



Geçici Neonatal Tirozinemi Olgularında Uzamış Yenidoğan Sarılığı*

Nilay HAKAN¹
Mustafa AYDIN²
Fatma Tuğba EMİNOĞLU³
Ayşegül ZENCİROĞLU⁴
Nurullah OKUMUŞ⁵

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Muğla, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ Ankara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Ankara, TÜRKİYE

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Dr.Sami Ulus Kadın Doğum,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Yeni Doğan Kliniği,
Ankara, TÜRKİYE

⁵ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Ankara, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 15.02.2017
Kabul Tarihi : 23.03.2017

Yazışma Adresi Correspondence

Nilay HAKAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Neonatoloji Bilim Dalı,
Muğla - TÜRKİYE

nhakan@hotmail.com

Amaç: Yenidoğan döneminde 4-hidroksifenilpiruvik asit dioksijenaz enzimi gibi bazı metabolik enzimlerin geçici immatüritesi yüksek plazma tirozin düzeylerine yol açabilir. Çoğu bebek asemptomatiktir; ancak bazı olgularda uykuya eğilim ve zayıf beslenme gibi semptomlar görülebilir. Bununla birlikte, yenidoğanın geçici tirozinemisi ile uzamış sarılık arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli sayıda makale yoktur. Bu nedenle, çalışmamızda etiyojisinde geçici tirozinemi saptanan uzamış sarıllıklı yenidoğan bebeklerimizin demografik ve klinik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında yenidoğan polikliniğimize uzamış sarılık nedeniyle başvuran bebeklerden kan aminoasit kromatografisinde tirozin yüksekliği saptananların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tirozin düzeyinin 150 $\mu\text{mol/L}$ 'den yüksek (normal: 2-150 $\mu\text{mol/L}$) olması ve 4-6 hafta sonunda normal düzeye geri dönmesi "yenidoğanın geçici tirozinemisi" olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 10 bebeğin 8'i (%80) erkek, 2'si (%20) kızdı. Olguların tümü zamanında doğan bebekler olup ortalama doğum ağırlığı 3443 \pm 357 g (sınır: 2860-4075 g) idi. Ortalama zirve total bilirubin düzeyi 15.3 \pm 2.4 mg/dL (sınır:11.3-20.8 mg/dL), ortalama sarılık süresi ise 48.8 \pm 11.8 gün (sınır: 30-72) idi. Tanı anında ortalama serum tirozin düzeyi 190.1 \pm 28.5 $\mu\text{mol/L}$ (sınır: 158-238 $\mu\text{mol/L}$), 4-6 hafta sonraki kontrol serum tirozin düzeyi ise 94.7 \pm 35.0 $\mu\text{mol/L}$ (sınır: 47-144 $\mu\text{mol/L}$) bulundu. Olguların tümünde uzamış sarılık nedenlerine yönelik olarak yapılan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyleri ve idrar tetkikleri normaldi.

Sonuç: Uzamış sarılığın etiyojisinde geçici tirozineminin de bulunabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Uzamış yenidoğan sarılığı, etiyojisi, geçici tirozinemi, metabolizma

Prolonged Neonatal Jaundice in the Cases of Transient Tyrosinemia of the Newborn

Objective: Transient immaturity of some metabolic enzymes, such as the 4-hydroxyphenylpyruvic acid dioxygenase enzyme, during the neonatal period may lead to elevated plasma tyrosine levels. Most infants are asymptomatic, but some have lethargy and poor feeding. However, there are not enough articles showing the relationship between the transient tyrosinemia and prolonged jaundice in newborns. Therefore, we aimed to present the demographic and clinical features of newborns with prolonged jaundice and transient tyrosinemia.

Materials and Methods: The files of infants who were admitted to newborn polyclinic due to prolonged jaundice between January-2010 and December-2010, and had transient tyrosinemia in blood aminoacid chromatography were examined retrospectively. Having tyrosine levels higher than 150 $\mu\text{mol/L}$ (normal: 2-150 $\mu\text{mol/L}$) and decline of these values back to normal level in 4-6 weeks was considered as "transient tyrosinemia of the newborn".

Results: 8 of 10 infants (80%) were male and 2 infants (20%) were female. All of the cases were full-term babies with a mean birth weight of 3443 \pm 357 g (range: 2860-4075 g). The mean peak bilirubin level was 15.3 \pm 2.4 mg/dL (range: 11.3-20.8 mg/dL) and the mean duration of jaundice was 48.8 \pm 11.8 days (range: 30-72 days). The mean serum tyrosine level was 190.1 \pm 28.5 $\mu\text{mol/L}$ (range: 158-238 $\mu\text{mol/L}$) at the time of diagnosis and the control serum tyrosine level was 94.7 \pm 35.0 $\mu\text{mol/L}$ (range: 47-144 $\mu\text{mol/L}$) after 4-6 weeks. Complete blood count, liver function tests, thyroid function tests, glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme levels, and urine tests, which were performed to investigate the cause of prolonged jaundice, were found to be normal in all cases.

Conclusion: The transient tyrosinemia of the newborn should be taken into consideration in the etiology of prolonged jaundice.

Key words: Prolonged neonatal jaundice, etiology, transient tyrosinemia of the newborn, metabolism

Giriş

Sarılık, yenidoğan döneminde sık karşılaşılan bir sorundur. Yaşamın ilk haftasında term yenidoğan bebeklerin %60-70'inde ve prematüre bebeklerin %80'inde sarılık mevcuttur. Tüm yenidoğanların yaklaşık %5-10'u uzamış sarılık nedeniyle tetkik edilmektedir (1). Uzamış yenidoğan sarılığında bazı ciddi patolojiler neden olabileceği

* 19. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-22), 17-20 Nisan 2011, Muğla/TÜRKİYE.

gibi yenidoğanın geçici tirozinemisi gibi daha nadir bazı bozukluklar da neden olabilir. Yenidoğanın geçici tirozinemisi tüm bebeklerin yaklaşık %0.5-10 kadarında görülür. Başlangıç yaşı yaşamın 2-4. haftaları arasındadır. Etiyolojisi multifaktöriyel olup patogenezinde tirozini p-hidroksifenilpürivik asite çeviren 4-hidroksifenilpiruvat dioksijenaz (4-HPPD) enziminin geçici immatüritesi yanında yüksek protein alımı ve relatif askorbik asit eksikliği rol oynamaktadır. Prematürite, düşük doğum ağırlığı ve zamanında doğan bebeklerde ise yüksek protein alımı başlıca risk faktörleridir. Vakaların çoğu fenilketonüri taraması sırasında Guthrie testi ile rastlantısal olarak saptanırlar. Bu olgular tedavi edilmeseler bile 4-6 hafta içerisinde kendiliğinden düzelirler (2-4).

Çoğu bebek asemptomatiktir, ancak bazı olgularda zayıf beslenme ve uykuya eğilim gibi semptomlar görülebilir (5). Ancak, yenidoğanın geçici tirozinemisi ile uzamış sarılık arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli sayıda makale yoktur. Bu nedenle, bu çalışmada etiyojisinde geçici tirozinemi saptanan uzamış sarılıklı yenidoğan bebeklerimizin demografik ve klinik özelliklerini sunulması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Yenidoğan polikliniğimize uzamış sarılık nedeniyle getirilen hastalar arasında kan aminoasit kromatografisinde geçici tirozin yüksekliği saptanan olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tüm olguların demografik özellikleri (gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyet), beslenme şekli, klinik özellikleri ve sarılık için tedavi alıp almadığı araştırıldı. Bu bebeklerin detaylı öyküleri ve fizik muayenelerinin ardından uzamış sarılık etiyojisine yönelik tetkikleri yapıldı. Uzamış sarılık etiyojisine yönelik olarak bu hastalardan tam kan sayımı, kan grubu analizi, direkt Coombs testi, retikülosit sayısı, serum total ve direkt bilirubin düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, gama glutamil transpeptidaz ve alkalen fosfataz), tiroid fonksiyon testleri, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü tetkikleri istenmektedir. Uzamış sarılık etiyojisini açıklayacak herhangi bir neden saptanamayan olguların kan subgrup analizi ve metabolik tarama testleri (kan aminoasit kromatografisi) gibi ileri tetkikleri yapılmaktadır.

Total bilirubin düzeyinin postnatal 14. günden sonra 10 mg/dL'nin üzerinde olması "uzamış sarılık" olarak kabul edildi. Tirozin düzeyinin 150 µmol/L'den yüksek (normal: 2-150) saptanması ve 4-6 hafta içinde bu değerlerin normale dönmesi ise "yenidoğanın geçici tirozinemisi" olarak tanımlandı.

Kan aminoasit kromatografisi özel kâğıda (Guthrie kâğıdı) emdirilmiş kan örneklerinde Tandem Mass Spektrometri yöntemi (Quadripol Tandem Mass; Quattro LC, Waters Quattro Premier XE) ile çalışıldı. Çalışma tanımlayıcı istatistiklerle sunulmuştur.

Bulgular

Çalışmaya alınan 10 bebeğin 8'i (%80) erkek, 2'si (%20) kızdı. Olguların tümü zamanında doğan bebekler olup ortalama doğum ağırlığı 3443±357 g (sınır: 2860-4075 g) idi. Bu olguların 5'i (%50) sezaryen, diğer 5'i ise (%50) normal vaginal yolla doğmuştu. Bebeklerin tümü sadece anne sütü ile beslenmekteydi. Hastalardan 4'ünün (%40) annesi ile babası arasında akrabalık vardı. Ortalama zirve total bilirubin düzeyi 15.3±2.4 mg/dL (sınır: 11.3-20.8 mg/dL), ortalama sarılık süresi ise 48.8±11.8 gün (sınır: 30-72 gün) idi. Tanı anında ortalama serum tirozin düzeyi 190.1±28.5 µmol/L (sınır: 158-238 µmol/L), 4-6 hafta sonraki kontrol serum tirozin düzeyi ise 94.7±35.0 µmol/L (sınır: 47-144 µmol/L) bulundu. Uzamış sarılık nedenlerine yönelik olarak yapılan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi ve idrar tetkikleri olguların tümünde normal idi. Olguların hiçbirinin annesi ile arasında kan grubu uyumsuzluğu saptanmadı. Olgulardan üçü (%30) sarılık nedeniyle erken yenidoğan döneminde fototerapi almıştı; fakat bu olguların hiçbirinde kan değişimi öyküsü yoktu.

Tartışma

Yenidoğan bebeklerin çoğunda klinik olarak sarılık görülmektedir. Genellikle fizyolojik olarak kabul edilen sarılık sıklıkla hafif olup, kendini sınırlayıcı özelliktedir. Ancak bazen sarılık gerilemez ve uzamış sarılık ortaya çıkabilir (6). Term bebeklerde iki haftadan, preterm bebeklerde ise üç haftadan uzun süren >10 mg/dL hiperbilirubinemi varlığı "uzamış sarılık" olarak tanımlanmaktadır (7). Uzamış sarılıkta çoğunlukla bu durumu açıklayacak etiyojik bir neden bulunmamaktadır. Öne sürülen en sık etkenlerden biri geç anne sütü sarılığıdır. Anne sütü sarılığı dışında hemolitik hastalıklar, idrar yolu enfeksiyonları, hipotiroidi, pilor stenozu, Gilbert sendromu, Crigler-Najjar sendromu, damar içindeki kanın ekstravazasyonu ve bazı metabolik hastalıklar (alfa-1 antitripsin eksikliği, galaktozemi, tirozinemi, kistik fibrozis, Zellweger sendromu, Niemann-Pick hastalığı) uzamış sarılık nedenleri arasında yer almaktadır (8). Metabolik bozukluklar arasında yenidoğanın geçici tirozinemisi de uzamış sarılığın önemli nedenlerinden biri olarak görülmektedir (5).

Yenidoğan tarama testlerinde saptanan yüksek tirozin düzeylerinin en sık nedenlerinden birisi de yenidoğanın geçici tirozinemisi. Yenidoğanın geçici tirozinemisi genetik bir mutasyondan kaynaklanmadığı için metabolik hastalık olarak sınıflandırılmaz. Bu durumun tirozinin katabolik yolağındaki enzimin maturasyonundaki gecikmeden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Yenidoğanın geçici tirozinemisi selim bir durum olup genellikle kendiliğinden sekelsiz olarak düzelir (9). Bu bebekler çoğunlukla klinik olarak iyidir ve karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Preterm ve erkek bebeklerde daha yüksek sıklıkta görülmektedir (3). Benzer şekilde bu çalışmadaki olgularında çoğu (%80) erkekti; ancak farklı olarak bu çalışmadaki olguların tamamı zamanında doğan bebeklerdi. Bu

çalışmada preterm bebeklerin olmaması, **i)** tanım olarak preterm bebeklerde 3 haftadan uzun süren sarılığın uzamış sarılık olarak kabul edilmesine ve **ii)** preterm bebeklerde görülen sarılığın bu dönemde hastanede yatarken sepsis, total parenteral beslenme gibi başka nedenlere bağlanmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Geçici tirozinemisi olan vakaların çoğu asemptomatik olmakla beraber takipne, letarji, diyare, beslenme bozukluğu, yüksek laktik asit düzeyleriyle beraber metabolik asidoz ve uzamış sarılık ile karşımıza çıkabilir (5, 10). Bu çalışmadaki olguların hiçbirinde uzamış sarılık dışında herhangi bir bulgu yoktu. Bu çalışmanın olgularında da görüldüğü üzere, geçici tirozinemisi olan yenidoğanların serum tirozin düzeyleri 4-6 hafta içinde kendiliğinden normale dönmektedir. Askorbik asit tedavisi (50 mg/gün) ve protein kısıtlaması (3-4 g/kg/gün) serum tirozin düzeylerini hızla normal düzeye döndürmeye yardımcı olabilir (3). Sarılık dışında herhangi bir semptom ve bulgunun olmaması nedeniyle bizim serimizdeki hiçbir olguya askorbik asit tedavisi verilmedi. Ayrıca bu bebeklerin tümü sadece anne sütü ile beslendikleri için anne sütüne devam edildi.

Kaynaklar

1. Agrawal R, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Jaundice in the newborn. *Indian J Pediatr* 2001; 68: 977-980.
2. Hannam S, McDonnell M, Rennie JM. Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000; 89: 694-697.
3. Rezvani I. Metabolic diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Editors). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 403.
4. Bliksrud YT, Ellingsen A, Bjørås M. Fumarylacetoacetate inhibits the initial step of the base excision repair pathway: Implication for the pathogenesis of tyrosinemia type I. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 773-778.
5. The Pediatric Database: Pedbase.org. "Transient tyrosinemia of the newborn". <http://www.pedbase.org/t/transient-tyrosinemia-of-the-newborn/10-Feb-2017>.
6. Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants >or=35 weeks gestation. *Neonatology* 2008; 94: 63-67.
7. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 157-163.
8. Gürsoy T, Yiğit Ş. Yenidoğan Sarılığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 143-153.
9. Iskeleli G, Bilgeç MD, Arici C, et al. Richner-Hanhart syndrome (tyrosinemia type II): A case report of delayed diagnosis with pseudodendritic corneal lesion. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 692-694.
10. Hou JW, Wang TR. Transient tyrosinemia presenting as lactic acidosis in a term baby: Report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1995; 36: 217-220.
11. Rice DN, Houston IB, Lyon IC, et al. Transient neonatal tyrosinaemia. *J Inherit Metab Dis* 1989; 12: 13-22.
12. Jansen T, Daiber A. Direct antioxidant properties of bilirubin and biliverdin. Is there a role for biliverdin reductase? *Front Pharmacol* 2012; 3: 30.
13. Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal* 2004; 6: 841-849.