

HİPERBİLİRUBİNEMİLİ YENİDOĞANLARDA BEYİNSAPI UYARILMIŞ İŞİTSEL POTANSİYELLERDEKİ DEĞİŞİKLİKLER

Nihal Okgör*

Yaşar Sarıgül**

Sema Aktan***

Sevilay Kılıçarslan****

Oktay Dinç*****

İnsanda subkortikal işitsel yapıların elektrofizyolojik fonksiyonları, beyinsapı uyarılmış potansiyeller olarak saçlı deri üzerinden kaydedilebilmektedir (3,6,10). Bu yöntemle kohlea, işitsel sinir ve beyinsapı işitsel yollarına ait lezyonların tanımlanması mümkün olmaktadır (5,6,9).

Yenidoğan hiperbilirubinemisinde, özellikle yüksek seviyedeki serbest indirekt bilirubin, kan-beyin bariyerini geçerek beyinsapı çukurdeklerine oturmakta ve çeşitli nörolojik bozukluklara neden olmaktadır (1,2,8,9). Bilirubin toksisitesi sırasında işitsel yollarda da çeşitli bozukluklar görülmektedir. Bu nedenle işitme kaybının, bilirubin ansefalopatisinin bilinen bir sekeli olduğu düşünülmekte ve Beyinsapı Uyarılmış İşitsel Potansiyel (BSUIP) yönteminin, işitsel yollarda çıkacak olan bilirubin toksisitesini araştırmada yararlı olduğu kabul edilmektedir (1,6,7,9). Ancak bilirubin toksik etkisini işitsel yolların hangi seviyesinde gösterdiği konusunda halen kesin bir fikir birliği yoktur.

Çalışmamızda Ocak - Temmuz 1990 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Ünitesine hiperbilirubinemi tanısı ile yatırılarak takip ve tedaviye alınan yenidoğanlara, yatırırlırları sırasında BSUIP yöntemi

* Akdeniz Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD. Öğ. Üyesi

** Akdeniz Üniv. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hast. ABD. Araş. Görevlisi

*** Akdeniz Üniv. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD. Araş. Görevlisi

**** Akdeniz Üniv. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ABD. Odyoloğu

***** Akdeniz Üniv. Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hast. ABD. Öğ. Üyesi

uygulandı ve bilirubin toksisitesine bağlı olarak işitsel yollarda meydana gelebilecek değişiklikler, kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelendi, tutulumun işitsel yolların hangi seviyesinde olduğu araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 15 indirekt hiperbilirubinemili ve kontrol grubu olarak 10 sağlıklı yenidoğan alındı.

Tüm olgularda hemoglobün, hemotokrit, periferik yayma, total bilirubin direkt ve indirekt bilirubin, kan grubu, direkt coombs testi ve gerekli olanlarda intrauterin infeksiyonlar için serolojik testler, G₆PD aktivitesi, sepsis ve metabolik hastalık açısından nedene yönelik Laboratuvar tetkikleri yapıldı.

Çalışmaya alınan bütün olgularda indirekt bilirubin değerlerinin, önerilen kan değişim sınırlarının altında olmasına dikkat edildi (8). Komplikeşyonlu doğum öyküsü, 1 - 5. dakika Apgar değerleri 7 nin altı, gestasyon yaşı Dubowitz kriterlerine göre 38. haftanın altı ve 40. haftanın üzeri, doğum ağırlığı 2500 gram altı ve 4000 gram üzerinde olan, konjenital anomali tespit edilen, ototoksik ilaç kullanılan, etyolojide intrauterin infeksiyon, menenjit veya metabolik hastalık saptanan olgular çalışmaya alınmadılar.

Uygulama öncesi yenidoğanlar 1 cc/kg Trikloril peroral verilerek sedatize edildiler. Çalışmada Medelec Audiostar marka cihaz ve TDH 49P model hava yolu iletim kulaklıkları kullanıldı. Kayıtlar her kulak için iki kez yapıldı ve ortalama değerleri alındı. Raferaksiyon klik stimülasyonlar 10/saniye hızında, 50 dB şiddetinde 1024 kez verildi. Elektriksel aktivite, ipsilateral mastoid, kontrlateral frontal ve ipsilateral frontal yüzeyel elektrodlar kullanılarak kaydedildi (9). Band-pass 200 - 3000 Hz idi. Dalga latansları ve amplitüdüleri ekranda kursor aracılığıyla ölçüldü. Beyinsapı İletim Zamanı (BSİZ), sesin kohleadan orta beyin düzeyine kadar iletim süresi olarak kabul edildi ve V. dalga ile I. dalga arasındaki iletim zamanı olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde Student-T Testi kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 olgunun Erkek/Kız oranı 13/7 idi. Ortalama yaşları 6.3 ± 2.9 gün, doğum ağırlıkları 3125 ± 322 gram, indirekt bilirubin seviyeleri ise 18.5 ± 0.4 mg/dl bulundu. Olgularda saptanan

en düşük ve en yüksek indirekt bilirubin değerleri 15 mg/dl ve 19 mg/dl idi.

Kontrol grubunun Erkek/Kız oranı 6/4 olup, gestasyon yaşları ve doğum ağırları olgu grubuyla benzer dağılım göstermekteydi.

Hiperbilirubinemi 5 olguda ABO uyuşmazlığına, 2 olguda Rh uyuşmazlığına bağlandı, 13 olguda ise etyoloji saptanamadı.

Olgu ve kontrol grubu I, III, V. dalga pik latansları, I-III, III-V ve I-V interpik latansları, BSİZ ve dalga amplitüdüleri açısından karşılaştırıldılar (Tablo - 1).

Tablo 1 : Olgu ve kontrol grubunun dalga Pik, İnterpik latansları, BSİZ ve Amplitüd Değerleri (Ortalama \pm SD)

| | | Olgu | Kontrol | P |
|-------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|--------|
| Pik Latauslar (Mili sn.) | | | | |
| I. dalga | Sol Kulak | 1.56 \pm 0.16 | 1.35 \pm 0.11 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 1.57 \pm 0.15 | 1.35 \pm 0.13 | |
| III. dalga | Sol kulak | 4.05 \pm 0.42 | 3.84 \pm 0.36 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 4.05 \pm 0.50 | 3.85 \pm 0.38 | |
| V. dalga | Sol kulak | 6.29 \pm 0.57 | 5.92 \pm 0.47 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 6.30 \pm 0.62 | 5.93 \pm 0.50 | |
| İnterpik Latanslar (Mili sn.) | | | | |
| I - III | Sol kulak | 2.50 \pm 0.43 | 2.47 \pm 0.41 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 2.51 \pm 0.53 | 2.46 \pm 0.43 | |
| III - V | Sol kulak | 2.22 \pm 0.11 | 1.92 \pm 0.10 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 2.23 \pm 0.10 | 1.92 \pm 0.12 | |
| I - V | Sol kulak | 4.72 \pm 0.60 | 4.51 \pm 0.67 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 4.71 \pm 0.67 | 4.54 \pm 0.68 | |
| Amplitüdüler (uV) | | | | |
| I. dalga | Sol kulak | 0.62 \pm 0.20 | 0.60 \pm 0.18 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 0.63 \pm 0.19 | 0.65 \pm 0.22 | |
| III. dalga | Sol kulak | 0.50 \pm 0.17 | 0.54 \pm 0.18 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 0.52 \pm 0.21 | 0.57 \pm 0.20 | |
| V. dalga | Sol kulak | 0.51 \pm 0.22 | 0.56 \pm 0.19 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 0.55 \pm 0.24 | 0.60 \pm 0.21 | |
| BSİZ (Mili sn.) | | | | |
| | Sol kulak | 5.21 \pm 0.56 | 5.03 \pm 0.56 | p<0.05 |
| | Sağ kulak | 5.21 \pm 0.58 | 5.02 \pm 0.30 | |

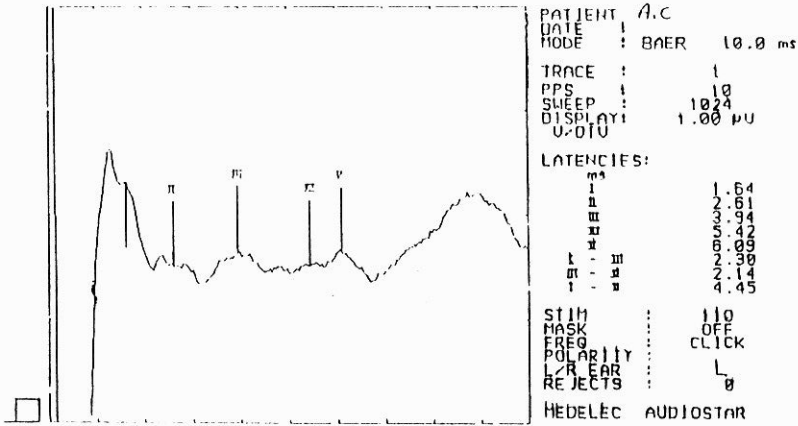
Her iki grubun sağ ve sol kulakları arasında pik ve interpik latansları açısından fark bulunmadı (p> 0.05). (Tablo - II ve III).

Olgu grubunun I, III ve V. dalga pik latanslarında kontrol grubuna göre anlamlı uzama saptandı ($p < 0.05$).

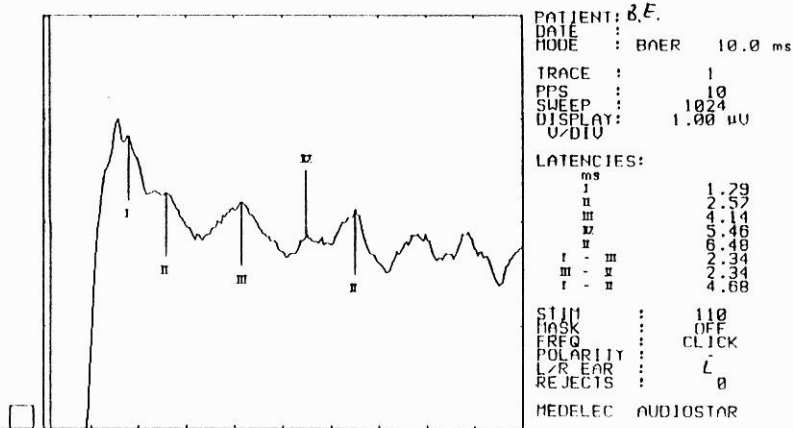
I - III interpik latanslarında her iki grup arasında anlamlı bir fark görülemezken, III - V ve I - V interpik latanslarında olgu grubunda anlamlı bir uzama tespit edildi ($p < 0.05$).

Dalga amplitüdüleri açısından olgu ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

BSİZ açısından olgularda anlamlı uzama saptandı ($p < 0.05$).



Tablo II : Hiperbilirubinemik yenidoğanda BSÜİP dalgaları



Tablo III : Sağlıklı yenidoğanda BSÜİP dalgaları

TARTIŞMA

BSUIP yöntemi kohlea, 8. sinir ve beyinsapı işitsel yollarının fonksiyonları hakkında bilgi edinmede çok yararlı bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Yöntemin yenidoğanlarda da uygulanabilir olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (2,4,5,-7). Bu yolla saptanan I. dalga 8. sinirden, II. dalga dorsal ve ventral kohlear çekirdeklerden, III. dalga süperior olive'den, IV. ve V. dalga kompleksi ise lemniskus lateralis ve inferior kollikulus'tan kaynaklanmaktadır (6,9,11,13). Pratikte en çok kullanılan ölçütler I, III, V. dalga pik ve I-V, III - V interpit latanslarıdır, II ve IV. dalga latansları ve çok değişken olmaları nedeniyle bu dalgaların amplitüdüleri klinik değerlendirmede genellikle kullanılmamaktadır (7,9,11).

Neonatal hiperbilirubinemiye bağlı olarak gelişen nörolojik bozukluklardan sorumlu olan temel olay, serbest indirekt bilirubinin belirli seviyenin üzerine çıktığında kan beyin bariyerini geçerek özellikle beyinsapındaki nöronların çekirdeklerine oturmasıdır. Nöronal hasara neden olan bu olay sırasında işitsel yollar da tutulmakta ve çeşitli düzeylerde işitme bozuklukları şeklinde ototoksik bulgular ortaya çıkmaktadır (1,5,7,9,13).

Bilirubinin orta derece yükselmelerinde hücre kaybı ve dejenerasyonunun oluşmadığı, hücrelerin anormal fonksiyon yaptıkları, bu nedenle işitsel yollardaki fonksiyon bozukluklarının, bilirubin düşüşü ile geri dönüşlü olduğu kabul edilmektedir. Hiperbilirubineminin irreversible hasar noktasına kadar yükselmesiyle axonal dejenerasyon, axon boyunca segmentlerde muhtemel myelin kaybı ortaya çıkmakta, bu da kalıcı işitme kaybıyla sonuçlanmaktadır (1,6,7,9,11).

Bilirubine bağlı ototoksik bulgular BSUIP yöntemi ile dalga pik ve interpik latanslarında uzama veya dalgalarda kaybolma şeklinde gösterilmektedir (2-4,6,8).

Çalışmaya alınan olgularda, I, III, ve V. dalga pik latansları ve BSİZ da belirgin uzama saptanmıştır. Bu bulgu, bilirubinin santral sinir sistemine ulaşma göstergesi olabileceği ototoksik tutulumun, kan değişim kriteri kabul edilen sınır bilirubin değerinin (indirekt bilirubin 20 mg/dl) altındaki değerlerde başlayabileceğini düşündürmektedir. Bugün işitsel yolların bilirubinin yükselerek santral sinir sistemine geçişi sırasında erken tutulan bölgelerden biri olduğu sınımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, bilirubinin ototoksik etkisinin

başlayabileceği standart bir bilirubin değeri elde edilememiş, ancak hastadan hastaya değişmekle birlikte bulguların 15 mg/dl'a gibi düşük değerlerde bile ortaya çıktığı gösterilmiştir (7,9).

Bilirubinün işitsel yollardaki toksik etkisinin hangi seviyede olduğu konusunda halen kesin bir fikir birliği yoktur. Streletz ve arkadaşları (13) hiperbilirubinemili yenidoğanlarda, periferik etkilenmeyi gösteren I. dalga latanslarında uzama saptamışlar, Stockard (12), Chisin (2) ve Kag a (4) çalışmalarında bu bulguyu destekler sonuçlar almışlardır. Ancak lezyonun santral yollarda olduğunu gösteren araştırmalar da vardır. Lenhardt ve arkadaşları (5) santral tutulumu gösteren III ve V. dalga latanslarında uzama tespit etmişler, bu bulgu Nwaesei (7), Perlman (9) tarafından da kan değişimi öncesi hiperbilirubinemik yenidoğanlarda saptanmıştır.

Çalışmamızın sonuçları bilirubinün ototoksik etkisinin hem periferik hem de santral işitme yollarında etkili olduğunu düşündürmektedir. Santral tutulum bulguları olan III ve V. dalga pik ve III-V inter-pik latanslarındaki uzamanın, indirekt bilirubin değeri diğer olgulara kıyasla yüksek bulunan yenidoğanlarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, indirekt bilirubin değerinin yükselmesiyle santral tutulumun daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak bu düşüncenin bilirubin değeri kan değişim sınırına ulaşmış hiperbilirubinemili yenidoğanlarda yapılarak tekrar değerlendirilmesinin gerekliliği kamısındayız.

ÖZET

İndirekt bilirubin seviyesi kan değişim sınırlarının altında olan 20 hiperbilirubinemili ve kontrol grubu olarak alınan 10 sağlıklı yenidoğana Beyinsapı Uyarılmış İşitsel Potansiyel yöntemi uygulanarak bilirubinün işitsel yollardaki ototoksik etkisi araştırıldı.

Olgularda I, III ve V. dalga pik. latansları, III--V, I-V inter-pik latansları ve beyinsapı iletim zamanında belirgin uzama saptandı. Dalga amplitüdüleri açısından gruplar arasında fark gözlenmedi. Bilirubinün hem periferik hem de santral işitme yollarında toksik etkili olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler : Sarılık/Yenidoğan/BSUİP

SUMMARY

Changes In The Auditory Brainstem Responses In Newborns With Hyperbilirubinemia

The ototoxic effect of bilirubin on the auditory pathways were investigated by recording brainstem auditory evoked potentials in 20 neonates with indirect bilirubin levels less than the levels of exchange transfusion. Ten healthy neonates were taken as control.

Hyperbilirubinemic newborns showed prolonged peak latencies of waves I, III, V and interpeak latencies of waves III-V, I-V. Brainstem transmission time was also prolonged in jaundiced infants. The amplitudes between the jaundiced and the control groups did not differ significantly. It was found that bilirubin showed its toxic effect both in the peripheral and in brainstem pathways.

Key Words : Hyperbilirubinemia / newborn / BAER

KAYNAKLAR

1. Ahlfors CE et al : Changes in the Auditory Brainstem Response Associated with Intravenous infusion of Unconjugated Bilirubin into Infant Rhesus Monkeys. *Pediatr Res* 20 : 511-515, 1986.
2. Chisin R et al : Cochlear and Brainstem Responses in Hearing Loss Following Neonatal Hyperbilirubinemia. *Ann Otol* 88 : 352-357, 1979.
3. Jewett DL Williston JS : Auditory Evoked Far Fields Averaged from the Scalp of Humans. *Brain* 94 : 681-686, 1971.
4. Kaga K Kitazumi E Kodima K : Auditory Brainstem Responses of Kernicterus Infants. *Inter J Pediatr Otolaryngol* 1 : 251-255, 1979.
5. Lenhardt ML McArtor R Bryant B : Effects of hyperbilirubinemia on the brainstem electric response. *J Pediatr* 104 : 281-284, 1984.
6. Nakamura H et al : Auditory Nerve and Brainstem Responses in Newborn Infants with Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 75 : 703-708, 1985.
7. Nwaesei CG et al : Changes in Auditory Brainstem Responses in Hyperbilirubinemic Infants Before and After Exchange Transfusion. *Pediatrics* 74 : 800-803, 1984.
8. Oski FA : Physiologic Jaundice and Kernicterus. In Schaffer's Diseases of the Newborn. Eds, Avery ME, Taeusch HW. 5th ed. 1984, W.B. Saunders Comp. Philadelphia, pp : 625-635.

9. Perlman M et al : Auditory Nerve-Brainstem Evoked Responses in Hyperbilirubinemic Neonates. *Pediatrics* 72 : 658-664, 1983.
10. Sohmer H et al : Routine use of Cochlear Audimetry in Infants with uncertain diagnosis. *Ann Otol* 81 : 72-75, 1972.
11. Starr A : Auditory brainstem potentials : Their theory and Practice in evaluating Neural function. In *Clinical Neurophysiology*. Eds Halliday AM et al. 1987, John Wiley and Sons Ltd. pp : 383-396.
12. Stockard JE et al : Prognostic value of BAEP in Neonates. *Arch Neurol* 40 : 360-365, 1983.
13. Streletz LJ et al : Brainstem auditory evoked potentials in fullterm and preterm newborns with hyperbilirubinemia and hypoxemia. *Neuropediatrics* 17 : 66-71, 1986.
14. Wennberg RP et al : Abnormal auditory brainstem response in a newborn infant with hyperbilirubinemia : Improvement with exchange transfusion. *J Pediatr* 100 : 624-626, 1982.