

Yenidoğan Bebeklerde Uzamış Sarılık

Prolonged Jaundice In Newborn Babies

Doç.Dr. Ercan SİVASLI

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Gaziantep Tıp Dergisi 2009;15(2):49-55.

Özet

Yenidoğan bebeklerin yaklaşık %50'sinde sarılık gelişmektedir. Serum bilirubin düzeyi erişkinlerde 2 mg/dl'nin, yenidoğanlarda 6 mg/dl'nin üzerinde ise sarılık gözle görülebilir hale gelmektedir. Matür bebeklerde 14 günü, prematür bebeklerde ise 21 günü geçen 10 mg/dl üzerinde olan bir hiperbilirubinemi varlığı uzamış sarılık olarak tanımlanır. Uzamış sarılıkta hem direkt, hemde indirekt bilirubin yükselmiş olabilir. Özellikle direkt bilirubin yüksekliği olan uzamış sarılık ciddi karaciğer hastalıklarının belirtisi olabilir. Bu nedenle, bu derlemede, yenidoğan döneminde görülen uzamış sarılık nedenleri ve tedavisi gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, Hiperbilirubinemi, Uzamış Sarılık

Abstract

Up to 50% of all newborns may develop jaundice. If serum bilirubin level is above 2 mg/dl in adults and 6 mg/dl in newborns, jaundice is visible. Prolonged neonatal jaundice is definite that high serum bilirubin (>10 mg/dl) that persists beyond 14 days of life in a matür infant or 21 days of life in a prematür infant. There may be either direct bilirubin or indirect bilirubin is high in prolonged jaundice. Prolonged jaundice can be a sign of serious underlying liver disease if direct bilirubin is high. Therefore, causes and treatments of prolonged jaundice in newborn will be reviewed in this collection.

Key words: Newborn, Hyperbilirubinemia, Prolonged Jaundice

Giriş

Sarılık yenidoğan bir bebeklerin yaklaşık üçte ikisinde görülen bulgulardan birisidir ve bilirubin deri ve mukozalarda birikmesi sonucu bu bölgeleri sarı renge boyaması ile görülür. Bazen bilirubin beyinde de birikebilir. Kan serbest bilirubin düzeyinin çok arttığı (sepsis, asidoz gibi ağır klinik durumlarda, albumine bağlanmada bilirubin ile yarışan ilaç kullanımında) durumlarda bilirubin kan-beyin engelini aşarak beyinde özellikle bazal ganglionlar, hipokampus, karanial sinir çekirdekleri ve serebellar nükleusda birikebilir, bu bölgelerde geçici disfonksiyona, bazen de kalıcı nöronal hasara neden olabilir. Bilirubin düzeyi 6 mg/dl'nin üzerine çıktığı zaman bebekler sarı olarak görülürler (1). Bilirubin hem katabolizmasının biyolojik aktif son ürünlerinden birisidir. Vücuttaki bilirubin %75'i kemik iliğinde sentez edilen hemoglobinin retikuloendotelial sistemde (RES) yıkılıp ortaya çıkan hemin bilirubine dönüşmesi ile oluşur. Geri kalan %25'i ise non-hemoglobin hem'lerin (myoglobin, sitokromlar, katalaz, peroksidaz gibi) yıkılması ile oluşmaktadır (2). İlk adım Hem'in, hemoksijenaz (HO) enzimi tarafından biliverdine oksitlenmesidir. Bu reaksiyon sonucu karbonmonoksit (CO), biliverdin ve Fe³⁺ açığa çıkar. İkinci aşamada biliverdin redüktaz ile biliverdinden indirekt bilirubin meydana gelir. Bu bilirubin özelliği intramoleküler hidrojen bağları nedeniyle suda erimesi mümkün olmayan bir yapıda olmasıdır. Bu nedenle dolaşımında albumine bağlı olarak taşınır ve karaciğere getirilir. Hepatosit içerisinde B-ligandin (Y protein) ve Z protein tarafından taşınan indirekt bilirubin endoplazmik retikuluma getirilir.

Burada safra aracılığı ile karaciğerden barsaklara atılabilmesi için spesifik üridin difosfoglukuronat glukuronosiltransferaz (UGT) enzimi aracılığı ile glukronik asit ile konjuge edilmesi gerekmektedir. Burada oluşan direkt bilirubin safra kanalikülleri aracılığı ile duodenuma boşaltılır. Direkt bilirubin barsak tarafından absorbe edilmez.

Barsak duvarında bilirubini indirekt bilirubine çeviren enterik mukozal beta-glukuronidaz enzimi mevcuttur.



Bu enzim erişkinlerin aksine hem matür hemde prematür bebeklerde çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve direkt bilirubini tekrar indirekt bilirubine dönüştürür. Barsakta oluşan bu indirekt bilirubin intestinal mukozayı geçer ve portal dolaşım ile tekrar karaciğere gelir. Barsak lümeninde kalan diğer direkt bilirubinler ise bakteriler tarafından tekrar geri emilemeyen sterkobiline dönüştürülür (Şekil 1) (2).

Yenidoğan barsağının henüz bakteriler tarafından kolonize olmamış olması bu dönüşümün olmasını geciktirir. Yenidoğanlarda bilirubin düzeylerinin yüksek olması çok sık görülen bir durumdur. Fizyolojik sarılık olarak adlandırılan bu durum ilk 24 saatten sonra başlar. Matürlerde 3-5. günlerde, prematürlerde 5-6. günlerde pik yapar. Maksimum düzeyi matürlerde 12.9 mg/dL'yi, prematürlerde 10 mg/dL'yi geçmez. Matürlerde 2-3 gün içinde hızla azalır, daha sonra yavaşça düşerek 1-2 hafta içinde erişkin düzeyine iner (3).

Prematürelerde normale dönüş daha uzun sürer ve haftalarca devam edebilir. Fizyolojik sarılığın nedeni yenidoğanlarda görülen rölatif polisteminin nedeni olduğu artmış bilirubin yükü, bunlarda eritrosit ömürlerinin kısa olması (erişkinlerde 120 gün iken, yenidoğanlarda yaklaşık 80 gün), Karaciğerde tutulma ve konjugasyon yeteneğinin immatür olması ve artmış enterohepatik sirkülasyondur. Patolojik hiperbilirubinemi nedenleri ise Tablo 1'de verilmiştir (3).

UZAMIŞ SARILIK

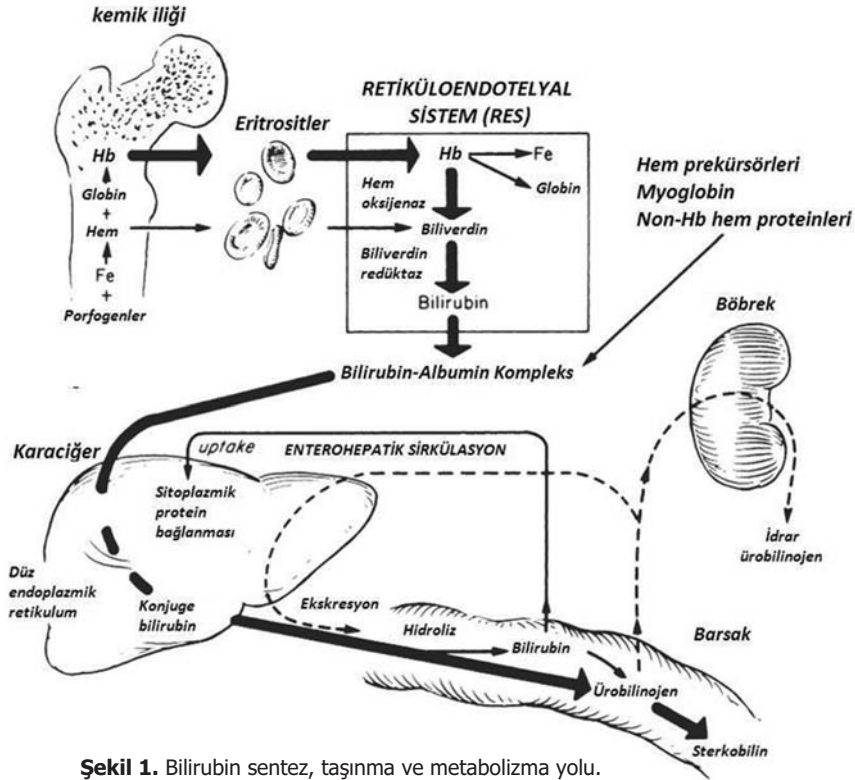
Tüm yenidoğanların %50'den fazlası sarılık olur. Gözle görülebilen sarılık, adolesanda 2 mg/dl'nin üzerinde, yenidoğanda ise 6 mg/dl'nin üzerinde olmasıyla oluşur. Sarılık anne sütü ile beslenen bebeklerde 14 güne kadar görülebilir. Ancak 14 günden daha uzun süren sarılıkta alta ciddi bir patoloji olabileceği düşünülmelidir (4). Matür bebeklerde 14 günü, prematür bebeklerde ise 21 günü geçen 10 mg/dl üzerinde olan bir hiperbilirubinemi varlığında uzamış sarılıktan bahsedilir ve alta yatan ciddi bir patolojinin belirtisi olabilir. Burada yüksek olan bilirubin direkt veya indirekt bilirubin olabilir (5).

UZAMIŞ DİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ

Seyrekte olsa direkt hiperbilirubinemi de görülebilir. Sık görülen direkt hiperbilirubinemi nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Bu bebeklere başta bilier atrezi ve hepatit olmak üzere ileri inceleme yapmak gerekir.

Hepatit

Yenidoğanlarda hepatitin nedeni enfeksiyon veya metabolik hastalıklar olabilir. Sık enfeksiyon nedenleri; TORCH, echo, adenovirus, koksaki virus, varicella-zoster virus, HIV ve hepatitis B virus iken, sık görülen metabolik nedenler ise α 1-antitripsin eksikliği, Allagile sendromu, galaktozemi, kistik fibrozis, Nieman-Pick tip C, progresif ailevi intrahepatik kolestazis, Gaucher hastalığı, Wolman hastalığı, tirozinemi, Zellweger sendromu, Dubin-Johnson ve Rotor sendromu, safra asit sentez bozuklukları ve Aagaens sendromu (6).



Şekil 1. Bilirubin sentez, taşınma ve metabolizma yolu.

Tablo 1. Yenidoğanda hiperbilirubinemi nedenlerinin sınıflandırılması

Artmış Bilirubin Yükü	Azalmış Bilirubin Konjugasyonu	Yetersiz bilirubin atılımı
Hemolitik nedenler Özellik: artmış indirekt bilirubin, retikülosit > %6, hemoglonin değeri < 13 gr/dl Coombs testi pozitif: Rh uygunsuzluğu, ABO grup uygunsuzluğu, minor grup uygunsuzluğu Coombs testi negatif: eritrosit membran defektleri (sferositoz, eliptositoz), eritrosit enzim defektleri (G6PD eksikliği, piruvat kinaz eksikliği), ilaçlar (streptomisin, vitamin K gibi), anormal eritrosit hücreleri (hemoglobinopatiler), sepsis	Özellik: artmış indirekt bilirubin, normal retikülosit oranı Fizyolojik sarılık Cirgler-Najjar sendromu tip 1 ve 2 Gilbert sendromu Hipotiroidi Anne sütü sarılığı	Özellik: artmış indirekt ve direkt bilirubin, negatif coombs testi, direkt bilirubin >2 mg/dl veya total bilirubin %20'sinden daha fazla olması Bilier obstrüksiyon: bilier atrezi, koledok kisti, primer sklerozan kolanjit, safra taşları, neoplazmlar, Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu Enfeksiyon: sepsis, idrar yolu enfeksiyonu, sfiliz, toksoplazmosis, tüberküloz, hepatit, rubella, herpes Metabolik bozukluklar: alfa1-antitripsin eksikliği, kistik fibrosis, galaktozemi, glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, hipotiroidi, Wilson hastalığı, Nieman-Pick hastalığı Kromozomal anomaliler: Turner sendromu, trizomi 18 ve 21 İlaçlar: aspirin, asetaminofen, alkol, rifampisin, eritromisin, kortikosteroidler, tetrasiklin
Hemolitik olmayan nedenler Özellik: artmış indirekt bilirubin, normal retikülosit oranı Ekstravasküler kaynaklar: sefalhematom, ekimoz, santral sinir sistemi kanamaları, yutulmuş kan Polistemi: fetal-maternal transfüzyon, gecikmiş göbek kordu klempleni, ikizden-ikize transfüzyon Çok artmış enterohepatik sirkülasyon: kistik fibrosis, ileal atrezi, pilor stenozu, Hirschprung hastalığı, anne sütü sarılığı		

Bilier Atrezi

Neonatal hepatit sendromları içerisinde ayırıcı tanı yapılması gereken en önemli durumdur ve karaciğer transplantasyonu gereken çocuklarda en sını neden olan klinik durumdur. Burada safra kanalları yoktur ve obstrüktif sarılığa neden olur. Bu bebekler açık renkli gaita yaparlar. Akolik gaita yapan bebekler bilier atrezinin dışlanması veya tedavi edilmesi için mutlaka ileri merkezlere gönderilmesi gerekmektedir (6). İngiltere'de yapılan bir çalışmada sıklık 1:16000 olarak bildirilmiştir (7). Bu bebeklere erken dönemde operasyon yapılmalıdır.

UZAMIŞ İNDİREKT HİPERBİLİRUBİNEMİ

Matür yenidoğanlarda uzamış sarılığın büyük çoğunluğunu indirekt hiperbilirubinemi, bununda önemli kısmını anne sütü sarılığı oluşturur. Uzamış indirekt hiperbilirubinemi nedenleri Tablo 3'de verilmiştir.

Anne Sütü Sarılığı

İlk kez 60'lı yıllarda tanımlanmış olan anne sütü sarılığı çocuk hekimlerinin sık karşılaştığı bir sorundur (8). Anne sütü sarılığı erken başlangıçlı anne sütü sarılığı ve geç anne sütü sarılığı olarak iki ayrı gruba ayrılır (9).

Erken Başlangıçlı Anne Sütü Sarılığı

Erken başlangıçlı anne sütü sarılığı anne sütü ile yeterince beslenememe veya yetersiz anne sütü ile beslenme sarılığı olarak da adlandırılır. Yetersiz anne sütü ile beslenme sarılığına doğum sonrası bebeğin anne sütünü iyi emememesi, anne tarafından sütünün uygun şekilde ve yeterince bebeğe verilememesi neden olur. Altta yatan temel mekanizma bebeğin beslenememesidir. Bu nedenle yetersiz sıvı ve kalori alımı bebekte sarılığa neden olmaktadır. Buna karşın geç anne sütü sarılığının mekanizması tamamen anne sütünün yapısı ile ilgilidir ve bu nedenle geç anne sütü sarılığından ayrılır. Doğumdan sonra iyi beslenemeyen bebekte bilirubin enterohepatik sirkülasyonu artar ve sarılık ortaya çıkar (2).

Laktasyon karmaşık bir işlemdir. Uygun emzirme tekniğinin bilinmemesi, çatlak meme başı, yorgunluk, halsizlik gibi maternal nedenler emzirmenin etkili bir biçimde yapılmasını engelleyebilir. Yetersiz emme gibi neonatal nedenler de anne sütü ile beslenmeyi engelleyebilir. Anne emzirme konusunda yeterince deneyimli, bebekte iyi emiyorsa bile doğumdan sonraki ilk 24-48 saat içinde kolostrumun az salgılanması anne sütü desteğini sınırlayabilir.

Tablo 2. Yenidoğanda uzamış direkt hiperbilirubinemi nedenleri

Neonatal hepatit sendromları
Biliyer atrezi
Koledok kisti
Sepsis
Konjenital enfeksiyonlar (TORCH)
Metabolik hastalıklar (Galaktozemi, tirozinosis, α -1 antitripsin eksikliği gibi)

Tablo 3. Yenidoğanda uzamış indirekt hiperbilirubinemi nedenleri

Anne sütü sarılığı	Ekstravasküler kan
Hemolitik hastalıklar	Sepsis ve idrar yolu enfeksiyonu
Konjenital hipotiroidi	Konjenital enfeksiyonlar (TORCH)
Pilor stenozu	Konjenital sfiliz
Crigler Najjar sendromu	Konjenital hipopituitarizm
Gilbert sendromu	

Tablo 4. Fototerapi ve kan değişim sınırları

Ağırlık (gr)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
<1000	4(10)*	5(11)	6(12)
1000-1500	5(12)	7(14)	8(16)
1500-2000	7(15)	9(16)	10(17)
2000-2500	8(17)	12(18)	14(19)
>2500	12(20)	15(23)	18(25)

*İlk rakam fototerapi sınırını, parantez içindeki rakam kan değişim sınırını göstermektedir (mg/dl)

Bütün bu maternal ve neonatal nedenler annesütü ile beslenme sıklığını azaltabilir, bu da eğer beslenmeye formula mamalar eklenmiş ise beraber süt üretimi için gerekli uyarının az olmasına neden olur. Bütün bu nedenler sonucu bilirubinin enterohepatik geri emilimi artar ve bebekte indirekt hiperbilirubinemiye neden olur (2,9).

Geç Anne Sütü Sarılığı

Geç anne sütü sarılığı doğumdan sonraki 3-5 günlerden sonra ortaya çıkar ve hayatın 3. haftasına kadar hatta daha uzun sürer. Epidemiyolojik çalışmalar anne sütü ile beslenen bebeklerin %10-30'unda 2-6. haftalar arasında sarılığın ortaya çıktığını, bazı bebeklerde bu sarılığın 3 ay devam ettiğini bildirmektedir (10). Burada tipik olarak sarılık yavaş yavaş yükselir ve yaklaşık 2. haftada 5-10 mg/dl düzeyine gelir, hayatın birinci ayından sonra yavaş yavaş düşer. Ancak bazı bebeklerde 20-30 mg/dl'yi geçen şiddetli etkilenmelerde görülebilir ve bunların bazıları beyin zedelenmesine neden olabilecek kadar tehlikeli olabilmektedir (2,11).

Anne sütü sarılığında bebekte hemoliz bulgusu yoktur, bebek hasta görünümü değildir, vücut ağırlığı artışı ve intestinal fonksiyonları normaldir. Geç anne sütü sarılığına yol açan bir çok faktör bildirilmiştir (11).

Beta-glukuronidaz

Barsaktaki bilirubin glukronitlerinin ester bağlarını kırarak indirekt bilirubin oluşturan **b**-glukuronidaz, gestasyonun 8-12. haftasından itibaren barsak yüzeyinde saptanabilmektedir. Fetal hayatta barsağa atılan bilirubinin fetal dolaşıma geri emilerek plasentaya geçmesini sağlayan **b**-glukuronidaz kolostrumda yüksek düzeyde bulunmakta ve anne sütü sarılığında rol oynadığı düşünülmektedir (9,12-15).

Pregnan-3a,20b-diol

Pregnan-3a, 20b-diol'ün anne sütü sarılığında sorumlu olduğu eskiden beri düşünülmektedir. Bu progesteron metabolitinin üridin difosfo glukronil transferazı inhibe ettiği invitro olarak gösterilmiştir. Anne sütü sarılığı olan bebeklerin süt ve idrarında bu metabolitin izomerinin gösterilmesine karşın bu konudaki şüpheler devam etmektedir (2).

Serbest yağ asitleri

Anne sütündeki yüksek lipaz aktivitesi barsaktaki trigliseriti parçalayarak nonesterifiye yağ asitlerinin oluşmasını sağlar.

Enterohepatik dolaşım ile karaciğere ulaşan bu yağ asitleri Y ve Z proteinlerine bağlanarak bilirubin konjugasyonunu inhibe ettiği öne sürülmüştür (2,9,11).

Genetik nedenler

Anne sütü sarılığının etyolojisinde genetik nedenlerinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada UGT1A1 gen mutasyonu ile anne sütü sarılığı arasında ilişki olduğu, bu mutasyona sahip bebeklerde anne sütü sarılığının daha belirgin olduğu bildirilmiştir (16).

Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidide UGT aktivitesi azalmıştır ve bu durum birkaç hafta veya ay devam edebilmektedir. Konjenital hipotiroidi olan yenidoğanlar yaklaşık %10'unda uzamış, aşırı artmış sarılık görülebilir. Tiroid hormonu ile tedavi sarılığın hızla düzelmesine neden olur. İnsanlarda bu durumun mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak ratlarda yapılan çalışmalarda hepatik ligandın konsantrasyonlarında düşme ve bilirubin karaciğer tutulumunda azalma gösterilmiştir. Tiroid hormonları vücutta bir çok maturasyon olayda rol oynamaktadır. Yokluğunda hepatik enzim ve bilirubin transport gelişiminde gecikme görülür. Aynı zamanda tiroid hormonları UGT protein ekspresyonunda rol oynayabilmektedir (2).

Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği

Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) pentoz monofosfat yolunda eritrosit içi oksidatif ürünlerin indirgenmesini katalize eden bir enzimdir. G6PD eksikliğinde eritrositler oksidatif streslere daha hassas olmaktadır. G6PD geni X kromozomunun uzun kolu üzerinde 400'den fazla mutasyonu var en sık görülen iki mutasyon G6PD mediterranean ve G6PD-A (Afrika) mutasyonudur. G6PD mediterranean mutasyonu Akdeniz ülke insanlarında daha sık görülür. Yenidoğan döneminde şiddetli sarılığa neden olabilir, favizm çok sıktır ve oksidatif ilaçlarla hemoliz meydana gelir. G6PD-A mutasyonu da Afrika insanlarında daha sık görülür yenidoğan döneminde sarılığa neden olabilir ancak favizm nadiren vardır. Oksidatif ilaçlarla hemoliz görülebilmektedir. G6PD eksikliğinde yenidoğan döneminde görülen sarılığın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sarılığı ve G6PD eksikliği olan bebeklerde hemoliz görülebilirse de; sıklıkla diğer mekanizmalar daha önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar bilirubin konjugasyonunda bozukluk ve bilirubin karaciğerden atılımında azalmadır. G6PD eksikliği olan bebeklerde bilirubin konjugasyonu G6PD si normal olanlara göre belirgin şekilde düşüktür (17).

Enfeksiyon

Yenidoğan döneminde enfeksiyonlara sarılığa eşlik eder. Özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve sepsis sık sarılık nedenlerindedir.

Sepsis eritrositlerde hemolize neden olarak bilirubin yükünü artırır, ayrıca karaciğerde konjugasyonda azalma sonucu bilirubin atılımında azalmaya da neden olabilir. Bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlar aynı zamanda hepatite neden olarak direkt bilirubin yüksekliğine de neden olabilirler. Sekiz haftalıktan daha küçük asemptomatik, afebril sarılıklı bebeklerde üriner sistem enfeksiyon sıklığı %7.5 olarak gösterilmiştir, yani uzamış sarılık idrar yolu enfeksiyonunun tek bulgusu olabilir (2,18-20).

Karaciğerin Bilirubin Tutma Bozuklukları

Gilbert Sendromu

Gilbert sendromu benign bir durumdur ve populasyonun %6'sında kronik indirekt hiperbilirubinemiye neden olmaktadır. Burada hem hepatositlerce bilirubin tutulması azalmış hemde hepatik UGT aktivitesi azalmıştır. UGT enzimi UGT 1A1 geni tarafından sentez ettirilir. Genin promotör bölgesi timin (T) ve adeninden (A) oluşan DNA dizilimi içerir (A[TA]6). Bu bölge kodlayıcı değildir, bu bölgedeki mutasyonlar enzim yapısını değil, ekspresyonunu dolayısı ile enzim aktivitesini değiştirir. Bu mutasyon Gilbert sendromu olarak bilinen hastalığa yol açar. En sık bulunan mutasyon ek (TA) olmasıdır (A[TA]7TAA mutasyonu). Buradaki (TA) sayısı arttıkça enzim aktivitesi azalır. Hafif düzeyde, kronik veya tekrarlayan indirekt hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Karaciğer fonksiyon testleri normal fakat UGT aktivitesi yaklaşık % 50 kadar azalmıştır. Sıklığı yaklaşık %2-6 dir. Otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösterebilir. Hafif seyirlidir, hastalık genellikle hayatın ikinci dekadında ortaya çıksa da bazı yenidoğanlarda hiperbilirubinemi ile kendini gösterebilir (2,21,22).

Hepatik Konjugasyon Bozuklukları

Crigler-Najjar Sendromu Tip 1

Crigler-Najjar Sendromu Tip 1 hepatik UGT aktivitesinin tam yokluğu ile karakterize otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir durumdur. Homozigot formunda hayatın ilk 3 günü içinde ağır indirekt hiperbilirubinemi gelişir, devamlı artarak seyredir. Yenidoğan döneminde eğer ciddi bir tedavi başlanmassa sıklıkla kernikterus gelişir. Burada gelişen indirekt hiperbilirubinemi non-hemolitikdir. Hastalığın nedeni UGT 1A1 genindeki UGT enzimini kodlayan lokus 2q17'nin mutasyonudur. Tanı perkütan karaciğer biyopsisi ile alınan materyalde mikroassay yöntemi ile UGT aktivitesinin ölçülmesi ile konur. Bu hastalar çoğunlukla bir veya bir kaç kan değişiminden sonra yoğun fototerapi almak zorundadırlar. Fototerapiye genellikle kernikterus gelişimini önlemek için ilk bir kaç yıl devam edilir. Fenobarbital Crigler-Najjar Sendromu Tip 1'de etkili değildir (21,23).

Crigler-Najjar Sendromu Tip 2 (Arias Hastalığı)

Crigler-Najjar Sendromu Tip 2 tip 1'den daha sık görülür ve daha iyi seyirlidir.

İndirekt bilirubin düzeyleri hayatın ilk günü artmaya başlasa da genellikle 20 mg/dl seviyelerini pek geçmez. Yüksek bilirubin düzeyleri adolesan döneme kadar devam edebilir. Biyokimyasal olarak hepatik UGT aktivite düzeyleri Crigler-Najjar Sendromu Tip 1'den ayırt edilemez. Ancak Tip 1'den farkı günlük üretilen bilirubin miktarının %50'den daha azı safraya atılabilir, Ayrıca Tip 2 hastalar fenobarbital tedavisine cevap verir. Bu nedenle fenobarbitale cevap klinikte Tip 1 ile 2'nin ayrımında kullanılabilir. Crigler-Najjar Sendromu Tip 2 otozomal resesif geçiş gösterir ve genetik defekt Tip 1 ile aynıdır (2,21,23).

Geçici Ailesel Neonatal Hiperbilirubinemi

(Lucey-Driscoll Sendromu)

Lucey-Driscoll Sendromu nadir görülen ve hayatın ilk 48 saati içerisinde 20 mg/dl düzeyine çıkan hiperbilirubinemi ile karakterize bir sendromdur. Kan değişimi yapılmazsa bu bebeklerin çoğunda kernikterus gelişmektedir. Hemoliz yoktur ve bebekler bu bulgular dışında tamamen sağlıklı görünümündedir. Bu yenidoğan ve anelerinin serumunda daha tam tanımlanamamış ve UGT enzimini inaktive eden yüksek konsantrasyonda bir inhibitör vardır. Bu inhibitör gebeliğin 2. ve 3. trimestresi boyunca annenin serumunda bulunur. Serumun inhibitör etkisi doğumla birlikte azalarak postpartum 14. günde normale gelir (2).

UZAMIŞ SARILIKTA YAKLAŞIM

Uzamış sarılığı olan bir yenidoğan bebeğin takip ve tedavisinin planlanabilmesi için altta yatan nedenin belirlenmesi gerekir. Buna rağmen olguların bir çoğunda neden belirlenemez (24). İlk yapılacak işlem hiperbilirubineminin direkt/indirekt ayrımının yapılmasıdır. Öykü ve fizik muayenede her hangi bir özelliği olmayan (özellikle gaitası ve idrarı normal renkte olan) bebeklerde ilk etapta şu testler yapılmalıdır.

- Serum total, direkt ve indirekt bilirubin
- Kan grubu, direkt coombs
- Tam kan sayımı, retikülosit, periferik yayma
- Tiroid fonksiyon testleri
- Tam idrar tahlili
- İdrar kültürü

Yapılacak olan bu ilk testlere ek olarak ülkemizde G6PD düzeyinde bakılması uygundur. Eğer ilk testler sonrası direkt bilirubin yüksekliği yoksa yukarıdaki testler genellikle bebeğin takip ve tedavisi için yeterlidir. Ancak direkt bilirubin yüksekliği varsa kolaestaz açısından bebek incelenmeli ve spesifik bazı testler yapılmalıdır.

- Karaciğer fonksiyon testleri
- TORCH serolojisi
- Abdominal ultrasonografi
- Ter testi
- İdrar ve kan aminoasit düzeyleri
- İdrarda redükta madde
- Alfa-1-antitripsin düzeyi gibi.

TEDAVİ

Altta yatan esas neden bulunmuşsa (bilier atrezi, hipotiroidi, idrar yolu enfeksiyonu gibi) o nedenin tedavi edilmesi gerekir. Her hangi bir neden bulunmamışsa ve anne sütüne bağlı olduğu düşünülüyorsa bilirubin düzeyleri nörotoksik düzeylere ulaşmadan anne sütü ile beslenmeye ara verilmesi düşünülmemelidir. Sarılığın tedavisi için ülkemizde yapılan uygulama Tablo 4'de gösterilen 72. saat değerleri kullanılarak tedavi şekline karar verilmektedir (26). Bu değerlere göre bebek kan değişim sınırını geçmişse (veya >20mg/dl) hastaneye yatırılır, fototerapi ve fenobarbital başlanır. Serum bilirubin düzeyleri kontrolü ise günde bir kez yapılmalıdır. Bebek fototerapi sınırını geçmiş ancak kan değişimi sınırını geçmemişse, poliklinikten (ayaktan) fenobarbital tedavisi (günde 5mg/kg, ikiye bölünerek) verilerek izlenir. Serum bilirubin düzey kontrolü 5-7 gün sonra yapılır. Bebeğin kan bilirubin düzeyi fototerapi sınırını geçmemişse herhangi bir şey yapılmaz, poliklinikten izlenir (25).

KAYNAKLAR

1. Watchko JF, Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Semin Neonatal*. 2002;7:101-103.
2. Wong RJ, DeSandre GH, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant*. 2006;8(1):1419-1466.
3. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the mature newborn. *Ame Fmly Phys*. 2002;65:599-606.
4. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr*. 2000;89:694-697.
5. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr*. 2008;75:157-163.
6. McKiernan PJ. Neonatal cholestasis. *Semin Neonatol*. 2002;7:153-157.
7. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet*. 2000;355:25-29.
8. Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics*. 1963;32:995-1001.
9. Lawrence M, Gartner, MD. Breastfeeding and Jaundice. *J Perinatol*. 2001;21:25-29.
10. Gartner LM. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev*. 1994;15:422.
11. Sarici SU, Saldır M. Genetic factors in neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *Turk J Pediatr*. 2007;49:245-249.

- 12.Gourley GR, Li Z, Kreamer BL, Kosorok MR. A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics*. 2005;116:385-391.
- 13.Yiğit S, Ciliv G, Aygün C, Erdem G. Breast milk beta-glucuronidase levels in hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr*. 2001;43:118-20.
- 14.İnce Z, Çoban A, Peker I, Can G. Breast milk - glucuronidase and prolonged jaundice in the neonate. *Acta Paediatr*. 1995;84:237-239.
- 15.Erdem G, Öztürk R, Ciliv G, Özmert E, Tuncer M. Is beta-glucuronidase a contributory factor in early indirect hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr*. 1997;86:120.
- 16.Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Sawa H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate- glucuronosyltransferase gene. *Pediatrics* 2000;106:59.
- 17.Frank JE. Diagnosis and Management of G6PD Deficiency. *Am Fam Physician*. 2005;72:1277-1282.
- 18-Francisco J. Garcia and Alan L. Nager. Jaundice as an Early Diagnostic Sign of Urinary Tract Infection in Infancy. *Pediatrics*. 2002;109:846-851.
- 19.Pashapour N, Nikibakhsh AA, Golmohammadlou S. Urinary tract infection in matür neonates with prolonged jaundice. *Urol J*. 2007;4:91-94.
- 20.Bilgen H, Ozek E, Unver T, Biyikli N, Alpay H, Cebeci D. Urinary tract infection and hyperbilirubinemia. *Turk J Pediatr*. 2006;48:51-55.
- 21.Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Ishihara T, Maruo Y, Araki J, et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:1023-1028.
- 22.Ferraris A, D'Amato G, Nobili V, Torres B, Marcellini M, Dallapiccola B. Combined test for UGT1A1 -3279T->G and A(TA)nTAA polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients. *Genet Test*. 2006;10:121-125.
- 23.Watchko JF, Daood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinaemia in the era of genomics. *Semin Neonatol*. 2002;7:143-152.
- 24.Tuygun N, Tıraş Ü, Şıklar Z, Erdeve Ö, Tanyer G, Dallar Y. Yenidoğan uzamış sarılığının etyolojik yönden değerlendirilmesi ve anne sütü sarılığı. *Türk Pediatri Arşivi*. 2002;23:138-143.
- 25.Kale G, Coşkun Y, Yurdakök M. *Pediatride Tanı ve Tedavi Hacettepe Uygulamaları*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2009;925-928.