

Kan Değişimi Uygulanmış Hiperbilirubinemiili Bebeklerin Uzun Dönem Risk Faktörleri Yönünden İzlenmesi

FOLLOW-UP OF SEVERE HYPERBILIRUBINEMIC INFANTS ON THE BASIS OF LONGTERM RISK FACTORS

Selda HIZEL*, Gülten TANYER**, Ayşe SERDAROĞLU***, Yıldız DALLAR****, Demet GENÇ*****

- * Uz.Dr.,SB Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
** Prof.Dr.,SB Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
*** Doç.Dr.,Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
**** Doç.Dr.SB Ankara Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
***** Dr.,Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Nöroloji Ünitesi, ANKARA

Özet

Yenidoğan hiperbilirubinemi düzeyi ile nörolojik gelişim arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile prospektif izlem çalışması planlanmıştır. Eylül 1989 ile Aralık 1992 tarihleri arasında sarılık nedeni ile hastanemiz Yenidoğan Ünitesine yatırılmış ve kan değişimi yapılmış olan 73 bebek araştırmaya alınmıştır. Bebekler gestasyonel yaş ve doğum kilolarına göre gruplandırılmışlardır. Mental ve motor gelişim değerlendirilmesi ve Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) 1, 3, 6, 12 ve 24. aylarda yapılmıştır. Uygulanan toplam 184 testten %14.8 inde anormal veya şüpheli sonuç bulunmuştur (28 test, 17 bebek). Serum indirek bilirubin düzeyi arttıkça DGTT de anormal sonuç oranı artmış, ancak gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Araştırmaya alınan bebeklerde Hepatit B ve C, Cytomegalovirus, HIV (Human Immundeficiency Virus) gibi kan yolu ile geçen hastalık riskinde artma olmadığı görülmüştür. Altıncı ayda yapılan hemoglobin (Hb) tetkiklerine göre %66.7 bebeğin Hb değeri 12 gr/dl altında (ortalama 10.9±2.1 gr/dl) ve %84.6 sınıf transferrin saturasyonu düşük olarak bulunmuştur. Sonuçlar kontrol grubu olarak seçilen 31 sağlıklı bebeğin verileri ile karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisi görülme sıklığının araştırma grubunda hafif yüksek olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Araştırmamız sonuçları serum maksimum indirek bilirubin düzeyleri ile mental-motor gelişim arasında nedensel bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan sarılığı, Nöromotor gelişim, Kan değişimi uzun dönem riskleri

T Klin Pediatri 1998, 7:159-165

Summary

To evaluate the relation between serum indirect hyperbilirubinemia levels and neurodevelopment, this prospective study was designed. Seventy-three (73) newborns who went under exchange transfusion because of hyperbilirubinemia between September 1989 - December 1992, were enrolled in the study. Infants were grouped by gestational age and birth weight categories. Their mental and motor outcomes were assessed, and Denver Developmental Screening Test (DDST) was applied at the 1st, 3rd, 6th, 12th and 24th months of life. In a total of 184 tests, the ratio of abnormality (questionable-abnormal) was 14.8% (28 tests, 17 infants). As the serum indirect bilirubin level increased the rate of DDST abnormality was also increased, however the difference between the groups was not statistically significant. There was no increased risk of blood transfusion related infections such as Hepatitis B and C, Cytomegalovirus, and HIV among the study group. After the sixth month of life 66.7% of the infants had haemoglobin levels below 12 gr/dl with a mean of 10.9±2.1 gr/dl, and 84.6% had low transferrin saturations (mean 9.7±8.0%). When the results were compared with 31 healthy controls, the prevalence of iron deficiency anemia was found to be slightly higher which was not statistically significant. Our results suggest no causal relationship between maximum serum indirect bilirubin concentration and neurodevelopmental outcome.

Key Words: Neonatal hyperbilirubinemia, Neuromotor development, Exchange transfusion, Long-term risks

T Klin J Pediatr 1998, 7:159-165

Geliş Tarihi: 14.04.1997

Yazılma Adresi: Dr.Ayşe SERDAROĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
ANKARA

T Klin J Pediatr 1998, 7

Yenidoğan sarılıkları, santral sinir sistemine ve mental-motor gelişim üzerine olası toksik etkileri nedeni ile pediatri biliminin uzun yıllardır tartışma konusu oluşturmaktadır. Unkonjuge bilirubinini sağlıklı kan beyin bariyerini geçtiği ve beyine

159

Tablo 1. Kan değişimi için kriter olarak alınan serum bilirübin konsantrasyonları (mg/dl)

Risk	Doğum Ağırlığı				
	<1250	1250-1499	1500-1999	2000-2499	>2500
Standart	13	15	17	18	20
Yüksek*	10	13	15	17	18

*Risk Faktörleri: 5. dakika Apgarı <3; doğum ağırlığı <1000gr; hemoliz; sepsis; total protein <4gr/dl veya albumin <<2.5 gr/dl.

potansiyel nörotoksik etki gösterebileceği çok iyi bilinmektedir (1). Serum indirekt bilirübin (sIB) düzeyinin 20 mg/dl üstüne çıkması ile bilirübin ansefalopatisi (kernikterus) riskinin arttığı yıllar önce belirlenmiştir (2). Günümüzde ise bilirübin toksisitesine bağlı olabilecek minor nörolojik zedelenmeler üzerine bir çok makale yayınlanmaktadır. Bu araştırmaların esas amacı hiperbilirübineminin görsel, işitsel ve davranışsal performans üzerine etkilerini uzun süreli prospektif kontrollü çalışmalarla değerlendirmektir (3,4). Bir çok araştırmada serum bilirübin düzeyleri ile nörolojik gelişim arasındaki ilişki gösterilmiş olsa da henüz kritik bilirübin düzeyleri ve kan değişim sınırları hakkında fikir birliğine varılmış değildir (1,5,6).

Fototerapi ve kan değişimi bilirübinin toksik etkilerinden korunmak amacı ile yıllardır yapılan tedavi biçimleridir. Bu girişimler yenidoğanı ağır yenidoğan sarılığının zararından korusalar da, enfeksiyon ve anemi gibi ek risklerin gelişimine de neden olabilmektedirler (1). Bundan dolayı bu çelişkili konu tıp ailesini büyük bir kararsızlık içine sokmuştur. Bu araştırmada ağır hiperbilirübineminin nörolojik gelişim üzerine etkileri araştırılmış ve kan değişiminin uzun dönemde hematolojik riskleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Eylül 1989 ve Aralık 1992 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Ünitesine sarılık nedeni ile yatırılarak kan değişimi yapılmış 73 (27 erkek, 46 kız) bebek çalışma grubunu oluşturdu. Bu tarihler arasında 1285 bebek hiperbilirübinemi nedeni ile yatırıldı ve 105'ine (%8.2) kan değişimi uygulandı. Bu hastalardan beşi çeşitli nedenlerle erken dönemde kaybedildi. Konjenital malformasyonu, kalıtsal genetik veya metabolik hastalığı, doğumsal kalp hastalığı olan ve öyküsünde asfiksik doğum olan

bebekler araştırma kapsamı dışında tutuldu. Diğer hastaların tümünün aileleri araştırma hakkında bilgilendirildiği ve kontrole gelmeleri için randevu verildiği halde sadece 73 hastanın izlemi yapılabildi.

Bebeklerin gestasyonel yaşı, annenin son mensurasyon tarihi esas alınan obstetrik tahminler ve gereğinde ultrasonografik inceleme ile saptandı.

Hastaneye kabulünde tüm bebeklerin tam kan sayımı, periferik yaymaları, anne ve bebek kan grubu, total ve indirekt serum bilirübin düzeyleri (sIB) değerlendirildi ve direkt Coombs testi yapıldı. Öykü, fizik inceleme ve rutin laboratuvar incelemelerine göre etiyolojiye yönelik kan kültürü, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim ölçümü, TORCH enfeksiyonları gibi özel testler olgulardan bir kısmına uygulandı. Rh ve ABO uyumsuzluğu tanısı anne ve bebek kan örneklerinde anti-Rh, anti-A ve anti-B titrasyonlarının analizine göre yapıldı. Kell, Duffy ve Kidd titrasyon ölçümü yapılamadığı için subgrup uyumsuzluğu Rh sisteminin C,c,E,e komponentlerinin ölçüm yolu ile yapıldı. Çalışmada hiperbilirübinemi tedavisinde fototerapi ve kan değişimi uygulama kararı Tablo 1'de verilen değerler esas alınarak alındı (7).

Araştırmaya alınan bebeklerin periyodik fizik incelemeleri ve gelişim değerlendirmeleri araştırmacı tarafından 1., 3., 6., 12. aylarda ve 2 yaşında yapıldı. Nörolojik incelemeleri ise pediatrik nörolog tarafından 6., 12. aylarda ve 2. yaşında yapıldı. Mental ve motor fonksiyonlar üzerine hiperbilirübineminin etkisi Denver Gelişimsel Tarama Testi ile bu konuda deneyimli klinik psikolog tarafından değerlendirildi. Hem pediatrik nörolog hem de klinik psikolog, değerlendirmelerinde bebeklerin klinik öyküsünden habersizdi.

Tüm bebeklerden 6. ay kontrollerinde hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), orta-

Tablo 2. Çalışma grubundaki bebeklerin özellikleri

	Tüm bebekler	Term		Preterm
		DA<2500gr	DA>2501 gr	
Örnek sayısı (n)	73	12	52	9
Cins				
Erkek	27	5	19	3
Kız	46	7	33	6
*Gestasyon yaşı (hafta)	39.3±2.1	39.6±1.2	39.9±1.0	33.3±1.9
*Doğum ağırlığı (kg)	2.97±1.48	2.3±0.18	3.23±0.43	2.31±0.62
*Başvuru yaşı (gün)	5.5±3.6	5.5±3.8	4.6±1.6	10.6±6.9
*Sarılığın başladığı gün	2.6±1.4	3.2±1.2	2.4±1.2	3.3±2.5
Başvuru nedeni				
Hiperbilirubinemi	66	11	51	5
Prematürite+Hiperbl.	4	-	-	4
Sepsis+Hiperbl.	2	1	1	-
Sarılığın nedeni				
Rh izoimmunizasyonu	9	-	7	2
ABO izoimmunizasyonu	28	5	19	4
Rh + ABO	2	-	2	-
Subgrup	6	2	4	-
Nedeni bilinmeyen	24	5	17	2
Direk Coombs testi (pozitif)	7	-	7	-
*Bilirubin düzeyi (mg/dl)	24.1±5.6	23.8±5.3	24.1±5.3	23.4±7.8

* Değerler Ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

lama eritrosit hemoglobini (MCH), serum demiri, serum transferrin saturasyonu analizleri yapıldı. Araştırma grubunun anemi prevalansını karşılaştırmak amacı ile kliniğimiz polikliniklerine başvurmuş olan 6-9 ay yaş grubunda olan 31 bebek kontrol olarak alındı. Çalışma grubunda ayrıca kan transfüzyonu ile geçebilen cytomegalovirus (CMV), hepatit B ve C, ve HIV analizleri Elisa testi ile yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde Ki-kare testi ve regresyon analizi kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmanın yapıldığı dönemde yenidoğan ünitesine hiperbilirubinemi nedeni ile yatırılan ve kan değişimi yapılan 73 bebekten 12 tanesi düşük doğum ağırlıklı (DDA), 9 tanesi ise preterm idi. Bu bebeklerin karakteristik özellikleri Tablo 2'de sunulmuştur. Hiperbilirubinemi nedenleri içinde ABO izoimmunizasyonu (%39) birinci sırada yer almıştır. Ancak hastanemizin olanakları ile 24 (%33) hastada hiperbilirubinemi nedenini belir-

lemek mümkün olmamıştır. Ortalama sIB düzeyi tüm grup için 24.11 ± 5.60 mg/dl (17.3-40.8) olarak hesaplanmıştır. Kan değişimi 52 olguda (%71) bir kez, 14'ünde (%19) iki kez, altısında (%8) üç kez ve birisinde de dört kez uygulanmış ve ayrıca tüm olgular fototerapi almıştır.

Araştırma grubunu oluşturan bebeklere birinci, üçüncü, altıncı, onikinci aylarda ve iki yaşında iken toplam 184 DGTT uygulanmıştır ve 17 bebeğin (8 term, 6 preterm ve 3 düşük doğum ağırlıklı bebek) toplam 28 testi bozuk (şüpheli veya anormal) olarak değerlendirilmiştir. Bozukluk oranı %14.8 olarak bulunmuştur. Tablo 3'de bebeğin gestasyonel yaş ve doğum kilosuna göre testin uygulandığı aylar için sonuçlar verilmiş, Tablo 4'de ise DGTT sonuçlarına göre anormal ve normal sonucu olan bebeklerin özellikleri karşılaştırılmıştır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler çıkarılarak term bebekler sIB değerlerine göre iki gruba ayrıldığında DGTT sonuçları bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo 5, $X^2 = 0.58$, $p=0.448$). Ayrıca sIB düzeyi ile test sonuçları arasında pozitif bir ilişki bulunmamıştır ($r=0.19$, %95 CL= -0.17 - 0.50, F.stat = 1.12).

Tablo 3. Çalışma grubunda Denver Gelişimsel Tarama Testi Sonuçları

n	Tüm bebekler	Zamanında doğan		Preterm
		DK< 2500 gr	DK> 2500 gr	
73		12	52	9
1. ay				
Normal	39	6	32	1
Şüpheli	7	1	4	2
3. ay				
Normal	30	6	18	6
Şüpheli	5	1	1	3
6. ay				
Normal	41	4	35	2
Şüpheli	4	1	2	1
12. ay				
Normal	28	3	24	1
Şüpheli	4	3	1	-
Bozuk	2	1	-	1
24. ay				
Normal	18	3	12	3
Şüpheli	4	1	3	-
Bozuk	2	-	-	2

Tablo 4. Son Uygulanan DGTT sonucuna göre çalışma grubundaki yenidoğanların özellikleri (6. ay, 12. ay ve 2. yaşta yapılan son DGTT sonuçlarına göre gruplandırılmıştır)

	Normal DGTT (n= 54)	Anormal/Şüpheli DGTT (n =12)	p değeri
Cins			
Erkek	34	8	
Kız	20	4	
*Gestasyon yaşı (hafta)	39.62±1.12	37.66±0.96	p<0.05
*Doğum Ağırlığı (kg)	3.04±0.06	2.56±0.24	p<0.05
*Başvuru yaşı (gün)	3.79±0.33	5.25±1.71	p>0.05
*Sarılığın başladığı gün	2.49±0.17	3.08±0.62	p>0.05
Başvuru nedeni			
Hiperbilirubinemi	52	8	
Prematürite + Hiperbl.	1	3	
Sepsis + Hiperbl.	1	1	
Sarılığın Nedeni			
Rh izoimmunizasyonu	11	-	
ABO izoimmunizasyonu	21	9	
Rh + ABO	1	-	
Subgrup	3		
Nedeni bilinmeyen	18	3	
Direk Coombs testi (pozitif)	6	1	
*Bilirubin düzeyi (mg/dl)	23.57±0.57	25.60±2.56	p>0.05

*Değerler Ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

Uygulanmış olan 184 testten, sonucun anormal olarak değerlendirildiği grup için DGTT bölümlerindeki gecikmeler şu şekildedir; Kişisel-sosyal 31 (%25), İnce Devinsel-Uyumsal 33

(%27), Dil 19 (%16), Kaba-Devinsel 39 (%32). Nörolojik inceleme sonucuna göre sadece bir bebekte tipik koreoatetoid tipte kernikterus geliştiği saptanmıştır.

Tablo 5. Zamanında doğan bebeklerde serum bilirübin düzeyine göre DGTT sonuçlarının karşılaştırılması

Serum Bilirübin Düzeyleri (mg/dl)	DGTT Sonuçları					
	Normal		Bozuk		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
> 24.9	100	90.1	11	9.9	111	100
25 ve üzeri	50	86.2	8	13.8	58	100
Toplam	150	88.8	19	11.2	169	100

$$\chi^2 = 0.58, \quad p=0.448$$

Hiperbilirübineminin fiziksel gelişim üzerine etkisi grubun 1., 3., 6., 12. ve 24. ay ortalama boy ve kilo değerleri, bir çok araştırmacı tarafından Türk çocuklarının standardı olarak kabul edilen Neyzi ve arkadaşlarının değerleri (8) ve "National Centre for Health Statistics" in (NCHS) 50. persentil değerleri ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Hiperbilirübinemi tedavisinde kullanılan kan değişimi uygulamasının neden olabileceği infeksiyon hastalıklarının araştırılması amacı ile bebeklerden 6.-9. aylarında kan alınarak Hepatit B ve C, Sitomegalovirus (CMV) ve HIV antijenleri ELİSA yöntemi araştırılmıştır. Sadece 73 bebekten üçünde (%4.1) HBsAg pozitif olarak bulunmuştur. Diğer iki bebekte de CMV IgM pozitif bulunmuş, hiçbir bebekte Hepatit C ve HIV pozitifliği saptanmamıştır.

Altıncı ay kontrollerinde bebeklerin %66.7' sinin Hb değerlerinin 12 gr/dl altında (ortalama 10.9 ± 2.1 gr/dl), %84.6 sının transferrin saturasyonunun düşük olduğu (Normal= %16, grup ortalaması 9.7 ± 8.0) saptanmıştır. Bu değerler kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 31 bebek ile karşılaştırıldığında (Ort. Hb= 12.1 gr/dl, düşük transferrin saturasyonu oranı = %68.7) demir eksikliği anemisi prevalansının araştırma grubumuzda hafifçe yükseldiği görülmektedir.

Tartışma ve Öneriler

İleri derecede yüksek serum indirek bilirübin düzeyleri nedeni ile kernikterus gelişmiş bebekler dışarıda bırakılacak olursa, sIB düzeylerinin santral sinir sistemini (SSS) ne şekilde etkilediği ve ikisi arasındaki ilişki henüz netleştirilmiş değildir. Hiperbilirübinemili bebeklerde SSS zedelenimini

etkileyen önemli faktörlerden birisi sarılık başladıktan sonra tedaviye kadar geçen süredir (9). Boo ve arkadaşları işitme kaybı olan hiperbilirübinemili grupta başvuru yaşının normal olan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu (sıra ile 11.6 ve 7.1 gün) bildirmişlerdir (10). Bu çalışmada da tüm araştırma grubu için bu değer 5.6 \pm 3.6 gün olduğu, DGTT'de bozuk test sonucu elde ettiğimiz grupta bu sürenin normal sonuç elde edilen gruba göre daha uzun olduğunu (sıra ile 5.25 \pm 1.7 ve 3.78 \pm 0.3 gün) (Tablo 4) görmekteyiz. Gestasyon haftası ve doğum kilosu düşük bebeklerde DGTT anormal oranını istatistiksel olarak anlamlı yükseklik göstermektedir. Bu da bu bebeklerin özellikle risk grubu oluşturduğunu bir kez daha vurgulamaktadır.

İki yıllık izlem sonucunda, nörolojik incelemede sadece bir bebekte tipik koreoatetoid tipte kernikterus geliştiği saptanmıştır (Bu bebeğin kan değişimi öncesi sIB düzeyi 39 mg/dl idi ve 2 kez kan değişimi uygulanmıştı). Diğer bebeklerde önemli bir nörolojik bulgu saptanmamıştır. Oygür ve arkadaşları bizim araştırmamıza benzer bir grupta 2-3. yaş izlemlerinde sIB düzeyi 25 mg/dl olan grupta, 3/12 hastada anormal nörolojik bulgu saptamışlar; ancak 25 mg/dl altında sIB düzeyi olan bebeklerde hiç bir anormal bulgu saptamamışlardır (11). Çalışmamızda DGTT sonucu anormal/şüpheli olan bebeklerde kaba-devinsel bölümdeki gecikmeler diğer test bölümlerine göre daha yüksek orandadır (%32). Nuhuğlu'nun çalışmasında da bu artış belirgindir (%45.1) (12). Bu sonuç yüksek bilirübin düzeylerinin minor motor disfonksiyona neden olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmamızda toplam 184 DGTT uygulandı ve 28 testde (17 bebek) anormal/şüpheli sonuç elde edildi (%14.8). Nuhuğlu ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran bir yaşında %14.3 olarak verilmiş

olup, bizim sonucumuza çok yakındır (12). Oygür ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran 9/20 dir ve anormal sonuç elde edilen olguların tümünde sIB düzeyi 25 mg/dl'nin üzerindedir (11). Bizim araştırmamızda zamanında doğmuş ve sIB değeri 25 mg/dl üzerinde olan bebeklerde DGTT de anormal/şüpheli sonuç oranı , sIB değeri 25 mg/dl altında olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (sırası ile %13.8 ve %9.9) (Tablo 5). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir, ancak sIB düzeyinin 25 mg/dl'nin üzerine çıkması ile nörolojik gelişim bozuklukları olabileceğini gösteren çalışmaları desteklemektedir.

Newman ve arkadaşlarının ifade ettiği gibi hafif motor disfonksiyonlar 7 yaş civarında belirginleşebilmekte, erken yaşlarda bu bulgular saptanamayabilmektedir (13). Nitekim Özmert ve arkadaşları hiperbilirübinemili bebeklerin 8-13 yaş civarında anormal nörolojik inceleme bulgularının, maksimum sIB düzeyi ve Coombs testi sonuçlarına göre düşük veya yüksek riskli olarak tanımladıkları çalışma gruplarında %7.7-%47 arasında değişen oranlarda olduğunu göstermişlerdir (14). Bizim çalışmamızda sonuçlar izlemleri 24. aya kadar yapılmış olan bebekler için verilmiştir, hastaların uzun dönem izlemleri devam etmektedir. Bu araştırmaların sonuçları göz önüne alındığında, hiperbilirübinemili bebeklerin en az 7-8 yıl olacak şekilde uzun süreli izlemlerinin yapılması gerektiğini ve erken yaşlarda bu bebeklerin ailelerine nörolojik gelişim açısından kesin bir bilgi verilmemesinin daha uygun olacağını düşünüyoruz.

Hiperbilirübinemi tedavisinde kan değişimi sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Bu tedavi yönteminin kontaminasyon, kan transfüzyonu ile geçen spesifik infeksiyonlar ve anemi gibi kendisine ait risk faktörleri vardır. Biz çalışmamızda spesifik infeksiyonlar için artan bir risk olmadığını, ancak anemi yönünden incelediğimizde araştırma grubumuzda demir eksikliği anemisinin kontrol grubuna göre biraz daha yüksek olduğunu gördük. Ülkemizde anemi oldukça sık görülen bir çocuk sağlığı sorunudur; Hiçsönmez, HÜTF polikliniğine başvuran 0-24 ay yaş grubunda anemi prevalansının %35.4 gibi yüksek bir düzeyde olduğunu bildirmektedir (15). Türkiye'de demir eksikliği anemisinin yüksek prevalansı göz önünde tutularak, hiperbilirübineminin ek bir risk oluşturması nedeni ile bu bebeklerin uzun süreli izlemlerinde hema-

tolojik kontrolleri üzerinde de durulması gerekliliğini bir kez daha vurgulamak istiyoruz.

Grubumuzdaki bebeklerin fiziksel gelişimleri 1.-3.-6.-12. ve 24. ay ortalama boy ve kilo değerlerinin, Türk ve NCHS standartlarının 50. percentil değerleri ile karşılaştırılması ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak fiziksel büyümenin etkilenmediği sonucuna varılmıştır. Araştırmamız sonuçları sIB düzeyleri ile nörolojik gelişim ve fizik büyüme arasında belirgin bir ilişki göstermemektedir. Ancak araştırma grubumuzun küçük olması, izlem sırasında hastaların düzenli kontrollerinin yapılmamış olması, bazı bebeklerin ilk aylarda gelmemelerine karşın daha ileri aylarda kontrole gelerek izleme sonradan alınmış olması, 24. ay kontrollerinde olgu sayısında %38'lik bir azalma olması (Tablo 3) (olgular davet edilmelerine karşın kontrole getirilmemiştir), teknik olanaksızlık nedeni ile görsel ve işitsel beyin sapı uyarılmış potansiyelleri açısından inceleme yapılmamış olması araştırmamızın zayıf yönleri olarak kabul edilebilir. Bu faktörler göz önüne alındığında, araştırma sonuçlarımız ile hiperbilirübinemi ve nöromotor bozukluk arasında net bir ilişki olduğunu söylemek mümkün değildir. Bu nedenle hiperbilirübinemide nörolojik etkilenmenin daha açık gösterilebilmesi için geniş bir örnekleme grubuna sahip, etnik köken ve sosyal çevre gibi nörolojik gelişimi etkileyebilecek faktörler gözönünde tutularak yapılacak uzun izlem dönemini içeren ulusal çok merkezli bir araştırmanın yapılmasını öneriyoruz.

Bir çok araştırma hiperbilirübineminin nörolojik gelişimi etkilediğini göstermektedir (5,13, 16,17). Ancak günümüzde sağlıklı, zamanında doğmuş, sepsis, hemoliz, düşük doğum ağırlığı gibi risk faktörlerinin olmadığı yenidoğanlarda nörotoksisitenin görülmediği ve kan değişim sınırının 25 - 29 mg/dl ye kadar yükseltilebileceği bildirilmektedir (1). Araştırmamızda düşük doğum ağırlığı ve gestasyon haftası azlığı ile DGTT anormal oranı arasında ilişki saptanması, bu grubun özellikle riskli olduğunu vurgulamaktadır. Biz de araştırmamız sonuçlarına dayanarak konu ile ilgilenen sağlık çalışanlarına hiperbilirübinemili bebeklerle karşılaştığında kan değişimi uygulama kararının özellikle nörolojik gelişimi etkileyebilecek risk faktörleri göz önünde tutularak verilmesini öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundiced newborns. *Pediatrics* 1994; 93 (3): 488-94.
2. Hsia DY, Allen FH, Gellis S, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis. VIII. studies of the serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med* 1952; 247: 668-71.
3. van de Bor M, van Zeven T, Vanhorick P, Brand R, Ruys JH. Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: Results of a national collaborative survey. *Pediatrics* 1989; 83 (6): 915-20.
4. Vohr BR, Karp D, O'Dea C, Darrow D, Call CG, Lester BM et al. Behavioral changes correlated with brain-stem auditory evoked responses in term infants with moderate hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1990; 117: 288-91.
5. Scheidt PC, Mellits ED, Hardy JB, Drage JS, Boggs TR. Toxicity to bilirubin in neonates: Infant development during first year in relation to maximum neonatal serum bilirubin concentration. *J Pediatr* 1977; 91(2): 292-7
6. Gartner LM, Catz CS, Yaffe SJ. Neonatal Bilirubin Workshop. *Pediatrics* 1994; 94(4): 537-9.
7. Pearlman MA, Gartner LM, Lee K, Morecki R, Horoupian DS. Absence of kernicterus in low-birth-weight infants from 1971 through 1976: comparison with findings in 1966 and 1967. *Pediatrics* 1978; 62: 460-4.
8. Neyzi O, Yalçındağ A, Alp H. Heights and weights of Turkish children. *J Trop Pediatr Environ Child Health* 1973; March: 5-13.
9. Maisels MJ, Avery GB, ed. Neonatal Jaundice. In: *Neonatology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1975: 335-77.
10. Boo NY, Lye MS, Said H. Risk factors associated with hearing loss in term neonates with hyperbilirubinemia. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 194-7.
11. Oygür N, Nuzumlalı D, Velipaşaoğlu S, Yeğin O. Bilirubin toxicity: outcome in infants with high bilirubin levels. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 145-50.
12. Nuhoglu A, Teziç T, Gedik Y, Arslanoğlu M, Üzüm K. İndirekt hiperbilirübinemili yenidoğan bebeklerin Denver Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 1987; 30: 301-6.
13. Newman TB, Klebanoff MA. Neonatal hyperbilirubinemia and long-term outcome: Another look at the collaborative perinatal project. *Pediatrics* 1993; 92 (5): 651-7.
14. Özmert E, Erdem G, Topçu M, Tekinalp G, Yurdakök M, Genç D et al. Neonatal indirekt hiperbilirübinemide nörolojik, elektrofizyolojik ve gelişimsel izlem. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 1995; 38(2): 145-56.
15. Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi'nde anemi sıklığı. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 1994; 37(3): 267-73.
16. Airede A. Relation to peak total serum bilirubin concentrations to neurodevelopmental outcome at 2 years of age in premature African neonates. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12: 249-54.
17. 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.