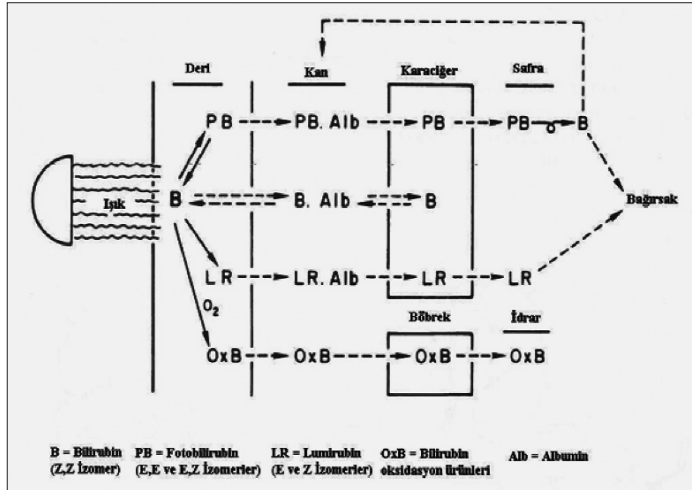
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Edirne, Prof.Dr.

Yenidoğanda hiperbilirubinemi durumunda tedavi seçenekleri; (1) Kan Değişimi (2) Fototerapi (3) Medikal tedavidir. Son yıllarda etkin ve yoğun fototerapi uygulamaları ve medikal tedavi kombinasyonları ile kan değişimi gereksinimi son derece azalmıştır.

“Amerikan Pediatri Akademisi Hiperbilirubinemi Alt Komitesi”nin term ve terme yakın yenidoğanlarda (>35 hafta) hiperbilirubineminin şiddetine göre müdahale ve önerdiği takip stratejileri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Fototerapi

Fototerapi (FT) de esas meydana gelen olay, bilirubinın foton absorbe etmesidir. En fazla absorbe edilen fotonlar 450nm dalga boyundaki mavi fotonlardır. Daha sonra, 510 nm dalga boyundaki yeşil fotonlar gelir. Absorbe edilen foton ile bilirubin uyarılmış hale dönüşür ancak bu durumda fazla kalmaz ve tekrar eski haline dönebilmek için enerji kaybeder. Bu enerji kaybı 3 şekilde olabilir: 1. Foton emisyonu (floresans): çok nadir olur; 2. Isı üretimi: en sık olan olaydır; 3. Fotokimyasal reaksiyon. İlk iki olay sonucunda bilirubin molekülünde herhangi bir değişiklik olmazken, fotokimyasal reaksiyonlar sonucu bilirubin molekülü değişir. Bu değişiklik de 3 şekilde meydana gelebilir: 1. Konfigurasyonel (geometrik) izomerizasyon; 2. Yapısal izomerizasyon; 3. Foto oksidasyon. Geometrik izomerizasyon sırasında, dipirol halkalarını ortadaki halkalara bağlayan çift bağlardan biri bozulur, dıştaki halka 180 derece döner ve yeniden çift bağ oluşur. Bu şekilde oluşan izomere E izomeri adı verilir. Bu izomerler fotokimyasal olarak reversibldir ve birbirlerine dönüşebilir. İzomerlerin hemen hepsi deri, derialtı ve kapillerler içinde oluşur. Bilirubin albumine bağlı olduğu halde bile bu izomerizasyon devam eder. Suda erir hale gelen bu izomerler plazma ile karaciğere, oradan safraya taşınır. Safra asitleri ile tekrar eski formuna dönerler ve barsaklara atılırlar. Bilirubin eliminasyonunun %80’i geometrik izomerasyon yolu ile olur. Yapısal izomerizasyonda pirol halkası üzerindeki CH=CH₂ (vinil) grubu, komşu diğer pirol halkası ile birleşerek 7 karbonlu yeni bir halka oluşturur. Bu yapıya lumirubin, siklobilirubin veya fotobilirubin II adı verilir. Daha polar olan bu izomerin de suda çözünürlüğü daha fazladır. Lumirubinün önemli bir özelliği irreversibl olması, yani esas bilirubine geri dönememesidir. Bu özelliği nedeniyle, fototerapinin yoğunluğu arttıkça oluşan lumirubin miktarı da artar. Dolayısıyla uzun süreli fototerapi sırasında bilirubinın esas atılma yolu lumirubin olur. Lumirubin oluşumu, bilirubin eliminasyonunda hız kısıtlayıcı basamaktır. Fotooksidasyonun ise in vitro ortamda oldukça etkili olmasına rağmen sarılıklı bir yenidoğandaki etkisi oldukça sınırlıdır. Tek bir oksijen atomunu içeren bu reaksiyon sonucunda biliverdin, dipirol ve monopirol gibi ürünler açığa çıkar ve konjugasyona gerek kalmaksızın karaciğere ve dalaktan atılır (Şekil 1).



Şekil 1. Fototerapinin etki mekanizması

Tablo 1. Hiperbilirubineminin şiddetine göre müdahale ve takipte önerilen stratejiler

| 72 saatten önce şiddetli hiperbilirubinemi | Bilirubin artış hızı ve B:A oranının izlenmesi | Müdahaleler |
|--|--|-------------------------|
| TSB>75.prs | TSB>14mg/dl;<0.20 mg/dl/st | Nutrisyonel destek |
| TSB>95.prs | TSB >17mg/dl;>0.20 mg/dl/st | Fototerapi |
| TSB>98.prs | TSB>20mg/dl;B:A oranı<7.0 | Yoğun fototerapi |
| TSB>99.9.prs | TSB >25mg/dl;B:A oranı>7.0 | Yoğunfoto/kan değişimi |
| TSB>99.99.prs | TSB>30mg/dl;B:A oranı >7.0 | Yoğun foto/kan değişimi |

TSB:Total serum bilirubini; B:A oranı:Bilirubin/Albumin oranı

Fototerapi için kullanılan ışıkların yeterli fotoizomerizasyon yapabilecek dalga boyuna sahip olması gerekir. Bilirubin en fazla 440-460 nm dalga boyundaki mavi ışığı absorbe eder. Gün ışığının dalga boyu 550-600 nm arasında olduğundan etkisi daha azdır. Mavi ışık kaynağı olarak 420-480 nm arasında ışık yayan “özel mavi” lambalar kullanılır. Sık kullanılan FT ünitelerinde gün ışığı, soğuk beyaz, mavi veya “özel mavi” floresan lambalar kullanılmaktadır. Diğer ünitelerde ise tungsten-halojen lambalar radyant ısıtıcının bir parçası veya bağımsız olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda yüksek-yoğunluklu galyum nitrit ışık-yayan diyotları kullanan bir sistem geliştirilmiştir. Fiber-optik sistemler ise yüksek-yoğunluklu bir lambadan fiber-optik bir battaniyeye ışık vermektedir. Bu cihazların çoğu mavi-yeşil ışık spektrumunda standart fototerapi için yeterli etkinliktedirler. Hali hazırda en etkili ışık kaynakları özel mavi floresan tüpleri veya özel olarak dizayn edilmiş ışık-yayan diod ışığıdır (light-emitting diode-LED, Natus Inc, san Carlos CA). Özel mavi floresan lambalar F20T12/BB (General Electric, Westinghouse, Sylvania) veya TL52/20W (Phillips, Eindhoven, The Netherlands) damgası taşımakta olup regüler mavi lambalara (F20T12/B) göre daha fazla ışınım sağlamaktadırlar. Özel mavi lambalar mavi-yeşil spektrumunda ışık sağladıklarından daha etkindirler ve cilde daha iyi penetre olup bilirubin tarafından üst düzeyde emilebilirler.

Etkili fototerapi için de fototerapi lambalarının belirli bir uzaklıkta tutulması gerekir. Işık kaynağının yenidoğana uzaklığı ne kadar az ise özellikle özel mavi lambaların etkinliği o kadar artmaktadır. Bunun için bebeğe küvözde değil kotta iken FT uygulamak floresan lambaları daha fazla yakınlaştırma olanağı verdiğinden daha uygundur. Bebeği çıplak olarak yatırıp lambalar 10 cm'ye kadar yakınlaştırılabilir. Ancak halojen fototerapi lambalarının ısı yanıklarına yol açma riski daha fazla olduğu için hastaya olan uzaklığına dikkat etmek gerekir. Fototerapinin etkili olmasında rol oynayan bir diğer faktör, bebeğin yüzey alanıdır (Tablo 2). Bebeğin hem altına hem de üstüne özel mavi floresan lambaların yerleştirildiği sistemler geliştirilmiştir (BiliBassinet, Olympic Medical, Seattle,WA). Diğer bir seçenek fototerapi lambalarını bebeğin üstüne, fiberoptik petleri altına yerleştirmektir. Bilirubin düzeyi çok yüksekse fototerapi uygulanan yüzey alanını mümkün olduğu kadar genişletmek gerekir, bunun için bebek kotunun çevresi beyaz örtü veya alüminyum folyo ile kaplanabilir.

Çoğunlukla alt bezinin kaldırılması gerekmezse de kan değişimine yakın TSB değerlerinde bilirubin değerlerinde önemli bir azalma elde edilinceye kadar bez çıkarılabilir.

Bilirubin düzeyleri aşırı derecede yüksekse (>30 mg/dl) ve yoğun FT uygulanıyorsa birkaç saat içinde 10 mg/dl'ye varan azalma ve ilk 4-8 saat içinde en az 0.5-1 mg/dl'lik bir azalma beklenebilir. 35 haftadan büyük yenidoğanlarda FT'ye başladıktan sonraki 24 saat içinde başlangıç bilirubin değerinde %30-40 lık bir azalma olur. En belirgin azalma ilk 4-6 saat içinde gerçekleşir. Standart FT üniteleri ise ilk 24 saat içinde başlangıç bilirubin değerlerinden %6-20'lik bir azalma sağlarlar.

İntermittan ve kontinü FT uygulamalarını karşılaştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. FT'ye beslenme ve ebeveyn ziyareti sırasında ara verilebilir. Ancak TSB değerleri kan değişimi sınırına yakınsa kontinü FT gerekebilir.

Fazla sıvı vermenin bilirubin düzeyini etkilediğine dair bir kanıt yoktur. Yüksek bilirubin düzeyleri ile başvuran bazı yenidoğanlar aynı zamanda hafif dehidrate olduklarından sıvı desteğine ihtiyaç duyarlar. TSB değerlerinde azalmaya yol açacak foto yan ürünleri idrar ve safra ile atıldıklarından yeterli hidrasyonun sağlanması FT etkinliği açısından yararlı gibi gözükse de rutin IV sıvı desteği dehidratasyon bulguları yoksa gereksizdir.

Fototerapiye ne zaman son verileceği konusunda bir standart bulunmamaktadır. Hastaneden taburcu edildikten sonra sarılık nedeniyle tekrar yatırılan (genellikle TSB => 18 mg/dl) bebeklerde TSB değeri 13-14 mg/dl'nin altına düşünce FT'ye son verilebilir. Rebundu gözlemlemek için taburculuk geciktirilmemelidir. Ancak hemolitik hastalık için (direkt Coombs pozitif) veya erken FT uygulanmışsa ve bebek 3-4 günlük olmadan FT'ye son verilmişse taburcu olduktan sonra 24 saat içinde bilirubin takibi yapılmalıdır.

Otuz yılı aşkın bir süreden beri çok yaygın olarak kullanılan fototerapi genel olarak etkili ve güvenilir bir tedavidir ve pek az yan etkisi bulunmaktadır. En önemli ancak nadir klinik komplikasyonlar kolestatik sarılıklı yenidoğanlarda ortaya çıkar. Bu bebeklere FT uygulandığında serum, idrar ve deri rengi kahverengi-bronz bir renk alır (bronz bebek sendromu). Özellikle kolestatik sarılığı olanlarda muhtemelen porfirinlerin birikimine bağlı geliştiği düşünülmektedir. Eğer FT gereksinimi varsa direkt hiperbilirubineminin varlığı kontendikasyon oluşturmaz. Bu durum özellikle hasta yenidoğanlarda önemlidir. FT ürünleri safra yoluyla atıldığında kolestaz FT'nin etkinliğini azaltacaktır.. Bununla birlikte direkt hiperbilirubinemili bebekler FT'ye bir miktar yanıt verirler. Bronz bebek sendromu gelişen ve FT almakta olan bebekler için TSB değeri yoğun FT gerektiriyorsa FT hızlı etkili olamayacağından kan değişimi düşünülmelidir. Kan değişimi kararı verirken direkt bilirubin totalden çıkarılmaması gerektiği unutulmamalıdır.

| Tablo 2. Fototerapinin doz ve etkinliğini etkileyen faktörler | | | |
|--|---|--|--|
| Faktör | Mekanizma | Mantığı | Klinik uygulama |
| Işığın spektrumu | Mavi-yeşil spektrumu en etkilisi. Bu dalga boyunda ışık cilde iyi penetre olmakta ve bilirubin tarafından iyi emilmekte | Özel mavi floresan tüpler (mavi-yeşil spektrumunda) en etkilisi | Yoğun FT için özel mavi tüp veya LED ışık kaynağı kullan |
| Spektral ışınım (belli bir dalga boyu bandındaki ışınım) | ↑ ışınım? → ↑ TSB azalma hızı | Işınım radiometre ile $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ olarak ölçülür. Standart FT üniteleri 8-10 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, yoğun FT >30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ sağlar | Özel mavi floresan tüpler kullanılıyorsa, ışınımı artırmak için tüpleri en yakın mesafeye getirmeli, halojen lambalarla yanık tehlikesi olduğundan bu uygun değil. Özel mavi tüpler 10-15 cm'ye getirildiğinde en az 35 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ışınım sağlar. |
| Spektral güç (yüzey alanı boyunca ortalama spektral ışınım) | ↑ maruz kalan yüzey alanı → ↑ TSB azalma hızı | Yoğun FT için bebeğin maksimum yüzey alanına FT uygulanmalı | Bebeğin üstüne lambaları, altına fiber-optik petleri veya özel mavi floresan tüpleri yerleştirin, maksimum ışınım için kotun veya küvözün etrafını alüminyum folyo ile kaplayın. |
| Sarılık nedeni | FT, sarılık hemolize veya kolestaza bağlı ise daha az etkin | | Hemoliz varsa FT'ye daha düşük TSB değerlerinde başla yoğun FT ver. FT'nin başarısızlığı hemolizi düşündürür. Direkt bilirubin yüksekse Bronz bebek sendromu ve döküntü açısından izlemeli |
| FT başlangıcında | TSB değeri ne kadar yüksekse FT ile TSB değerinde azalma o kadar fazla olur | | Yüksek TSB değerlerinde yoğun FT kullan. TSB > 20 mg/dl ise TSB'de daha hızlı azalma bekle. |

Fototerapinin tek kontrendike olduğu hastalık konjenital eritropoetik porfiridir. Hemoliz, splenomegali ve kırmızı renkli idrarın bulunduğu bu hastalıkta ışık, ağır büllöz lezyonlara ve hemolize yol açarak ölüme neden olabilir.

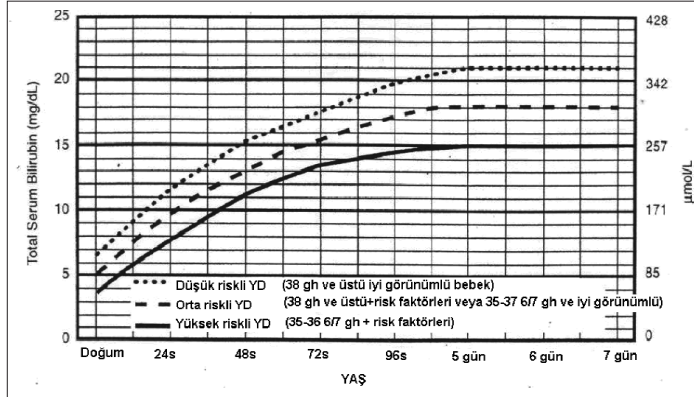
“Amerikan Pediatri Akademisi Hiperbilirubinemi Alt Komitesi”nin hastaneye yatışı yapılmış 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda önerdiği fototerapi protokolü Şekil 1’de verilmiştir. Bu rehberlerin hazırlanmasında kısıtlı sayıda olan kanıtlar temel alınmış olup yaklaşık değerler olarak düzeyler verilmiştir. Her bir kategorideki değerler aşıldığında yoğun fototerapi uygulaması önerilmektedir. “Yoğun fototerapi” mavi-yeşil ışık spektrumunda (dalga boyu yaklaşık 430-490 nm) ve en az 30 uW/cm²/nm gücünde lambalar kullanılarak yapılan uygulamadır.

Kan Değişimi

Hiperbilirubinemiye bağlı ensefalopatinin önlenmesi için yapılacak acil girişim kan değişimidir. Kan değişimi (KD) ile bebeğin eritrositlerinin %85’den fazlası yenilenirken, serum bilirubin değerleri de yaklaşık %50 düşürülmüş olur.

Akut bilirubin ensefalopatisi (ABE) nin spesifik bulguları tanımlandıktan sonra, terapinin amacı bilirubin düzeyinin hızlı, seri ve güvenli bir şekilde düşürülmesidir. Bunun için; kan değişimi yapılmalıdır, beyin hasarının minime indirilebilmesi, semptomatik yenidoğanda bilirubin hızı ve etkili bir şekilde klirensinin düşmesi için kan değişiminin riski, ABE’nin potansiyel riski ile karşılaştırılmalıdır. Acil kan değişimi hazırlığı yapılırken, fototerapi ile bilirubin düzeyi >0.5 mg/dl/st düşecek şekilde olmalıdır. ABE’si olan bebekler, yoğun fototerapi >30 µwat/cm²/nm ile tedavi edilmelidir.

Kan değişimi, (1) bilirubin düzeyini hızla azaltır, (2) antikorla kaplı eritrositleri uzaklaştırır, (3) varsa anemiyi düzeltir. KD, bir izovolemik prosedür gibi arteriyel yoldan alınıp aynı zamanda venöz yol ile infüzyon yapılmalıdır. İki kat volüm (170 ml/kg) idealdir, fakat yapılmasında teknik zorluklar oluşursa, yoğun fototerapi ile desteklenerek tek volumle de kan değişimi yapılabilir. Tüm bu işlemler 3-4 saat içinde tamamlanmalıdır. ABE’nin spesifik bulguları olmadığı fakat, belirgin nörotoksikite kaygısı olduğu zaman da kan değişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Bir diğer deyişle: TSB düzeyi > 30 mg/dl; yoğun fototerapiye rağmen TSB düzeyinde 0.5 mg/dl/saat’den daha az düşüş ya da 4 saat içinde 2 mg/dl’den daha az bir düşüşe neden olursa ya da yenidoğanın iştmesi genel olarak iyi iken ABR’de iştmede problem varsa düşünülmelidir. Kan değişimi yapılmadan önce, albümin infüzyonu (1 gr/kg) yapılabilir, özellikle albümin düzeyi düşük ise (<3.4 g/dl); veya hiperbilirubinemi ABO veya Rh uyumsuzluğuna bağlı ise immunglobulin (IVIG) desteği yapılabilir.



Şekil 2. Hastaneye yatışı yapılmış >35 hafta yenidoğanlarda önerilen fototerapi protokolü

- Total bilirubin değerlerini kullan, direkt bilirubin değerini çıkartma.
- Risk faktörleri: izoimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, vücut ısısı düşüklüğü, asidoz, < 3g/dL albumin
- 35-37 6/7 haftalık sağlıklı YD’lar için orta risk çizgisi etrafındaki TB seviyeleri kullanılabilir
- 35 haftaya yakın olanlara daha düşük seviyedeki bilirubin seviyeleri, 37 6/7 haftaya yakın olanlara daha yüksek TB seviyeleri kullanılabilir.

Tek hacimli kan değişimi sonrası eritrositlerin %63’ü, çift hacim sonrası %87’si, 3 hacim sonrası ise %95’i değişmiş olur. Kan değişimi için sıklıkla en fazla 5 günlük ya da <72 saatlik olan asit sitrat dekstrozu taze tam kan kullanılır. Olanak dahilinde ise nadir ancak ciddi bir durum olan “graft versus host disease” in önlenmesi için işlanmalıdır.

Kan değişimi için seçilecek kan grubu, hemolitik hastalığın cinsine göre değişir. Rh uyumsuzluğuna bağlı hastalarda ABO grubu uygun Rh negatif kan kullanılır. ABO uyumsuzluğunda ise 0 grubu, bebeğin Rh grubuna uygun kan kullanılır.

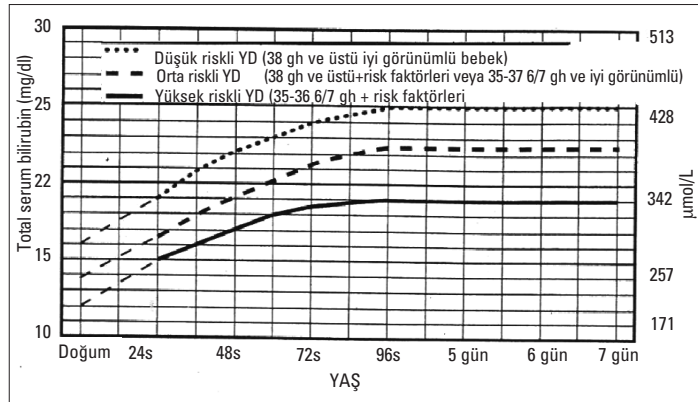
Yenidoğanda kan değişimi genellikle göbek veninden veya periferik bir venden yapılır. Kateter olarak 5 Fr veya 8 Fr kateterler kullanılabilir. Kateter kanın rahat rahat alınıp verilebileceği bir derinliğe kadar ilerletildikten sonra ucuna 4 yollu musluk takılır. Bir yol taze kanın gelişi, bir yol bebekten alınan kanın atılması için kullanılır. Term yenidoğanlarda kanın 10 ml, çok düşük doğum tartılı bebeklerde ise 5 ml alınıp verilmesi yeterli olur. Hemodinamik dengesizlikleri önleyebilmek için bu işlem yavaş yapılmalıdır. Yavaş yapılan kan değişiminde her alıp verme 3-5 dakika sürer.

| Rh uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grubu | | | | |
|--|-----------------------------|------------|--------------------|------------|
| Anne | Çocuk | 1. seçenek | 2. seçenek | 3. seçenek |
| A Rh (-) | A Rh (+) | A Rh (-) | O Rh (-) | Yok |
| B Rh (-) | B Rh (+) | B Rh (-) | O Rh (-) | Yok |
| AB RH (-) | B Rh (+) | B Rh (-) | O Rh (-) | Yok |
| AB RH (-) | A Rh (+) | A Rh (-) | O Rh (-) | Yok |
| AB RH (-) | AB Rh (+) | AB RH (-) | A Rh (-), B Rh (-) | O Rh (-) |
| O Rh (-) | O Rh (+) | O Rh (-) | Yok | Yok |
| O Rh (-) | A Rh (+) B Rh (+) AB Rh (+) | O Rh (-) | Bebeğin kan grubu | Yok |
| A Rh (-) | AB Rh (+) | A Rh (-) | O Rh (-) | AB Rh (-) |
| B Rh (-) | AB Rh (+) | B Rh (-) | O Rh (-) | AB Rh (-) |
| A Rh (-) | B Rh (+) | O Rh (-) | B Rh (-) | Yok |
| B Rh (-) | A Rh (+) | O Rh (-) | A Rh (-) | Yok |
| | | | Rh (-) | |

ABO uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grubu

Bebekten alınan ilk 10 ml kan, biyokimyasal inceleme için laboratuara gönderilirken, son 10 ml kan da aynı amaçla kullanılır. Bu kanlarda hematokrit, bilirubin, sodyum, potasyum, kalsiyum, kan şekeri ve bebek oksijen alıyorsa pH bakılır. Profilaktik antibiyotik kullanılmamasına gerek yoktur. Banka kanında bulunan sitrat, iyonize kalsiyum ve magnezyumu bağladığı için kan değişimi sırasında hipomagnezemi ve hipokalsemi gelişse de kalsiyum uygulamasının iyonize kalsiyum düzeyini çok fazla etkilemediği ve kalsiyum verilmeyen yenidoğanlarda da yan etki gözlemlenmediği gösterilmiştir. Sitrat fostat dekstroz içinde 300-350 mg/dl glukoz bulunur ve kan değişimi sırasında insulin sekresyonu uyarılabilir ve rebound hipoglisemi gelişebilir, bir kaç saat kan şekeri takibinin yapılması faydalı olur.

| ABO uyumsuzluğunda kan değişiminde kullanılacak kan grubu | | | |
|---|-------|------------|------------|
| Anne | Çocuk | 1. seçenek | 2. seçenek |
| O | A, B | O | Yok |
| A | B | O | B |
| B | A | O | A |
| A | AB | A | O |
| B | AB | B | O |



Şekil 3. 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda kan değişimi protokolü

- Kesik kesik çizgiler İlk 24 saatteki klinik durumun ve fototerapiye verilen cevabın oldukça değişken olmasından dolayı belirsizliği ifade eder.
- YD'da akut bilirubin ensefalopati bulguları (hipertoni, retrokollis, ateş, opistotonus, tiz sesli ağlama) görülürse veya TB seviyesi bu çizgilerden 75 mg/dl ise acil kan değişimi uygulanmalıdır.
- Risk faktörleri: izoimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin laterji, vücut ısısı düzensizliği, asidoz, sepsis
- Albumin seviyesini ölç ve B/A oranına (bilirubin/albumin) bak (aşağıda verilmiştir).
- Total bilirubin seviyesini kullan ,direkt bilirubin değerini çıkartma
- D sağlıklı, ve 35-36 6/7 haftalık (median risk) ise gerçek gestasyonel yaşını temel alan kan değişim TB değerlerini kişiselleştir
- Total bilirubin değerlerini kullan, direkt bilirubin değerini çıkartma.
- Risk faktörleri: izoimmün hemolitik anemi, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin laterji, vücut ısısı düzensizliği, asidoz, < 3g/dL albumin
- 35-37 6/7 haftalık sağlıklı YD'lar için orta risk çizgisi etrafındaki TB seviyeleri kullanılabilir.
- 35 haftaya yakın olanlara daha düşük seviyedeki bilirubin seviyeleri, 37 6/7 haftaya yakın olanlara daha yüksek TB seviyeleri kullanılabilir.

| Risk kategorisi | Kan değişiminin mutlaka düşünülmesi gereken B/A oranı | |
|--|---|------------------------|
| | TSB mg/dL/Alb g/dL | TSB µmol /L/Alb µmol/L |
| ≥38 0/7 haftalık YD'lar | 8.0 | 0.94 |
| 2- 35 0/7-36 6/7 haftalık sağlıklı YD'lar ya da yüksek riskli veya izoimmün hemolitik hastalığı veya G6PD eksikliği olan ≥38 0/7 haftalık YD'lar | 7.2 | 0.84 |
| 3- Yüksek riskli veya izoimmün hemolitik hastalığı veya G6PD eksikliği olan 35 0/7-36 6/7 haftalık YD'lar | 6.8 | 0.80 |

Deneyimli ellerde yapılan kan değişiminin mortalite ve morbiditesi son derece azdır. Kan değişimi sırasında oluşabilecek komplikasyonlar, kana bağlı, katetere bağlı ve işleme bağlı olmak üzere 3 ana başlıkta incelenebilir. Kana bağlı komplikasyonlar; aşırı heparinizasyon, graft versus host hastalığı, hemoliz, hiperpotasemi ve aritmi, hipoglisemi, hipokalsemi ve tetani, metabolik asidoz, hemoglobin S içeren hücrelerin oraklaşması, trombositopeni, enfeksiyon bulaşması (hepatit, CMV,HIV, bakteriler vb); Katetere bağlı komplikasyonlar; kalp aritmileri, emboli, enfeksiyon (sepsis, omfalit, tromboflebit, karaciğer absesi), intravasküler kateter kaybı, nekrotizan enterokolit, periferik iskemi ve nekroz, renovasküler hipertansiyon, tromboz,damar perforasyonu; İşleme bağlı komplikasyonlar; kanama, hava embolisi, mekanik, termal veya osmotik eritrosit hasarına bağlı hemoliz, hipotermi, intrakranial kanama, hipo/hipervolemi, trombositopenidir.

Tedavi yaklaşımını değiştiren özel durumlar şunlardır: (1) ABE bulguları varsa acil kan değişimi kararı (2) Önceki kan değişiminin ciddi komplikasyonları, kardiyovasküler, pıhtılaşma sorunları, potansiyel GVHD, umbilikal damarın kullanılmaması (omfalosel vs) veya kan değişimi yerine erken ve profilaktik fototerapi (3) Bilirubin hızla yükselmesi > 0.5-1 mg/dl/saat, bilirubin azalmasına karşın Hct'de düşme , kan değişimine yakın değerlerde >36 saat persistans varsa erken kan değişimi kararı alınır.

"Amerikan Pediatri Akademisi Hiperbilirubinemi Alt Komitesi"nin hastaneye yatışı yapılmış 35 hafta ve daha büyük yenidoğanlarda önerdiği kan değişimi protokolü Şekil 2'de verilmiştir.

Preterm ve Düşük Doğum Tartılı Yenidoğanlar: Düşük doğum tartılı ve prematüre yenidoğanlara güvenli sayılabilecek bilirubin düzeyleri bilinmemektedir. Kısıtlı veriler temel alınarak hazırlanan düşük doğum tartılı ve preterm yenidoğanlarda fototerapi ve kan değişim protokolleri Tablo 3, 4 ve 5'de verilmiştir.

Medikal Tedaviler: Neonatal hiperbilirubinemide kullanılan medikal tedavi yöntemleri ve etki mekanizmaları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Intravenöz immüno globulin: Rh izoimmünizasyonu olan yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra yüksek doz (0.5-0.8 gr/kg) 3 gün süre ile intravenöz immüno globulin (IVIG) kullanılması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır. Antikorla kaplı eritrositlerin yıkımı retikuloendotelial sistemde antikora bağımlı lizis yoluyla olur. IVIG, retikuloendotelial sistem hücrelerindeki Fc reseptörlerini bloke ederek eritrositlerin bu hücrelerle temasını ve hemolizini önler. ABO uygunsuzluğu vakalarında da IVIG kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir. IVIG tedavisinin yan etkisi gözlenmemiştir ve kan değişimi gibi invaziv ve komplikasyonlara yol açabilecek bir uygulamayı anlamlı şekilde azalttığı için Rh izoimmünizasyon vakalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Metalloporfirinler: Hem oksijenaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederler. Kalay-protoporfirin (SnPP) ve kalay-mezoporfirin (SnMP) en etkili olanlardır. Bilirubin yapımı azalır, hem ise safraya sekrete edilir. Koruyucu olarak 1-6 µmol/kg olarak yaşamın ilk 24 saatinde kullanılır. Tek bir yüksek doz (6 µmol/kg) uygulamanın term ve terme yakın yenidoğanlarda özel mavi ışık FT'den daha etkili olduğu saptanmıştır. G6PDH eksikliği olanlarda hiperbilirubi-

| Tablo 3. Düşük doğum tartılı yenidoğanlarda doğum tartısına göre fototerapi ve kan değişim protokolü | | |
|--|-------|-----------------|
| Total bilirubin düzeyi (mg/dl)* | | |
| | FT** | Kan Değişim *** |
| ≤1500 | 5-8 | 13-16 |
| 1500-1999 | 8-12 | 16-18 |
| 2000-1499 | 11-14 | 18-20 |

*Tedavi başlanacak bilirubin seviyeleri: Klinik duruma göre hangi bilirubin seviyesinin seçileceği doktor tarafından karar verilir. Bilirubin seviyeleri total bilirubin düzeyleridir. Direkt bilirubin bu düzeylerden çıkarılmaz.
**Kan değişim ihtiyacının oluşmaması için bu seviyelerde FT kullan.
***Yoğun FT'ye rağmen veya hızla artan bilirubin seviyeleri varlığında bu miktarlarda kan değişimi yap.

| Tablo 4. Preterm bebeklerde gestasyonel yaşına göre fototerapi ve kan değişim protokolü | | | |
|---|------|--------------|----------|
| Total bilirubin düzeyi (mg/dl)* | | | |
| Gestasyonel yaş | FTE | Kan Değişimi | |
| | | Hasta* | Sağlıklı |
| 36 | 14,6 | 17,5 | 20,5 |
| 32 | 8,8 | 14,6 | 17,5 |
| 28 | 5,8 | 11,7 | 14,6 |
| 24 | 4,7 | 8,8 | 11,7 |

* Rh hastalığı, perinatal asfiksi, hipoksi, asidoz, hiperkapni

| Tablo 5. Düşük doğum tartılı yenidoğanlarda doğum tartısına göre bilirubin seviyesi (mg/dl) ve bilirubin/albumin oranı (mg/g) göz önüne alınarak oluşturulan fototerapi ve kan değişim protokolü | | | | |
|--|---------|-------------|-------------|-------------|
| | <1250 g | 1250-1499 g | 1500-1999 g | 2000-2499 g |
| Standart Risk | | | | |
| Total bilirubin | 13 | 15 | 17 | 18 |
| B/A oranı | 5.2 | 6.0 | 6.8 | 7.2 |
| Yüksek Risk* | | | | |
| Total bilirubin | 10 | 13 | 15 | 17 |
| B/A oranı | 4.0 | 5.2 | 6.0 | 6.8 |

* Risk faktörleri: Apgar <3 5. dakikada, PaO2 <40 mmHg ≥ 2. saatte, pH ≤ 7.15 ? 1. saatte, doğum tartısı <1000 gr, hemoliz, klinik bozulma veya merkez sinir sisteminin bozulması, total protein ≤ 4 g/dl veya albumin ≤ 2 g/dl. B/A oranı: Bilirubin/ Albumin oranı.

| Tablo 6. Medikal tedavi yöntemleri | | |
|---|--|---|
| Tedavi | Metabolik basamak | Etki yolu |
| İVİG | Eritrosit yıkımını azaltılması | Eritrositler üzerindeki Rh antikorlarının kapatılması |
| Metalloporfirinler Sn-proto-mesoporfirin Zn-protoporfirin | Bilirubin yapımını önleme | Hem oksijenaz inhibisyonu |
| Fenobarbital, Zixoryn Şilofibrat, Nikotinamid | Hepatik Bilirubin transportunu artırma | Hepatik ER enzim induksiyonu |

neminin kontrolünde da etkili olduğu gösterilmiştir. Bilirubin düzeylerini , FT ihtiyacını ve hastanede kalım süresini azaltmaktaysa da uzun süreli nörogelişimsel sonuçları ve cildin foto duyarlılığı konusunda elde bir veri bulunmamaktadır.

Fenobarbital: Bilinen en etkili hepatik enzim uyarıcısıdır. Bilirubin dolaşımından alınımı, hepatosit içersinde bağlanma ve depolanması, glukuronik asitle konjugasyonu, safraya ekskresyon safhalarına etkilidir. 5 gün süreyle 5 mg/kg/gün verilir. Tedaviye başlanmasının 3 . günden itibaren TB düzeyini azaltır. Maksimum etki tedavinin 5. gününde gözlenir.

Antenatal dönemde doğumdan 10 gün önce anneye verilen 100 mg fenobarbitalin yenidoğan bebekte hiperbilirubinemiye % 50 oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak antenatal fenobarbitalin uzun dönemdeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Crigler-Najjar sendromu tip I ile tip II arasındaki ayırım hiperbilirubineminin fenobarbitale olan cevabı ile saptanabilir. Crigler-Najjar tip II de > 60 mg/gün dozunda fenobarbitale cevap vardır ve TSB seviyesi düşer. Prematürelere fenobarbitalin etkisi çok daha azdır. Fototerapiyle birlikte fenobarbital kullanımının yalnızca fototerapi kullanılmasına karşı bir üstünlüğü yoktur.

Şilofibrat: Glukuronil transferaz aktivitesini artırarak bilirubin eliminasyonunu hızlandırır.

Fenobarbitalden daha etkilidir, 50 mg/kg tek doz uygulama ile 6 saat içersinde bilirubin klirensini %100 artırır.

Agar: Bağırsak içindeki bilirubin bağlayarak enterohepatik dolaşımı önler. 48-140 saat arasındaki hiperbilirubinemili term yenidoğanlara 6 saatlik aralarla 500 mg agar verilmesiyle hem bilirubin düzeyi düşer hem de fototerapinin düzeyi azalır.

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 weeks or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316.
2. Johnson L, Brown AK, Bhutani VK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. J Pediatr 2002;93:488-94.
3. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. Pediatr Clin N Am 2004;51: 843-61.
4. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88: F459.
5. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD003313.
6. Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. Pediatrics 1999;103:1-5.
7. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatol 2001; 21:S93-7.
8. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. Cochrane Database Syst Rev, 2003; CD004207.