

# Alvarleg gula hjá nýburum – nýgengi og áhættuþættir

Ása Unnur Bergmann<sup>1</sup> kandídat

Pórður Þórkelsson<sup>1,2</sup> læknir

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>Barnspítali Hringins, Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Pórður Þórkelsson [thordth@landspitali.is](mailto:thordth@landspitali.is)

## Inngangur

Nýburagula kemur fram sem gul slikja á húð og í augnhvítu nýbura. Hún orsakast af auknu magni gallrauða (*bilirubin*) í blóði og vefjum nýbura fyrstu dagana eftir fæðingu. Allt að 65% nýbura verða sýnilega gulir og er nýburagula eitt algengasta vandamálið hjá annars heilbrigðum fullburða nýburum.<sup>1</sup>

Það eru samverkandi lífeðlisfræðilegir þættir sem valda nýburagulu. Mikilvægast er skert geta lifrar til að taka upp og skilja út gallrauða fyrstu dagana eftir fæðingu. Líftími rauðra blóðkorna er styttri og þéttni blóðrauða er hærrí hjá nýburum. Auk þess er hlutfallslega stór hluti gallrauða endurfrásogaður úr þörmum og fer í garnalifrar-hringrásina (*enterohepatic circulation*).<sup>2-4</sup> Þetta tímabundna misræmi milli myndunar og útskilnaðar gallrauða er eðlilegt, en getur orðið hættulegt ef styrkur gallrauða fer umfram bindigetú albúmíns í blóði, sem veldur því að gallrauðinn fer yfir heilablóðþröskuldinn. Þá getur barnið fengið kjarnagulu, sem veldur óafturkræfum skemmdum á frumkjörnum djúpt í heila og varanlegri fötlun. Á seinustu árum hafa jafnframt komið fram vísbendingar um róf taugaeinkenna sem megi rekja til alvarlegrar gulu þrátt fyrir að einkenni kjarnagulu frá taugakerfi hafi ekki komið fram á nýburaskeiði. Þetta róf hefur verið nefnt „syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND)“.<sup>5</sup>

Þekktir eru nokkrir meiriháttar áhættuþættir fyrir alvarlegri nýburagulu. Þeir endurspegla sjúklegt ástand sem ýtir undir misræmi í myndun og losun gallrauða og þar með hættuna á alvarlegri gulu. Er þar mikilvægast misræmi milli blóðflokks móður og barns sem veldur auknu niðurbroti á rauðum blóðkornum þess.

Þar sem nýburagula er eins algeng og raun ber vitni er mikilvægt að ákvarða áhættuþætti alvarlegrar gulu og vægi þeirra. Fjölmargar rannsóknir hafa verið gerðar til þess, en eins og bent hefur verið á eru þær flestar litlar og gamlar.<sup>6</sup> Þessi rannsókn kannaði nýgengi alvarlegrar nýburagulu á Landspítala yfir 22 ára tímabil, helstu áhættuþætti hennar og hversu stór hluti barnanna höfðu þekktan meiriháttar áhættuþátt.

## Efniviður og aðferðir

Gerð var afturskyggn tilfelliáviðmiðarannsókn (*case control*) á nýburum á Landspítala sem á árunum 1997-2018 mældust með  $\geq 350$

## ÁGRIP

### INNGANGUR

Nýburagula orsakast af auknu magni gallrauða í vefjum og blóði nýbura fyrstu dagana eftir fæðingu. Yfirleitt þarf ekki að meðhöndla nýburagulu en ef styrkur gallrauða í blóði verður of mikill getur hann valdið langvarandi heilaskaða. Vegna algengis nýburagulu er mikilvægt að meta áhættuþætti alvarlegrar gulu og vægi þeirra. Í þessari rannsókn var kannað nýgengi og áhættuþættir alvarlegrar nýburagulu hjá börnum sem fengu meðferð á Landspítala á tímabilinu 1997-2018.

### EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Gerð var afturskyggn tilfella-viðmiðarannsókn á fullburða nýburum sem hlutu meðferð á Landspítala á árunum 1997-2018 og mældust með  $\geq 350$   $\mu\text{mol/L}$  af gallrauða í blóði. Almennum upplýsingum um meðgöngu, ástand barns við fæðingu og greiningu og meðferð gulu var safnað. Alls greindust 339 börn með alvarlega gulu og fundin voru jafnmörg viðmið.

### NIÐURSTÖÐUR

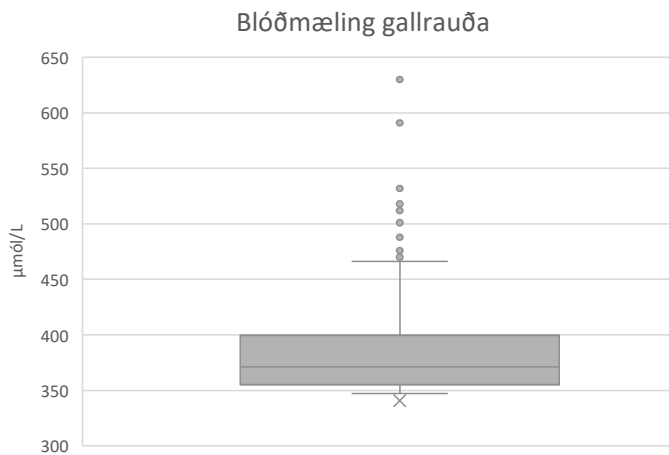
Nýgengi alvarlegrar nýburagulu hjá börnum fæddum á Landspítala eftir fulla meðgöngu var 0,52% yfir allt tímabilið. Þrjátíu og þrjú prósent barnanna greindust við hefðbundna nýburaskoðun á fimmta degi eftir fæðingu. Þekktan meiriháttar áhættuþátt var að finna hjá 16% tilfella. Algengastir voru ABO-blóðflokksmisræmi og höfudmargúll. Aðeins eitt barn var með alvarlega gulu vegna Rh-blóðflokksmisræmis. Við fjölbáttagreiningu voru marktækir áhættuþættir styttri meðgöngulengd, mar við fæðingu, karlkyn, heimför af spítalanum innan 36 klukkustunda og þyngdartap fyrstu dagana eftir fæðingu.

### ÁLYKTANIR

Snemmtúskrift af spítala og þyngdartap fyrstu dagana eftir fæðingu voru sjálfstæðir áhættuþættir fyrir alvarlegri nýburagulu. Flest barnanna greindust við 5 daga skoðun barnalæknis. Hvort tveggja er vísbending um að hægt sé að bæta eftirlit með nýburagulu í heimahúsi. Fylgjast þarf sérstaklega vel með gulu hjá snemfullburða börnum (meðgöngulengd 37-38 vikur). Drengir voru í aukinni áhættu á að fá alvarlega nýburagulu, sem er athyglisvert í ljósi þess að neikvæð áhrif gallrauða á lærdómsetu virðist meiri hjá drengjum en stúlkum.

$\mu\text{mol/L}$  gallrauða í blóði samkvæmt blóðmælingu. Alvarleg nýburagula var skilgreind sem styrkur gallrauða í blóði  $\geq 350$   $\mu\text{mol/L}$ .

Tilfelli voru fundin út frá gögnum frá rannsóknarstofu Landspítala um öll þau börn sem fóru í blóðmælingu gallrauða og mældust  $\geq 350$   $\mu\text{mol/L}$  á tímabilinu. Fyrir hvert tilfelli var fundið eitt viðmið sem var parað á fæðingardegi. Skilyrði var að viðmiðin hefðu fæðst á Landspítala eftir að minnsta kosti 37 vikna meðgöngu og útskrifast lifandi. Þau máttu ekki hafa fengið alvarlega nýburagulu. Einstaklingarnir í viðmiðunarhópnum voru fundnir með því að setja fæðingardag tilfellis í þjóðskrá. Kom þá upp listi



Mynd 1. Kassarit sem sýnir dreifingu á blóðmælingu gallrauða meðal tilfella.

allra þeirra sem fæddust þann dag í stafrófsröð. Einstaklingurinn fyrir ofan eða neðan tilfellið var valinn til skiptis. Ef sá uppfyllti ekki skilyrði fyrir að vera viðmið var næsti þar fyrir ofan eða neðan valinn. Hlutfall tilfella og viðmiða var 1:1. Klínískra upplýsinga var leitað í sjúkraskrá einstaklinganna og mæðraskrá mæðra þeirra.

Eftirfarandi upplýsingum um meðgönguna var safnað: meðgöngulengd, fjöldi barna og reykingar á meðgöngu. Reykingar voru skráðar sem já eða nei, ekki var tekið tillit til þess hversu mikið konan reykti né hvort hún hætti að reykja á meðgöngunni. Eftirfarandi upplýsingum um fæðinguna var safnað: fósturstaða, tegund fæðingar og hvort sogklukku eða töng var beitt við fæðingu. Eftirfarandi upplýsingum um barnið var safnað: fæðingarár, kyn, fæðingarþyngd, Apgar við einnar og 5 mínútna aldur, hvort barnið var marið í andliti („stasað“), útskrift af spítala fyrir eða eftir 36 klukkustundir frá fæðingu, þyngd við 5 daga aldur (+/- tveir dagar), þekkt orsök gulu, aldur barns við greiningu, blóðmæligildi gallrauða, hvort barnið fékk ljósamedferð og hvort það fór í blóðskipti. Mar taldist þegar barnið var skráð *stasað* við fæðingu, með höfuðmargúl eða blæðingu innan hettusinafells. Þessum upplýsingum var safnað fyrir bæði tilfella- og viðmiðun- arhópin. Að auki var niðurstöðu Coombs-prófs safnað fyrir tilfelli.

Nýgengi alvarlegrar nýburagulu var reiknað sem fjöldi tilfella miðað við heildarfjölda barna sem fæddust á Landspítala eftir að minnsta kosti 37 vikna meðgöngu hvert ár. Við mat á marktækni áhættuþátta var notuð fervikagreining til að bera saman talnabreytur og kí-kvaðrat próf til að bera saman flokkabreytur milli tilfella og viðmiða. Þá var fjölþáttagreining notuð til að meta hvort skörun væri á áhættuþáttum og þannig hvort þeir væru sjálfstæðir áhættuþættir.

Öll gögn voru skráð í Excel og tölfraðiforritið JMP® 7 – SAS Institute Inc. var notað við tölfraðilega úrvinnslu. Forritin Excel og Word voru notuð við gerð grafa og taflna. Lýsandi tölfraði var notuð í lýsandi hluta rannsóknarinnar. Niðurstöður voru gefnar upp sem hlutfallstölur og meðaltöl ± staðalfrávik eftir því sem við átti. Tölfraðileg marktækni var miðuð við  $p < 0,05$ .

Vísindasiðanefnd (nr. 17-001-V1) og framkvæmdastjóri lækninga á Landspítala veittu leyfi fyrir rannsókninni.



Mynd 2. Stöplarit sem sýnir aldur tilfella við greiningu talið í dögum eftir fæðingu.

### Niðurstöður

Alls uppfylltu 339 börn rannsóknarskilyrði og greindust með alvarlega nýburagulu á rannsóknartímabilinu. Nýgengi alvarlegrar nýburagulu meðal þeirra barna sem fæddust á Landspítala yfir allt tímabilið var 0,52%.

Af börnunum 339 í tilfellohópnum reyndust 53 hafa meiriháttar þekktan áhættuþátt fyrir alvarlegri nýburagulu, eða 16%. Algengast var ABO-blóðflokkamisræmi (6,3%) og höfuðmargúll (6,3%). Því voru alls 286 börn (84%) sem höfðu engan meiriháttar áhættuþátt. Aðeins eitt barn fékk alvarlega gulu vegna Rhesus-blóðflokkamisræmis. Öll tilfellin fengu ljósamedferð og 5 fóru í tvöföld blóðskipti. Hæsta gildi gallrauða var 630 µmol/L en miðgildið var 377 µmol/L (spönn 350-630 µmol/L) meðal tilfella (mynd 1). Oftast greindust börnin á fimmta degi eftir fæðingu, eða í 33% tilvika (mynd 2).

Ekki reyndist marktækur munur á hvort um var að ræða einbura eða fjölburafæðingu ( $p=0,5$ ).

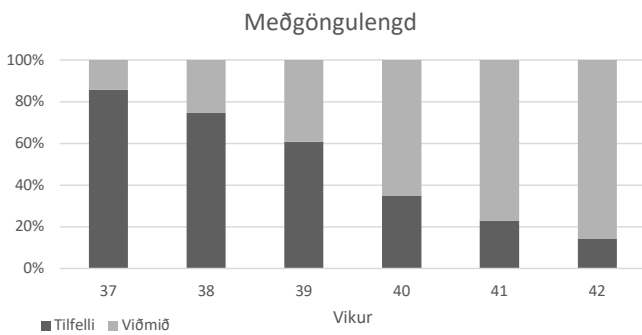
Meðgöngulengd í tilfellohópnum var  $271 \pm 17$  dagar, en  $280 \pm 8$  dagar í viðmiðahópnum ( $p < 0,0001$ ). Hlutfall barna með alvarlega gulu af börnum fæddum eftir 37 vikna meðgöngu í rannsókn- arhópnum var 86%, en hlutfallið lækkaði síðan eftir því sem meðgöngulengdin varð lengri og var lægst 14% við 41 viku meðgöngu (mynd 3).

Alls voru 59 börn (17%) með mar við fæðingu í tilfellohópnum en 19 (6%) í viðmiðahópnum ( $p < 0,0001$ ). Mar við fæðingu var marktækur áhættuþáttur fyrir alvarlegri gulu í fjölþáttagreiningu (áhættuhlutfall 1,6).

Í tilfellohópnum voru 62% drengir og 38% stúlkur, en í viðmiðahópnum var skiptingin nánast til helminga, eða 49% drengir og 51% stúlkur ( $p=0,004$ ). Að vera drengur var marktækur áhættu-

Tafla 1. Sjálfstæðir áhættuþættir alvarlegrar nýburagulu hjá fullburða börnum á Landspítala 1997-2018 samkvæmt fjölþáttagreiningu.

	p-gildi	Áhættuhlutfall	Vikbil
Meðgöngulengd	<0,0001	2,2	1,9-2,5
Mar við fæðingu	<0,0001	1,6	1,4-1,9
Karlkyn	0,004	1,3	1,1-1,5
Heimför innan 36 klukkustunda	<0,0001	1,6	1,2-2,0
Þyngdartap við 5 daga skoðun	0,002	1,5	1,2-1,7



**Mynd 3.** Stöplarit sem sýnir samantöl á hlutfalli tilfella og viðmiða eftir meðgöngulengd hjá fullburða börnum á Landspítala 1997-2018.

þáttur fyrir alvarlegri gulu í fjölþáttgreiningu (áhættuhlutfall 1,316).

Börn í tilfellaþópnum fóru í 87% tilvika heim af spítalanum innan 36 klukkustunda frá fæðingu en 76% viðmiða ( $p < 0,001$ ). Því var marktækur áhættuþáttur að fara heim innan 36 klukkustunda frá fæðingu (áhættuhlutfall 1,6).

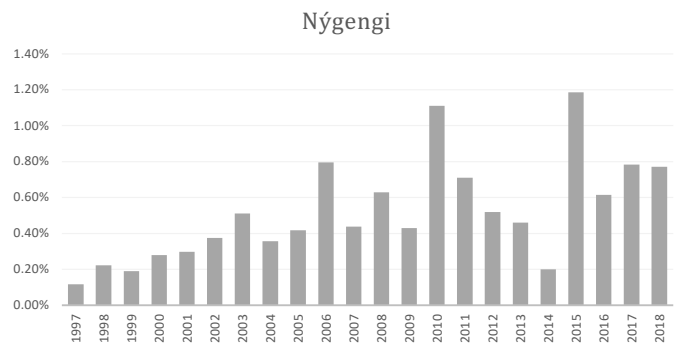
Hlutfall þyngdartaps fyrstu 5 dagana eftir fæðingu af fæðingarþyngd var  $4,3 \pm 0,3\%$  hjá tilfellaþópnum en  $2,5 \pm 0,2\%$  hjá viðmiðaþópnum ( $p < 0,0001$ ). Hlutfall þyngdartaps á fyrstu dögnum eftir fæðingu var marktækur áhættuþáttur fyrir alvarlegri nýburagulu í fjölþáttgreiningu (áhættuhlutfall 1,5).

Fjölþáttgreining var framkvæmd á þeim áhættuþáttum sem reyndust marktækir í einþáttgreiningu. Þeir voru meðgöngulengd, notkun sogklukku, fæðing með keisara, mar við fæðingu, karlkyn, heimför af spítalanum innan 36 klukkustunda og herra hlutfallsþyngdartap af fæðingarþyngd við 5 daga skoðun. Notkun sogklukku og fæðing með keisaraskurði reyndust ekki marktækir áhættuþættir eftir fjölþáttgreiningu. Aðrir áhættuþættir reyndust enn vera marktækir og því sjálfstæðir áhættuþættir (tafla I).

## Umræða

Nýgengi alvarlegrar nýburagulu meðal fullburða barna fæddra á Landspítala á rannsóknartímabilinu var 520 af 100.000 fæddum börnum. Það eru fáar rannsóknir til á nýgengi alvarlegrar nýburagulu og voru þau greiningarskilmærki alvarlegrar nýburagulu sem notuð voru mismunandi milli þeirra. Sú sem kemst næst okkar er lýðgrundið rannsókn í Nova Scotia. Þar var nýgengi nýburagulu 625 af 100.000 fæddum börnum.<sup>7</sup> Það samrýmist niðurstöðum þessarar rannsóknar. Þeir aðgreindu þó frá börn með Rhesus-næmningu, miðuðu við lægri styrk gallrauða og höfðu í rannsókninni börn fædd frá 35 vikna meðgöngu. Aðrar rannsóknir hafa miðað við herra blóðgildi gallrauða við útreikning nýgengis.

Rannsóknin bendir til að eftirlit og meðferð á börnum hér á landi þar sem Rhesus-blóðflokkamisræmi er milli móður og barns sé til fyrirmyndar. Þetta sést greinilega þar sem einungis eitt af þeim 108 börnum sem voru með Rhesus-blóðflokkamisræmi á tímabilinu fékk alvarlega nýburagulu. Hins vegar fengu 6,3% barna sem voru með greint ABO-blóðflokkamisræmi alvarlega nýburagulu. Þetta er trúlega vegna þess að í flestum tilvikum er ABO-misræmið ekki þekkt áður en barnið fæðist og greinist því



**Mynd 4.** Stöplarit sem sýnir nýgengi alvarlegrar nýburagulu hjá fullburða börnum á Landspítala 1997-2018, reiknað út frá öllum fullburða börnum fæddum á spítalanum ár hvert.

ekki fyrr en eftir að það er orðið gult. Til þess að minnka nýgengi alvarlegrar gulu af völdum ABO-blóðflokkamisræmis kemur til greina að skima fyrir mótefnum í naflastrengsblóði barna allra kvenna sem eru í O-blóðflokki, eins og gert er í sumum nágrannalöndum okkar.

Stytti meðganga var áhættuþáttur fyrir alvarlegri gulu. Þetta samræmist erlendum rannsóknum.<sup>6,8,9</sup> Svokallaðir snemmfullburar (*early term infants*), það er börn fædd eftir 37-38 vikna meðgöngu, eru yfirleitt stórir og fullskapaðir að sjá og því auðvelt að líta þá sömu augum og börn fædd eftir 39-42 vikna meðgöngu. Því þarf að fylgjast vel með snemmfullburum hvað varðar nýburagulu þrátt fyrir að þeir teljist fullburða.

Það reyndist ekki marktækur áhættuþáttur hvort um einburaða fjölburameðgöngu var að ræða. Fjölburar eru ekki margir meðal tilfella en þeir fæðast oftar fyrir tímann og uppfylltu því síður skilyrði þessarar rannsóknar. Því er ekki hægt að álykta um áhrif fjölda barna í meðgöngu sem áhættuþáttur alvarlegrar gulu.

Drengir voru í meiri hættu á að fá alvarlega nýburagulu en stúlur samkvæmt niðurstöðum þessarar rannsóknar. Það er einkum athyglisvert í ljósi þess að neikvæð áhrif gallrauða á lærdómsgetu virðast meiri hjá drengjum en stúlkum.<sup>11</sup> Niðurstöður erlendra rannsókna eru ekki einróma hvað varðar þátt kyns sem áhættuþáttur fyrir gulu, sumar rannsóknir komast að sömu niðurstöðu og við<sup>12-14</sup> en aðrar ekki.<sup>8,15</sup>

Mar við fæðingu var marktækur áhættuþáttur fyrir alvarlegri gulu sem samrýmist eldri rannsóknum.<sup>10</sup> Inngrip við fæðingu með sogklukku og töng voru skoðuð og reyndist sogklukka marktækur áhættuþáttur í einþáttgreiningu en ekki fæðing með töng. Fæðing með töng er sjaldgæfari í dag en fæðing með sogklukku en einungis fjórar fæðingar með töng voru í rannsóknarhópnum (tafla II).

Líkt og tíðkast í mörgum öðrum löndum eru flest fullburða börn hér á landi útskrifuð heim áður en styrkur gallrauða nær hámarki og því hefur nýburagula orðið ein af algengustu ástæðum fyrir endurinnlögnum nýburum á sjúkrahús.<sup>16-18</sup> Hér á landi er leitast við að útskrifa börn og mæður þeirra heim innan 36 klukkustunda frá fæðingu ef þau eru heilbrigð. Eftir það tekur heimaþjónustan við þar sem ljósmóðir vitjar móður og barns daglega næstu 6 dagana. Rannsóknin sýndi marktæka fylgni milli þess að útskrifast innan 36 klukkustunda frá fæðingu og að fá alvarlega nýburagulu. Jafnframt höfðu 38 af þeim 42 börnum sem voru með gallrauða  $\geq 25$   $\mu\text{mol/L}$  útskrifast heim innan 36 klukkustunda frá fæðingu.

**Tafla II.** Samanburður á mögulegum áhættuþáttum alvarlegrar nýburagulu fullburða barna á Landspítala 1997-2018 með einþáttagreiningu. Fjöldi (%).

	Tilfelli n=339	Viðmið n=339	p-gildi
Aldur móður (ár)	30	29	0,14
Reykingar á meðgöngu	27 (8)	40 (12)	0,037*
Lengd meðgöngu (dagar)	272 ± 17	280 ± 8	<0,0001*
Keisaraskurður	15 (4)	36 (11)	0,002*
Inngrip við fæðingu			
Sogklukka	54 (16)	30 (9)	0,005*
Töng	3(1)	1 (0)	0,3
Mar við fæðingu	59 (17)	19 (6)	<0,0001*
Höfuðmargúll	21 (6)	10 (3)	0,004*
Blæðing innan sinafellshettu	4 (1)	1 (0)	0,16
Mar í andliti	34 (10)	8 (3)	<0,0001*
Einburi	338 (100)	337 (99)	0,5
Drengir	211 (62)	166 (49)	0,004*
Þyngd við fæðingu (grömm)	3618 ± 26	3665 ± 26	0,2
Apgar			
1 mínútu	8	8	0,3
5 mínútur	9	9	0,4
Heimför innan 36 klukkustunda	296 (87)	256 (76)	0,0003*
Þyngdartap við 5 daga skoðun	4,3% ± 0,3	2,5% ± 0,2	<0,0001*

\*p&lt;0,05

Þar sem eftirlit eftir fæðingu á Íslandi er að mörgu leyti frábrugðið því sem venja er í öðrum löndum getur reynt erfitt að bera tímabilið eftir útskrift saman milli landa. Víða tíðkast að móðir og barn dvelji á spítalanum lengur eftir fæðingu og að eftirlit eftir útskrift sé ekki eins þétt og hér á landi. American Academy of Pediatrics mælist til þess að öll börn sem útskrifast innan 72 klukkustunda frá fæðingu fari í húð- eða blóðmælingu á gallrauða fyrir útskrift til að meta áhættu þess að fá alvarlega nýburagulu. Þetta er gert með því að bera styrk gallrauða við venslarit um áhættusvæði alvarlegrar nýburagulu.<sup>21</sup> Þrátt fyrir að eftirlit með nýburum á Íslandi eftir útskrift af spítala sé almennt gott og að leiðbeiningar um áhættumerki nýburagulu sé vel lýst í leiðbeiningum heimaþjónustunnar<sup>22</sup> eru börn enn að fá alvarlega nýburagulu í heimahúsi.

Nýgengi alvarlegrar nýburagulu var tiltölulega lág í byrjun rannsóknartímabilsins en fór síðan vaxandi (mynd 4). Tengist það hugsanlega því að færri konur voru í heimaþjónustu fyrstu árin en þegar líða tók á tímabilið og að snemmútskrift af spítala er áhættuþáttur fyrir alvarlegri nýburagulu samkvæmt rannsókninni. Fyrsti samningur Tryggingastofnunar ríkisins við ljósmæður um heimaþjónustu var gerður 1993, en það voru tiltölulega fáar konur sem fengu hana fyrstu árin. Hins vegar fjölgaði þeim verulega eftir að Hreiðrið á kvennadeild Landspítala opnaði árið 2000, en konur sem þar fæddu fóru nánast allar snemma heim með börn sín.

Að fæðast með keisaraskurði var marktækur áhættuþáttur í einþáttagreiningu en ekki fjölþáttagreiningu. Þetta útskýrist af

því að þær mæður og börn þeirra sem dvelja lengur en 36 klukkustundir eftir fæðingu eru oftast inniliggjandi vegna aðhlyningar móður í kjölfar keisaraskurðar. Því var keisaraskurður ekki sjálfstæður áhættuþáttur.

Þyngdartap fyrstu 5 dagana eftir fæðingu var marktækur áhættuþáttur fyrir alvarlegri nýburagulu og styður það fyrri rannsóknir.<sup>10,23,24</sup> Leiðbeiningar heimaþjónustunnar voru uppfærðar árið 2014 með tilliti til þessa. Þá var bætt inn að á þriðja degi eftir fæðingu skuli vigta barnið og sé þyngdartapið hlutfallslega meira en 8% af fæðingarþyngd skuli meta undirliggjandi orsök þess og bregðast við. Styðja skal við brjóstgjöf og gefa ábót ef þyngdartapið heldur áfram. Það væri fróðlegt þegar fram líða stundir að kanna hvort nýtilkomið verklag um vigtnun barna við þriggja daga aldur hafi minnkað nýgengi alvarlegrar nýburagulu hér á landi.

Mælt er til þess að allir nýburar hér landi fái tvær lækni- skoðanir, þá fyrri á fyrsta sólarhring og þá seinni við um það bil 5 daga aldur. Þau börn sem eru útskrifuð koma þá á spítala eða heilsugæslustöð til skoðunar. Skoðunin er framkvæmd af barnalækni þar sem þeirra nýtur við, annars af heilsugæslulækni. Flest barnanna í rannsókninni greindust með alvarlega gulu við 5 daga aldur, sem getur verið vísbending um að heimaþjónustan hafi rými til að gera enn betur hvað varðar eftirlit með einkennum nýburagulu.

Skráning í mæðra- og nýburaeftirlitinu var oftast en ekki til fyrirmyndar. Þá náði rannsóknin yfir langt tímabil. Annmarki rannsóknarinnar er að hún var afturskyggn. Þá náði hún ekki til barna í öllum landshlutum, en um fjórðungur allra barna hér á landi fæðast utan Landspítala. Hins vegar er hluti af þeim börnum sem fá alvarlega gulu úti á landi sendur á Landspítala til meðferðar. Til stóð að safna gögnum á landsvísi, en þar sem hluti tímabilsins er fyrir tíma rafrænnar skráningar og aðgengi að skriflegum gögnum erfitt, reyndist það ekki unnt.

Í þessari rannsókn var nýgengi alvarlegrar nýburagulu á Landspítala yfir 22 ára tímabil kannað og helstu áhættuþættir hennar. Í ljós kom að snemmútskrift af spítala og þyngdartap fyrstu dagana eftir fæðingu voru sjálfstæðir áhættuþættir fyrir alvarlegri nýburagulu. Flest barnanna greindust við 5 daga skoðun barnalæknis. Hvort tveggja er vísbending um að hægt sé að bæta eftirlit með nýburagulu í heimahúsi. Fylgjast þarf sérstaklega vel með gulu hjá snemmfullburða börnum (meðgöngulengd 37-38 vikur). Drengir voru í aukinni áhættu á að fá alvarlega nýburagulu, sem er athyglisvert í ljósi þess að neikvæð áhrif gallrauða á lærdómsgetu virðist meiri hjá drengjum en stúlkum. Frá því þessi rannsókn hófst hafa leiðbeiningar um heimaþjónustu nýbura verið bættar og nú er ætlast til að börnin séu vigtuð við þriggja daga aldur til að fylgjast betur með þyngdartapi þeirra fyrstu dagana eftir fæðingu. Jafnframt stendur til að ljósmæður sem sinna heimaþjónustu hafi aðgang að húðmælum til mats á gulu í samvinnu við Barnaspítalann. Hvort tveggja bætir þjónustu við nýbura í heimahúsi og ætti að minnka líkur á alvarlegri gulu hjá þeim.

## Þakkir

Þakkir fá Edda Björk Þórðardóttir fyrir aðstoð við tölfræðivinnslu og Victoria Taylor fyrir aðstoð við þýðingu á ensku.



## Heimildir

- 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.
- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 581-90.
- Kaplan M, Muraca M, Hammerman C, Rubaltelli FF, Vilei MT, Vreman HJ, et al. Imbalance between production and conjugation of bilirubin: a fundamental concept in the mechanism of neonatal jaundice. *Pediatrics* 2002; 110: e47.
- Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding neonatal jaundice: A perspective on causation. *Pediatr Neonatol* 2010; 51: 143-8.
- Bhutani VK, Johnson-Hammerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20: 6-13.
- Norman M, Åberg K, Holmsten K, Weibel V, Ekéus C. Predicting Nonhemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Am Acad Pediatr* 2015; 136: 1087-94.
- Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen A. C Outcomes in a Population of Healthy Term and Near-Term Infants With Serum Bilirubin Levels of  $\geq 325$   $\mu\text{mol/L}$  ( $\geq 19$  mg/dL) Who Were Born in Nova Scotia, Canada, Between 1994 and 2000. *Pediatrics* 2008; 122: 119 LP-124.
- 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: 140-147.
- Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. *J Perinatol* 2009; 29: 612-7.
- Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
- Seidman DS, Paz I, Stevenson DK, Laor A, Danon YL, Gale R. Neonatal hyperbilirubinemia and physical and cognitive performance at 17 years of age. *Pediatrics* 1991; 88: 828-33.
- Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-8.
- Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 104: 1198-203.
- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-4.
- Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr* 2008; 153: 234-40.
- Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. Early Discharge of Infants and Risk of Readmission for Jaundice. *Pediatrics* 2015; 135: 314-21.
- Lee KS, Perlman M, Ballantyne M, Elliott I, To T. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *J Pediatr* 1995; 127: 758-66.
- Brown AK, Damus K, Kim MH, King K, Harper R, Campbell D, et al. Factors relating to readmission of term and near-term neonates in the first two weeks of life. Early Discharge Survey Group of the Health Professional Advisory Board of the Greater New York Chapter of the March of Dimes. *J Perinat Med* 1999; 27: 263-75.
- Bhutani VK, Johnson L. Synopsis report from the pilot USA Kernicterus Registry. *J Perinatol* 2009; 29 Suppl 1: S4-7.
- Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* 2006; 175: 587-90.
- Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 129-35.
- Sigurðardóttir H. Faglegar leiðbeiningar fyrir heimaþjónustu ljósmæðra. 2014. [landlaeknir.is/servlet/file/store93/item23146/Fagl-leidbein-heima\\_ljosmaedur\\_2014\\_heildarskjal.pdf](http://landlaeknir.is/servlet/file/store93/item23146/Fagl-leidbein-heima_ljosmaedur_2014_heildarskjal.pdf). - febrúar 2020.
- Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001; 107: E41.
- Yang WC, Zhao LI, Li YC, Chen CH, Chang YJ, Fu YC, et al. Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 145.

Greinin barst til blaðsins 29. nóvember, samþykkt til birtingar 20. febrúar 2020.

## ENGLISH SUMMARY

DOI:10.17992/ibl.2020.03.473

## Incidence and risk factors for severe hyperbilirubinemia in term neonates

Ása Unnur Bergmann<sup>1</sup>  
Pórður Þórkelsson<sup>2</sup>

**Introduction:** Newborn jaundice is caused by increased levels of bilirubin in the blood of the newborn during the first days after birth. Generally, neonatal jaundice does not need to be treated, however, if the blood bilirubin concentration becomes too high, it can cause neurological damage. Due to the prevalence of neonatal jaundice, it is important to assess its risk factors and their importance. This study at the National University Hospital of Iceland from 1997-2018, determines the risk factors for severe neonatal jaundice and their significance.

**Material and methods:** This was a retrospective case control study conducted at the National University Hospital of Iceland. It included all newborns diagnosed with severe jaundice ( $\geq 350$  micromol/L) following a pregnancy of at least 37 weeks that were treated at the National University Hospital of Iceland from 1997 until 2018. General information on the pregnancy, health of the child at birth, as well as the diagnosis and treatment of jaundice was collected. 339 children met the inclusion criteria for this study. For each child diagnosed with severe jaundice one control was found.

**Results:** The incidence of severe jaundice from 1997 to 2018

was 0.52%. Of the 339 children, 16% were found to have a known significant risk factor for severe neonatal jaundice. The most common were ABO incompatibility and cephalohematoma. Only one child had severe neonatal jaundice because of Rhesus incompatibility. Regression analysis revealed the significant risk factors as follows: shorter pregnancy, bruising at birth, male gender, discharge before 36 hours after birth and relative weight loss the first five days of life. 33% were diagnosed during a routine doctor's examination five days after birth.

**Conclusion:** Early discharge from the hospital and relative weight loss the first few days after birth are significant independent risk factors for severe neonatal jaundice. Most cases were diagnosed during a routine doctors five-day check-up. This indicates that there is room for improvement in the evaluation of jaundice in post-natal home care. Monitoring of neonates with Rhesus incompatibility in Iceland exemplary. Boys are at an increased risk for severe neonatal jaundice. It is especially noteworthy given that the negative effect of jaundice on learning ability appears to be greater in boys than in girls.

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland, <sup>2</sup>Children's Hospital of Iceland, Landspítali National University Hospital.

**Key words:** jaundice, hyperbilirubinemia, newborn, incidence, risk factors.

**Correspondence:** Pórður Þórkelsson [thordth@landspitali.is](mailto:thordth@landspitali.is)