

Hiperbilirubinemide Risk Faktörleri

Hasan Özkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir, Prof.Dr.

Yenidoğan sarılığı ile ilgilenen bir hekim için en önemli sorunlardan birisi hangi bebekte ağır bir sarılık ve kern ikterus gelişebileceğini önceden belirleyebilmektir. Riskli bebekleri belirleyebilmek için Amerikan Pediatri Akademisi iki strateji önermiştir; 1) Bilirubin konsantrasyonlarını ölçmek ve postnatal yaş (saat)-bilirubin nomogramında hangi persantilde yer aldığını işaretlemek ve 2) ciddi hiperbilirubinemi ile ilişkili klinik risk faktörleri varlığını belirlemek (1).

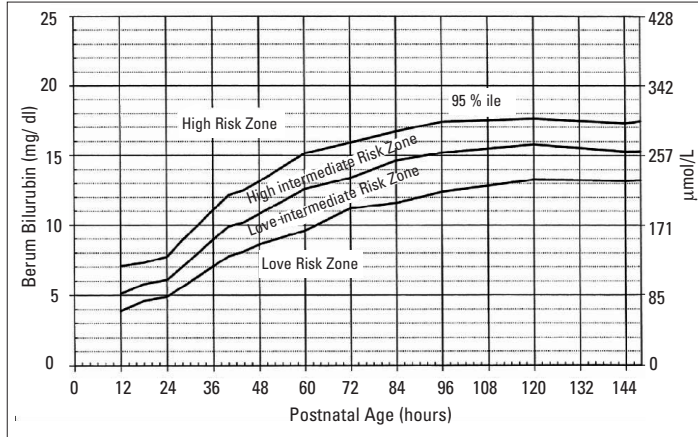
Saatlik bilirubin nomogramı (Şekil 1) neonatal hiperbilirubinemiye öngörmede etkili bir yöntemdir. Bhutani ve arkadaşlarınca (2) geliştirilen bu yöntemde taburcu olmadan önce bebeklerden ölçülen serum bilirubini nomogramda işaretlenerek risk belirlenmektedir. Bir bebeğin 95. persantil üzerinde taburculuk sonrası hiperbilirubinemi geliştirme olasılığı taburculuk öncesi bilirubin değeri düşük risk zonundaya %0.6, düşük-orta risk zonundaya % 3, yüksek-orta risk zonundaya %21 ve yüksek risk zonundaya % 54"dür.

Ülkemiz şartlarında da benzer nomogramlar Sarıcı ve arkadaşları (3,4) tarafından hem ABO uyumsuzluklu bebekler, hem de term ve terme yakın bebekler için geliştirilmişlerdir. Ancak bu nomogramların henüz öngörebilme doğrulukları tam olarak değerlendirilmemişlerdir.

Epidemiyolojik çalışmalar ciddi hiperbilirubinemi için çeşitli risk faktörlerini ortaya koymuştur.

Stevenson ve arkadaşları (5) end-tidal karbon monoksit değerlerinin, beslenme metodunun ve doğum ağırlığının saatlik bilirubin nomogramında 95 persantil üzeri total serum bilirubin değerlerini öngörebildiğini belirtmişlerdir. Chou ve arkadaşları da (6) maternal ırk, anne sütü ile beslenme ve gestasyonel yaşın 38 hafta altında olmasının total serum bilirubin değerinin ≥ 20 mg/dl olmasını ($c=0.79$) ve Amerikan Pediatri Akademisinin fototerapi kriterlerini aşan serum bilirubin değerlerini ($c=0.69$) önceden gösterebilen tutarlı kriterler olduğunu saptamışlardır.

Newman ve arkadaşları (7) hiperbilirubinemi için en güçlü risk faktörlerinin ailede sarılık öyküsü olması (OR=6.0), sadece anne sütüyle beslenme (OR=5.7), vücutta morluk saptanması (OR=4.0), Asya ırkı (OR=3.5), sefalhematom (OR=3.3), anne yaşının 25 ve üzerinde olması (OR=3.1) ve düşük gestasyonel yaş (OR=0.6/hafta) olduğunu saptamışlardır. Amerikan Pediatri Akademisinin sarıkkı bebeklerin izlem rehberinde yer alan tabloda major ve minor risk faktörleri verilmiştir, ancak bu tablodaki risk faktörlerinin hangi kombinasyonlarda hangi oranlarda riski belirleyebildiği belirtilmemiştir.



Şekil 1.

İleri sürülen bu iki risk değerlendirme stratejisinden hangisinin daha doğru öngörüye sahip olduğunu söylemek çeşitli nedenlerden dolayı güçtür. Keren ve arkadaşları (8) yaptıkları retrospektif kohort çalışmalarında taburculuk öncesi bilirubin risk zonunun ($c=0.83$) klinik risk faktör skorundan ($c=0.7$) daha iyi öngörüye sahip olduğunu saptamışlardır. Newman ve arkadaşları da (9) benzer şekilde taburculuk öncesi bilirubin risk zonunun klinik risk indeksinden 20 mg/dl üzeri bilirubin gelişimini öngörmeye daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla $c=0.79$ ve $c=0.69$). Taburculuk öncesi bilirubin risk zonuna klinik risk faktörlerinin, özellikle gestasyonel yaşın eklenmesi daha doğru öngörüye sağlar (c değeri 0.79 dan 0.83'e artar).

Keren ve arkadaşları (10) yaptıkları bir başka çalışmada prospektif olarak term ve terme yakın bebeklerde risk strateji-

Tablo 1. 35 Hafta yenidoğanlarda ciddi hiperbilirubinemi gelişimi açısından risk faktörleri

Majör risk faktörleri	Minör risk faktörleri	Azalmış risk
Taburculuk öncesi TSB veya TcB yüksek risk zonda ise	Taburculuk öncesi TSB veya TcB yüksek orta risk zonda ise	Taburculuk öncesi düşük risk zonda ise
Sarıkkı ilk 24 saatde		.37-38 hafta
Kan grubu uyumsuzluğu + pozitif direk Coombs' testi, Hematolojik hastalık (G6PD) eksikliği) artmış ETCO	Taburculuk öncesi sarıkkığın gözlenmesi	≥ 41 hafta
35-36 hafta	Sarıkkı kardeş öyküsü	Formula ile beslenme
Fototerapi uygulanmış kardeş öyküsü	Makrozik infant	
Sefal Hamaom	Maternal yaş ≥ 25	
Kilo kaybı (yetersiz anne sütü)	Erkek cinsiyet	
Doğu Asya ırkı		Siyah ırk
		Hastaneden 72 saat sonra taburcu

lerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada üç stratejinin (1. 52 saatten önce alınan bilirubin nomogramdaki risk zonu 2. taburculuk öncesi bilirubin hariç klinik risk faktörleri 3. taburculuk öncesi bilirubin risk zonu ve klinik risk faktörlerinin kombinasyonu) fototerapi gerektirecek neonatal hiperbilirubinemi öngörü doğrulukları incelenmiştir. Taburculuk öncesi bilirubin risk zonu ile klinik risk faktörlerinin belirgin hiperbilirubinemi öngörü doğrulukları benzer iken (sırasıyla $c=0.88$ ve $c=0.91$), kombinasyon modeli bu iki methodan daha başarılı bulunmuştur ($c=0.96$). Klinik risk faktörlerinden sadece gestasyonel yaş taburculuk öncesi bilirubin risk zonunun öngörü doğruluğunu arttırmıştır.

Huang ve arkadaşları (11) 20 mg/dl ve üzeri hiperbilirubinemi gelişme riskini belirgin olarak arttıran faktörlerin anne sütü ile beslenme ($OR=4.64$), UGT1A1 gen ve OATP2 gen polimorfizmleri (sırasıyla $OR=3.36$ ve $OR=3.02$) olduğunu saptamışlardır. Eğer yenidoğan bir bebekte bu risk faktörlerinden birisi varsa OR 8.46, ikisi varsa 22.0, üçü varsa 88.0 dir.

Ülkemizde hiperbilirubinemilli bebeklerde yapılan çalışmalar (12, 13, 14, 15) UGT1A1 gen polimorfizminin ne uzamış ne de nedeni bilinmeyen hiperbilirubinemilerde rol oynamadığını göstermektedir.

Yapılan bir başka çalışmada da (16) doğumda saptanan eritroid apoptozunun yaşamın ilk iki haftasındaki hiperbilirubinemi gelişimini öngörmeye yetersiz olduğunu, ancak 12.9 mg/dl üzeri serum bilirubini olan sarılıklı yenidoğanlarda eritroid apoptozunun belirgin olarak arttığı saptanmıştır.

Kern ikterus nadir görülmekle beraber çok önemli ve önlenilebilir bir sağlık sorunudur. Bu nedenle bugün için önerilen risk değerlendirme stratejilerinin geniş kapsamlı prospektif çalışmalarla geçerliliğinin gösterilmesine ve daha güvenilir risk stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297–316.
2. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6–14.
3. Sarici SU, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yiğit S. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002;109:e53.
4. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113:775–780.
5. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108:31–39.
6. Chou SC, Palmer RH, Ezhuthachan S, et al. Management of hyperbilirubinemia in newborns: measuring performance by using a benchmarking model. *Pediatrics* 2003;112:1264–73.
7. 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.
8. Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 2005;90:415–421.
9. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159: 113–119.
10. Keren R, Luan X, Friedman S, Saddleire S, Cnaan A. A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants. *Pediatrics* 2008; 121: e170-e179.
11. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004; 56:682–689.
12. Ülgenalp A, Duman N, Schaefer FV, Whetsell L, Bora E, Gülcan H, Kumral A, Oren H, Giray O, Erçal D, Ozkan H. Analyses of polymorphism for UGT1*1 exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. *Biol Neonate*. 2003;83: 258-62.
13. Babaoglu MO, Yigit S, Aynacioglu AS, Kerb R, Yurdakök M, Bozkurt A. Neonatal jaundice and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene polymorphism in Turkish patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006 ; 98:377-80.
14. Muslu N, Turhan AB, Eskandari G, Atici A, Ozturk OG, Kul S, Atik U. The frequency of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter region (TA)₇ polymorphism in newborns and its relation with jaundice. *J Trop Pediatr* 2007 ;53:64-8.
15. Kilic I, Cakaloz I, Atalay E. Frequency of UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) gene promoter polymorphisms in neonates with prolonged and pathological jaundice in the Denizli region of Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007 ;45: 475-6.
16. Ozkan H, Oren H, Tatlı M, Ateş M, Kumral A, Duman N. Erythroid apoptosis in idiopathic neonatal jaundice. *Pediatrics* 2008 (in press).