



## HOOFSTUK EEN

### **INLEIDENDE ORIËNTERING, PROBLEEMSTELLING, DOEL VAN DIE ONDERSOEK, BEGRIPSVERKLARING, METHODOLOGIE EN PROGRAM VAN ONDERSOEK**

#### **1.1 INLEIDENDE ORIËNTERING**

In hierdie studie word die etiologiese verband tussen verstadigde neurologiese integrasie en latere leerproblematiek by kinders met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings ondersoek. Resente navorsing dui aan dat kinders met klinies betekenisvolle bilirubienmetings tydens die neonatale fase 'n groter risiko loop om later verstadigde neurologiese integrasie te vertoon, veral weens die kwesbaarheid van die neonatale brein vir toksiene (Maisels 1996; Hansen 2000a; Johnston & Hoon 2000). Hierdie navorsingsresultate suggereer 'n verband tussen klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings en latere leerproblematiek, aangesien spesifieke breinareas wat deur neonatale bilirubien aangetas word, ook vaardighede medieer wat belangrik is vir prestasie in sekere leerareas, te wete lees, skryf en reken. Betekenisvolle duidinge wat uit hierdie navorsingsprojek mag voortvloei, kan derhalwe benut word ten einde spesifieke kwesbaarhede in leerders met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings tydig te kan identifiseer; en hoë-risiko leerders se moontlike latere leerproblematiek deur tydige intervensie tydens die voorskoolse jare te ondervang, voordat probleme in die grondslagfase manifesteer.

#### **1.2 AKTUALITEIT EN ONTLEDING VAN DIE NAVORSINGS- PROBLEEM**

Kinders met klinies betekenisvolle bilirubienmetings tydens die neonatale fase loop 'n groter risiko om later verstadigde neurologiese integrasie te vertoon



(Pretorius, Naudè & Becker 2002), veral weens die kwesbaarheid van die neonatale brein vir toksiene (Maisels 1996; Hansen 2000a; Johnston & Hoon 2000). Die spesifieke etiologiese verband tussen klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings en latere leerproblematiek weens verstadigde neurologiese integrasie is egter nog nie onomwonde aan die hand van uitgebreide studies nagevors nie. Enkele studies werp egter lig op hierdie onderwerp. Roger, Koziel en Vert *et al.* (1996:64) het bevind dat die onvolwasse muis-brein hoogs deurlatend is vir bilirubien. Hierdie verhoogde deurlaatbaarheid is ook by babas met kleurstof gedemonstreer, en 'n repliserende studie het aangetoon dat verhoogde deurlaatbaarheid veral voorkom in daardie breinareas wat deur kernikterus aangetas word. Hierdie verhoogde deurlaatbaarheid is toegeskryf aan die drastiese afname in die albumien:albumien ratio in die hiperbilirubien subjekte, relatief tot die kontrolegroep, wat suggereer dat 'n ratio afname in albumien 'n verhoogde deurlaatbaarheid vir bilirubien medieer (Roger *et al.* 1996:64).

### **1.2.1 Aanvanklike bewuswording van die navorsingsprobleem**

Geelsug in premature babas sowel as in voltermyn babas kan die gevolg wees van (1) 'n verhoogde bilirubien lading in die hepatosiet, (2) verminderde hepatiese opname van bilirubien van die plasma en/of (3) defektiewe bilirubien konjugasie. Hiperbilirubinemie in premature babas is meer algemeen en meer akuut, met 'n langer duur as in voltermyn babas (Watchko & Maisels 2003:F455).

Broderson en Stern (1990:12) verklaar dat bilirubien in gesonde babas deurlopend gekonjugeer word, en dat die gekonjugeerde pigment deur oksidasie uiteindelik uitgeskei word. Kernikterus resulteer wanneer die sediment oorweldigend raak as gevolg van klinies betekenisvolle bilirubienkonsentrasie in die bloedstroom, lae albumien reserwe, lae pH waarde as newe-effek van medikasie, of as oksidasie van bilirubien ontoereikend raak weens 'n suurstoftekort tydens geboorte, of weens ander skade aan die sentrale senuweestelsel (SSS).



Neonatale geelsug is nie altyd met die blote oog sigbaar nie (Knudsen 1996:393), en derhalwe word simptome soos oormatige slaperigheid en ingekorte behoefte aan voeding dikwels deur onervare moeders geïgnoreer, omdat die baba nie opmerklik ‘geel’ is nie. Verder word neonatale geelsug nie altyd as sodanig gediagnoseer nie, weens verskeie faktore soos ontoereikende primêre gesondheidsorgdienste op die afgeleë platteland, tuisgeboortes en vroeë ontslag van moeders en babas uit klinieke en hospitale (Lee, Perlman, Ballantyne *et al.* 1995:758; Lock & Ray 1999:249; Ebbesen 2000:1213; Bernaldo & Segre 2004:99), veral gesien in die lig daarvan dat neonatale geelsug piekvlak tussen dag drie en dag vyf bereik (Cabra & Whitfield 2005:217). Bilirubienmeting is nie standaard prosedure by afgeleë klinieke nie, en waar 'n rowwe skatting deur die klinieksuster op 'n klinies betekenisvolle bilirubientelling dui, word moeders dan dikwels aangeraai om natuurlike fototerapie (sonlig) toe te pas. Verdermeer vind opvolgkonsultasies by 'n klinieksuster dikwels eers plaas nadat die baba ongeveer een maand oud is, en voorligting aan die moeder rakende moontlike kwesbaarhede wat verband hou met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings is gebrekkig. Sodanige ouers kan dus heeltemal onbewus wees van die potensiële skade wat aangerig kan word aan die ontwikkelende brein, en intervensie vind gevolglik nie tydig plaas nie.

Gedurende die 1990's was daar 'n onrusbarende toename in die voorkoms van kernikterus. Volgens Melton en Akinbi (1999:167) was dit 'n direkte uitvloeisel van die aggressiewe neonatale ontslag-beleid wat in die 1990's ingestel is, waarvolgens moeders en babas binne enkele dae na geboorte uit die hospitaal ontslaan is. Aldus Hansen (2002a:103) en Ahlfors en Wennberg (2004:334) kan die toename, benewens vroeë ontslag, ook toegeskryf word aan die arbitrêre verslapping van beoordelingskriteria vir transfusie, ontoereikende opvolg van babas na ontslag, en gesondheidswerkers se kwynende bewustheid van die simptome van ernstige toksiteit. Mollen, Scarfone en Harris (2004:599) maak die volgende stelling in hierdie verband: “.. *changes in health care practices, including the early discharge of newborns, have transformed the management of neonatal jaundice into an outpatient problem.*” Hierdie navorsers beveel aan dat



dokters werksaam in neonatale eenhede attent gemaak word op die toename in ernstige hiperbilirubinemie en kernikterus, veral in 'n era wat gekenmerk word deur 'n toename in borsvoeding (Soskolne, Schumacher, Fyock *et al.* 1996), verkorte hospitaalverblyf (Heimler, Shekhawat, Hoffman *et al.* 1998:609; Jackson, Kennedy, Sendelbach *et al.* 2000:581; Feinberg, Lowry & Koelsch 2002:99) en inkonsekwente opvolgkonsultasie. Maisels en Newman (1998:295) maak die volgende opmerking in hierdie verband: *“There has been an increase in hyperbilirubinemia in the newborn population, and perhaps, an increase in bilirubin encephalopathy. The early discharge of newborns from hospital has made it necessary for us to reorient our thinking about bilirubin levels in the first 24-48 hours of life and alter our approach to follow-up.”* Dit is veral die effek van hiperbilirubinemie op die ontwikkelende brein en die gevolglike impak op neuro-integrasie wat in hierdie navorsing die aandag geniet.

### **1.2.2 Aktualiteit van die navorsingsprobleem**

Neonatale geelsug of hiperbilirubinemie is 'n universele verskynsel onder alle neonatale populasies (Oktay, Satar & Atici 1996:199; Manning, Todd, Maxwell *et al.* 2007:F342). Tydelike neonatale ikterus word in sowat 60% tot 70% van voltermyn babas opgemerk, en in bykans alle premature babas (Dennerly, Rhine & Stevenson 1995:103). Sheykoleslami en Kaga (2000:65), asook Juretschke (2005:7) bevestig hierdie 60% voorkoms-syfer in voltermyn neonatale populasies, maar Behrman (1996:493) is van mening dat sowat 80% van premature babas met neonatale geelsug presenteer.

'n Relevante, fyner onderskeid word getref deur Bhutani, Gourley, Adler *et al.* (2000:E17): *“Jaundice in near-term and term newborns is clinically evident in over 60% of newborns during the first week after birth. While hyperbilirubinemia occurs in nearly all infants, significant hyperbilirubinemia and excessive hyperbilirubinemia occur in only 5% to 6% of the healthy newborn population. During the 1990's, jaundice was the most frequent reason for readmission after early hospital discharge.”* Melton en Akinbi (1999:167), asook latere navorsers



soos Escobar, Greene, Hulac *et al.* (2005:125) bevestig dat hiperbilirubinemie die mees algemene rede vir herhospitalisasie in die eerste twee weke na geboorte is. Volgens hierdie navorsers kan statistiek omtrent her-opname na geboorte nie die insidensie van hiperbilirubinemie akkuraat reflekteer nie, omrede hierdie statistiek sterk beïnvloed word deur die beskikbaarheid van tuis-fototerapie, asook deur opvolgkonsultasies.

Die omvang van hierdie universele probleem word ondersteun deur die feit dat in die V.S.A. alleen byna 60% van die vier miljoen pasgebore babas jaarliks met kliniese geelsug presenteer (American Academy of Pediatrics) (AAP) 1994:558; Reiser 2004:257).

Tydens 'n ondersoek het Ebbesen, Andersson, Verder *et al.* (2005:59) bevind dat 25 uit 100 000 voltermyn of byna voltermyn babas in Denemarke ernstige bilirubinemie vóór ontslag uit die hospitaal ontwikkel het. Babas wat as gevolg van hiperbilirubinemie ná ontslag weer gehospitaliseer is, het dikwels simptome en eienskappe van neurale uitvalle vertoon.

Volgens Seidman, Stevenson, Ergaz *et al.* (1995:727) ontwikkel 0.36% van voltermyn babas ernstige neonatale hiperbilirubinemie in die eerste week na geboorte. Die aanbeveling word gemaak dat toereikende opvolgprogramme beskikbaar behoort te wees na vroeë ontslag van gesonde voltermyn babas.

Alhoewel kernikterus universeel voorkom, is die risiko volgens Hansen (2002a:103) groter in lande waar glukose-6-fosfaat dehidrogenase (G6PD)-tekort algemeen is. Volgens Maisels (1994:630) vertoon twee derdes van alle babas geel gedurende hospitalisasie. Alhoewel die oorsake hiervoor aldus Maisels talryk en kompleks is, ontwikkel die meeste geelsug babas normaal, en herstel hulle van geelsug sonder negatiewe gevolge. Hiperbilirubinemie as gevolg van hemolitiese siekte is dus die enigste algemene oorsaak van geelsug wat kommer behoort te wek. Na uitsluiting van hemolise as 'n oorsaak van matige geelsug (Bilirubien < 25 mg/dL) in 'n gesonde, voltermyn baba jonger as een week, is verdere



diagnostiese en terapeutiese prosedures skynbaar onnodig indien opvolg-ondersoeke normaal verloop.

Ten spyte van wetenskaplike vooruitgang, bly die neonatale periode steeds die tydperk wat die hoogste mortaliteit vertoon, met die grootste risiko binne die eerste 24 uur na geboorte. Die hoë insidensie van siekte en sterfte tydens die perinatale periode noodsaak vroeë identifikasie en intervensie by hoë risiko babas. Die doel is nie net 'n vermindering in mortaliteit nie, maar ook 'n afname in die voorkoms van 'n potensieel belemmerende toestand (Ensher & Clark 1994:4).

Navorsingsresultate dui daarop dat klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien die basale ganglia en die vorming van astrosiete, en moontlik ook die hippokampus, die talamus en sentrale gedeeltes van die serebellum affekteer (Smith 1992; Muller 1995). Die hippokampus vervul belangrike funksies in die stoor van nuwe inligting sodat dit gekonsolideer kan word as langtermyngeheue. Skade aan die linker area van die hippokampus belemmer verbale geheue in al sy modaliteite. Belemmerde vorming van astrosiete geassosieer met klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien word ook oorweeg as 'n etiologiese faktor in ontoereikende geheue. Die aanliggende limbiese sisteem is subkortikaal van aard, en sy strukture medieer beide geheue en emosionele gedrag. Dit rig die fokus van aandag en bepaal dus wat uit die perseptuele veld geskandeer of geselekteer word vir registrasie. Ander limbiese sisteem-strukture wat geïmpliseer word in belemmerde geheueprosesse is verskeie gedeeltes van die talamus en die mamillêre liggame. Gedeeltes van die talamus, wat anterior is tot die midbrein, tree as sensoriese geleidingsbane op vir visuele, ouditiewe, en somato-sensoriese inligting onderweg na die serebrale korteks. Talamiese disfunksie word dus geassosieer met probleme in aktivering en opwekking, en dit speel 'n groot rol in die fokus en verskuiwing van aandag.

Aangesien die lokalisering van die retikulêre formasie ('n struktuur longitudinaal gesitueer in die mediale kern van die subkorteks) op die vlakke van beide die midbrein en die pons is, blyk dit waarskynlik te wees dat klinies betekenisvolle



vlakke van ongekonjugeerde bilirubien ook die funksionering van hierdie struktuur kan affekteer. Die retikulêre formasie self strek vanaf die pons en medulla deur die talamus na die korteks, en is verantwoordelik vir die instandhouding van waaksaamheid op omgewingstimuli. Sonder opwekking is die korteks nie in staat om op inkomende stimuli te reageer nie. *"In addition to its role in arousal, the reticular formation is also responsible for filtering sensory input, especially from those senses that are always "on" (tactile/kinaesthetic and auditory)"* (Hynd & Obrzut 1981:78).

Dus, behalwe vir die talamus, speel die retikulêre formasie ook 'n belangrike rol in aandag, konsentrasie, en ander verbandhoudende prosesse, en disfunksie kan resulteer in 'n wye verskeidenheid van aandagstoornisse wat wissel van ontoereikende opwekking en sensoriese deprivasie tot hiperaktiwiteit. Die Retikulêre Aktiveringsstelsel (RAS) speel ook 'n belangrike rol in aandagtekorte. Dit blyk dus dat 'n spesifieke tipe aandagtekort-afwyking geassosieer kan word met klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien as 'n etiologiese faktor. Behalwe vir ooglopende simptomatologie in die vorm van buitengewoon kort aandagspan, afleibaarheid, en impulsiwiteit, kan dit ook manifesteer as belemmerde korttermyn- en gevolglike belemmerde langtermyngeheue (Smith 1992; Muller 1995).

Deur 'n komplekse terugvoersisteam gevorm deur die retikulêre formasie, die basale ganglia, en die motoriese korteks, is die serebrum in staat om motoriese aksies en vaardighede te beheer en die uitvoering daarvan te integreer sodat dit gekoördineer is met die hele liggaam. Skade aan die serebellum word dus geassosieer met ontoereikende serebellum-korteks integrasie. Behalwe vir die groot rol wat die pariëtale-temporale-oksipitale lob speel in visueel-motoriese integrasie, word gepostuleer dat ontoereikende serebellum-korteks integrasie en skade aan die basale ganglia geassosieer met klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien, ook oorweeg kan word as etiologiese faktore in ontoereikende visueel-motoriese integrasiefunksies.



Skade aan die basale ganglia mag resulteer in ontoereikende liggaamshouding, ongekoördineerde hand-oogbeweging, lae spiertonus en stadige uitvoering van motoriese take. Nie alle neurone is ten volle ontwikkel ten tyde van geboorte nie, en miëlinering vind steeds aktief plaas gedurende die neonatale fase (Smith 1992). Daar word dus gepostuleer dat areas van die brein wat laaste miëlineer ekstensief blootgestel word aan moontlike skade, naamlik die driehoekige girus (*triangular gyrus*) en die area waar die temporale, pariëtale, en oksipitale lobbe bymekaar aansluit. Verhoogde risiko vir skade word daaraan toegeskryf dat die miëlienskede wat beskerming moet bied grotendeels tydens hierdie ontwikkelingsfase nog afwesig is. Weens blootstelling van hierdie kwesbare areas aan moontlike skade as gevolg van klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien, fokus hierdie studie op die moontlike verband met leerprobleme voortvloeiend uit verstadigde neurologiese integrasie.

De Amici, Delmonte, Martinotti *et al.* (2001:97) postuleer dat sekere tipe narkose tydens geboorte verband hou met die voorkoms van neonatale geelsug. Ander faktore wat totale serum-bilirubien en fisiologiese geelsug in die pasgeborene beïnvloed, alhoewel dit nie direk verbind kan word met neonatale hiperbilirubienmetabolisme nie, sluit in lae geboortegewig, ABO-bloedgroep onverenigbaarheid (Bernaldo & Segre 2004:99), septisemie, borsvoeding, moeders wat rook, blootstelling aan lig, geboorteseisoene, toediening van medikasie aan die moeder voor geboorte, en die gebruik van oksitosien om geboorte te induseer (De Amici *et al.* 2001:97; Fernandes, Silva, Falcao *et al.* 2004:64).

Alhoewel geelsug 'n algemene fisiologiese probleem is wat presenter in beide voltermyn en premature babas, gee normale verandering in bilirubienmetabolisme aanleiding tot fisiologiese geelsug in baie babas. In sommige babas kan hierdie normale metaboliese veranderinge na geboorte oordrewe wees, soos in die geval van premature babas (Parker 2006:274), of metaboliese veranderinge kan bloot resulteer in 'n opeenhoping van oormatige bilirubien en gevolglike ontwikkeling van hiperbilirubinemie. Dit blyk dus noodsaaklik te wees dat primêre





gesondheidswerkers kennis dra van die basis van fisiologiese geelsug en hiperbilirubinemie, om sodoende hoë risiko babas tydig te kan identifiseer (Blackburn 1995:15).

‘n Klinies betekenisvolle konsentrasie van bilirubien in die bloed van pasgeborenes is toksies vir die brein en kan kernikterus veroorsaak. Bepaling van bilirubienvlakke word dan gewoonlik gedoen, beginnende met ’n veltoets. As die veltoets 200  $\mu\text{mol/L}$  oorskry en slegs bilirubienkonsentrasies benodig word, is ‘n standaard laboratoriumondersoek die voorkeurkeuse ten einde herhalende bloedmonsterneming te voorkom. ‘n Bilirubienkonsentrasie van nie-chemiese fotometriese toestelle wat 250  $\mu\text{mol/L}$  oorskry, behoort deur standaard laboratoriumondersoeke bevestig te word (Grohmann, Roser, Rolinski *et al.* 2006:1174).

Volgens Alotaibi, Blaser en MacGregor (2005:311) kan bilirubien-geassosieerde enkefalopatie voorkom word indien hoë risiko neonatale babas tydig geïdentifiseer en behandel word, voordat ernstige hiperbilirubinemie intree. MRI-skandering kan nuttig aangewend word in die assessering van bilirubien-geassosieerde enkefalopatie, omdat verhoogde eggo’s in verband gebring word met strukturele skade in die posteromediale gedeeltes van die globus pallidus met hiperbilirubinemie.

Die belangrikheid van die vroeë geskiedenis, veral die van die peri- en postnatale periode kan nie net geïgnoreer word in die identifisering en diagnose van leerprobleme nie, en daarom behoort die voorkoms van geelsug ook oorweeg te word. Sommige insidente in die ontwikkelingsgeskiedenis wat neurale skade suggereer sluit in premature geboorte, ondergemiddelde APGAR-telling, en verlengde fisiologiese geelsug. Geelsug as gevolg van klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien op sigself is egter nie afdoende staving van organiese breinskade nie. Wanneer so 'n toestand gekombineer word met volgehoue belemmerde geheue, tekorte in aandag en visueel-motoriese integrasie, en gevolglik gekoppel word aan leerprobleme, kan die gevolgtrekking met



redelike sekerheid gemaak word dat so 'n leerprobleem verband hou met skade weens klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien (Smith 1992; Muller 1995).

### **1.2.3 Ontleding van die navorsingsprobleem**

Navorsingsresultate deur Pretorius en medewerkers in 2002 dui op verstadigde neurologiese integrasie by kinders wat met klinies betekenisvolle bilirubienvlakke kort na geboorte presenteer. In hierdie studie word verstadigde neurologiese integrasie gesuggereer deur hipo-en hipertonie, ingekorte fynmotoriese vaardighede en ontoereikende vormherkenning en produksie, ontoereikende hervisualisering waar hapties-taktiele herkenning en persepsie 'n rol speel, ontoereikende interne en eksterne ruimtestrukture, ontoereikende visueel-ouditiewe integrasie, 'n onderontwikkelde taktiele sisteem, ontoereikende ritme- en sinchronisasie-vermoë, probleme met inligtingsprosessering en integrasie van inligting, ingekorte visueel-motoriese beplanning, asook probleme met aandagtoespitsing, afleibaarheid en/of impulsiwiteit. Voorgenoemde outeurs assosieer fisiologiese geelsug met leerprobleme weens skade aan die basale ganglia van die neonatale brein wat deur hiperbilirubinemie veroorsaak is. Die bevinding was dat dié babas oënskynlik volkome van fisiologiese geelsug herstel het, maar later binne 'n formele leeromgewing met leerprobleme presenteer het.

Leerprobleme is 'n fenomeen van toenemende persoonlike en openbare belang, en daarom behoort die doelwit te wees om leerprobleme korrek te identifiseer, ten einde suksesvolle intervensie-prosedures daar te stel. Vroeë omvattende opvoedkundige, sielkundige en mediese assessering is essensieël en behoort te lei tot opvoedkundige intervensie, moontlik gekombineer met gepaste sielkundige en mediese ingrepe. Hierdie studie sal die bestaande neuro-sielkundige literatuur rakende leerprobleme aanvul, sodat ingeligte besluite tydig geneem kan word en vroeë intervensieprosedures en hulpverlening kan plaasvind wat kan lei tot beter langtermyn-bestuur van sulke leerprobleme.



*"... all learning is neurological ... No learning can take place without the nervous system being involved. Emotions are neurological. Sensation is neurological. Perception is neurological ... each filters down to ... efferent and afferent nerves and to the extraordinarily significant structures called synapses, to actions within the cortex, thalamus, the cerebellum, or involving among other structures, the association fibers" (Kapp 1994:397).*

Neurale inkorting word dikwels geassosieer met ontoereikende aanwending van instrumentele vaardighede in die klaskamer, en daarom word leerprobleme gekonseptualiseer as 'n ontoereikende bemeestering en/of aanwending van instrumentele vaardighede soos lees, spel, skryf en reken, met geassosieerde ingekorte bemeestering van die inhoudsvakke (Kapp 1994:210). Hierdie ontoereikende bemeestering en/of aanwending van instrumentele vaardighede word verder dikwels geassosieer met geringe motoriese uitvalle, lompheid, visueel-motoriese tekorte, ontoereikende taalverwerwing, probleme met basiese vaardighede en aandagtekorte. Hierdie versameling van simptome is in die verlede op verskillende wyses benoem, naamlik hiperkinetiese sindroom, hiperaktiewe kind-sindroom, minimale breinskade, minimale breindisfunksie, minimale serebrale disfunksie, neuropsigologiese disfunksie, die kind met spesifieke leergestremdhede of -geremdhede, en die neurologies-gestremde kind. Binne die fokus van hierdie navorsing word bloot met die term leerprobleme volstaan.

### **1.3 KONSEPTUALISERING**

Soos in die voorafgaande paragraaf aangedui, bestaan daar nie altyd ooreenstemming rakende terminologie in die relevante literatuur nie. Ten einde te verseker dat daar duidelikheid oor die betekenis en omvang van relevante begrippe in hierdie navorsing bestaan, word die volgende konsepte soos volg omskryf:



### 1.3.1 Verstadigde

Die konsep ‘verstadiging’ dui op 'n afname in spoed of tempo waarteen inligting geprosesseer word (Plug, Meyer, Louw *et al.* 1989:383). Die tempo waarteen inligting geprosesseer word, word veral negatief beïnvloed deur faktore soos neurale onrypheid, of weens neurale skade, waar neurale skade veral geassosieer word met “... *slowness or delay in some aspects of neurological development that affects learning but does not involve specific brain damage*” (Corsini 2002:575), terwyl ryping wys op “... *the developmental process leading toward the state of maturity*” (Reber 1985:422). Verstadigde prosessering word derhalwe gedefinieer as “... *the elapsed time between stimulus presentation and resulting response*” (Corsini 2002:532).

Vir die doel van hierdie studie word die begrip ‘verstadigde’ gekonseptualiseer as die afname in tempo van kortikale ryping wat neurologiese integrasie fasiliteer, wat weer in stadige inligtingsprosessering kan resulteer, en wat verband hou met klinies betekenisvolle vlakke van bilirubien.

### 1.3.2 Neurologiese integrasie

Neurogenese en ryping word allerweë gesien as ‘n voorvereiste vir optimale leer (Statt 1998:91), omdat optimale leer sterk steun op die delikate samewerking en wisselwerking van en tussen die som van verskillende neurale paaie in ‘n georganiseerde geheel (Corsini 2002:493). Daarom word neurologiese integrasie beskou as “... *the process of organising different parts into a whole of a higher order ..., from the organisation of nervous impulses necessary for any kind of behaviour to the organisation of [a series of behaviours]*” (Statt 1998:73).

Integrasie word daarom gedefinieer as die harmonieuse en gekoördineerde samewerking van verskillende funksionele areas en neurale bane in die brein as ‘n georganiseerde geheel om inligtingsprosessering te optimaliseer (Reber 1985:363).



Vorige studies het gefokus op eng lokalisasie, terwyl in hierdie studie Luria se siening van gelyktydige, geïntegreerde prosessering as basiese aanname aanvaar word (Luria 1970). Vir die doel van hierdie studie verwys neurologiese integrasie dus na die proses waardeur neurale funksies en prosesse saamgevoeg en gekoördineer word, met spesifieke verwysing na kortikale en subkortikale funksies soos neurosensoriese integrasie, asook inter- en intramodale omsetting.

### 1.3.3 Etiologiese verband

Etiologie verwys na die oorsaak van 'n verskynsel, soos gedefinieer deur Corsini (2002:344): *“The systematic study of the causes of mental and physical disorders, or the causal factors that account for a particular disorder and their interactions.”*

Vir die doel van hierdie studie verwys ‘etiologiese verband’ dus na daardie faktore wat in 'n oorsaaklike verband staan teenoor of aangedui kan word as die mede-oorsaak van verstadigde neurologiese integrasie, geassosieer met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings.

### 1.3.4 Leerprobleme

Leerprobleme word deur die American Psychiatric Association soos volg gedefinieer: *“Learning disorders are diagnosed when the individual's achievement on individually administered, standardized tests in reading, mathematics, or written expression is substantially below that expected for age, schooling, and level of intelligence. The learning problems significantly interfere with academic achievement or activities of daily living that require reading, mathematical, or writing skills”* (APA 2000:49). Per definisie verwys die APA hier na skoolgaande kinders, terwyl leerprobleme lank voor skooltoetreding kan manifesteer as ontoereikende subvaardighede wat noodsaaklik is vir optimale leer, en word hierdie definisie vir die doel van hierdie studie uitgebrei om ook subvaardighede in te sluit.



Corsini (2002:542) beskryf 'n leerprobleem as "... *not learning as much or as quickly as can normally be expected of a person of the same age and educational level. Reasons may include disinterest, hyperactivity, unspecified brain damage, rebellion, as well as social impediments to learning process.*" Corsini se definisie sluit aan by dié van die APA, maar omsluit wel subvaardighede, in aansluiting by die fokus van hierdie studie.

Vir die doel van hierdie studie verwys die konsep 'leerprobleme' na die ontoreikende bemeestering en aanwending van daardie subvaardighede wat lees, skryf en reken in die grondslagfase onderlê, en wat optimale neurologiese integrasie voorveronderstel.

### **1.3.5 Neonataal**

Van Rensburg (1996:114) verwys na die neonatale fase as die eerste vier weke na geboorte. Die voorvoegsel 'neo' is uit Grieks ontleen en verwys na die eerste maand van lewe buite die beskutting van die baarmoeder (Meyer & Meij 1996:20.12). Corsini (2002:635) verwys na hierdie periode as "... *the period from birth to approximately one month of age*", terwyl Statt (1998:90) bloot hierna verwys as "*a newborn infant.*"

Gebaseer op die voorafgaande definisies, word die konsep 'neonataal' afgegrens tot die periode vanaf geboorte tot een maand na geboorte.

### **1.3.6 Grondslagfase**

Die grondslagfase omsluit die eerste drie grade van aanvangsonderwys en "... *overlaps with both the pre-school and the intermediate phase*" (Lubisi, Wedekind, Parker *et al.* 1997:18).



In hierdie studie word bloot na die grondslagfase verwys wanneer aangetoon word hoe neurologiese integrasie in formele aanvangsonderwys verwerklik. Die fokus van hierdie studie is op daardie subvaardighede wat reeds in die voorskoolse jaar bemeester moet word, wat ten nouste geassosieer word met optimale leer in die grondslagfase, en wat verband hou met verstadigde ryping en/of skade weens die impak van klinies betekenisvolle bilirubien aanwesigheid in die neonatale fase. Derhalwe word die steekproef uit 'n populasie van graad R-leerders geneem.

### **1.3.7 Bilirubien**

Bilirubien is die rooi pigment in gal wat gevorm word deur die afbreek van hemoglobien (in rooibloedselle) (Van Rensburg 1996:19). Op chemiese vlak word bilirubien onderskei as die rooi kleurstof in gal, bekend as natriumbilirubinaat of as die onoplosbare kalsiumverbinding in galstene. Bilirubien ontstaan uit hemoglobien by die afbreking van eritrosiete in die retikuloncloteliale sisteem (Brink 1979:62).

Vir die doel van hierdie studie word 'bilirubien' beskou as die rooi pigment in gal wat gevorm word deur die afbreek van hemoglobien in rooibloedselle, en wanneer dit in klinies betekenisvolle hoë konsentrasie in die bloedplasma van neonatale babas voorkom, aanleiding gee tot hiperbilirubinemie.

Navorsing dui daarop dat klinies betekenisvolle vlakke van bilirubien in bloedplasma kortikale en subkortikale skade kan aanrig, wat vermoedelik verband hou met verstadigde neurologiese integrasie en latere leerproblematiek in die grondslagfase.

### **1.3.8 Bilirubienmetings**

Die volgende reikwydtes vir die bepaling van bilirubien in bloedplasma is deur die Serologie-eenheid in Pretoria verskaf (Persoonlike kommunikasie met dr. Rossouw op 25/11/2003):



0 dae :	24 - 103 $\mu/\ell$
2 dae :	58 - 197 $\mu/\ell$
5 dae :	58 - 220 $\mu/\ell$
6 dae :	58 - 194 $\mu/\ell$
7 dae :	58 - 169 $\mu/\ell$
14 dae :	5 - 45 $\mu/\ell$
1 jaar :	5 - 45 $\mu/\ell$
volwassenes :	0 - 20 $\mu/\ell$

**Reikwydtes in gebruik deur Laboratorium A in Pretoria soos op 11 Oktober 2006:**

Naam van toets	Eenheid	Desimale	Ouderdom	Reikwydtes
Totale Bilirubien:	$\mu\text{mol/L}$	0	0 - 1 dag	24-149
	$\mu\text{mol/L}$		2 dae	22-193
	$\mu\text{mol/L}$		3 dae	12-217
	$\mu\text{mol/L}$		4 - 6 dae	2-216
	$\mu\text{mol/L}$		7 -10 dae	0-200
	$\mu\text{mol/L}$		11 – 14 dae	0-50
	$\mu\text{mol/L}$		> 14 dae	3-17

Voorgenoemde reikwydtes is gebaseer op die waardes soos gepubliseer in Green & Morgan (1993:302); American Association for Clinical Chemistry (1995:74); Tietz (1995:88).

By navraag blyk dit dat die waardes en reikwydtes wat tans deur die onderskeie Suid-Afrikaanse laboratoriums gebruik word nie ooreenstem nie en dat diagnose van hiperbilirubinemie moontlik van laboratorium tot laboratorium mag verskil, soos blyk 'n wêreldwye tendens te wees (Lo, Dumas & Ashwood 2004:190). Hierdie verskille word deur die volgende data geïllustreer:





**Reikwydtes in gebruik deur Laboratorium B in Pretoria soos in Oktober 2006:**

Naam van toets	Eenheid	Ouderdom	Reikwydtes
Totale Bilirubien	$\mu\text{mol}/\ell$	0 dae	10-181
	$\mu\text{mol}/\ell$	2 dae	10-181
	$\mu\text{mol}/\ell$	3 dae	9-162
	$\mu\text{mol}/\ell$	4 dae	22-171
	$\mu\text{mol}/\ell$	5 dae	22-137
	$\mu\text{mol}/\ell$	6 dae	0-137
	$\mu\text{mol}/\ell$	7 dae	0-137
	$\mu\text{mol}/\ell$	1 maand	2-26

Reber (1985:426) verwys na die konsep 'meting' as "... *the assignment of numerals to objects or events according to rules*", in ooreenstemming met die toepassing van bostaande reikwydtes om klinies betekenisvolheid te bepaal.

Vir die doel van hierdie studie word bilirubienmetings beskou as bloedtoetse wat gedoen word om onderskeidelik die vlakke van ongekonjugeerde, gekonjugeerde en totale bilirubienvlakke te meet ten einde te bepaal watter babas deur middel van fototerapie of transfusie behandel behoort te word, ongeag die waardes en reikwydtes in gebruik.

### **1.3.9 Konjugasie**

Konjugasie dui op die "... *versmelting van twee selle met uitruiling van kernmateriaal*" (Van Rensburg 1996:90). Deur die proses van konjugasie word die bilirubien in die sitoplasma van die lewerselle getransformeer tot 'n substansie wat in die intestinale gang uitgeskei word. Ensieme kataliseer hierdie transformasie deur twee glukose-molekules met 'n ongekonjugeerde bilirubienmolekule te verbind. Na konjugasie word die bilirubien redelik vinnig deur die hepatosiete (lewerselle) in die gal gestort en herlei na die ingewande vir



uiteindelike uitskeiding (Ensher & Clark 1994:114). Konjugasie dui dus op die versmelting van twee stowwe sodat die resultant vinnig deur die liggaam as 'n toksiese stof uitgeskei kan word (Webster's New World Dictionary 1988:178; Avery, Fletcher & MacDonald 1994:686).

Avery *et al.* (1994:686) omskryf gekonjugeerde bilirubien as indirek-reagerende bilirubien wat verbind is met albumien, terwyl ongekunjugeerde bilirubien omskryf word as direk-reagerend, en die enigste vorm van bilirubien wat in uriene aangetref word.

Vir die doel van hierdie studie verwys 'ongekunjugeerde bilirubien' dus na die bilirubien wat, indien in klinies betekenisvolle vlakke teenwoordig in die bloed van die neonatale baba, moontlik kan lei tot latere verstadigde neurologiese integrasie en leerproblematiek weens die toksiese effek daarvan.

### 1.3.10 Fisiologiese geelsug

*“Because it is almost universal during the first week of life, this transient hyperbilirubinemia has been called physiologic jaundice”* (Maisels 1994:630). In vergelyking met bottelbabas neig borsgevoede babas om 'n meer drastiese toename en 'n verlengde eerste fase van fisiologiese geelsug te vertoon, terwyl fisiologiese geelsug in sommige van hierdie babas tot 'n tweede fase kan verleng wat etlike weke kan duur. Die mediaan plasma-bilirubien piekvakke in voltermyn babas wissel van ongeveer 5.6 tot 12.8 mg/dL (96-219  $\mu\text{mol/L}$ ), afhangende van die populasie en die metode van voeding, d.i. bottelvoeding versus borsvoeding. Indien onbehandeld kan babas met 'n lae geboortegewig hiperbilirubinemie vertoon, met plasma-bilirubien piekvakke van 10 tot 15 mg/dL (171-257  $\mu\text{mol/L}$ ) op neonatale dag vyf of ses (d.i. fase een), gevolg deur laer konsentrasies wat vir vier weke kan voortduur. Geelsug kan die gevolg wees van verhoogde plasma-bilirubien piekvakke, asook 'n afname in die vermoë van die lewer om die gekonjugeerde bilirubien uit die bloedplasma te verwyder weens



defektiewe absorpsie, konjugasie, of ekskresie. Fisiologiese geelsug is waarskynlik die resultaat van interaksie van 'n aantal van hierdie faktore.

Neonatale geelsug kan toegeskryf word aan plasma-bilirubien piekvlakke wat 18  $\mu\text{mol}/\ell$  oorskry, en hierdie oorskryding kom by meer as 60% van tipies-ontwikkellende babas gedurende die eerste week of twee na geboorte voor (Meyer & Meij 1996:12.31). Hierdie tipe geelsug is tydelik of fisiologies van aard en kan die gevolg wees van:

- grootskaalse hemolise van die oormaat rooibloedselle na geboorte wanneer die baba hom skielik in 'n suurstofryke omgewing bevind en oortollige rooibloedselle 'afgebreek' word;
- onrypheid van die lewer wat by geboorte nog nie in staat is om die groot bilirubientoevoer te hanteer nie. Dit verklaar waarom fisiologiese geelsug veral by vroeggebore babas voorkom.

Vir die doel van hierdie studie word neonatale geelsug dus afgegrens tot fisiologiese geelsug.

### **1.3.11 Patologiese geelsug**

Die diagnose van patologiese geelsug word bevestig deur:

- kliniese geelsug binne die eerste 24 uur na geboorte;
- totale serum-bilirubien piekvlakke (ongekongugeerde plus gekongugeerde) wat toeneem met meer as 5 milligram per desiliter per dag;
- totale serum-bilirubien piekvlakkonsentrasies wat 12.9 milligram per desiliter oorskry in 'n voltermyn baba of 15 milligram per desiliter oorskry in 'n premature baba;
- gekongugeerde serum-bilirubien piekvlakkonsentrasie wat 1.5 milligram per desiliter oorskry;



- kliniese geelsug wat meer as een week in 'n voltermyn baba voortduur en meer as twee weke voortduur in 'n premature baba (Ensher & Clark 1994:115).

### 1.3.12 Kernikterus

Kernikterus verwys na verkleuring en gevolglike beskadiging van die brein deur galkleurstof (bilirubien). Dit kan voorkom in ernstige gevalle van hemolitiese siekte van die pasgeborene. Onvolwasse breinselle in die basale ganglia word geaffekteer, en namate die brein ontwikkel ontstaan 'n patroon van serebrale verlamming op omtrent ses maande, met ongekoördineerde bewegings, doofheid, gesigsteuringe, en eet- en spraakgebreke (Martin 1993:280).

Kernikterus word ook deur ander bronne beskryf as "... *bilirubin staining of the brain, particularly of basal ganglia and cranial nerve nuclei*" (Ensher & Clark 1994:118).

Vir die doel van hierdie studie word 'kernikterus' dus beskou as verkleuring en gevolglike beskadiging van die brein deur bilirubien, veral die basale ganglia wat moontlik kan lei tot serebrale verlamming, met ongekoördineerde bewegings, doofheid, gesigsteurings, en eet- en spraakgebreke. Sou 'n mens egter die onderliggende neurologiese basis wat hierdie steurnisse onderlê in ag neem, word die verdere verwantskap met latere verstadigde neurologiese integrasie en leerprobleme duidelik.

## 1.4 PROBLEEMSTELLING

In die lig van die voorafgaande inleidende oriëntering, aktualiteit van die probleem, probleemontleding en konseptualisering kan die probleemstelling van die onderhawige studie soos volg geformuleer word:



*Is daar 'n etiologiese verband tussen verstadigde neurologiese integrasie en latere leerproblematiek by kinders met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings?*

#### **1.4.1 Newevraagstelling**

Aansluitend by die probleemstelling is die volgende subvrae ter sake:

- Wat is die Suid-Afrikaanse riglyne vir klinies betekenisvolle neonatale bilirubinemie?
- Hoe impakteer klinies betekenisvolle bilirubinemie op die neonatale brein?
- Watter areas van die brein word deur klinies betekenisvolle neonatale bilirubinemie geaffekteer?
- Hoe hou neonatale hiperbilirubinemie verband met neurologiese integrasie?
- Vertoon hiperbilirubien-geïmpakteerde areas 'n verband met besondere leervaardighede?
- Vertoon verstadigde neurologiese integrasie 'n besondere verband met leervaardighede?

#### **1.4.2 Navorsingshipotese**

Die volgende word as navorsingshipotese gestel vir verifiëring deur die studie:

Daar is 'n etiologiese verband tussen verstadigde neurologiese integrasie en latere leerproblematiek by kinders met klinies betekenisvolle neonatale bilirubien metings.

### **1.5 DOELSTELLING MET DIE STUDIE**

Die oorhoofse doel met hierdie studie is om die etiologiese verband tussen verstadigde neurologiese integrasie en latere leerproblematiek by kinders met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings te bepaal.



Meer verfynde doelwitte sluit in om:

- Spesifieke kwesbaarhede in leerders met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings tydig te kan identifiseer; en
- Hoë-risiko kinders se moontlike latere leerproblematiek deur tydige intervensie te ondervang voordat probleme in die grondslagfase manifesteer en eskaleer.

## 1.6 PARADIGMA

‘n Paradigma kan beskou word as 'n basiese stel aannames wat navorsing rig, wat insluit indrukke omtrent die realiteit en hoe dit verstaan en bestudeer behoort te word. ‘n Bepaalde paradigma dien as ‘n bepaalde perspektief wat 'n rasionaal verskaf vir die navorsing en bind die navorser aan spesifieke metodes van data-insameling, observasie en interpretasie. Die paradigma waarbinne navorsing gedoen word, stel sekere eise aan die navorsingsontwerp, in terme van formulering van die navorsing, hipotese-stelling, data-inwinning, die vrae wat gevra sal word en data interpretasie (Denzin & Lincoln 2000:19). Die paradigma staan sentraal in navorsingsontwerp omdat dit op die navorsingsvraag impakkeer, asook op die wyse hoe die navorsingsvraag bestudeer gaan word (Terreblanche & Durrheim 1999:36).

Volgens Denzin en Lincoln (2003:107) verwys die paradigmatische perspektief van die navorser na die navorser se siening van die realiteit, wat die aard van die realiteit, asook die navorser se plek daarin definieer. Die paradigma sluit dus 'n stel aannames in rakende realiteit (ontologie), kennis van daardie realiteit (epistemologie), en die spesifieke wyse van data-insameling rakende daardie realiteit (metodologie). 'n Positivistiese paradigma onderlê hierdie studie, in ooreenstemming met die mediese model wat van kwantitatiewe navorsingsmetodes gebruik maak.



In ooreenstemming met die positivistiese model werk die navorser in die onderhawige studie met 'n meetbare realiteit (ontologie). Die meting is objektief, geldig en betroubaar (epistemologie). Die veranderlikes kan beheer word (metodologie). Die volgende aspekte van die navorsing word akkuraat en noukeurig beskryf:

- Die spesifieke steekproefgroepe;
- Die statistiese opsomming, en sodoende 'n sistematiese klassifikasie van veranderlikes; en
- Die verband tussen veranderlikes (Garbers 1996:295).

Die navorsingsdoel binne die navorsingsparadigma is verduidelikend en voorspellend van aard, m.a.w. met hierdie studie word gepoog om te voorspel of kinders met klinies betekenisvolle vlakke van bilirubien latere leerproblematiek kan vertoon. Die aard van kennis is geverifieerde hipoteses aan die hand van feite of reëlmatighede. Data-insameling behels geleidelike vermeerdering van kennis deur die ‘boublok-benadering’ wat bydra tot die uitbreiding van die bestaande kennisbasis. Uit die bevindinge kan veralgemenings en oorsaak-gevolg verbande aangedui word, in ooreenstemming met die hipotese van die studie.

Konvensionele standaarde van beheer, interne en eksterne geldigheid, betroubaarheid, en objektiwiteit geld, in ooreenstemming met riglyne wat deur medici verskaf is rakende klinies betekenisvolheid van bilirubien, asook in ooreenstemming met riglyne wat deur psigometriese toetse soos die Aanlegtoets vir Skoolbeginners (ASB) en die Quick Neurologiese Siftingstoets II (QNST-II) gestel word rakende die voorspellingsgeldigheid van latere leerprobleme. Kwantitatiewe navorsing is 'n logiese, deduktiewe sisteem van definisies, aksiomas en wetmatighede. Daar word voorkeur verleen aan metode van data-inwinning deur eksperimente, opnames en statistieke ten einde presiese meting te fasiliteer. Dit behels die toetsing van hipoteses deur analise van gekwantifiseerde data. Dit is logies gekoppel aan wetmatighede en gebaseer op meetbare feite. Abstrakte idees afgelei van wetmatighede is gekoppel aan presiese metings binne



die kognitiewe neurowetenskap. Dit beskik oor hoë beoordelaarsbetroubaarheid, aangesien subjektiwiteit en vooroordeel beheer word deur statistiese tegnieke. Die doel is om natuurlike reëlmatighede te ontdek sodat bevindinge geëkstrapoleer en vir voorspelling aangewend kan word (Neuman 1997).

Binne die eksperimentele navorsingsontwerp kan veranderlikes beheer word deur manipulasie, maar hierdie studie maak gebruik van 'n nie-eksperimentele ontwerp waar staat gemaak word op 'n 'na-die-feit' benadering, d.i. 'n *ex post facto* benadering. Tog kan eksterne invloede beperk word deur presiese steekproef-neming en hipotesestelling.

Die navorsingsontwerp binne 'n positivistiese paradigma is dus kwantitatief en nie-eksperimenteel van aard, en is ingebed in beide die kognitiewe wetenskap (*cognitive science*) en die kognitiewe neurowetenskap (*cognitive neuroscience*). Eysenck (2001:7) definieer die kognitiewe wetenskap soos volg: "*Cognitive scientists develop computational models to understand human cognition. A good computational model ... allows us to predict behaviour in new situations. This is a clear advantage over many previous theories in cognitive psychology, which were expressed so vaguely that it was not clear exactly what predictions were supposed to follow them.*" Die kognitiewe neuro-wetenskap maak gebruik van gevorderde tegnologie om vas te stel waar en wanneer sekere kognitiewe prosesse in die brein plaasvind. "*Such information can allow us to determine the order in which different parts of the brain become active when someone is performing a task. It also allows us to find out whether two tasks involve the same parts of the brain in the same way, or whether there are important differences. This can tell us whether the two tasks make use of the same, or different, processes*" (Eysenck 2001:8).

Alhoewel daar nie van magnetiese resonansbeelding en dies meer gebruik gemaak word in hierdie studie nie, word daar staat gemaak op die resultate wat hierdie tipe ondersoekmetodes gelewer het ten einde die navorsingsresultate van hierdie studie te interpreteer.



## 1.7 METODE VAN NAVORSING

Volgens Leedy en Omrod (2001:91) is die navorsingsontwerp instrumenteel in die oplossing van die navorsingsprobleem, daarin dat die navorsingsontwerp die volledige struktuur van prosedures voorsien wat die studie, asook die wyse van data-insameling en data-analise rig. Die navorsingsontwerp omvat dus die volledige beplanning van die navorsing en verleen aan die navorsing 'n bepaalde karakter (Cohen, Manion & Morrison 2000). Die aard van hierdie studie is kwantitatief en stel die navorser in staat tot kwantifisering van resultate wat binne konteks van die kognitiewe neurowetenskap verklaar kan word (Black 1999).

Kwantitatiewe navorsing is deduktief van aard en verteenwoordig hipotese-toetsende navorsing (Creswell 1994; Garbers 1996:287). Hierdie benadering tot navorsing is ingebed in die positivistiese paradigma wat sterk naturalisties van aard is. Met verwysing na figuur 1.1 volg hierdie navorsing 'n nie-eksperimentele *ex post facto*-benadering. Hierdie benadering stel die navorser in staat om verskille te verklaar in resultate van die steekproef (met klinies betekenisvolle bilirubien) en die kontrolegroep (sonder klinies betekenisvolle bilirubien), en watter verband klinies betekenisvolle plasma-bilirubien piekvlakke met die deelnemers se huidige vlak van neurologiese integrasie het.

**Figuur 1.1 Modi van ondersoek en navorsingsontwerp**

KWANTITATIEF		KWALITATIEF	
Eksperimenteel	<b>Nie-Eksperimenteel</b>	Interaktief	Nie-Interaktief
Eg eksperimenteel	<b>Beskrywende studie</b>	Etnografies	Konsepanalise
Kwasi-eksperimenteel	<b>Vergelykende studie</b>	Fenomenologies	Historiese analise
Enkele subjek	Korrelasiestudie <b>Opnames (<i>surveys</i>)</b>	<b>Gevallstudie</b> Grondteorie ( <i>Grounded theory</i> )	
	<b><i>Ex post facto</i></b>	Kritiese studies	

(Aangepas uit McMillan & Schumacher 1997:35, 392).



Soos blyk uit figuur 1.1, is hierdie navorsing dus nie-eksperimenteel van aard, aangesien dit 'n *ex post facto* karakter het. Data word ingewin deur opnames aan die hand van gestandaardiseerde toetsbatterye, waarvan die resultate van die steekproef en die kontrolegroep met mekaar vergelyk word. Statisties betekenisvolle verskille word volgens parametriese en nie-parametriese statistiese tegnieke bereken. Die statistiese resultate word deur relevante ondersteunende literatuur aangevul, beskryf en verduidelik. Neuman (1997:335) beskryf interpretasie as die "... *assignment of significance or coherent meaning.*" Interpretasie vanuit kwantitatiewe navorsing lê klem op die betekenisgewing van syfers en hoe dit in verband gebring kan word met die hipotese (Neuman 1997), en daarom verskil die betekenis van die konsep 'beskrywende studie' binne die kwantitatiewe navorsingsontwerp van die betekenis wat aan dié konsep binne 'n kwalitatiewe navorsingsontwerp geheg word.

## 1.8 NAVORSINGSPROJEK

### 1.8.1 Navorsingstappe

Die volgende stappe word met hierdie navorsingsprojek gevolg:

- Bewuswording en identifisering van die probleem;
- 'n Oorsig van relevante literatuur en verwante navorsingsverslae;
- Die formulering en definiëring van die navorsingsfokusarea wat weer die gebruik van toepaslike navorsingsmetodes mede-bepaal;
- Die formulering van 'n duidelike en bondige probleemstelling en newevraagstellings, asook navorsingshipoteses en die verklaring van die doelstelling met die studie;
- 'n Uitgebreide in-diepte literatuurstudie van die onderhawige navorsingsfokusarea;
- Die keuse van 'n geskikte navorsingsontwerp, met gebruikmaking van opnames as data-inwinningsstrategie;



- 'n *Ex post facto*-benadering, dit wil sê 'n 'na die feit'-benadering, waar die natuurlike verloop van omstandighede self die veranderlike gemanipuleer het. Deur 'n terugskouing te onderneem op die betrokke faktore, kan gevolgtrekkings gemaak word. Deur 'n *ex post facto*-benadering te volg kan vasgestel word of daar interafhanklike verbande is;
- Die uitvoering van die empiriese gedeelte van die navorsingsprojek, asook die analise en interpretasie van die data deur statistiese ontleding;
- Die formulering van gevolgtrekkings en aanbevelings ter praktykverbetering;
- Die opskryf van die navorsingsprojek, asook die publikasie van navorsingsresultate in 'n geskikte joernaal.

### 1.8.2 Navorsingsbene

Die eerste been behels 'n in-diepte literatuurstudie na die impak van klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings op kortikale ryping en gevolglike ontwikkelingsverloop van neurologiese integrasie, asook hoe dit verband hou met latere leerproblematiek. Hierdie teoretiese basis verskaf die steierwerk vir die tweede been van die navorsing.

Die tweede been van die navorsing behels die empiriese ondersoek. Die bereikbare populasie bestaan uit al die graad R-leerders verbonde aan 'n private kleuterskool in die Gauteng provinsie. Alle graad R-leerders (twee Afrikaanse en twee Engelse klasse) in 'n kleuterskool lê die ASB en die QNST-II af. Die ouers voltooi 'n anamnese wat aandui of die leerders klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings na geboorte gehad het, en wat die aard van hierdie insidente beskryf. Alle leerders wat klinies betekenisvolle bilirubienmetings gehad het word in die steekproef ingesluit, terwyl die res van die leerders die kontrolegroep vorm. 'n Vergelyking van data stel die navorser in staat om uiteindelik die navorsingshipotese te aanvaar of te verwerp, naamlik:



*Daar is 'n etiologiese verband tussen verstadigde neurologiese integrasie en latere leerproblematiek by kinders met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings.*

### **1.8.3 Die navorsingsinstrumente**

In hierdie ondersoek word die volgende skale en toetse gebruik:

- Aanlegtoets vir Skoolbeginners (ASB) (Owen & Taljaard 1989; Olivier & Swart 1996);
- Quick Neurologiese Siftingstoets II (QNST-II) (Mutti, Sterling & Spalding 1987);
- Ouer-anamnese (ingevoeg as Bylae A).

#### ***1.8.3.1 Aanlegtoets vir Skoolbeginners (ASB)***

Die Aanlegtoets vir Skoolbeginners (ASB) is opgestel om te voorsien in 'n behoefte aan 'n meetinstrument waarmee sekere aanlegte wat vir die aanvangsonderwys belangrik is, geëvalueer kan word. Die instrument kan gebruik word vir Afrikaans- of Engelssprekende leerders, maar is ook gestandaardiseer vir gebruik met Indiër, Noord-Sotho, Suid-Sotho, Tsonga, Tswana, Venda, Xhosa en Zoeloe populasies afsonderlik (Owen & Taljaard 1989:226). Die samestelling van die ASB, asook die beskrywing, doel en rasionaal van al die afsonderlike subtoetse word in hoofstuk vier uiteengesit.

Die volgende oorwegings geld met betrekking tot die keuse van die ASB (Muller 2001:74):

- **Objektiwiteit:** Die navorsingsinstrument is gestandaardiseer, waarvolgens die beoordeling van die subjekte se prestasie nie onderhewig is aan die diskresie van die beoordelaar nie;



- **Eenvormigheid:** Die navorsingsinstrument is gestandaardiseer, wat eenvormigheid met betrekking tot toetsomstandighede, afneemprosedures, skaling en interpretasie van data toelaat;
- **Kontrole:** Die navorsingsinstrument is gestandaardiseer, wat kontrole toelaat in die vorm van objektiewe en eenvormige kriteria in die vorm van standaardtellings en norms;
- **Verteenwoordigende resultate:** Die subjekte verteenwoordig Afrikaanssprekende en Engelssprekende Suid-Afrikaanse kinders. Die steekproefgroep is dus soortgelyk aan die standaardisasie groep.

### ***1.8.3.2 Quick Neurologiese Siftingstoets II (QNST-II)***

Die Quick Neurologiese Siftingstoets – Hersiene Uitgawe (QNST-II) bestaan uit 'n reeks van 15 geobserveerde opdragte wat daartoe kan bydra om kinders en volwassenes met ondergemiddelde neurologiese integrasie te identifiseer. Die QNST-II kan bykomend gebruik word om aandagspan, afleibaarheid, impulsiwiteit, nie-verbale konsepvorming, insluitende perseptuele organisasie, ruimtelike visualisering en oriëntasie, sowel as visueel-motoriese integrasie te verifieer. Die aard van die subtoets word in hoofstuk vier uiteengesit.

## **1.8.4 Steekproefneming**

### ***1.8.4.1 Die universum***

Die universum omvat alle babas met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings.

### ***1.8.4.2 Die bereikbare populasie en plek van navorsing***

Vanweë praktiese oorwegings is die universum afgebaken tot 'n bereikbare populasie (ook genoem bereikbare universum). Ten einde die ondersoek meer



hanteerbaar te maak, is 'n Gautengse private kleuterskool geïdentifiseer as plek van navorsing.

#### ***1.8.4.3 Seleksie van die steekproef***

Die kriteria vir oorweging van insluiting by die steekproef berus op die volgende beginsels:

- Kinders met klinies betekenisvolle bilirubienmetings en kinders wat nie kliniese neonatale bilirubienmetings getoon het nie. Vrywillige deelname aan die projek word ontlok deur 'n skriftelike versoek wat aan die ouers gerig is;
- Die gebruik van 'n kleuterskool met kinders uit een voedingsarea bevorder eenvormigheid ten aansien van geografiese ligging en sosio-ekonomiese status; en
- Die toepaslikheid van die ASB as navorsingsinstrument met verwysing na standaardisasie op Afrikaans- of Engelssprekende leerlinge (Madge, Van den Berg & Robinson 1987).
- Die toepaslikheid van die QNST-II as meetinstrument.

#### **1.8.5 Navorsingsetiek**

Benewens 'n wetenskaplik aanvaarbare navorsingsontwerp en -metode, speel navorsingsetiek 'n ewe belangrike rol. Navorsingsetiek verwys nie bloot na teoretiese beginsels nie, maar dit behels die praktiese toepassing van etiese norms en standaarde wat die navorsing onderlê en rig. Peach (1995:13) beskryf navorsingsetiek as "*... a kind of applied or practical ethics.*"

Deurdadig die anonimiteit van die deelnemers beskerm word, en alle inligting en data as vertroulik hanteer word, word die deelnemers se reg tot privaatheid beskerm (Mouton 2001:243).



Ingeligte toestemming vir die uitvoer van die projek en gebruik van relevante data word vooraf van die ouers verkry. Ingeligte toestemming behels dat die ouers behoorlik ingelig is rakende die onderwerp en aard van die navorsing, moontlike risiko's verbonde aan deelname aan die navorsingsprojek, geantisipeerde voordele verbonde aan die navorsing, watter persone betrokke sal wees by die ondersoek, die redes waarom die spesifieke deelnemers gekies is, watter maatreëls in plek gestel is om vertroulikheid en anonimiteit te verseker, navorsingsprosedures, en moontlike publikasie van bevindinge na voltooiing van die projek (Best & Kahn 1993:45; McNeill 1993:144-145; Schrum 1995:311-326; Foster 1996:195). Die deelnemers word ook ingelig dat aangesien hulle vrywillig aan die navorsingsprojek deelneem, hulle te enige tyd aan die navorsing mag onttrek. Na voltooiing van die navorsingsprojek word vertroulike data geberg ooreenkomstig die vereistes van die etiese kode.

## **1.9 NAVORSINGSPROGRAM**

Hoofstuk 1 beskryf die inleidende oriëntering, probleemstelling, doel van die ondersoek, begripsverklaring, metodologie en program van ondersoek.

Hoofstuk 2 gee 'n teoretiese beskrywing van die impak van klinies betekenisvolle vlakke van bilirubien op die neonatale brein. Die areas van die brein wat deur klinies betekenisvolle vlakke van bilirubien geaffekteer word, word ook omskryf.

Hoofstuk 3 beskryf die bydrae van klinies betekenisvolle neonatale bilirubinemie tot latere atipiese neurologiese integrasie.

Hoofstuk 4 beskryf die empiriese ondersoek. Hipoteses sal gestel word en die ondersoekgroep, meetinstrument en prosedure wat gevolg is, sal beskryf word.

Hoofstuk 5 beskryf die data-analise en interpretasie van die resultate. Gebaseer op die resultate van hierdie hoofstuk word die hipotese aanvaar of verwerp.



Hoofstuk 6 gee die opsommende bevindinge weer, gevolgtrekkings word gerapporteer, en relevante aanbevelings met betrekking tot praktykverbetering en verdere navorsing word gemaak. Die leemtes en uitdagings eie aan die studie word ook hier uitgewys.





## HOOFSTUK TWEE

### DIE IMPAK VAN KLINIES BETEKENISVOLLE BILIRUBINEMIE OP DIE NEONATALE BREIN

#### 2.1 INLEIDING

Resente navorsing dui aan dat neonatale babas met klinies betekenisvolle bilirubienmetings tydens opvolgende ontwikkelingsjare 'n groter risiko loop om verstadigde neurologiese integrasie te vertoon (Meggitt 2001:135; Pretorius *et al.* 2002; Roberts 2003:620), veral weens die kwesbaarheid van die neonatale brein vir toksiene (Maisels 1996; Hansen 2000c; Johnston & Hoon 2000; AAP 2004:297).

Ongekonjugeerde bilirubien-draende bloedtoevoer na die brein impliseer nie noodwendig bilirubientoksiteit met meegaande neurologiese inkorting nie (Bratlid 1990:449; Van de Bor, Ens-Dokkum, Schreuder *et al.* 1992:359). Neurologiese inkorting weens ongekonjugeerde bilirubientoksiteit manifesteer op 'n kontinuum wat wissel vanaf kortstondige tot merkbare en selfs permanente ouditiewe en visuele inkorting. Neurotoksiteit kan selfs tot die dood lei (Silva, Mata, Gulbenkian *et al.* 1999:67). Die navorsingsbevindinge van Ostrow, Pascolo en Tiribelli (2003b:98) weerlê die vroeëre aanname dat neurotoksiteit slegs intree wanneer sedimentasie van ongekonjugeerde bilirubien in of op selle voorkom. Neurotoksiteit vertoon eerder gradiëntverskille en daarom sal die impak van ongekonjugeerde plasma-bilirubien in die brein ook gradiëntverskille vertoon. In hierdie hoofstuk word derhalwe veral gefokus op daardie spesifieke breinareas wat deur neonatale bilirubien aangetas word, met spesifieke verwysing na die volgende verbandhoudende sub-navorsingsvrae:

- Wat is die Suid-Afrikaanse riglyne vir klinies betekenisvolle neonatale bilirubinemie?



- Hoe impakteer klinies betekenisvolle bilirubinemie op die neonatale brein?
- Watter areas van die brein word deur klinies betekenisvolle neonatale bilirubinemie geaffekteer?

## **2.2 SUID-AFRIKAANSE RIGLYNE VIR KLINIES BETEKENISVOLLE NEONATALE BILIRUBINEMIE** (Soos toegepas deur die Departement Pediatrie van 'n Suid-Afrikaanse Opleidingshospitaal).

Hiperbilirubinemie word gekenmerk deur geel verkleuring van die vel en mukus membrane. Bilirubien word hoofsaaklik gevorm van heem katabolisme, en geelsug ontwikkel wanneer daar 'n oorproduksie is van bilirubien, defektiewe bilirubien-metabolisme en/of defektiewe ekskresie van bilirubien.

### **2.2.1 Diagnostiese kriteria**

Geelsug kan 'n fisiologiese en 'n patologiese komponent hê. Die volgende diagnostiese kriteria word vir fisiologiese geelsug gestel:

- Presenteer selde voor 24-36 uur na geboorte;
- Duur selde meer as 10 dae by voltermyn babas en 14 dae by premature babas;
- Slegs die ongekonjugeerde bilirubienfraksie is vermeerder;
- Die totale piek serum-bilirubienkonsentrasie is gewoonlik onder 275 micromol/L by voltermyn babas;
- Die totale bilirubienkonsentrasie styg nie meer as 85 micromol/L/24 uur nie;
- Behandeling word as onnodig geag.

Die volgende diagnostiese kriteria word vir patologiese geelsug (hiperbilirubinemie) gestel:

- Presenteer binne die eerste 24 uur na geboorte, maar kan op enige tydstip na geboorte presenteer;
- Duur langer as 10 dae in die voltermyn baba of 14 dae in die premature baba;



- Die ongekonjugeerde en/of gekonjugeerde deel van bilirubien is verhoog;
- Die gekonjugeerde bilirubienvlakke oorskry 10% van die totale bilirubienwaarde, of die gekonjugeerde bilirubien is 30 micromol/L of meer;
- Die totale serum-bilirubienvlakke is bo fisiologiese vlak;
- Die baba vertoon tekens en simptome van siekte;
- Met gekonjugeerde hiperbilirubinemie (obstruktiwe geelsug) is die stoelgang 'bleek'.

### 2.2.1.1 Ongekonjugeerde hiperbilirubinemie

Die onderstaande tabel illustreer die verskil tussen eksessiewe hemolise en defektiewe konjugasie soos volg:

<b>Eksessiewe hemolise</b>	<b>Defektiewe konjugasie</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• ABO-onverenigbaarheid</li><li>• Rh-onverenigbaarheid</li><li>• Hemoragies</li><li>• Polisitemie</li><li>• Infeksies*</li><li>• Sferositose</li><li>• G6PD-tekort</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prematuriteit</li><li>• Infeksie</li><li>• Hipoksie</li><li>• Hipoglikemie</li><li>• Hipotireose*</li><li>• Borsmelk geelsug*</li></ul>

\* kan verlengde neonatale geelsug veroorsaak

### 2.2.1.2 Nie-medisinale behandeling van ongekonjugeerde hiperbilirubinemie

Die volgende protokolle word voorgeskryf vir die nie-medisinale behandeling van ongekonjugeerde hiperbilirubinemie:

- Behandel die onderliggende oorsaak;
- Monitor die baba se liggaamstemperatuur;
- Handhaaf toereikende voeding en hidrasie;



- Korreger faktore bekend om die risiko van breinskade in babas met geelsug te verhoog, byvoorbeeld hipoksie, hipoglikemie, asidose, prematuriteit, hipotermie, hipo-albuminemie en hemolise, asook fototerapie.

### 2.2.1.3 Riglyne vir inisiëring van fototerapie

Die onderstaande tabel verskaf riglyne vir die inisiëring van fototerapie:

Liggaamsmassa	Ongekonjugeerde bilirubien (micromol/L)
1000g of minder	85 – 100
> 1 000 – 1 500g	> 100 – 150
> 1 500 – 2 000g	> 150 – 200
> 2 000 – 2 500g	> 200 – 250
> 2 500 – 3 000g	> 250 – 275
> 3 000g met geelsug veroorsaak deur hemolise of 'n identifiseerbare ernstige siekte proses, i. e. septisemie	> 275
> 3 000g sonder enige identifiseerbare oorsaak vir geelsug	300
Na uitruiltransfusie ongeag liggaamsmassa en ongekonjugeerde bilirubienvlak.	

### 2.2.1.4 Riglyne vir uitruiltransfusie

Uitruiltransfusie word aangedui wanneer die risiko van bilirubien-enkefalopatie en kernikterus betekenisvol is, soos geïllustreer in die onderstaande tabel:

<b>Met geboorte</b>	Geskiedenis van Rh-onverenigbaarheid; naelstring ongekonjugeerde bilirubienvlak > 85 micromol/L en hemoglobien vlak 10 g/dL of laer.	
<b>Binne 24 uur</b>	'n Styging in die serum ongekonjugeerde bilirubienvlak wat 20 micromol/L/uur oorskry ten spyte van fototerapie	
<b>Na 24 uur</b>	<b>Liggaamsmassa</b>	<b>Ongekonjugeerde bilirubien (micromol/L)</b>
	1 000g of minder	200
	> 1 000 – 1 500g	250
	> 1 500 – 2 500g	300
	> 2 500 – 3 000g	340
	> 3 000g met geelsug veroorsaak deur hemolise of 'n identifiseerbare ernstige siekte-proses i.e. septisemie	340
	>3000g sonder enige identifiseerbare oorsaak vir geelsug	425



### 2.2.1.5 Gekonjugeerde hiperbilirubinemie

Soos geïllustreer in die onderstaande tabel is gekonjugeerde hiperbilirubinemie die gevolg van intra/ekstrahepatiese obstruksie van galbuis (cholestase) en presenteer gewoonlik in die tweede week na geboorte of later. Die baba het 'n groen-geel velverkleuring, donker galkleurde uriene en bleek stoelgange. Hepatomegalie is algemeen teenwoordig en die baba floreer nie na verwagting nie. Neonatale hepatitis, borsvoeding en biliêre atresie of hipoplasie is verantwoordelik vir die meerderheid gevalle van gekonjugeerde hiperbilirubinemie.

Hepatosellulêre siekte	Galbuis obstruksie
<ul style="list-style-type: none"><li>● hepatitis*</li><li>● totale ouerlike voeding*</li><li>● sifilis</li><li>● ander kongenitale infeksies</li><li>● galaktosemie*</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● galbuis hipoplasie (atresie)*</li><li>● choledikus sist</li><li>● sistiese fibrose</li></ul>

\* kan verlengde neonatale geelsug veroorsaak

### 2.2.1.6 Nie-medisinale behandeling van gekonjugeerde hiperbilirubinemie

Die volgende protokolle word voorgeskryf vir die nie-medisinale behandeling van gekonjugeerde hiperbilirubinemie:

- behandeling van die onderliggende oorsaak;
- dieet-aanpassing om die wanabsorpsie van vet en vet-oplosbare vitamien (A, D, E en K) wat mag plaasvind in pasiënte met 'n verlengde gekonjugeerde hiperbilirubinemie, teë te werk;
- Vermydning van laktose-bevattende voeding, byvoorbeeld borsmelk en laktose-bevattende melkformule, wanneer galaktosemie vermoed word.



### ***2.2.1.7 Verlengde neonatale geelsug***

Neonatale geelsug word as ‘verleng’ beskou indien geelsug vir meer as 10 dae in ‘n voltermyn baba en 14 dae in ‘n premature baba weens statiese of stygende bilirubien voorkom. Die oorsake word gewoonlik aan een of meer van die volgende faktore toegeskryf:

- Borsmelkgeelsug;
- Hipotiroïdisme;
- Hepatitis;
- Galaktosemie; en
- Infeksie, byvoorbeeld uriengeweginfeksies.

Borsmelkgeelsug kan bevestig word deur die plaasvervanging van borsvoeding met formule-voeding vir 24 tot 48 ure. Die bilirubienvlak sal daal tot ‘n laer vlak en weer toeneem wanneer borsvoeding hervat word. Borsmelkgeelsug is ‘n ongekongugeerde hiperbilirubinemie en die baba lyk desondanks gesond en floreer.

Abnormale tiroïedfunksie, verhoogde TSH en verminderde T3 en T4 dui op hipotiroïdisme. In sodanige geval is die ongekongugeerde bilirubien verhoog en die baba kan kliniese tekens van hipotiroïdisme vertoon, byvoorbeeld:

- Letargie;
- Voedingsprobleme;
- ‘n Swak huilrespons;
- Nasale obstruksie;
- Bradikardie;
- Konstipasie;
- Hipotonie;
- Naelstring-breuk/hernia; en
- Hipotermie.



### **2.2.1.8 Galaktosemie**

Babas met galaktosemie presenteer gewoonlik met gekonjugeerde hiperbilirubinemie, weiering om te voed, onvermoë om te gedy, vomering, hepatomegalie, enkefalopatie en later katarakke.

Hepatitis kan bevestig word deur abnormale lewerfunksie-toetse, byvoorbeeld verhoogde waardes van:

- AST;
- ALT;
- Gamma GT;
- Alkaliese fosfatase;
- Bilirubien, hoofsaaklik die gekonjugeerde fraksie;

Hepatomegalie en/of hepatosplenomegalie; en indien gekonjugeerde hiperbilirubinemie voorkom.

### **2.2.1.9 Nie-medisinale behandeling van galaktosemie**

Die volgende protokolle word voorgeskryf vir die nie-medisinale behandeling van galaktosemie:

- Monitering van bilirubienvlakke;
- Behandeling van die onderliggende oorsaak;
- Dieet-aanpassing vir verlengde gekonjugeerde hiperbilirubinemie om die wanabsorpsie van vet en vet-oplosbare vitamien (A, D, E en K) teë te werk;
- Vermydning van laktose-bevattende voeding, byvoorbeeld borsmelk en laktose-bevattende melkformule wanneer galaktosemie vermoed word;
- Gereelde opvolg tot die onderliggende toestand opgelos is.



### 2.2.1.10 Verwysing

Die baba word verwys vir verdere diagnose en behandeling, indien die volgende teenwoordig is:

- Patologiese geelsug, ongekonjugeerde en/of gekonjugeerde, waar die onderliggende oorsaak nie geïdentifiseer kan word nie;
- Serum ongekonjugeerde bilirubien op uitruiltransfusie-vlakke;
- Geelsug, ongekonjugeer en/of gekonjugeer wat nie op toereikende behandeling reageer nie;
- Gekonjugeerde hiperbilirubinemie as gevolg van toestande wat chirurgiese intervensie vereis, byvoorbeeld biliêre atresie; en
- Verlengde neonatale geelsug, uitsluitend borsmelkgeelsug.

### 2.2.2 Suid-Afrikaanse neonatale riglyne vir fototerapie in akademiese hospitale (Horn, Kirsten, Kroon *et al.* 2006:819)

In die teenwoordigheid van risikofaktore word een afsnypunt laer (die gestasie onder) tot  $< 1000\text{g}$  gebruik. Indien gestasie-ouderdom akkuraat is, word gestasie-ouderdom (weke) i.p.v. liggaamsgewig as kriterium gebruik:

**Babas  $>12$  weke oud met TSB-vlakke onder drempelwaarde, herhaal TSB-vlakke as volg:**

1-20  $\mu\text{mol/L}$  onder lyn: Herhaal TSB na 6 ure of begin fototerapie en herhaal TSB in 12-24 uur;

21-50  $\mu\text{mol/L}$  onder lyn: Herhaal TSB in 12-24 uur;

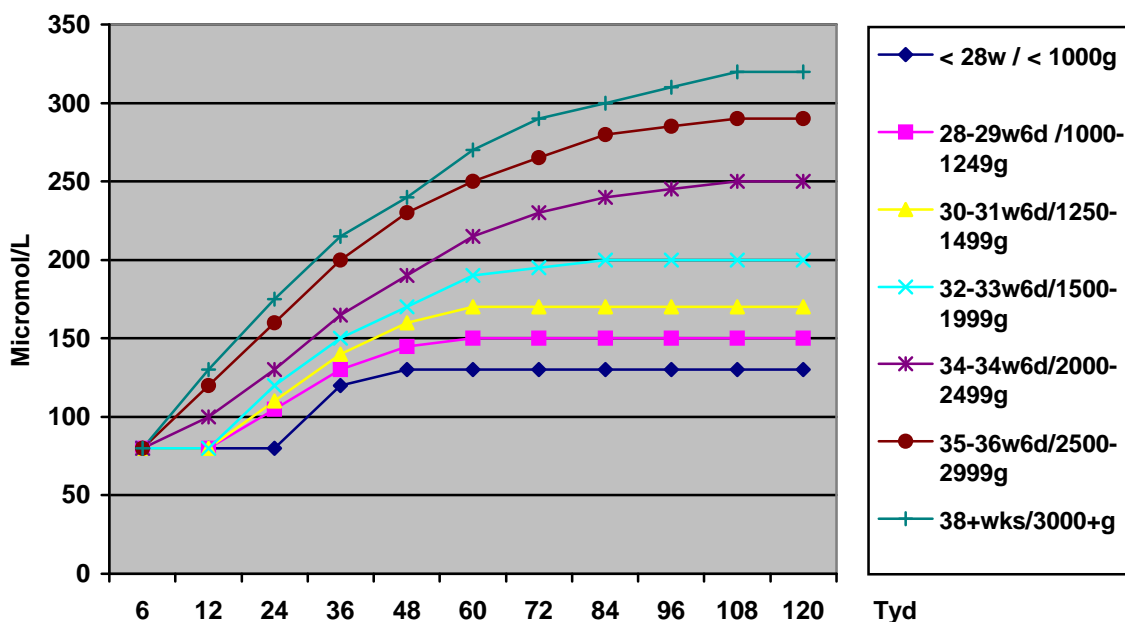
50  $\mu\text{mol/L}$  onder lyn: Herhaal TSB totdat dit daal en/of geelsug klinies opklaar.

Vir babas onder fototerapie-behandeling word aanbeveel dat die TSB 12-24 uurliks gekontroleer word, maar indien TSB  $> 30 \mu\text{mol/L}$  bo die afsnypunt is word die TSB 4-6 uurliks gekontroleer. Fototerapie word gestaak indien die TSB  $> 50 \mu\text{mol/L}$  onder die afsnypunt is. Herkontrole van die TSB binne 12-24 uur



word aanbeveel. Soos blyk uit grafiek 2.1 neem intensiewe fototerapie in aanvang wanneer die TSB groter of gelyk is aan die afsnypunt in ooreenstemming met die gestasie of gewig.

**Grafiek 2.1 Riglyne vir fototerapie**



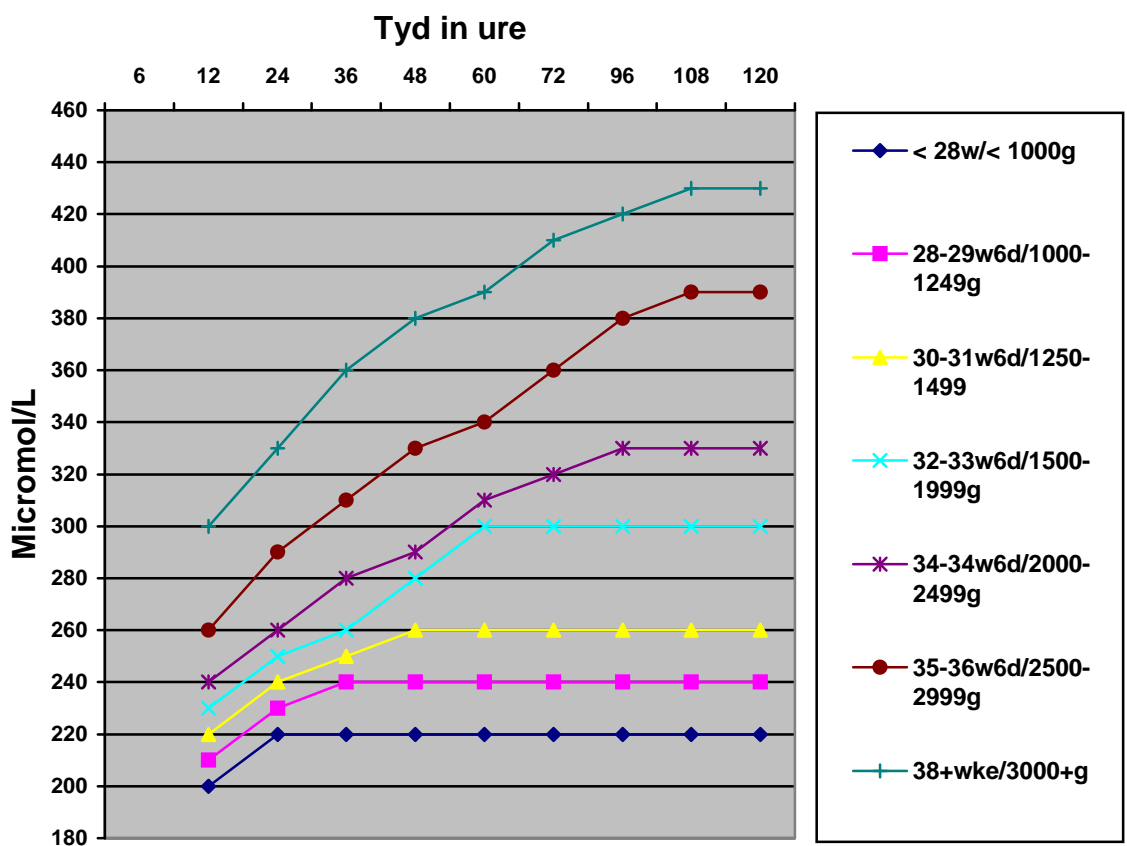
### 2.2.3 Suid-Afrikaanse neonatale riglyne vir uitruiltransfusie in akademiese hospitale (Horn *et al.* 2006).

Indien septisemie, hemolise, asidose of asfiksie teenwoordig is word aanbeveel dat een afsnypunt laer gebruik word, d.i. (gestasie onder) tot <1000g. Indien gestasie-ouderdom akkuraat is, word aanbeveel dat die gestasie-ouderdom (weke) eerder as die liggaamsgewig gebruik word. In grafiek 2.2 word die volgende riglyne geïllustreer:

- Babas wat met TSB bo die drempelwaarde presenter moet transfusie ontvang indien die TSB verwag onder die drempelwaarde te wees na ses ure van intensiewe fototerapie;

- Onmiddellike transfusie word aanbeveel indien daar tekens is van bilirubien-encefalopatie en gewoonlik ook as die TSB > 85  $\mu\text{mol/L}$  bokant die drempelwaarde is;
- Transfusie word ook aangedui indien die TSB aanhoudend styg en 17  $\mu\text{mol/L/uur}$  oorskry met intensiewe fototerapie.

**Grafiek 2.2 Riglyne vir uitruiltransfusie vir alle gestasie-ouderdomme**



**2.2.4 Suid-Afrikaanse primêre sorg-riglyne in akademiese hospitale vir fototerapie en totale serum-bilirubien (TSB) monitering in die eerste week na geboorte (Horn *et al.* 2006)**

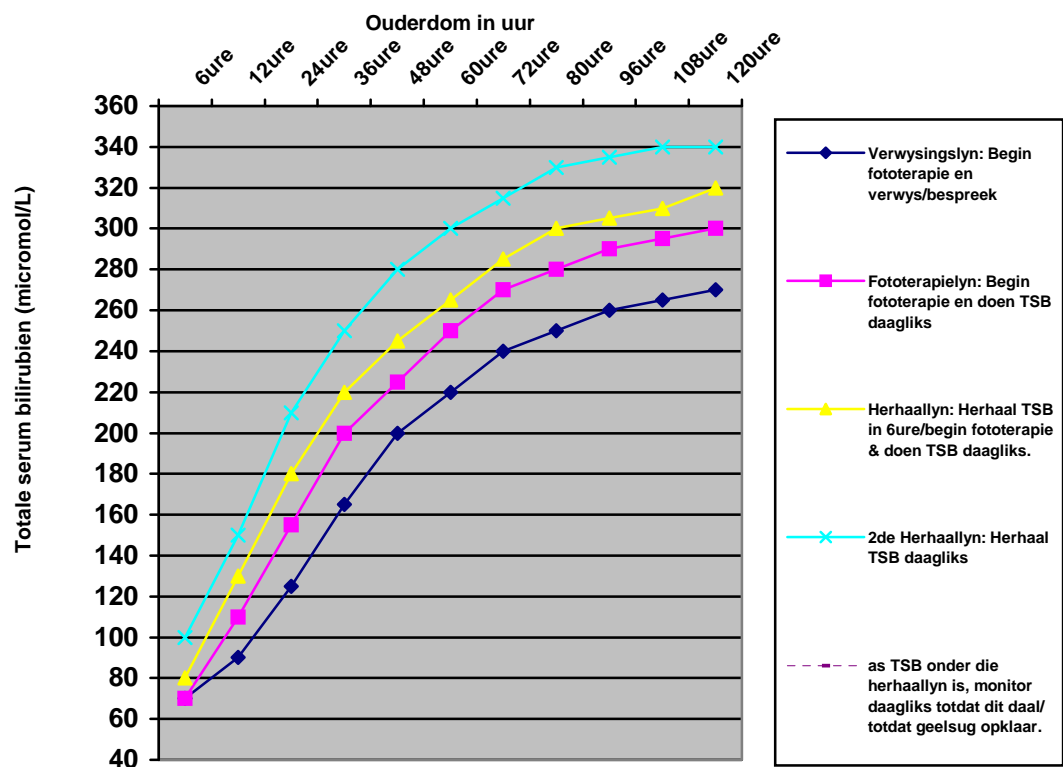
Die volgende riglyne word aanbeveel:

- Verwysing/gevalbespreking van alle geelsug-babas van < 2 kg of < 35 weke gestasie;

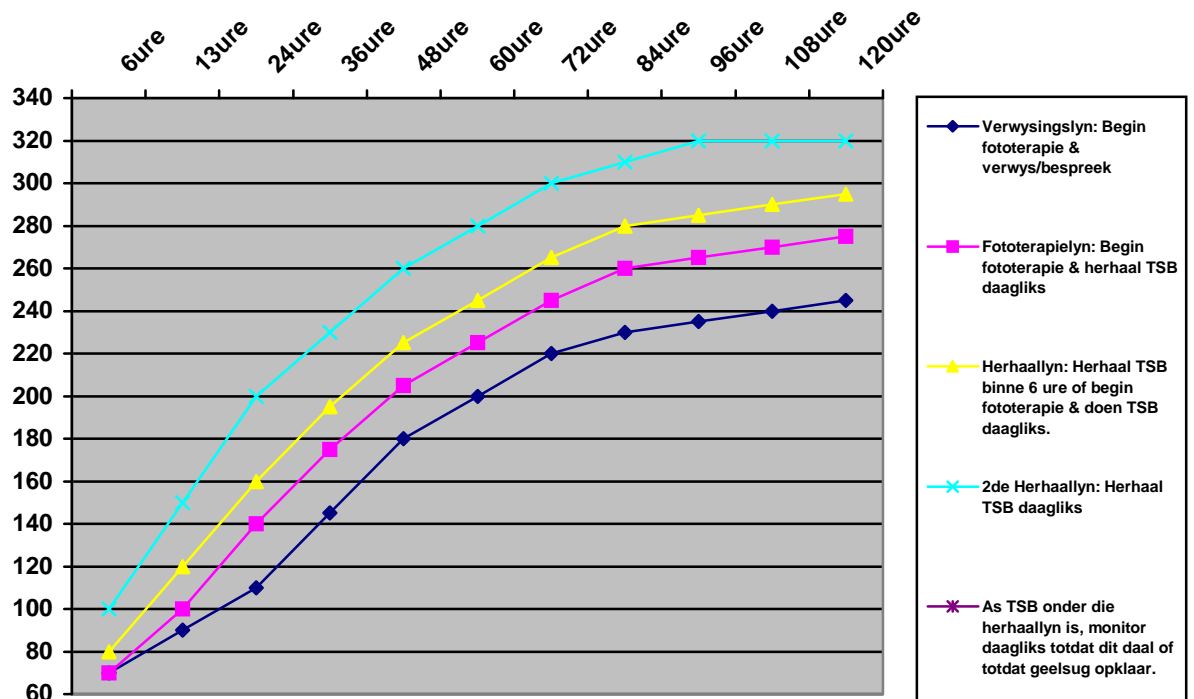
- Verwysing van alle babas van moeders met Rh teenliggame op antenatale sifting;
- Bespreking van ALLE babas wat fototerapie kry, daagliks, met dokter of verwysende hospitaal;
- Staking van fototerapie wanneer TSB > 50  $\mu\text{mol/L}$  onder fototerapie-afsnypunt is;
- Indien die TSB bly daal nadat fototerapie gestaak is word geen verdere TSB metings benodig nie.

In grafieke 2.3 en 2.4 hieronder word die afsnypunte vir gesonde voltermyn babas geïllustreer:

**Grafiek 2.3 Gesonde voltermyn babas > 3 kg**



Grafiek 2.4 Gesonde babas 2 – 3 kg en > 35 weke



Uit die voorafgaande reflekteer die omvang van verskillende drempelwaardes vir die inisiëring van fototerapie en uitruiltransfusie in pasgebore babas in Suid-Afrika dieselfde gebrek aan konsensus wat wêreldwyd bestaan (Knudsen 1995:398; Fetter, Van de Bor, Brand *et al.* 1997:140). Daar is ook nie plaaslike data-gebaseerde riglyne oor hoe om pasgeborenes met geelsug te behandel wat nie fototerapie benodig nie. Voorts bestaan daar ‘n kommerwekkende wanpersepsie dat ‘n enkele totale serum-bilirubien (TSB) vlak onder die fototerapie drempelwaarde voldoende basis is vir die ontslag van babas, met slegs visuele opvolg later.

Horn *et al.* (2006:819) beveel die volgende verlaagde drempelwaarde vir gesonde voltermyn babas aan, naamlik 30  $\mu\text{mol/l}$  laer in die eerste 36 uur en 20  $\mu\text{mol/l}$  laer as die fototerapie drempelwaarde daarna. Hierdie outeurs beveel verder aan dat indien die TSB-vlakke tussen 1 en 20  $\mu\text{mol/l}$  laer is as die fototerapie drempelwaarde, dan behoort meting van die TSB-vlak binne 6 ure herhaal te word, of fototerapie moet vroeg begin en die TSB-vlakke moet dan binne ten



minste 24 uur herhaal word. Babas wat fototerapie benodig se TSB-vlakke behoort ten minste elke 24 uur gekontroleer te word, maar indien die TSB  $> 30 \mu\text{mol/l}$  bokant die fototerapie drempelwaarde is, dan behoort die TSB elke 4 tot 6 ure gekontroleer te word. Horn en medewerkers (2006) beveel aan dat die AAP-drempelwaardes vir uitruiltransfusie in voltermyn en premature babas sonder enige wysigings aanvaar word. Hierdie drempelwaardes vir premature babas is gebaseer op 'n kombinasie van die mees resente hersiening van Watchko en Maisels (1994) se riglyne.

'n Vergelyking van die boonste afsnyppunte vir fototerapie in grafiek 2.1 dui die volgende 12-uur neonatale benaderde verhouding aan: (i) hoë-risiko sone - begin  $20 \mu\text{mol/l}$  laer as fototerapie drempelwaarde; (ii) hoë-intermediêre risiko sone -  $21-50 \mu\text{mol/l}$  laer as die fototerapie drempelwaarde, (iii) lae-intermediêre risiko sone - begin  $51-100 \mu\text{mol/l}$  laer as die fototerapie drempelwaarde; (iv) lae intermediêre risiko sone -  $> 100 \mu\text{mol/l}$  laer as die fototerapie drempelwaarde.

Die verskil in bronne en ervaring tussen primêre sorgfasiliteite en hospitale het aanleiding gegee tot 'n vereenvoudige fototerapie kaart vir babas  $\mu 2 \text{ kg}$  en  $> 35$  weke gestasie. Hierdie kaarte is gewigspesifiek en repliseer die boonste twee lyne van die hospitaal kaarte, met die ander intervensie drempelwaardes  $20 \mu\text{mol/l}$  en  $50 \mu\text{mol/l}$  onder die fototerapie drempelwaardes aangetoon. Dit sluit ook aanbevelings in vir verwysing na hoër vlakke van sorg.

Die AAP beveel aan dat babas met fototerapie volhou tot die TSB  $< 240 \mu\text{mol/l}$ , 'n vlak wat  $100 \mu\text{mol/l}$  onder die fototerapie drempelwaarde is vir gesonde 5 dae oue babas. Die mening word gehuldig dat ontslag nie uitgestel hoef te word ten einde die babas te observeer vir terugkerende TSB-vlakke na fototerapie gestaak is nie, maar dat TSB gekontroleer word na 24 uur. Die veilige, praktiese aanbeveling word gemaak om fototerapie te staak op TSB  $\mu 50 \mu\text{mol/l}$  onder die fototerapie drempelwaarde vir alle babas en om die TSB te kontroleer binne 12-24 uur.



Samevattend voorsien die konsensus riglyne wat in die voorafgaande paragrawe aangebied is duidelike drempelwaardes vir die inisiëring van intensiewe fototerapie en uitruiltransfusie op hospitaalvlak, vir die tydsberekening van herhaalde TSB-vlakke en vir die staking van fototerapie. In die opvolgende paragrawe word ongekonjugeerde bilirubien as neuro-toksien bespreek.

### 2.3 ONGEKONJUGEERDE BILIRUBIEN AS ‘N NEURO-TOKSIEN

Die fetus se lewensfunksies soos voeding en uitskeiding (ekskresie) tydens swangerskap word in stand gehou deur transplacentale uitruiling, wat moontlik is weens die deurlaatbaarheid van die plasentale wand. Diffusie onderlê die proses van transplacentale uitruiling tussen die fetus en die moeder, en sodoende word fetale bilirubien tydens swangerskap verwyder of uitgeskei. Die plasenta is uiters deurlatend vir ongekonjugeerde bilirubien, maar relatief ondeurlatend vir bilirubien-glukuroniede (i.e. gekonjugeerde bilirubien). As gevolg van minimale bilirubien glukuronale-transferase, word hepatiese konjugasie van bilirubien in die fetus onderdruk. Omdat fetale bilirubien hoofsaaklik ongekonjugeerd en hoogs lipied-oplosbaar is, diffundeer dit vrylik van die fetus na die moeder. Na oordrag aan die moeder, word dit effektief gekonjugeer en uitgeskei (Maisels 1994:630).

Volgens Riskin, Abend-Weinger en Bader (2003:153) kan neonatale pediater in die meerderheid van babas die voorkoms van vroeë geelsug betroubaar diagnoseer, sonder om betekenisvolle hiperbilirubinemie mis te kyk. Volgens Riskin, Kuglman, Abend-Weinger *et al.* (2003:574) lewer die “*eye-ball test*” deur ‘n opgeleide persoon steeds ‘n betroubare sifting wat die kundige in staat stel om redelik betroubaar tussen neonate met en sonder geelsug te kan onderskei. (Die konsep “*eye-ball test*” verwys na dit wat met die blote oog gesien kan word, en derhalwe is hierdie konsep nie in Afrikaans vertaal nie). In weerwil van hierdie groep navorsers se standpunt, blyk daar egter groot meningsverskille te bestaan rakende die diagnose van neonatale hiperbilirubinemie (Buzby 1991:210; Labruno 1998:1162). In ‘n studie deur Atkinson, Escobar, Takayama *et al.* (2003:e555) het klinici slegs in 54% van voltermyn babas met hiperbilirubinemie fototerapie



toegepas, terwyl fototerapie ingevolge die riglyne van die AAP ten opsigte van al hierdie babas aangedui was. Hospitale verskil merkbaar van mekaar ten opsigte van die afsnytpunte wat fototerapie noodsaak (Waals-Van de Wal, Plotz, Kollee *et al.* 1993:2319), en oorsigfoute kan derhalwe lei tot gradiëntverskille in neonatale neurotoksiteit.

Bilirubien heg aan selmembrane en verhinder daarom klaarblyklik effektiewe selmetabolisme, polarisasie en depolarisasie, asook neurale oordrag (Cashore 1990:437). Sekere golflengtes van lig kan bilirubien egter afbreek sodat dit makliker uitgeskei kan word, daarom is fototerapie 'n effektiewe behandelings-tegniek om neonatale ikterus te verlaag (Hodr, Kepertova, Skutilova 1990:221; Tan 1993:225; Dennery *et al.* 1995:103; Tan 1996:277; Hansen 1997:843; Tan 1998:1187; Leite & Facchini 2004:256). Sonligterapie het derhalwe 'n bekostigbare tuisterapie geword in die behandeling van geselekteerde lae-vlak hiperbilirubinemie na ontslag uit die hospitaal (Melton & Akinbi 1999: 167). In meer ernstige gevalle van hiperbilirubinemie word uitruiltransfusie aangedui. Fototerapie en/of uitruiltransfusie word gewoonlik aangedui wanneer die totale serum-bilirubienvlakke tussen 25 mg/dL (428  $\mu$ mol per liter) en 30 mg/dL (513  $\mu$ mol per liter) is, terwyl hierdie graad van hiperbilirubinemie nie gewoonlik met negatiewe neuro-ontwikkelingsuitkomste in voltermyn of naby voltermyn babas geassosieer word nie (Newman, Liljestrand, Jeremy *et al.* 2006:1889).

In die 1950's is uitruiltransfusie effektief aangewend om die totale serum-bilirubien onder 20 mg/dL te hou ten einde die ontwikkeling van fetale eritroblastose te voorkom. 'n Totale serum-bilirubienvlak van onder 20 mg/dL is tot in die 1990's as afsnytpunt gebruik in die bepaling van toepaslike intervensie vir voltermyn babas sonder hemolitiese siekte. Verder kon 'n kritiese hersiening van al die beskikbare data wat meer as 30 000 voltermyn babas sonder hemolitiese siekte ingesluit het, nie neonatale hiperbilirubinemie positief assosieer met inperking van intelligensie of gehoor nie, wat daartoe gelei het dat neonatale hiperbilirubinemie as 'n normale verskynsel' beskou is wat 'nie veel gevaar inhou nie' (Du Preez & Steenkamp 1986:30). Tog het latere navorsings-



bevindinge wel neonatale hiperbilirubinemie positief geassosieer met kortikale en subkortikale skade van spesifieke aard en graad, wat gelei het tot 'n oproep om afsnypunte te herevalueer (Newman & Maisels 1990:331). Aansluitend hierby vertoon premature babas met 'n lae geboortegewig 'n verhoogde insidensie van neonatale hiperbilirubinemie, maar ook in hierdie geval is afsnypunte vir fototerapie en uitruiltransfusie met verloop van tyd heelwat gewysig (Maisels 1994:630; Truman 2006:20), terwyl hierdie die voorkeur behandelingsmetodes vir neonatale hiperbilirubinemie blyk te wees (Maisels & Watchko 2003:F459). Aanvullend tot hierdie twee behandelingsmetodes dui resente navorsing daarop dat vloeistof-aanvullings in voltermyn neonatale babas met ernstige hiperbilirubinemie die insidensie van uitruiltransfusie en die duur van fototerapie merkbaar kan verminder (Mehta, Kumar & Narang 2005:781).

Caldera, Maynier, Sender *et al.* (1993:399) het die behandeling van totale ongekonjugeerde, ongebonde bilirubien in babas wat slegs fototerapie ontvang het vergelyk met behandeling wat fototerapie en albumien gekombineer het. Hierdie navorsers het 'n 34% afname bevind in ongekonjugeerde, ongebonde bilirubien met fototerapie van vier ure, teenoor 'n 45% afname met kombinasiebehandeling van fototerapie en albumien. Die verskiltelling was statisties betekenisvol op die 5%-peil van betroubaarheid ( $p < 0.0005$ ). Geen tussen-groep verskille is na 24 uur van fototerapie aangeteken nie. Hierdie navorsingsbevindinge dui daarop dat die afname in bilirubien nie net afhanklik is van fototerapie nie, maar ook beïnvloed word deur die teenwoordigheid van plasma-albumien, die konsentrasie ongekonjugeerde, ongebonde plasma-bilirubien voor behandeling, die ouderdom (in dae) van die neonatale baba, en die etniese velkleur van die baba (Slusher, Angyo, Bode-Thomas *et al.* 2004:1636). Verder blyk dit dat die kombinasiebehandeling 'n vinnige daling in die konsentrasie ongekonjugeerde, ongebonde bilirubien meebring, terwyl fototerapie oor 'n langer periode ewe effektief blyk te wees. Omdat ongekonjugeerde, ongebonde bilirubien vinnig en effektief deur die kombinasiemetode afgebreek word, word die neurotoksiese effek van ongekonjugeerde, ongebonde bilirubien ook vinnig verminder. Hierdie





navorsingsresultate word ondersteun deur Hosono, Ohno, Kimoto *et al.* (2001:8; 2002:488) wat soortgelyke resultate rapporteer het.

Gebaseer op 'n longitudinale studie wat oor 30 jaar gestrek het, het Ip, Chung, Kulig *et al.* (2004:e130) bevind dat kernikterus aanleiding gee tot 10% mortaliteit, en 70% langtermyn morbiditeit. Kernikterus word geassosieer met 'n bilirubienvlak hoër as 20 mg/dl.

Gegewe die diversiteit van die voorafgaande bevindings rakende die verband tussen neonatale hiperbilirubinemie en neurale ontwikkeling is dit duidelik dat die gebruik van arbitrêre afsnypunte in die behandeling van hiperbilirubinemie ontoereikend is en tot weersprekende resultate lei. Die studie deur Ip *et al.* (2004:e130) het aangedui dat bloeduitruiltransfusie (BET) 'n 5% tot 10% risiko inhou vir permanente neurale inkorting. Daarteenoor is dit nie bekend of fototerapie enige negatiewe langtermyngevolge vir neurale ontwikkeling inhou nie. 'n Verdere studie het aangedui dat fototerapie effektief in die behandeling van neonatale hiperbilirubinemie is, met geen skadelike uitkomst op sesjarige ouderdom nie, en dat fototerapie ewe effektief as BET is (Scheidt, Bryla, Nelson *et al.* 1990:455). Navorsingsresultate deur Chen en Wong (2006) ondersteun hierdie bevindinge, en hierdie navorsers kon geen assosiasie vind tussen fototerapie as behandelingsmetode en latere abnormaliteite in visueel-ontlokte EEG-profiele na verloop van een jaar nie. Die resultate dui ook daarop dat die effek van hiperbilirubinemie op visueel-ontlokte potensiale slegs tydelik van aard is.

Saigal (2003:198) is egter van mening dat visuele en ouditiewe oriëntasie ingekort is by babas waar fototerapie op die vierde dag van behandeling gestaak is, en dat disoriëntasie vir tot een maand daarna voortduur. Ondersteunende navorsingsresultate dui daarop dat fototerapie nie beskerming teen bilirubientoksiteit kan waarborg wanneer STB (serum totale bilirubien) vlakke hoog is nie [ $> 330 \mu\text{M}$  (19.6 mg/dL)], of wanneer blootstelling aan hoë-vlak bilirubien lank duur nie (Hintz & Stevenson 2001:676).



Alhoewel matige neonatale hiperbilirubinemie as ‘normaal’ beskou word met geen duidelike klinies betekenisvolle inkorting nie, kan hoë plasma-bilirubien wel neurale skade veroorsaak (Watchko 2006:1947).

## 2.4 SIMPTOMATOLOGIE

Geelsug is die gevolg van bilirubien-neerslae in die vel en mukusmembrane, en die toestand raak klinies sigbaar teen ‘n plasma-bilirubienvlak van 5-7 mg/dL. Teen hoër plasma-konsentrasies vorm daar ook bilirubien-neerslae in die brein, waar dit kortstondige disfunksie of permanente neurologiese inkorting kan veroorsaak (Reiser 2004:257). Die aanwesigheid van hoë neonatale plasma-bilirubienvlakke staan algemeen bekend as neonatale fisiologiese geelsug. Neonatale geelsug is nie altyd met die blote oog sigbaar nie, en derhalwe word simptome soos oormatige slaperigheid en ingekorte behoefte aan voeding dikwels deur onervare moeders geïgnoreer, omdat die baba se gelaatskleur nie opmerklik ‘geel’ is nie. Verder word fisiologiese geelsug nie altyd as sodanig gediagnoseer nie, weens verskeie faktore soos ontoereikende primêre gesondheidsorgdienste (Daga, Desai, Shende *et al.* 1997:29) op die afgeleë platteland, tuisgeboortes, asook moeders en babas se vroeë ontslag uit klinieke en hospitale (Lee *et al.* 1995:758; Heimler *et al.* 1998:609; Lock & Ray 1999:249; Jackson *et al.* 2000:581; Feinberg *et al.* 2002:99). Die meting van bilirubienvlakke is nie standaard prosedure by afgeleë klinieke nie, en moeders word dikwels aangeraai om natuurlike fototerapie (sonlig) toe te pas waar 'n rowwe skatting deur die klinieksuster op 'n klinies betekenisvolle bilirubientelling dui. Verdermeer vind opvolgkonsultasies by 'n klinieksuster dikwels eers plaas nadat die baba ongeveer een maand oud is, en voorligting aan die moeder rakende moontlike kwesbaarhede wat verband hou met klinies betekenisvolle neonatale bilirubienmetings is dikwels gebrekkig. Sodanige ouers is dus heeltemal onbewus van die potensiële skade wat aangerig kan word aan die ontwikkelende brein, en intervensie vind nie tydig plaas nie, soos reeds in hoofstuk een aangedui.



Vroeë postpartum ontslag uit die hospitaal word aangedui as 'n risikofaktor in die ontwikkeling van kernikterus, 'n meer ernstige graad van neonatale geelsug of hiperbilirubinemie (Gourley 1997:173; Tiker, Gulcan, Kilicdag *et al.* 2006:257). Kernikterus word dan ook veral in verband gebring met herhospitalisasie na vroeë ontslag (Maisels & Newman 1995:730). Vroeë postpartum ontslag uit die hospitaal kompliseer die bestuur van neonatale geelsug, omdat effektiewe bestuur en behandeling afhang van die ouers of versorgers se vermoë om kliniese simptome te kan herken en daarop te reageer (AAP 1994:558).

Babas wat voor of gedurende die 37ste swangerskapsweek gebore word (bekend as byna-voltermyn babas), is meer geneig om plasma-bilirubienvlakke van 13 mg/dL of hoër te ontwikkel as diegene wat voltermyn op 40 weke gebore word (AAP 1994:558). Byna-voltermyn babas met hiperbilirubinemie behoort nie soortgelyke behandeling as voltermyn babas te ontvang nie, omdat babas wat tussen die 35ste en 37ste swangerskapsweek gebore word, met betekenisvol laer geboortegewig presenteer, terwyl betekenisvol hoër totale plasma-bilirubienmetings gewoonlik op postpartum dag vyf tot sewe voorkom, en hierdie babas 2.4 keer meer geneig is om betekenisvolle hiperbilirubinemie te ontwikkel as die babas wat tussen die 38ste tot 42ste swangerskapsweek gebore word. Diagnose en behandeling van neonatale hiperbilirubinemie behoort daarom gebaseer te wees op die risiko-status eerder as geboortegewig drempelwaardes (Sarici, Serdar, Korkmaz *et al.* 2004:775).

'n Plasma-bilirubienmeting en 'n kritiese drempel van 6 mg/dL in die eerste 24 uur na geboorte kan die ontwikkeling van hiperbilirubinemie redelik betroubaar voorspel, aan die hand waarvan babas identifiseer kan word vir moontlike fototerapie (Alpay, Sarici, Tosuncuk *et al.* 2000:E16). Bertini, Dani, Tronchin *et al.* (2001:E41) bevestig dat borsgevoede babas 'n groter geneigdheid toon tot die ontwikkeling van hiperbilirubinemie. Indien hierdie babas uitgehonger en/of gedehidreer is verhoog die risiko vir die ontwikkeling van bilirubien- enkefalopatie. Volgens Maisels (1994:630) vertoon borsgevoede babas met hiperbilirubinemie hoër plasma-bilirubienvlakke as bottelbabas, maar tog word



borsvoeding geassosieer met 'n laer frekwensie van herhospitalisasie (Oddie, Hammal, Richmond *et al.* 2005:119). In aansluiting hierby beveel Maisels en Newman (1998:295) aan dat borsgevoede, voltermyn babas ook geëvalueer en opgevolg word na ontslag uit die hospitaal. Omdat dehidrasie die risiko vir die ontwikkeling van bilirubien-enkefalopatie by borsgevoede babas verhoog, kan die hoër temperatuur gedurende die somer bydra tot 'n verhoogde insidensie van ernstige hiperbilirubinemie by borsgevoede babas in die somer. In sodanige gevalle kan die plasma-bilirubienvlakke tydens ontslag moontlik nie 15 mg/dl oorskry nie, maar hierdie grens kan in die somer maklik oorskry word sonder dat versorgers dit geredelik opmerk (Gonzales de Dios, Moya, Sirvent *et al.* 1996:403).

Matige tot ernstige hiperbilirubinemie wat die 75ste persentielrang oorskry (ouderdom bereken volgens neonatale ure) bereik gewoonlik piekvlak-konsentrasies tussen die derde en die sewende neonatale dag (Cashore 1991:476; Gartner 1992:826). Hierdie kliniese toestand is dikwels asimptomaties en tree te voorskyn na ontslag uit die hospitaal. Identifisering en diagnose van fisiologiese geelsug deur blote observasie (Knudsen 1996:393) lewer dikwels 'n onakkurate en onbetroubare voorspelling van die erns van die verloop van hiperbilirubinemie. Babas wat oënskynlik gesond met ontslag voorkom mag derhalwe 'n risiko loop vir gevolglike bilirubien-verwante neurologiese skade. Later ontwikkelende hiperbilirubinemie (na ontslag uit die hospitaal) kan waarskynlik voorkom word deur voedingsinligting te verskaf, byvoorbeeld rakende borsvoeding of voedingsaanvullings (Gourley, Kreamer, Cohen *et al.* 1999; Kanjilal & Prasad 2005:1202), en in hoë-risiko babas deur fototerapie (Bhutani *et al.* 2000:E17). Manning (2005:F450) beveel aan dat alle babas wat binne 48 uur na geboorte ontslaan word, binne drie dae opgevolg behoort te word. Simptome van moontlike neurotoksiteit behoort nooit geïgnoreer of verwaarloos te word nie. Enige baba met geelsug wat simptome toon van moontlike neurotoksiteit behoort intensiewe fototerapie as 'n noodprosedure te ontvang, terwyl verdere evaluasie voortgaan (Hansen 2002a:103).



Voorheen is geredeneer dat behandeling van plasma-bilirubienvlakke hoër as 20 mg/dl (342 mmol) slegs toepaslik is vir babas met hemolitiese anemie of ander komplikasies wat patologiese produksie van bilirubien veroorsaak. Algaande het die gebruik ontstaan om behandeling van neonatale geelsug te reserveer vir slegs daardie babas met hemolitiese anemie en/of ander patologie geassosieer met oormatige akkumulاسie van bilirubien. Minder aggressiewe behandeling is voorgestel vir voltermyn babas wat oënskynlik gesond voorkom (Dennery *et al.* 1995:103; Brand, Van de Bor, Kollee *et al.* 1997), ten spyte van die relatiewe onbetroubaarheid van identifikasie en diagnose deur observasie alleenlik. Die voorafgaande inaggenome, is dit duidelik waarom neonatale bilirubientellings wat diagnostiese perke oorskry ewe maklik oorgesien kan word, en waarom sodanige oorsigfoute ewe maklik in neurale inperking van subtiele aard kan resulteer.

By kernikterus kom bilirubien in hoër konsentrasies in die basale ganglia, die serebellum, en die medulla voor. Die meganisme vir hierdie verpreiding van bilirubien in verskillende breinareas is egter onbekend. Daar is geen betekenisvolle verskille in die bilirubienkonsentrasie tussen breinareas gevind nie, maar daar is 'n besliste voorkeur-lokalisering van bilirubien in die basale ganglia bevind (Hansen 1995:203; 2001:S48). Hierdie navorsingsbevindinge is in kontras met vroeëre en latere bevindinge.

Satar, Atici en Oktay (1996:43) het die verhouding tussen totale bilirubienkapasiteit (TBBC) en die kliniese status van subjekte ondersoek ten einde die risiko vir bilirubientoksiteit vas te stel. Hierdie navorsers stel voor dat die kliniese status ook inaggeneem word tydens die beplanning en bestuur van effektiewe behandelingsprotokolle (Satar *et al.* 1996:43). Indien die kliniese risiko-faktore bekend is, verhoog die prognostiese voorspellingsgeldigheid, relatief in vergelyking met wanneer slegs vroeë TSB-vlakke oorweeg word, veral in diegene met vroeë TSB-vlakke bo die 75ste persentiel (Newman, Liljestrand & Escobar 2005:113).



#### 2.4.1 Diagnostiese Hulpmiddels

Daar is tot dusver nie 'n algemeen-aanvaarde manier om hiperbilirubinemie of kernikterus te voorspel (Gourley 1997:173) in individue met verhoogde kwesbaarhede (Hansen 2000b:1155) of diegene wat hoë serum-bilirubienvlakke kan 'verdra' sonder nadelige effekte (Hansen 2002a:103) nie, of vir die bepaling van die omvang van neurotoksiteit (Ogun, Serbetcioglu, Duman *et al.* 2003:507) nie. Die diagnose van kernikterus vereis nie slegs bilirubienverkleuring in 'n kenmerkende patroon in die brein nie, maar ook neurale skade. Met sorgvuldige patologiese evaluasie behoort kernikterus onderskeibaar te wees van die neurologiese skade geassosieer met asfiksie en hipoksie (Gourley 1997:173). Eksperimentele en kliniese data dui sterk daarop dat meting van Bf ('vrye' bilirubien) in pasgeborenes met hiperbilirubinemie die risiko-assessering vir neurotoksiteit sal verbeter, wat die behoefte beklemtoon vir addisionele kliniese evaluasie wat Bf en TSN verbind tot akute bilirubientoksiteit en langtermyn uitkomst. Wennberg, Ahlfors, Bhutani *et al.* (2006:474) maak die aanname dat bepaling van die risiko-drempelwaarde vir neurotoksiteit deur gebruik van nuwer metodes vir meting van Bf in minimaal-verdunde serum monsters die sensitiwiteit en spesifisiteit van serum-indikatore vir behandeling van hiperbilirubinemie sal verbeter; en sodoende onnodig aggressiewe intervensie en geassosieerde koste en morbiditeit verminder. Alhoewel daar 'n betekenisvolle positiewe korrelasie tussen serum totale en vrye bilirubienvlakke is, is dit nie duidelik op watter totale bilirubienvlakke vrye bilirubien sal 'verskyn' nie. Periodieke bepaling van vrye bilirubien blyk meer nuttig te wees in die bestuur van hiperbilirubinemie in babas met 'n verhoogde risiko vir bilirubientoksiteit (Ostrow, Pascolo, Brites *et al.* 2004:65).

Breinstam ouditiewe ontlokte response, ook bekend as ouditiewe breinstamresponse, (OBR) (Shapiro 2002:844) en MRI kan albei effektief gebruik word om die effekte van ernstige hiperbilirubinemie te monitor (Gourley 1997:173). Gupta, Raj en Anand (1990:705) het die tegniek van OBR-toetsing toegepas op babas met neonatale hiperbilirubinemie op vlakke wat dié van



uitruiltransfusie oorskry in 'n poging om die potensiële invloed van bilirubientoksiteit op die ouditiewe breinstamgeleidingsweg te bestudeer. OBR verandering het sterk korreleer met die serum-bilirubienvlakke ( $p < 0.0001$ ). Met opvolg op drie maande ouderdom, het al die babas normale OBR 'rustende' en drempelwaardes gehad. Kernikterus is geassosieer met betekenisvolle kortstondige 'afwykings' van OBR, wat dui op 'n kortstondige toksiese breinstam-enkefalopatie. Volgens Deorari, Singh, Ahuja *et al.* (1994:915) het die abnormaliteit in OBR teruggekeer na normaal na uitruiltransfusies wat dui op die kortstondige aard van bilirubientoksiteit in die brein. Die studie- en kontrolegroepe het met opvolg na 'n jaar normale gehoor en ontwikkelingskwosiënte gehad en was vry van neurologiese nagevolge.

Funato, Tamai, Shimada *et al.* het in 1994 die bruikbaarheid van serum 'vrye' bilirubienkonsentrasie (OGB) in die bestuur van hiperbilirubinemie bestudeer. Die OGB's is met OBR'e vergelyk. Die resultate dui daarop dat meting van OGB nuttig kan wees in die evaluering van die moontlike risiko van bilirubien-enkefalopatie in voltermyn babas waar daar "vigintifobie" (20-drempel-fobie) is (Watchko 2005:1747). Funato, Teraoka, Tamai *et al.* (1996:17) se opvolgdata van OBR het getoon dat by twee uit nege babas daar steeds abnormale bevindinge op drie maande ouderdom was. Slegs een van hierdie, wat die herstel van OBR tot vyf jaar ouderdom uitgerek het, het 'n grensgeval intelligensie ontwikkel. Alhoewel uitruiltransfusie effektief is vir verbetering van akute bilirubien-enkefalopatie met belemmerde OBR, kan 'n volkome herstel van die OBR verstadig wees in betekenisvolle hiperbilirubinemie. Die vertraging in verbetering van OBR abnormaliteit mag moontlik gebruik word as 'n vroeë voorspeller van chroniese bilirubien-enkefalopatie.

Gupta en Mann (1998:232) het 'n positiewe korrelasie bevind tussen toenemende vlakke van serum-bilirubien en breinstamgeleidingstyd. OBR blyk 'n baie sensitiewe instrument te wees om die vroegste tekens van neurotoksiteit te diagnoseer. Babas met distorsie van normale 'golf-patrone' op OBR is bevind om 'n swakker prognose te hê in vergelyking met diegene met verstadigde tussen-piek



‘verstadigings’. Yilmaz, Degirmenci, Akdas *et al.* (2001:772) is egter van mening dat OBR’e nie betroubare inligting verskaf van die neurologiese prognose nie. Neurologiese inkorting weens bilirubientoksiteit kan voorkom in pasiënte met ‘n normale ouditiewe breinstamrespons, maar pasiënte met ‘n abnormale ouditiewe breinstamrespons mag moontlik nie enige ander neurologiese disfunksie behalwe spraak-agterstande toon nie.

Agrawal, Shukla, Misra *et al.* (1998:513) beskou OBR as ‘n nuttige nie-ingrypende meetinstrument om verstadigde neuro-ontwikkeling sekondêr tot neonatale hiperbilirubinemie te bespeur, omrede abnormaliteite in OBR betekenisvol korreleer met bilirubienvlakke. In latere navorsing deur Amin, Ahlfors, Orlando *et al.* in 2001 is bevind dat ‘vrye’ bilirubien ‘n meer sensitiewe voorspeller as serum-bilirubien of bilirubien of Bilirubien:Albumiene MR van abnormale ‘OBR maturasies’ by babas van 28 tot 32 weke gestasie is, en dus ook van kortstondige bilirubien-enkefalopatie in premature babas met hiperbilirubinemie. In 2005 het Amin, Charafeddine en Guillet bevind dat premature babas met tydelike bilirubien-enkefalopatie soos gedefinieer deur abnormale ‘OBR progressie’ in verhouding tot hiperbilirubien meer gelyktydige voorvalle van apnee gehad het en langer respiratoriese ondersteuning en medikasie benodig het.

Shapiro (1991:41) dokumenteer abnormale BDW’s (*binaural difference waves*) in akute bilirubien-enkefalopatie wat daarop dui dat abnormaliteite van funksies afhanklik van binaurale prosessering van ouditiewe inligting neurologiese nagevolge kan wees van bilirubientoksiteit. OBR BDW’s kan ‘n sensitiewe metode wees vir die opsporing van neurofisiologiese abnormaliteite as gevolg van bilirubientoksiteit. In Ogun *et al.* (2003) se studie is geen betekenisvolle verskil egter bevind in objektiewe (OBR en ‘ontlokte otoakoestiese uitsendings’) of subjektiewe assessering (vraelyste) tussen die studie en kontrolegroepe nie. Geen korrelasie tussen serum totale bilirubienvlakke en ABR latente en drempelwaardes is bevind binne die studiegroep nie.





Blootstelling aan hipoksies-isgemiese gebeure in fetale of neonatale lewe kan lei tot permanente breinbesering en gevolglike neuro-ontwikkelingstekorte. In 'n prospektiewe studie is die prognostiese betekenis van multimodale ontlokte response in hoë risiko pasgeborenes ondersoek. Resultate dui daarop dat somatosensoriese ontlokte respons-abnormaliteite spesifiek abnormale neurologiese status op een jaar ouderdom voorspel. Abnormaliteit wat voortduur of vererger het korreleer met erge neurologiese inkorting, waar 'n kortstondige abnormale somatosensoriese ontlokte respons of een wat in die babajare genormaliseer het, geassosieer is met ligte of matige neurologiese nagevolge. Verhoogde breinstamgeleiding in die ouditiewe breinstamrespons is ook geassosieer met neurologiese nagevolge. Normale bevindinge van ouditiewe breinstamresponse en somatosensories-ontlokte response het normale ontwikkelingsparameters in alle areas voorspel, sowel as 'n neurologies normale uitkoms op een jaar met negatiewe voorspelkrag wisselend van 85-100%. Ontlokte responstoetsing blyk 'n belangrike hulpmiddel te wees in die neurologiese ondersoek van hoë risiko babas (Majnemer, Rosenblatt & Riley 1990:367).

#### **2.4.1.1 Bilirubienmeters**

In die studie van Szabo, Wolf, Bucher *et al.* (2004:1491) is gepoog om die kliniese assessering van kraniokoudale progressie van geelsug en twee transkutane bilirubinometers (Robertson, Kazmierczak & Vos 2002:12) met serum-bilirubienwaardes in premature babas te vergelyk, asook om die faktore te identifiseer tussen nie-'indringende' bilirubienbepaling en serum-bilirubien. Minolta JM-102 het die beste werkprestasie vertoon, gevolg deur BiliCheck (Kazmierczak, Robertson, Briley *et al.* 2004:433), met kliniese assessering wat betekensivol swakker vaar as die transkutane metodes (Onks, Silverman & Robertson 1993:19; Tan & Dong 2003:327; Ho, Ng, Tsui *et al.* 2006:F434). Geen een van die drie metodes word aanbeveel as algehele plaasvervanger vir serum-bilirubienvlakke in premature babas met geelsug nie (Dai, Krahn & Parry 1996:581; 1997:1; Lindgren & Nilsson 1999:4027; Moyer, Ahn & Sneed



2000:391; Briscoe, Clark & Yoxall 2002:F190; Ebbesen, Rasmussen & Wimberley 2002:203; Engle, Jackson, Sendelbach *et al.* 2002:61; Beck, Kau & Schlebusch 2003:F350; AAP 2006:e217; Smitherman, Stark & Bhutani 2006:214).

#### **2.4.1.2 Visueel-ontlokte potensiaal**

Chen en Kang (1995:662) het bevind dat bilirubien die visuele geleidingsweë kan aantast en dat VOP (visueel ontlokte potensiaal) 'n nuttige hulpmiddel is in die neurologiese assessering van neonatale hiperbilirubinemie. Die bevinding van Yeo, Perlman, Hao *et al.* (1998:1428) was dat uiters lae geboortegewig babas met erge visuele inkorting geneig was om meer ure fototerapie te ontvang as wat nodig was om teiken serum-bilirubienkonsentrasies te bereik. Oor die algemeen het babas met hoër piek serum-bilirubienkonsentrasies (gedefinieer as  $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ ,  $\geq 11.7 \text{ mg/dL}$ ) lang blootstelling aan fototerapie gehad. Fototerapie is in die meeste babas 'gepas' gebruik.

Hannam, McDonnell en Rennie het in 2000 bevind dat 'n groot hoeveelheid babas wat na die hospitaal verwys is vir verlengde (na 14 dae ouderdom) geelsug-sifting waarneembare probleme vertoon het. Die hoeveelheid ondersoekte kan veilig afgegrens word tot: 'n totale en gekonjugeerde bilirubien, besinking, glukose-6-fosfaat hidrogenase-vlak, (waar van toepassing), 'n urienmonster vir kweking en ondersoek van 'n resente stoelgangmonster vir gal-pigmentasie. Suresh en Clark (2004:917) het in hulle studie die direkte koste om 'n geval van kernikterus te verhoed met drie strategieë bepaal: 1) universele opvolg in die praktyk of by die huis binne een tot twee dae na ontslag (Maisels & Kring 1998:995; Paul, Phillips, Widome *et al.* 2004:1015), 2) roetine voor-ontslag serum-bilirubien met selektiewe opvolg en laboratoriumtoetse, en 3) roetine voor-ontslag transkutane bilirubien (Petersen, Okorodudu, Mohammad *et al.* 2005:540; Stevenson, Wong & Vreman 2005:481) met selektiewe opvolg en laboratoriumtoetse (Maisels & Kring 2006:1169). Wydverspreide implementering van hierdie strategie sal die gesondheidsorgkoste betekenisvol verhoog, maar sonder klinkklare voordele.



#### 2.4.2 Bepaling van risiko vir hiperbilirubinemie

‘n Toename in gerapporteerde gevalle van klassieke kernikterus in die V.S.A gedurende die 1990’s, gedeeltelik as gevolg van die verminderde besorgdheid oor bilirubientoksiteit in naby-voltermyn en voltermyn babas (Augustine 1999:24), verhoogde voorkoms van borsvoeding (Soskolne *et al.* 1996:373), en toenemend verkorte neonatale hospitaalverblyf (Johnson & Bhutani 1998:555; Ebbesen 2000:1213; Rubaltelli, Gourley, Loskamp *et al.* 2001:1264; Bernaldo & Segre 2004:99), die verslapping van die behandelingkriteria vir hiperbilirubinemie, asook nuwe rapportering van hiperbilirubinemie-geïnduseerde ouditiewe dis-funksie by babas, beklemtoon die behoefte om te begryp hoe hiperbilirubinemie breinletsel in sommige babas veroorsaak - veral omdat die skade voorkombaar is (Shapiro 2003:410). Scott-Jupp (2005:111) het betekenisvolle onafhanklike assosiasies bevind: borsvoeding met verminderde herhospitalisasie, en laer gestasie met verhoogde herhospitalisasie-koerse. Diegene wat by die huis besoek is in die eerste 72 uur na ontslag was minder geneig om weer opgeneem te word, tensy hulle ook buitepasiënte besoek het, in welke geval herhospitalisasie meer waarskynlik was. ‘n Treffende konsekwente tema in die studies is die groot verskil in herhospitalisasie-koerse tussen naburige hospitale. Analise van ras het verklap dat swart Amerikaanse babas minder geneig was om weer opgeneem te word (Scott-Jupp 2005:111). ‘n Faktor wat bepaling van risiko beïnvloed is die feit dat daar onvolledige oorvleueling is tussen ras-identifikasie en self-rapporting in mediese rekords. Indien net een keuse gegee word, oorseelekteer moeders van veelrassige babas in die V.S.A. ‘swart’ in die baba se afkoms. Omdat swart ras die laagste risiko kategorie vir neonatale hiperbilirubinemie is, kan dit lei tot onderskatting van die risiko (Beal, Chou, Palmer *et al.* 2006:1618).

‘n Konsekwente toename in ‘inkortings’-koers vir elke 2.9 mg/dl (50 microns mol/L) toename in maksimum bilirubienkonsentrasie is geïdentifiseer by premature babas met ‘n geboortegewig van minder as 1 500g. Die persentasie kinders met beide geringe en ernstige inkorting het konstant toegeneem met verhoogde bilirubienkonsentrasie. Hierdie data dui daarop dat ‘n verhouding



bestaan tussen ligte en matige vlakke van bilirubien en neuro-ontwikkelings-inkorting op tweejarige ouderdom in premature babas. Hierdie studie is belangrik omdat dit beklemtoon dat daar voortgegaan moet word om die risiko van lae tot matige vlakke van bilirubien in beide premature en voltermyn babas te ondersoek (Vohr 1990:293). 'n Kritieke drempelwaarde vir bilirubien by die pasgeborene in terme van langtermyn morbiditeit, bly steeds onbekend. Singh, Kahlon en Thapar (1992:563) kom tot die gevolgtrekking dat kleur-indeks van plasma betroubare bepaling van serum-bilirubienvlakke verskaf.

Bepaling van hoë risiko babas vir hiperbilirubinemie kan bereik word deur 'n eenvoudige bloed-naelstring toets, soos bloedgroep, Rh, Coombs-toets (Madan, Huntsinger, Burgos *et al.* 2004:63) en glukose-6-fosfaat dehidrogenase, ten einde hemolitiese siekte op te spoor. Ongelukkig is die bepaling van serum-bilirubien 'n pynlike prosedure, en is dit nie baie akkuraat nie aangesien daar 'n hoë wisselvalligheid in laboratorium-metings is (Vreman, Verter, Oh *et al.* 1996:869; Lo *et al.* 2004:190). Die akkuraatheid en presisie van 'n nuwe transkutane bilirubienmeting (Tayaba, Gribetz, Gribetz *et al.* 1998:E28; Maisels, Ostrea, Touch *et al.* 2004), in vergelyking met die standaard van laboratoriumtoetse, maak die daaglikse evaluasie van transkutane bilirubienmeting 'n nuttige meetmiddel in die sifting (Wong, Van Dijk & Laing 2002:F137; Keren, Bhutani, Luan *et al.* 2005:415; Keren, Luan, Friedman *et al.* 2008:e170) van fisiologiese van nie-fisiologiese hiperbilirubinemie (Eggert, Wiedmeier, Wilson *et al.* 2006:e855), en bepaling van die bilirubien toename in die eerste dae na geboorte (Newman, Liljestrand & Escobar 2002:1244). Voltermyn babas wat 'n betekenisvolle hoeveelheid gewig verloor loop veral 'n risiko vir hiperbilirubinemie en behoort behandel te word met *ad libitum* voeding en intensiewe fototerapie (Bertini, Dani, Pezzati *et al.* 2001:219).

OGB kan neurotoksies wees in pasgeborenes met geelsug en in pasiënte met Crigler-Najjar-sindroom (Silva, Rodrigues & Brites 2001:402). Kinders met Crigler-Najjar-sindroom tipe 1 loop 'n verhoogde risiko vir neurologiese inkorting. Serebrale simptome kan die aanvanklike manifestasie van kernikterus



in kinders met Crigler-Najjar sindroom tipe 1 wees (Tabarki, Khalifa, Yacoub *et al.* 2002:234). Crigler-Najjar-sindroom (CN) tipe 1 word gekenmerk deur volgehoue ongekonjugeerde hiperbilirubinemie vanaf geboorte. Ten einde pasiënte met die akute ‘aanvangs-tipe’ bilirubien-enkefalopatie te red, blyk voldoende bilirubien adsorpsie gevolg deur lewer-oorplanting die mees aanbevole terapeutiese benadering te wees (Kaneko, Takei, Aoki *et al.* 2000:961). Terwyl pasiënte vir ‘n leweroorplanting vir CN-sindroom wag, kan hiperbilirubinemie veilig en effektief bestuur word om kernikterus te voorkom. Lesse geleer van CN-sindroom kan toegepas word vir die sifting en terapie van nie-hemolitiese geelsgug van andersins gesonde pasgeborenes (Lazar, Litwin & Merlob 1993:264; Strauss, Robinson, Vreman *et al.* 2006:306).

#### **2.4.3 Faktore wat die kwesbaarheid van babas verhoog vir hiperbilirubinemie**

Daar word algemeen aanvaar dat neurotoksiteit resulteer van vrye bilirubien ‘ongebind’ aan serum albumien en dat die totale bilirubienkonsentrasie net ‘n rowwe skatting van die vrye of diffundeerbare bilirubien is. ‘n Aantal faktore, soos hipoksie, asidose, medikasie, en hemolise (Stevenson, Fanaroff, Maisels *et al.* 2001:S63), kan die kwesbaarheid vir neurotoksiteit op gegewe bilirubienvlakke beïnvloed (Scheidt, Mellits, Hardy *et al.* 1977:297; Amit, Poznanski & Schiff 1992:103). Sommige toestande verhoog die risiko van hiperbilirubinemie betekenisvol, insluitend die geskiedenis van vorige sibbe met hiperbilirubinemie, ‘verminderde’ gestasie-ouderdom, borsvoeding, en dramatiese gewigsverlies na geboorte (AAP 1994:558).

Aldus Vert (1998:1028) is die belangrikste stappe van bilirubien-metabolisme betrokke by die patofisiologie van neonatale hiperbilirubinemie: 1) hemoglobien-degradering deur heem oksigenase; 2) bilirubien binding tot serum albumien; 3) bilirubien konjugasie tot glukuronsuur deur glukoronale transferase. Uitgebreide kennis van hierdie metaboliese stappe verbeter begrip van waarom ernstige hemolise, infeksies, hipoksie (Parker 2006:25) en prematuriteit die risiko vir



kernikterus verhoog, en regverdig dus ‘verbeterde’ voorkomende en terapeutiese maatstawwe (Dennery, Weng, Stevenson *et al.* 2001:S17).

Kliniese observasies dui daarop dat bilirubien-enkefalopatie dikwels aangetref word by pasgebore babas wat nie net met hiperbilirubinemie presenteer nie, maar ook met verandering in suurstofvervoer soos in erge anemie. Aangesien bilirubien en hipoksie skadelik vir die sentrale senuweestelsel (SSS) is, is Vert, Grojean en Daval (2001:1417) se studie ontwerp om die bykomende effekte van die twee ‘affronte’ op die uitkoms van gekweekte neurone van die voorbrein van eendagoue embryo’s te toets. Die data bevestig die skadelike effek van bilirubien op neuronale kwesbaarheid, op proteïensintese en metaboliese tempo’s. Die kombinasie van bilirubien met hipoksie het resulteer in ernstiger nadelige uitwerkings op neurone as bilirubien alleen.

Geassosieerde toestande soos septisemie (Tiker, Tarcan, Kilicdag *et al.* 2006:409), anoksie en asidose kan die waarskynlikheid verhoog van neurotoksiteit van bilirubien in hierdie babas. Die kliniese gevolge van matige hiperbilirubinemie in premature babas is onduidelik. Geen akute kliniese sindroom is herkenbaar gedurende die eerste weke nie. Die resultate van opvolgstudies wissel. Gehoorverlies is die mees algemene nagevolg. Opvolg tot op twee-jarige ouderdom dui daarop dat statiese enkefalopatie ‘n nagevolg kan wees. Langer opvolg is nodig om die kliniese nagevolge van matige hiperbilirubinemie in hierdie belangrike groep van babas te verstaan (Connolly & Volpe 1990:371). Weir en Millar (1997:199) en Amin (2004:340) beskryf ‘n assosiasie met apnee, ‘n kliniese manifestasie, met akute bilirubien-enkefalopatie in premature babas.

Babas met die erge variant van glukose-6-fosfaat dehidrogenase (G6PD)-tekort kan sodanig hiperbilirubinemie ontwikkel dat kernikterus en die dood kan intree, asook akute hemolise na blootstelling aan oksidant stres, kongenitale nie-sferositiese hemolitiese anemie en selfs verhoogde kwesbaarheid vir bakteriese infeksie. Ten spyte van hierdie potensiële probleem, word G6PD-tekort (Kaplan, Algur & Hammerman 2001:956) nie dikwels ingesluit in siftingsprogramme vir



oorgeërfde tekorte nie (Kaplan & Abramov 1992:401; Mallouh, Imseeh, Abu-Osba *et al.* 1992:391). Diagnose van neonatale kernikterus as gevolg van (G6PD)-tekort was verstadig omrede die primêre gesondheidswerker nie kennis van hierdie toestand en die potensiaal van hierdie toestand om vinnig-eskalerende vlakke van bilirubien te veroorsaak gehad het nie en sy gerusgestel is deur die gebrek aan simptome van ‘sistemiese’ siekte of anemie. Die baba is doof, blind, intellektueel gestrem, epilepties en verlam gelaat as gevolg van atotiese serebrale verlamming. Die herorganisasie van perinatale sorg in Nieu-Zeeland, wat daartoe gelei het dat pasgeborenes soms slegs deur primêre gesondheidsorgwerkers met minimale opleiding in pediatrie behandel is, kon die risiko verhoog het van ‘n laat gediagnoseerde potensieel skadelike siekte soos hierdie (Stanley 1997:451).

#### **2.4.4 Behandelingsmodaliteite**

Konsentrasies wat as skadelik beskou word wissel in verskillende etniese groeperinge of geografiese areas en mag laer wees buite Noord-Amerika of noordelike Europa (AAP 1994:558; Dennery *et al.* 1995:105). “*As shown in an international survey, tremendous variability has existed in the clinical approach to jaundiced infants. Thus an infant in “Nursery A” might receive an exchange transfusion for a bilirubin level that would not even occasion phototherapy in “Nursery B”* (Hansen 2000b:1155). Gartner, Herrarias en Sebring (1998:25) het bevind dat neonatoloë meer geneig was om beide fototerapie en uitruiltransfusies teen laer serum-bilirubienkonsentrasies as die praktykgebaseerde algemene pediater te inisieer, waarskynlik ‘n refleksie van die onsekerheid en kontroversie rondom hierdie kwessie. Die data kan ook ‘n moontlike wyer reeks van ‘aanvaarbare’ praktyk in teenstelling met ‘n eng behandeling-standaard reflekteer. Die studie deur Vohr, Wright, Poole *et al.* (2005:635) het die impak van verandering in perinatale bestuur op die neuro-ontwikkelingsbelemmering geëvalueer. Oorlewing van uiters lae geboortegewig babas het tussen 1993 en 1998 toegeneem. Alhoewel sommige uitkomstes onveranderd gebly het, het die koers van lae Bayley MDI-tellings en NDI (*Neurodevelopmental Impairment*)



verbeter. Prenatale steroïed toediening is die enigste intervensie geassosieer met verbeterde uitkomst.

Harris, Bernbaum, Polin *et al.* (2001:1075) het kortstondige neurologiese abnormaliteite in vyf van ses babas wat weer opgeneem is na ontslag gedurende die eerste week na geboorte met bilirubinemie waargeneem. Die abnormaliteite is ‘opgehef’ na aggressiewe behandeling deur hidrasie, fototerapie en uitruiltransfusie en korreleer nie met langtermyn prognose nie. Minder aggressiewe terapie kan geassosieer word met blywende neurologiese abnormaliteite. Die navorsers postuleer dat ontoereikende ‘vestiging’ van borsvoeding tesame met vroeë ontslag ‘n rol kan speel in die ontwikkeling van hiperbilirubinemie by hierdie babas.

Die navorsing van Duman, Ozkan, Serbetcioglu *et al.* (2004:361) dui daarop dat suksesvolle intensiewe fototerapie sonder uitruiltransfusie in andersins gesonde voltermyn babas met hiperbilirubinemie (20-24 mg dl(-1), 342-410 micromol l(-1)) nie die risiko vir bilirubien-geïnduseerde breinletsel verhoog nie en die konvensionele grens van 20 mg dl(-1) (342 micromol l(-1)) kan verander na 22-24 mg dl(-1)(376-410 micromol l(-1)) vir gesonde voltermyn babas in Turkye. Hierdie riglyne is slegs van toepassing op babas wat nie hemolitiese siekte het nie en die data is nie voldoende om gevolgtrekkings te maak rakende die veiligheid van selfs hoër bilirubienvlakke (d.i. > 24 mg dl (-1), 410 micromol l (-1)) in hierdie populasie nie.

Huidige metodologieë om erge neonatale geelsug te bedwing sluit in a) pogings om lewer konjurerende ensieme te stimuleer deur gebruik van medikasie soos Phenobarbital™, b) pogings om bilirubien te degradeer met fototerapie (Holtrop, Madison & Maisels 1992:235; Donzelli, Moroni, Pratesi *et al.* 1996:366), c) uitruiltransfusie (Rubaltelli & Griffith 1992:864; Rubaltelli 1998:23). Murphy en Oellrich (1990:249), Rosenfeld, Twist en Concepcion (1990:243) en Savinetti-Rose, Kempfer-Kline en Mabry (1990:435) het bevind dat die optiese vesel fototerapie-komers voordelig is daarin dat babas in oop bedjies tuis behandel kan





word en dat die babas se oë ook nie beskerming nodig het nie. Rose (1990:57) asook Pezzatti, Biagiotti, Vangi *et al.* (2000:350) beveel hierdie tipe fototerapie aan eerder as die konvensionele fototerapie. Navorsing deur Tan (1994:607) dui egter daarop dat die optiese vesel kombars meer doeltreffend is by premature babas met hiperbilirubinemie as by voltermyn babas met hiperbilirubinemie.

‘n Aanneمة wat gemaak word is dat daar ‘n ‘veilige’ vlak van plasma-bilirubien is waaronder daar geen risiko vir breinletsel is nie. ‘n Alternatiewe aanname is dat selfs ‘veilige’ vlakke van plasma-bilirubien subtiele neuronale skade kan veroorsaak. Daar is min vraagstukke in neonatale gesondheid wat soveel langdurige kontroversie genereer het as die moontlike skadelike effekte van neonatale geelsug en wanneer om met behandeling te begin (Orzalesi, Lucchini, Sallustio 1992:17; AAP 1994:558; Torres-Torres, Tayaba, Weintraub *et al.* 1994:424; Ross 2003:415). Vraagstukke rakende potensieel skadelike neurologiese effekte van verhoogde serum-bilirubienvlakke bevorder deurlopende kommer en debatvoering, veral met betrekking tot die bestuur van die andersins gesonde voltermyn pasgeborene sonder risiko-faktore vir hemolise. Zipursky (2001:674) bevind dat matige hiperbilirubinemie geassosieer word met ‘n betekenisvolle toename in geringe neurologiese disfunksie regdeur die eerste lewensjaar en daar word aanbeveel dat totale serum-bilirubienvlakke van 335  $\mu\text{mol/L}$  vermy moet word. Aldus Gustafson en Boyle (1995:409) sentreer die huidige praktyk vir die behandeling van geelsug om die aanbeveling dat bilirubienvlakke onder 20 mg/dl gehou word. Voorkoming daarvan dat bilirubienvlakke bo 20 mg/dl styg, waarborg egter nie die voorkoming van kernikterus, laer IK’s of neurologiese abnormaliteite nie (Newman, Xiong, Gonzales *et al.* 2000:1140). As die pasgeborene met ‘n bilirubien  $\geq 6$  mg/dl op 24 uur en  $\geq 9$  mg/dl of ‘n transkutane meting  $\geq 13$  mg/dL op 48 uur presenteer, moet ‘n nuwe bilirubienmeting uitgevoer word tussen 48 en 72 uur na geboorte (Carbonell, Botet, Figueras *et al.* 1999:389).

Resente hersiene praktykryglyne stel ‘n minder aggressiewe benadering vir die behandeling van geelsug met fototerapie of uitruiltransfusie in pasgeborenes voor.



In die teenwoordigheid van faktore van kernikterus is vroeë, en indien nodig, herhaaldelike meting van die serum-bilirubienkonsentrasies steeds belangrik ten einde ernstige en lewenslange komplikasies te verhoed (Straver, Hassing, Van der Knaap *et al.* 2002:909). In die studie uitgevoer deur Newman, Liljestrand en Escobar (2003:1303) was die TSB vlakke selde  $\geq 30\text{mg/dL}$  en oor die algemeen nie vergesel deur akute simptome nie. Alhoewel ernstige neuro-ontwikkelingtekorte nie waargeneem is in hierdie klein groep nie, word addisionele studies vereis om die bekende, betekenisvolle risiko van kernikterus by babas met baie hoë TSB-vlakke te bestudeer (Escobar, Joffe, Gardner *et al.* 1999:e2; Kanjilal & Prasad 2005:1202).

‘n Historiese prospektiewe studie deur Phuapradit, Chaturachinda en Aunlamai (1993:424) het geen betekenisvolle verband tussen hiperbilirubinemie en fetale geslag, keisersnee, stuitbabas en die vyf minute Apgar-telling bevind nie. Van 1984-1988 was daar ‘n skerp toename in die voorkoms van neonatale hiperbilirubinemie in die betrokke hospitaal. Hierdie toename is konsekwent met die toename in gebruik van ‘oksitosien-infusie’ wat veranderinge reflekteer in obstetriesse praktyk.

‘n Voltermyn Nederlandse babaseuntjie, wat via ‘n ongekompliseerde vaginale geboorte gebore is, het op dag vier geelsug tesame met neurologiese simptome verwant aan kernikterus ontwikkel. Ten spyte van ekstensiewe ondersoek, is ‘n duidelike oorsaak vir sy hiperbilirubinemie nie gevind nie. Na 10 dae van intensiewe sorg is hy doof en met ‘n erge ekstrapiramidale motoriese versteuring gelaat (Straver *et al.* 2002:909).

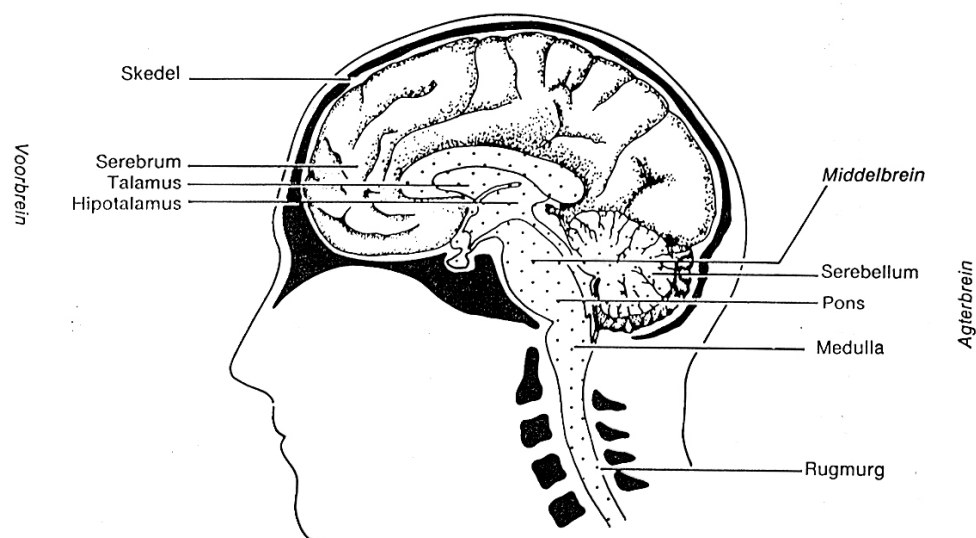
Kernikterus is tans ‘n ongewone verskynsel by premature babas, selfs wanneer bilirubienvlakke toegelaat word om te styg tot bo die vlak wat voorheen aangeneem is ‘n risiko vir die premature baba te wees (Watchko & Claassen 1994:996). Matige hiperbilirubinemie word geassosieer met ‘n toename in geringe neurologiese disfunksie (MND) met ‘n ‘sterk’ dosis-respons verhouding. In ‘n ander publikasie deur sommige van dieselfde navorsers, is bevind dat babas

met MND 'n hoë risiko is vir latere gedrags- en leerprobleme op skoolgaande ouderdom (Saigal 2003:198). Gebrek aan die vroeë herkenning van die erns en traë aanvang van behandeling blyk die grootste struikelblokke te wees wat lei tot uitstel van terapie (Smitherman *et al.* 2006:214).

## 2.5 AREAS VAN DIE BREIN WAT DEUR KLINIES BETEKENISVOLLE VLAKKE VAN NEONATALE BILIRUBIEN GEAFFEKTEER WORD

Navorsingsresultate dui daarop dat klinies betekenisvolle vlakke van ongekonjugeerde bilirubien die basale ganglia (Juretschke 2005:7) en die vorming van astrosiete, en moontlik ook die hippokampus, die talamus en sentrale gedeeltes van die serebellum affekteer (Smith 1992:136; Muller 1995; Johnston & Hoon 2000:588).

**Figuur 2.1** Diagrammatiese voorstelling van breinareas



Bron: Louw (1992b:55).



Ongekonjugeerde bilirubien, teen geringe verhoogde vrye konsentrasies, is toksies vir astrosiete en neurone (Fernandes, Falcao, Silva *et al.* 2006:1667), en beskadig mitochondria (wat lei tot belemmerde energie-metabolisme en apoptose) en plasmamembrane (wat lei tot oksidatiewe skade en ontwinging van die vervoer van neurotransmitters) (Silva *et al.* 1999:67; Silva, Rodrigues & Brites 2002:535; Gennuso, Ferneti, Tirolo *et al.* 2004:2470; Ostrow *et al.* 2004:65). Ongedifferensieerde en jonger astrosiete is meer kwesbaar vir OGB-geïnduseerde seldood, glutamaat uitvloeiing en inflammatoriese response as ouer selle. In onvolwasse selle het LPS (Lipopolisakkariede) die OGB effekte vererger, soos seldood deur nekrose. Hierdie bevinding voorsien 'n basis vir die verhoogde kwesbaarheid van premature babas vir OGB se skadelike effekte, naamlik wanneer geassosieer met septisemie (Wang, Dorer, Fleming *et al.* 2004:372), en beklemtoon hoe belangrik die verloop van selmaturasie kan wees vir OGB-enkefalopatie gedurende matige tot ernstige neonatale geelsug (Nakamura, Yonetani, Uetanie *et al.* 1992:642; Rhine, Schmitter, Yu *et al.* 1999:206; Fernandes *et al.* 2004:64; Falcao, Fernandes, Brito *et al.* 2005:199).

Astrosiete rig neuronale ontwikkeling, metaboliseer ione en neurotransmitters, en reguleer SSS vaskalatuur (Antanitus 1998:54), maar tot onlangs was daar min bewyse dat dit enige rol speel in die 'vinnige' oordrag van impulse. Hierdie situasie het begin verander met die bevinding dat astrosiete ioon-kanale besit wat oopmaak op 'n millisekonde tydskaal deur glutamaat, die algemene eksiteerder neurotransmitter. Dit blyk uit die navorsing van Cornell-Bell, Finkbeiner, Cooper *et al.* (1990:470) en Cornell-Bell en Finkbeiner (1991:185) dat die netwerk van astrosiete moontlik 'n ekstraneuronale verbindingsweg vir vinnige langafstand impulsgeleiding binne in die brein vorm.

Faktore wat bilirubientoksiteit ten opsigte van pasgeborenes beïnvloed is kompleks en word nog nie ten volle begryp nie; dit sluit onder andere faktore in wat die serum-albumienkonsentrasie beïnvloed en die wat die binding van bilirubien en albumien beïnvloed, die penetrasie van bilirubien in die brein, en die weerloosheid van breinselle vir die toksiese effek van bilirubien (Dennery *et al.*



1995:105; Pascolo, Del Vecchio, Koehler *et al.* 1996:999; AAP 2004:297). Studies wat daarop dui dat nie-albumiengebonde of 'vrye' bilirubien (Bf) beter korreleer as die TBC met bilirubientoksiteit het nuwe belangstelling in bilirubien-bindingstoetse laat ontstaan (Ahlfors & Wennberg 2004:334). Knudsen (1991:37) se resultate ondersteun die hipotese dat die kefalokoudale progressie van geelsug in ikteriese pasgeborenes verklaar kan word deur ooreenstemmende verandering in die jong bilirubien-albumien kompleks. Dit is nie bekend met watter konsentrasie bilirubien of onder watter omstandighede betekenisvolle risiko van breinskade ontstaan of wanneer die risiko van skade die risiko verbonde aan behandeling oorskry nie. Die basiese meganisme van bilirubien neurotoksiteit bly onbekend, en dit is nie duidelik waarom sommige babas neurologiese skade op 'n gegewe serum-bilirubienvlak opdoen en ander nie (Hanko, Lindemann & Hansen 2001:782). Daar word gepoog om 'n balans te bewerkstellig tussen die voorkoming van ernstige hiperbilirubinemie en die nagevolge daarvan enersyds en vermindering van oormatige toepassing van ondersoekprosedures en behandeling van fisiologiese geelsug andersyds (Manning 2005:F450).

Die bloed-brein-skans (BBS) beperk die toegang van sekere substansie in die SSS (Carlson 1994:29; Fox 1996:151). Dit is 'n halfdeurlaatbare membraan waardeur oplossings kan beweeg maar nie soliede partikels en groot molekules nie (Martin 1993). Die BBS sluit gewoonlik die meeste water-oplosbare substansie en proteïene uit maar is deurlaatbaar vir lipied-oplosbare substansie wat nie proteïen-'gebind' is nie (Maisels 1994:671). Die BBS stabiliseer die milieu van die neurone en beskerm die neurone in mindere of meerdere mate teen toksiese en ongewenste stowwe, maar word deur infeksies en tumore vernietig. Die BBS ontwikkel gedurende die vroeë lewensjare. Galpigmente dring die brein binne by babas met erge geelsug, en die pigmente beskadig die basale ganglia as daar ook asfiksie is (Meij & Van Papendorp 1997:44). Fisiologiese geelsug veroorsaak baie selde kernikterus omdat dit nie met anemie (hipoksie) gepaard gaan nie, en die bilirubienvlak in die bloed selde so hoog is (Meyer 1988:39.5).



Toksiese effekte, insluitend gehoorverlies van verhoogde vlakke van ongekonjugeerde bilirubien in die serum (Boo, Oakes, Lye *et al.* 1994:194), word verhoog deur mededingende binding van medikasie of ander substansie wat bilirubien vrystel van bindingsareas op albumien. Ongekonjugeerde bilirubien kan die bloed-brein-skans oorstek en 'afset' in die basale ganglia of breinstam nuklei wat aanleiding gee tot bilirubien-enkefalopatie sindroom (kernikterus). Die risiko van kernikterus word verhoog deur asfiksie en prematuriteit, wat die deurlatendheid van die bloed-brein-skans en sensusmembrane vir bilirubien verhoog, wat dan die kwesbaarheid van hierdie selle vir toksiese effekte verhoog. Histopatologiese bevindinge dui daarop dat die breinstam sowel as die koglea betrokke is in hierdie abnormaliteit (Sheykoleslami & Kaga 2000:65). Metaboliese veranderinge veroorsaak deur bilirubien korreleer met die 'deurgang' in die brein wat plaasvind sonder enige veranderinge in die bloed-brein-skans (Roger, Koziel, Vert *et al.* 1995a:194; Roger, Koziel, Vert *et al.* 1995b:133). Asidose gee aanleiding tot verhoogde kwesbaarheid vir krenasie en hemolise en bilirubien-presipitate is gevolglik die hoof-oorsaak van bilirubien-geïnduseerde toksiteit vir eritrosiete (Brito & Brites 2003:155). Masood, Faisal, Mushahid *et al.* (2002:219) het die geskiktheid van liposome as 'n metode om plasma-bilirubien in hiperbilirubinemiese muise te verwyder, bevestig. Hierdie liposome het bilirubien verplaas op die oppervlak van eritrosiete.

Die patogenese van bilirubien-enkefalopatie is multi-faktoriaal, en sluit die vervoer van bilirubien of albumien/bilirubien oor die BBS en die voorsiening van bilirubien aan teiken-neurone in. Die relatiewe belangrikheid van die BBS, ongekonjugeerde bilirubienvlakke, serumbinding, en weefsel-kwesbaarheid in hierdie proses word steeds nagevors. Selfs by gevaarlike hoë serumvlakke, penetreer bilirubien die intakte BBS stadig, wat tyd verskaf vir enkefalopatie om plaas te vind. Alhoewel neerslag van bilirubien vinnig kan wees as 'n 'toename' in plasma vrye bilirubien geproduseer word deur toediening van 'n middel wat meeding met bilirubien vir binding met albumien. Daar kan 'n 'rypingsverandering' in deurlatendheid in beide die fetus en neonataal wees wat die brein beskerm teen bilirubien. Ontwrigting of gedeeltelike ontwrigting van die BBS



deur siekte of hipoksie iskemiese besering sal die vervoer van bilirubien/albumien na die brein fasiliteer, maar die relatiewe affiniteit van albumien en teiken-neurone sal bepaal of die weefsel bilirubien-lading voldoende is vir toksiteit om plaas te vind (Wennberg 2000:97)

Die aanwesigheid van 'n aantal interessante faktore in babas met kernikterus wat lae serum-bilirubienvlakke gehad het, het daartoe gelei dat Dominguez, Martin, Ormazabal *et al.* (1993:493) die 'omkeerbare' osmotiese opening van die BBS bestudeer het. Die bilirubienbinding is nie geaffekteer nie, 'n betekenisvolle styging in bilirubienkonsentrasie in die gehomogeniseerde breine van die hiperosmolaliteit-groepe is aangetref. Serebrale 125 albumien was ook in ooreenstemming proporsioneel verhoog in daardie groepe onderworpe aan hiperosmolaliteit.

Hintz en Stevenson (2001:676) het bevind dat matige hiperbilirubinemie geassosieer word met betekenisvolle toename in geringe neurologiese disfunksie in die eerste lewensjaar. Die navorsers rapporteer verder dat die dosis-respons verhouding tussen die graad van hiperbilirubinemie en die erns van geringe neurologiese disfunksie teenwoordig was. Die resultate dui dus daarop dat matige hiperbilirubinemie (233-444  $\mu\text{M}$  (13.6-25.9 mg/dL) 'n meetbare risiko kan verteenwoordig vir die ontwikkeling van geringe neurologiese disfunksie in die eerste lewensjaar. Data bevestig nie dat die verhouding tussen totale serum-bilirubienvlakke en neurologiese nagevolge linieër is nie, tog is daar die geneigdheid om die risiko van hiperbilirubinemie sodanig te beskou (Kolman, Mathieson & Frias 2007:266).

Wolf, Beunen, Casaer *et al.* (1997:803) het die verhouding tussen maksimum totale serum TSB konsentrasies in die neonatale periode en neuro-ontwikkelings-uitkomst op die 'gecorrigeerde' ouderdom van viermaande-oue Zimbabwiese babas met ernstige geelsug bestudeer. Meer as 25% van babas met 'n TSB van > 400 micromol/l (23.4 mg/dl) het abnormaal of suspisiesus getoets op vier maande ouderdom en die helfte van hierdie babas het alreeds onomkeerbare neurologiese



simptome vertoon. Alle babas wat abnormaal of suspisieus getoets het op die IMS (*Infant Motor Screen*) met bilirubienvlakke tussen 400 en 500 micromol/l (23.4 en 29.2 mg/dl) het hemolitiese siekte gehad of was prematuur. 'n Opvolgstudie deur Wolf, Wolf, Beunen *et al.* (1999:111) het gekonsentreer op die bepaling van die omvang van die effek van 'n enkele risiko-faktor, maksimum totale serum-bilirubien (TSB) hoër as 400 micromol/l (23.4 mg/dl), op die neuro-ontwikkelings-uitkomst van 50 Zimbabwiese babas van een jaar oud. TSB-vlakke is nie geassosieer met geboortegewig of gestasie-ouderdom nie. By 74% was die *Bayley Scales of Infant Development* binne die normale verspreiding, 26% van die babas met ekstreme TSB (bo 482 mcg/mol), het suspisieuse of abnormale lae tellings op die Bayley skale gehad en 12% van hierdie babas het choreo-atetotiese tipe serebrale verlamming ontwikkel. Die babas met TSB-vlakke van 400-500 mcg/mol/l wat suspisieuse of abnormale Bayley-tellings gehad het, het of hemolitiese siekte gehad of was prematuur. Babas behandel met uitruiltransfusie het hoër TSB-vlakke gehad en 67% van getransfuseerde pasgeborenes het verstadig ontwikkeling op 12 maande ouderdom vertoon.

Dit is moontlik dat die impak van lae psigo-opvoedkundige uitkomst die resultaat is van een of ander effek van lae serum albumien self, bykomend tot die vermoë om met bilirubien te bind. Die korrelasie van die berekende albumien-bepaalde 'bindings-waarde' met die *Kaufman Mental Processing Composite* dui daarop dat hierdie vlak, eerder as totale serum-bilirubien meer relevant kan wees vir die bepaling van kliniese hantering (Hansen, Hughes & Ahlfors 1991:287).

Verhoogde vlakke van ongekonjugeerde bilirubien, die eindproduk van heemkatabolisme, is nadelig vir die SSS (Rodrigues, Sola & Brites 2002a:1186). Dit is bekend dat sellulêre komponente deur bilirubien aangetas word. Selkultuurmodelle toon bilirubientoksiteit in neurone sowel as in astrosiete (Mantz, Cordier, Giaume 1993:892). Hierdie data suggereer dat bilirubien aanvanklik met sellulêre membrane interreageer, ion kanale en neuro-transmitters affekteer en uiteindelik lei tot versteurde metabolisme en uiteindelijke apoptose van die sel (Dennery *et al.* 1995:105).





OGB is toksies vir beide astrosiete en neurone, en veroorsaak 'seldood' deur apoptose (Silva *et al.* 2001:402). Daar word postuleer dat bilirubien 'n multifaktoriale rol in selskade speel. Blootstelling aan bilirubien word geassosieer met veranderinge in energie-metabolisme; veranderinge in koolhidraat, aminosuur, en lipied-metabolisme; verandering in membraan-funksionering, verminderde membraanpotensiaal; verandering in ensimatie funksionering; en inhibisie van proteïen en DNA-sintese (Rhine *et al.* 1999:206). OGB-toksiteit van geïsoleerde neurone en glia selle in muise is tydens kweking gereguleer in terme van ouderdom en daar is bevind dat onvolwasse selle meer kwesbaar is. Mitochondria verkry van jonger muise is meer weerstandig in terme van membraan deurlatendheid en sitochroom-C-vrystelling geïnduseer deur OGB. Die data dui daarop dat die selle van jong diere relatief weerstandbiedend teen OGB toksiteit is, deur 'n beskermende meganisme op mitochondriale vlak; alhoewel dit nie voldoende is om apoptose van selle in die jong dier te verhoed nie. Alhoewel dit 'n rol speel, is direkte mitochondriale skade moontlik nie die enigste meganisme van OGB toksiteit nie (Rodrigues, Sola, Silva *et al.* 2002c:112). Die baie hoë konsentrasie van bilirubien relatief tot proteïen in sitoplasma, ribosome, en mitochondria in die hiperosmolêre groep is betekenisvol in die lig van data van hiperbilirubinemie-proefdiere waarin verandering in elektrofisiologie of energie metabolisme slegs te voorskyn kom na hiperosmolêre opening van die BBS (Hansen, Tommarello & Allen 2001:203). In 'n resente studie deur Hanko, Hansen, Almaas *et al.* (2005:179) is bevind dat primêre kulture van pasgebore knaagdier-neurone neurale afsterwing geïnduseer deur ongekonjugeerde bilirubien hoofsaaklik apoptoties van aard is. Die navorsers bevind dat ongekonjugeerde bilirubien vroeë nekrose teen hoë en matige konsentrasie induseer en oorheersend verstadigde apoptose teen lae en matige konsentrasies in gekweekte menslike NT2-N neurone veroorsaak.

Data dui daarop dat senusemembrane primêre teikens van bilirubientoksiteit is (Rodrigues, Sola, Castro *et al.* 2002b:885). Bilirubien induseer mitochondriale depolarisasie en Bax translokasie via fisiese interaksie met membrane, bemiddelend die mitochondriale verbindingsweg van apoptose in neurone



blootgestel aan bilirubien. Hierdie resultate voorsien nuwe insig in die meganisme van bilirubien-geïnduseerde toksiteit (Rodrigues *et al.* 2002a:1186). Bilirubien-neurotoksiteit hou verband met die ongebinde (vrye) fraksie van ongekonjugeerde bilirubien (Bf), waarvan die dominante spesies op fisiologiese pH die ‘geprotoniseerde di-asied’ is, wat passief kan diffundeer deur selmembrane (Tiribelli & Ostrow 1996:1296; Ostrow, Pascolo, Shapiro *et al.* 2003a:988).

Connolly en Volpe (1990:371) asook Maisels (1994:674) beskryf drie onderskeibare kliniese fases van betekenisvolle geelsug (kernikterus) in babas: in die eerste paar dae raak die baba letargies, hipotonies, met ‘n swak suigrefleks. Later gedurende die eerste week tree die tweede fase in: die baba raak hipertories en ontwikkel dikwels ‘n koors en skril huil. Die hipertorie betrek die ekstensor-spiergroepe, en die meeste babas vertoon agteroorbuiging van die nek (d.i. *retrocollis*) en romp (d.i. *opistotonos*). Die koors kan die gevolg wees van diënkefalon-betrokkenheid. In die derde fase, gewoonlik na week een, word die hipertorie vervang met hipotonie. Babas wat hipertorie gedurende die tweede fase manifesteer ontwikkel die kliniese eienskappe van chroniese bilirubien-enkefalopatie. Die babas wat deurlopend neurologies normaal was gedurende die eerste week het nie die eienskappe van chroniese enkefalopatie ontwikkel nie, hoewel breinletsels bevind is by sommige babas waar geen, of twyfelagtige, manifestasie van kernikterus voorgekom het nie.

Hiperbilirubinemie kan potensieel tot onomkeerbare bilirubien-geïnduseerde neurotoksiteit lei (Maisels 1994:630; Bhutani *et al.* 2000). Hiperbilirubinemie bly steeds een van die mees algemene en meer belangrike patologiese toestande in die pasgeborene. Die moontlikheid dat die sogenaamde fisiologiese of ontwikkelings-hiperbilirubinemie, met relatiewe lae vlakke van serum-bilirubien, verantwoordelik kan wees vir bilirubien-enkefalopatie in die klein premature pasgeborene is ‘n groot probleem vir neonatoloë. Premature pasgeborenes is geneig om hiperbilirubinemie te ontwikkel (Rubaltelli, Camurri & Sala 1990:17; Rubaltelli & Griffith 1992:864). Bilirubien in fisiologiese konsentrasies beskerm neonatale rooibloedselle teen oksidatiewe stres in die teenwoordigheid van



fisiologiese konsentrasies van BSA, maar die bilirubienkonsentrasie van 30 mg/dL of hoër en 'n B:BSA ratio van meer as een word geassosieer met betekenisvolle sitotoksiteit (Mireles, Lum & Denney 1999:355). Die belangrikheid van serebrospinale vloeistof (CSV) bilirubienvlak op die uitkomst van neonatale geelsug is ondersoek deur korrelasies tussen kernikterus of breinletsels en CSV bilirubienvlakke in die langtermyn prognose van neonatale hiperbilirubinemie. 'n Lae bilirubienvlak (minder as 0.5 mg/dl) in die spinale vloeistof blyk 'n goeie prognostiese teken in babas met neonatale bilirubinemie te wees (Sato, Imashioya & Tomoyoshi *et al.* 1991:541).

Die neonatale maturasie van die BBS vir 'vrye' bilirubien is bestudeer in onderskeidelik twee dae oue en twee weke oue varkies. In beide ouderdomsgroepe was brein bilirubienkonsentrasie en brein/bloed-verhoudings hoër in subkortikale areas (serebellum en breinstam) as in die serebrale korteks. Die gevolgtrekking word gemaak dat in pasgebore varkies die BBS "rying" ondergaan vir 'vrye' bilirubien, met toenemende neonatale ouderdom en dat ongeag van maturasie die relatiewe deurlatendheid van die BBS vir bilirubien hoër blyk te wees in subkortikale as in kortikale areas (Lee, Stonestreet, Oh *et al.* 1995:233)

## 2.6 SINOPSIS

In hoofstuk twee is 'n teoretiese beskrywing gegee van die impak van klinies betekenisvolle vlakke van bilirubien op die neonatale brein. Die areas van die brein wat deur klinies betekenisvolle vlakke van bilirubien geaffekteer word is omskryf. Die gevolgtrekking is dat daar nie 'n liniêre verband bestaan tussen klinies betekenisvolle bilirubienvlakke en neurologiese skade nie, maar navorsingsresultate dui wel op verstadiging van neurogenese en maturasie neonataal met bilirubinemie. Hierdie duiding is gegrond op resente navorsingsresultate vorm derhalwe die basis vir die verdere verloop van hierdie studie.



In hoofstuk drie word die bydrae van klinies betekenisvolle neonatale bilirubinemie tot latere atipiese neurologiese integrasie vervolgens bespreek.