

Synne Rørstad

Oppfølging av barn som lysbehandles for gulsott ved barselavdelinga på St. Olavs hospital

Hovedoppgave i Medisin

Veileder: Hester Rijkje Berger, Anders Aune

Januar 2021

Synne Rørstad

Oppfølging av barn som lysbehandles for gulsott ved barselavdelinga på St. Olavs hospital

Hovedoppgave i Medisin
Veileder: Hester Rijkje Berger, Anders Aune
Januar 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap

Sammendrag

Bakgrunn

Gulsott er en hyppig tilstand blant nyfødte. Til tross for nasjonale retningslinjer, er det stor forskjell i hvor mange nyfødte som får behandling for gulsott mellom regioner. Rutiner ved barselavdelingene kan også innvirke på oppfølging av barn med gulsott, og betydelige endringer ved avdelingene ble innført etter Covid-19-pandemien.

Formål

Formålet med denne oppgaven er å finne ut om retningslinjer for undersøkelse og behandling av gulsott hos nyfødte følges, og om det var endringer i oppfølgingen etter Covid-19.

Metode

For å undersøke dette, søkes det opp Natus-journaler til alle nyfødte som ble lysbehandlet ved barselavdelingen på St. Olavs hospital i Trondheim i denne perioden, $n = 133$. Det blir deretter notert ned kjønn, vekt, gestasjonsalder, transkutane målinger, blodprøver og lysbehandlinger for hvert barn, og det sammenlignes parametre for ulike gestasjonsaldre samt mellom de som ble behandlet før og etter innføring av restriksjoner vedrørende Corona-pandemien.

Resultat

Resultatene viser at barn født før gestasjonsalder 37+0 har større risiko for å motta lysbehandling enn de født 37+0 og senere, de tas flere blodprøver og transkutane målinger av ($p < 0,001$), er innlagt lengre ($p < 0,001$) og er på flere polikliniske kontroller ($p < 0,05$). Resultatene antyder også forskjeller i oppfølging og behandling før og etter restriksjoner i forbindelse med Covid-19-pandemien ble innført, i form av kortere opphold ved barsel ($p = 0,473$), det ble tatt flere blodprøver ($p = 0,055$), økt alder ved oppstart av lysbehandling ($p = 0,166$), flere polikliniske kontroller ($p = 0,068$) og reinnleggelser ($p = 0,054$), selv om ikke alle funnene her er signifikante.

Konklusjon

Det ses betydelige avvik fra retningslinjene hva gjelder oppfølging og behandling av nyfødte med gulsott, i tillegg til motsigende retningslinjer.

Abstract

Background

Jaundice is a common condition in neonates. In spite of national guidelines, there is a great difference in how many neonates receive treatment for jaundice in different regions. Routines at the maternity ward can also affect the follow-up of neonates with jaundice, as well as changes made at the ward during the Covid-19 pandemic.

Aims

The purpose of this paper is to find out if local and national guidelines for examining and treating neonatal jaundice are followed, and if there was any changes in follow-up after Covid-19.

Method

To examine this, we look up journals in Natus of all neonates that were treated with phototherapy at the maternity ward of St. Olavs hospital in Trondheim in January-June 2020, $n = 133$. All data will then be noted; sex, birth weight, gestational age, transcutaneous measurements, blood samples and phototherapies for each neonatal, and we will compare parameters for different gestational ages as well as comparing the ones treated before restrictions regarding the Covid-19 pandemic were introduced, to the ones treated after.

Results

The results show that children born before the gestational age of 37+0 have a greater risk of receiving phototherapy than the ones born 37+0 or later, they are examined with a greater number of blood samples and transcutaneous measurements ($p < 0,001$), are hospitalized for a longer period of time ($p < 0,001$) and are followed up with more outpatient clinic check ups ($p < 0,05$). The results also implicate differences in diagnostics and treatment before and after Covid-19, with shorter hospitalizations ($p = 0,473$), a greater number of blood samples ($p = 0,055$), increased age at the start of phototherapy ($p = 0,166$), more outpatient clinic check ups ($p = 0,068$) and more readmissions ($p = 0,054$) being the greatest differences.

Conclusion

The study shows that there are discrepancies from the guidelines regarding follow-up and treatment of neonatal jaundice, in addition to contradictory guidelines.

Innhold

Sammendrag.....	1
Abstract	2
Introduksjon	4
Materiale.....	8
Metode.....	8
Resultater.....	10
Generelt	10
Oppfølging før oppstart lysbehandling.....	12
Alder ved start lysbehandling.....	12
Lagt i lys selv om TSB var under behandlingsgrensen	13
Undersøkelser under pågående lysbehandling	15
Varighet lysbehandling.....	15
Seponering av lysbehandling før fullført 24 timers behandling	15
Varighet innleggelse.....	16
Reinnleggelser	17
Oppfølging mellom lysbehandling og hjemreise.....	18
Oppfølging etter hjemreise.....	19
Total oppfølging gjennom perioden	20
Diskusjon.....	22
Hovedfunn.....	22
Andre funn.....	25
Konklusjon	26
Referanser.....	27

Introduksjon

Gulsott, gulfarging av hud og/eller slimhinner, forekommer når man får opphopning av avfallsstoffet bilirubin i blodet. Dette kan forekomme av ulike grunner, f.eks. hemolyse, leversykdommer, forgiftninger, gallestein eller kreft i lever, galleganger eller pankreas (1). Den vanligste årsaken hos barn er hemolyse, dvs. en økt nedbrytning av røde blodceller.

Bilirubin er et av endeproduktene fra nedbrytning av heme, som finnes i erytrocyttene (1). Pga. nedbrytningen av erytrocyttene, som hovedsakelig foregår i milten, dannes det hos voksne normalt omkring 30mg bilirubin hvert døgn. I blodet bindes ukonjugert bilirubin til albumin, som frakter bilirubinet til leveren, hvor det konjugeres (blir vannløselig) før det skilles ut til tarmen via gallen (2). I tarmen omdannes bilirubinet til urobilinogen. 90% omdannes igjen til sterkobilin, som gir avføringen dens brune farge (1), mens 10% transporteres tilbake til leveren via det enterohepatiske kretsløp.

Vanligvis balanseres produksjonen og eliminasjonen av bilirubin, slik at konsentrasjonen i blodet holdes innenfor normalverdiene.

Når bilirubin dannes i fosterlivet, krysser det placenta og skilles ut via mors lever. Etter barnet er født, kan bilirubinet derimot bare skilles ut gjennom barnets egen lever (3). Den ukonjugerte hyperbilirubinemi skyldes nedsatt konjugeringsevne i leveren pga. umodne enzymsystemer kombinert med relativt stor blodmasse og økt erytrocyttomsetning perinatalt (2). Konsekvensen er at barnet får fysiologisk hyperbilirubinemi som er assosiert med mild gulsott (3). Dette er et normalfenomen med en prevalens på 70 av 100 nyfødte. Er barnet prematurt, rammer det ca. 80 av 100 (4). Den fysiologiske gulsotten opptrer i løpet av de første 2-3 levedøgn, og opphører innen 1-2 uker.

Synlig gulsott ila. første levedøgn er alltid patologisk (4), og man må bl.a. vurdere om det foreligger hemolyse pga. blodgruppeforlikelighet eller enzymdefekter, eller leversykdom som kan gi konjugert hyperbilirubinemi (2).

Den fysiologiske gulsotten opptrer som nevnt i løpet av de første 2-3 levedøgn, og går som regel over av seg selv i løpet av en uke eller to. De fleste trenger ingen behandling, men foreldrene anbefales å følge med på barnet hjemmefra, og ta kontakt om barnet blir økende gult eller slapt. Har man derimot høyt nok nivå av bilirubin i blodet, eller det er raskt økende, anbefales behandling.

Ukonjugert bilirubin, som ikke er bundet til albumin, kan passere blod-hjerne-barrieren og er nevrotoksisk (5). Hyperbilirubinemi kan dermed i enkelte alvorlige tilfeller føre til kjerneikterus, det vil si at bilirubinet akkumulerer i basale kjerner i hjernen. Denne tilstanden kan føre til cerebral parese, sensorinevrogent hørselstap, blikkparese, mental retardasjon eller i verste fall død (6). Dette er heldigvis svært sjeldent forekommende i Norge, men kjerneikterus er estimert til å ramme 56 per 100 000 levendefødte, og å gi 114 000 dødsfall årlig på verdensbasis (7).

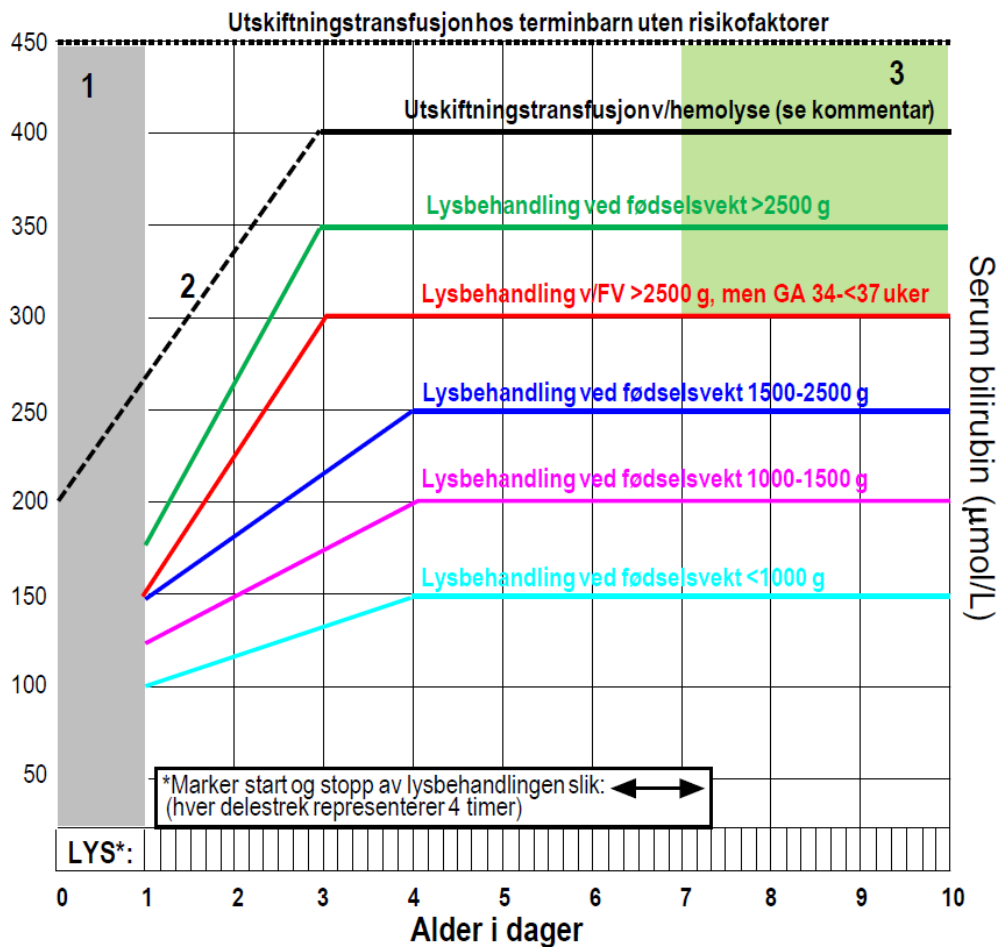
For å oppdage hvem som har behandlingskrevende gulsott, bruker man både en transkutan målemetode og blodprøver. Nivået av TSB (total serum bilirubin) estimeres først ved hjelp av et transkutanapparat (8). Dette kan gjøres fordi det ved høye nivåer av bilirubin i blodet lekker bilirubin ut av blodbanen og akkumuleres i vevet. Guldfargen i huden er altså et resultat av høyt bilirubinnivå i blodet (9), og graden av guldfarge korrelerer med nivået i blodet. Denne metoden er ikke invasiv og påfører ikke barnet noe smerte, da det brukes lys som sendes mot huden til barnet, og man registrerer intensiteten av spesifikke bølgelengder som returneres til apparatet (10).

Slike transkutane målemetoder som estimerer TSB brukes ved screening, for å oppdage hvem som trenger å bli tatt blodprøve av. Man får altså en sterk mistanke om diagnosen ut fra klinikken og TCB (transkutan bilirubin) men alvorlighetsgraden og om tilstanden er behandlingskrevende eller ikke bestemmes ved å måle TSB via blodprøve. Er blodprøven over et visst nivå, krever tilstanden behandling og barnet legges i lys (Figur 1: Ulike behandlingsgrenser fra Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte (12)). Er nivået under grensen for lysbehandling, følges barnet opp videre med transkutane målinger og evt. flere blodprøver.

Når barnet legges i lys, kles det av til bleien slik at lyset treffer mest mulig av huden. Øynene beskyttes. Når strålene fra lyskilden treffer huden til barnet, omdannes bilirubinet i vevet til vannløselige isomerer som kan elimineres uten konjugering i leveren (11). Barnet får dermed skilt ut bilirubinet via urinen, og på denne måten senkes nivået av bilirubin i serum.

Under og 24 timer etter fullført lysbehandling er det ikke anbefalt å bruke transkutane målinger, og blodprøve er derfor eneste alternativ i denne perioden (5).

Norske retningslinjer skisserer hvordan barnet skal følges opp både før, under og etter gjennomført lysbehandling. Terskelen for å legge barnet i lys varierer med alder, gestasjonsalder og vekt (12), men i Norge skal alle i utgangspunktet ligge i lys i 24 timer, for å redusere behovet for flere behandlingsrunder. Ved svært høye verdier kontrolleres s-bilirubin 6-12 timer inn i lysbehandlingen for å sikre at verdiene faller. Hos de som ikke har like høye verdier, skal TSB tas én gang, 8-24 timer etter fullført lysbehandling (5).

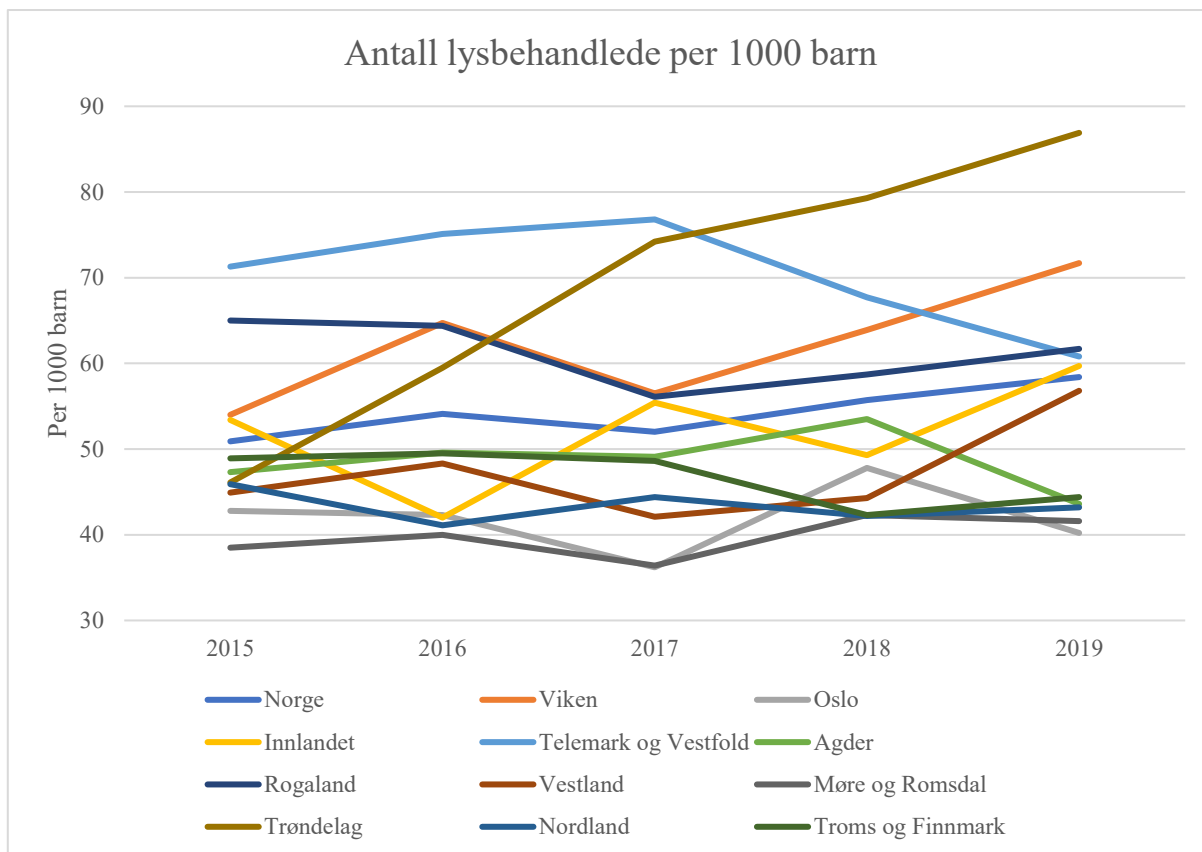


Figur 1: Ulike behandlingsgrenser fra Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte (12)

Hvert barn som følges opp pga. gulsott må derfor gjennom et visst antall blodprøver, som påfører barnet smerte. Flere studier antyder at smerten som påføres nyfødte, og spesielt premature, ved ulike prosedyrer, kan ha negative og potensielt langvarige konsekvenser (13, 14).

Undersøkelser fra norske nyfødtavdelinger har vist at det er stor variasjon i hvordan lysbehandling gis, og at det er stor variasjon i hvor nøyaktig retningslinjene følges (15). Det er også stor variasjon innad i Norge når det gjelder hvor mange barn per 1000 nyfødte som lysbehandles (16).

Det ser man bl.a. i Figur 2: Antall lysbehandlede per 1000 nyfødte fordelt på fylker. Tall hentet fra Medisinsk fødselsregister fra Folkehelseinstituttet (16). Man ser at Norge totalt behandlet 58,4 per 1000 fødte barn, mens Trøndelag ligger på topp og behandlet 86,9 per 1000 fødte barn. Nest flest behandlet Viken med 71,7, mens Oslo ligger nederst med 40,2 per 1000. Trøndelag lysbehandlet altså over dobbelt så mange som Oslo i 2019.



Figur 2: Antall lysbehandlede per 1000 nyfødte fordelt på fylker. Tall hentet fra Medisinsk fødselsregister fra Folkehelseinstituttet (16)

Vi har derfor gjennom en retrospektiv kvalitetssikringsstudie undersøkt hvordan nyfødte som mottok lysbehandling ved barselavdelingen ved St. Olavs hospital i perioden januar-juni 2020 ble fulgt opp før, under og etter lysbehandling, sammenlignet med både sykehusets egne og nasjonale retningslinjer.

I tillegg skal det i studien ses på om coronapandemien har hatt effekt på oppfølging av hyperbilirubinemi hos nyfødte. Det ble fra 12. mars innført sterke begrensninger når det gjaldt besøk fra fedre (og øvrige familiemedlemmer/venner), både i avventing av aktiv fødsel og under barselopphold.

Våre hypoteser er at det forventes kortere liggetid og flere reinnleggelser etter Covid sammenlignet med før, fordi det antas at mor og barn reiste raskere hjem for å få være sammen med far/annen familie. Vi ønsker også å se om vi kan finne en forklaring på hvorfor barn i Trøndelag oftere behandles for gulsott enn i resten av landet.

Materiale

Det ble fylt ut en fremleggingsvurdering til REK hvor det ble konkludert med at prosjektet ikke trengte godkjenning fra REK. Etter godkjenning fra regionalt FOU ble det gjennomgått Natus-journaler til alle nyfødte barn innlagt på barselavdelingen ved St. Olavs hospital som mottok lysbehandling i perioden januar-juni 2020. Det er snakk om 133 barn, og alle journalene ble funnet. Det var ikke noen som måtte ekskluderes. Data ble anonymisert.

Inklusjonskriterier:

- Alle nyfødte barn som ble lysbehandlet mellom 1. januar og 31. juni 2020 på barselavdelingen ved St. Olavs hospital.

Eksklusjonskriterier:

- Innleggelse ved nyfødt intensiv

Metode

Parametre som ble sett på var kjønn, fødselsvekt, årsak til barnets hyperbilirubinemi (diagnosekode), gestasjonell alder, alder ved oppstart av lysbehandling, vekt under/etter lysbehandling og ved hjemreise, varighet av lysbehandling, antall dager på barselavdelingen, antall TCB, antall TSB, når blodprøvene ble tatt i relasjon til lysbehandlingen, om det ble tatt blodprøver etter hjemreise fra barselavdelingen, antall kontroller, hva som ble undersøkt på kontrollene og hvor mange som ble reinnlagt for lysbehandling.

Barna ble funnet ved at man søkte på de som hadde hatt opphold på barsel og mottatt lysbehandling, og vi fikk samtidig med disse diagnosekodene for hvert barn:

- P59.9 «Uspesifisert gulsott hos nyfødt»
- P59.8 «Gulsott hos nyfødt som følge av annen spesifisert årsak»
- P51.1 «AB0-immunisering hos foster eller nyfødt»
- P58.0 «Gulsott hos nyfødt som skyldes fødselstraumatisk hudblødning»
- Z38.0 «levendefødt barn etter enkeltfødsel på sykehus»
- Z38.3 «levendefødt barn etter tvillingfødsel på sykehus»

Data ble tilsendt av systemkonsulent på kvinneklinikken. Studenten søkte opp journalene en og en i Natus, og samlet inn dataen derfra. Data for hvert barn ble notert inn i Excel på denne måten:

1. Generell informasjon om barnet som kjønn, fødselsdato og tidspunkt, gestasjonsalder, fødselsvekt og diagnosekode.
2. Dato og tidspunkt for start og slutt lysbehandling.
3. Dato, tidspunkt og verdi for TSB, TSB og vekt tatt før oppstart lysbehandling.

4. Sjekket om barnet hadde vært utskrevet og så reinnlagt før lysbehandlingen.
5. Grenseverdi for lysbehandling. Dette ble funnet i Natus ved at man så på gulsottskjemaet i Figur 1: Ulike behandlingsgrenser fra Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte (12)der verdiene for TSB er ført inn. Den bilirubinverdien som førte til at barnet ble lagt i lys, ble sammenlignet med behandlingsgrensen på samme tidspunkt, som ble notert ned.
6. Dato, tidspunkt og verdi for TSB og vekt tatt under lysbehandling
7. Dato, tidspunkt og verdi for TCB, TSB og vekt tatt etter lysbehandling, før hjemreise.
8. Eventuell ny runde med lysbehandling
9. Notert dato for hjemreise
10. Dato for polikliniske kontroller, samt verdi på vekt, TCB og TSB dersom det ble tatt.
11. Eventuell ny runde med lysbehandling og dermed medfølgende TCB, TSB og vekt.

All data ble sortert mnd. for mnd. etter tidspunkt for oppstart lysbehandling:

- Januar
- Februar
- Mars
- April
- Mai
- Juni

I tillegg ble dataen sortert etter gestasjonsalder og «før og etter Covid»:

- Født før termin (gestasjonsalder 34+0 til 36+6)
- Født til termin (gestasjonsalder 37+0 til 42+0)
- Født etter termin (gestasjonsalder >42+0)
- Før Covid (de som hadde oppstart av lysbehandling til og med 12. mars 2020)
- Etter Covid (de som hadde oppstart av lysbehandling fra og med 13. mars 2020)

Grensa for «før og etter Covid» ble satt til 12. mars 2020, dette fordi det var da tiltakene og restriksjonene ble innført.

Vi kommer til å sammenligne barn født før termin mot de født til og etter termin, hvor grensen altså går ved gestasjonsalder 37+0. De barna som ble født etter termin inkluderes i samme gruppe som de født til termin.

De statistiske beregningene ble gjort i programmet SPSS ved hjelp av Chi Square test og Students T-test. Det samme programmet ble brukt for å finne gjennomsnitt, standardavvik og 95% konfidensintervall for flere av parametrene.

Resultater

Generelt

I perioden januar-juni 2020 ble det født 1752 barn ved barselavdelingen på St. Olavs hospital. 133 av disse ble lysbehandlet ved barselavdelingen, og det er disse barna som er sett på i denne studien.

Tabell 1: Totalt antall barn født ved St. Olavs Hospital mellom 1. januar 2020 og 31. juni 2020, og andel barn lysbehandlet fordelt på gestasjonsalder.

	Antall barn født	Antall barn lysbehandlet	Andel lysbehandlet (%)
Totalt antall barn født januar-juni 2020	1752	133	7,6
Født før termin (34+0 til 36+6)	44	14	31,8
Født til termin (37+0 til 42+0)	1665	115	6,9
Født etter termin (>42+0)	43	4	9,3

Sannsynligheten for et hvert barn å motta lysbehandling i denne perioden var altså 7,6%, med stor variasjon mellom grupper for gestasjonell alder. Av de som ble født før termin (34+0 til 36+6) var det 31,8% som mottok lysbehandling, til termin (37+0 til 42+0) 6,9%, og av de som ble født etter termin (42+0 til 42+3) var det 9,3% som mottok lysbehandling.

Av disse 133 var det 83 gutter og 50 jenter. Fordelt i gruppene som forklart tidligere blir fordelingen slik:

- Født før termin (<37+0): 14 barn (10,5%)
- Født til og etter termin (37+0 og senere): 119 barn (89,5%)

Og:

- Før Covid: 60 barn
- Etter Covid: 73 barn

Gjennomsnittlig fødselsvekt var 3369, gestasjonsalder 39+1 og barna var i snitt 3,1 dager gamle da de ble lagt i lys. Høyeste s-bilirubinverdi når et barn ble lagt i lys var 412 µmol/L, mens snittverdien var 282,8 µmol/L. Varigheten av lysbehandlingen var 24,5 timer.

Tabell 2: Presentasjon av gjennomsnitt, minimumsverdi, maksimumsverdi og 95 konfidensintervall for ulike verdier i studien

	Gjennomsnitt	Min	Max	Standardavvik
Fødselsvekt (g)	3369	2115	4635	555,85
Født før termin (n = 14)	2643	2115	3295	336,18
Født til og etter termin (n = 119)	3455	2240	4635	513,01
Gestasjonsalder	39+1	35+0	42+3	1,62
Født før termin (n = 14)	36+1	35+0	36+6	0,70
Født til og etter termin (n = 119)	39+4	37+0	42+3	1,29
Alder når lagt i lys (dager)	3,09	0,38	13,67	2,04
Født før termin (n = 14)	3,16	1,38	5,21	1,28
Født til og etter termin (n = 119)	3,08	0,38	13,67	2,12
Vekt når lagt i lys (g, n = 102)	3120,9	1915	4350	534,72
Født før termin (n = 13)	2497	1915	3055	346,86
Født til og etter termin (n = 89)	3212	2160	4350	495,75
S-bilirubin når lagt i lys (µmol/L)	283	101	412	73
Født før termin (n = 14)	250	168	317	53
Født til og etter termin (n = 119)	287	101	412	74
Varighet lys (timer)	24,46	22	49	2,37
Født før termin (n = 14)	24,39	24	29	1,21
Født til og etter termin (n = 119)	24,47	22	49	2,47
Antall TCB totalt	5,38	1	15	2,83
Født før termin (n = 14)	8,71	5	15	3,15
Født til og etter termin (n = 119)	4,98	1	14	2,53
Antall TSB totalt	5,97	2	15	2,66
Født før termin (n = 14)	9,64	6	14	2,56
Født til og etter termin (n = 119)	5,54	2	15	2,32
Dager innlagt	3,16	1	9	2,06
Født før termin (n = 14)	5,00	1	8	2,22
Født til og etter termin (n = 119)	2,94	1	9	1,94
Antall polikliniske kontroller (n = 111)	2,18	1	7	1,45
Født før termin (n = 14)	3,46	1	7	2,11
Født til og etter termin (n = 119)	2,01	1	6	1,26

115 av de nyfødte (86,5%) hadde diagnosekode P599 «Uspesifisert gulsott hos nyfødt», 14 (10,5%) hadde P551 «ABO-immunisering hos foster eller nyfødt», 2 hadde P598 «Gulsott hos nyfødt som følge av annen spesifisert årsak» og 2 ble diagnostisert med P580 «Gulsott hos nyfødt som skyldes fødselstraumatisk hudblødning».

103 av de nyfødte (77,5%) ble lysbehandlet én gang, 25 (18,8%) to ganger, 4 (3%) tre ganger og ett barn (0,7%) fire ganger.

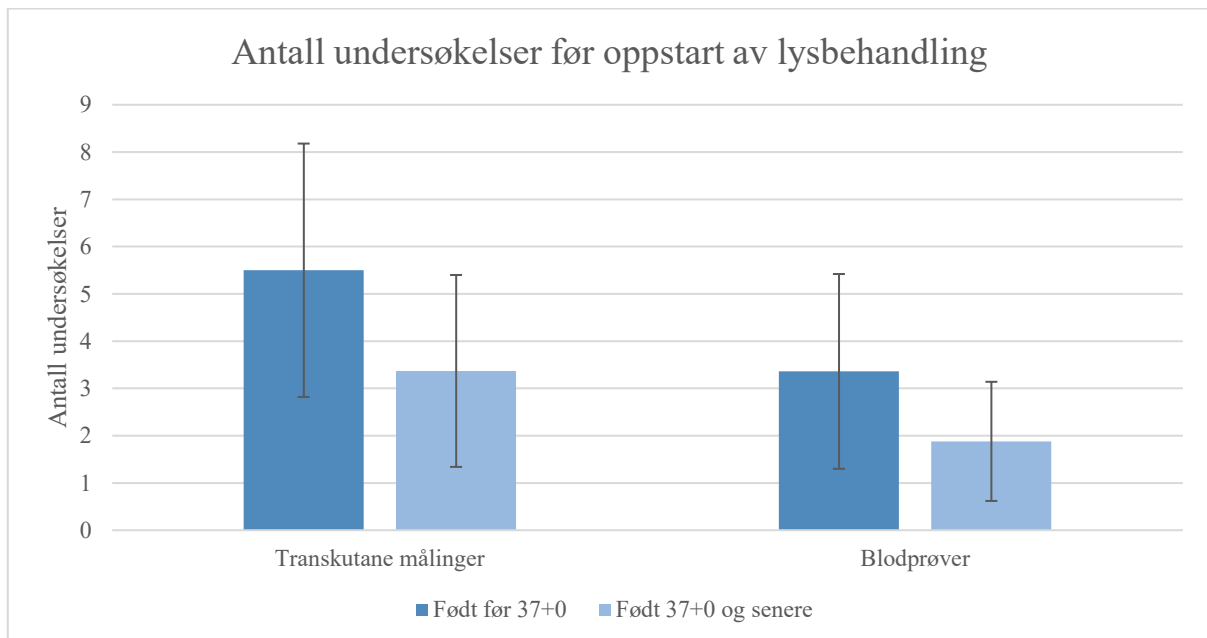
Oppfølging før oppstart lysbehandling

Det ble i perioden tatt 3,59 TCB (95% CI 3,22-3,97) og 2,04 TSB (95% CI 1,79-2,28) per barn før oppstart av lysbehandling. 128 av 133 barn ble tatt TCB av før første TSB.

Det høyeste antallet TCB før oppstart lys for ett barn var 11. Barna født før termin ble i snitt tatt 5,5 (95%CI 3,95-7,05) TCB av før oppstart lysbehandling, mens de født etter 37+0 ble tatt 3,37 (95% CI 3,00-3,74) av ($p < 0,001$).

Når det gjelder antall blodprøver var det høyeste antallet for ett barn 7, mens det også her var barna født før termin som ble tatt flest blodprøver av, med et snitt på 3,36 (95% CI 2,17-4,55). Barna født etter 37+0 ble i snitt tatt 1,88 (95% CI 1,65-2,11) blodprøver av ($p < 0,001$).

Ingen av barna ble lagt i lys uten TSB-måling.



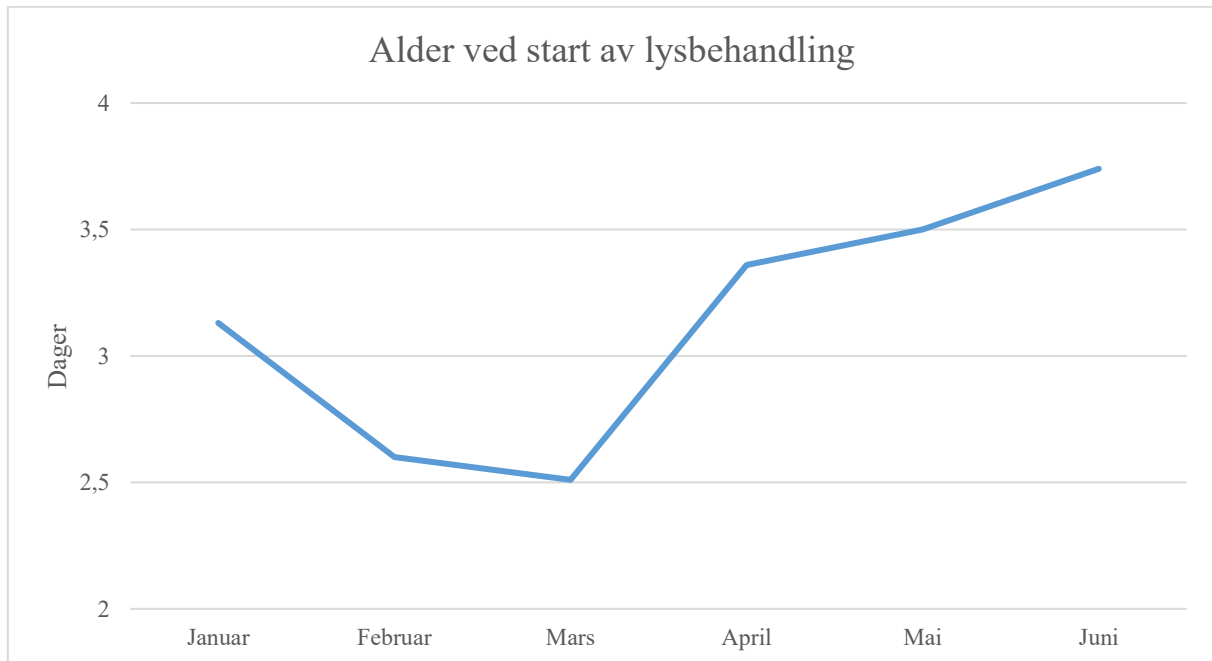
Figur 3: Gjennomsnittlig antall TCB og TSB per barn før oppstart av lysbehandling, fordelt etter gestasjonsalder

Alder ved start lysbehandling

Alder ved start av lysbehandling var i snitt 3,1 dager (95% CI 2,74-3,44). Det yngste barnet var 9 timer gammelt da det ble lagt i lys, mens det eldste var 13 dager og 16 timer. Om man var født før

eller etter 37+0 utgjorde ikke noen stor forskjell, da de respektive tallene her er 3,16 og 3,08 dager. ($p = 0,903$)

Snittalderen ved start av lysbehandling steg fra 2,8 dager før Covid-restriksjonene ble innført 12. mars, til 3,3 dager etter ($p = 0,166$). Sammenligner man mars mot juni steg snittalderen fra 2,51 dager i mars (standardavvik 1,69) til 3,74 dager i juni (standardavvik 1,76) ($p < 0,05$).



Figur 4: Alder ved start av lysbehandling

Lagt i lys selv om TSB var under behandlingsgrensen

Det ble oppdaget at en del av barna ble lagt i lys selv om TSB var under behandlingsgrensen. Her tas det ikke med barn som legges i lys ila. de første 24 levetimer, da de kan legges i lys med TSB under grensa, f.eks. pga. AB0-immunisering eller at de er sterkt DAT-positive. Dette gjelder 11 av de 133 barna i perioden.

Dersom man ser på de resterende 122, ser man at det totalt er 41 barn som ble lagt i lys selv om TSB var under behandlingsgrensa. Dette utgjør 30,8% av alle som er med i studien og 33,6% av de som ble lagt i lys etter 24t levealder.

Tabell 3: vi ser nærmere på de 41 barna det gjelder, og fordeler før og etter Covid, etter gestasjonsalder og fødselsvekt.

	Totalt	Etter å ha fjernet de 11 barna som ble lagt i lys ila. første 24 levetimer	Antall lagt i lys med TSB under grensa	Andel lagt i lys med TSB under grensa (%)	Hvor langt under grensa var TSB? (µmol/L)
Alle	133	122	41	33,6	6 (95% CI 4-7)
Behandlet før Covid	60	53	16	30,2	8
Behandlet etter Covid	73	69	25	36,2	5
Født før termin	14	14	5	35,7	7
Født til termin	115	107	36	33,6	6
Født etter termin	4	1	0	-	-
Fødselsvekt 1500-2500g	13	12	3	25,0	4
Fødselsvekt >2500g	120	110	38	34,5	6

Man ser da at 36 (87,8%) av barna som ble lagt i lys uten å ha TSB over behandlingsgrensa var født til termin og 38 (92,7%) med en fødselsvekt >2500g.

Deretter undersøkes det hvor langt unna grensa disse 41 barna var da de ble lagt i lys. Det barnet som var lengst unna behandlingsgrensa da det ble lagt i lys, var 17 under (hadde TSB på 243 µmol/L mens grensa var 260 µmol/L). Her er også barn som var kun 1 µmol/L under grensa tatt med. Dette gjelder 4 barn.

De som ble behandlet før Covid var lengre unna grensa enn de som ble behandlet etter ($p < 0,05$). Delt inn etter gestasjonsalder og fødselsvekt, ble barna født før termin ($p = 0,505$) og de med fødselsvekt >2500g ($p = 0,552$) lagt i lys med TSB lengre unna behandlingsgrensa, sammenlignet med de født til termin og med fødselsvekt 1500-2500g.

Retningslinjer sier at barnet likevel kan legges i lys dersom TCB er over behandlingsgrensen, men at barnet da skal tas ut igjen hvis det likevel viser seg at TSB er under grensen (17). Det var kun ett av disse 41 barna som hadde TCB over grensa. TCB ble da målt til 332 og grensa var 315.

Undersøkelser under pågående lysbehandling

Ifølge Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte (12) kan ikke TCB brukes under og inntil 24 timer etter avsluttet fototerapi. Det er derfor i denne delen kun sett på TSB som ble tatt under pågående lysbehandling.

Når man ser på oppfølgingen under pågående lysbehandling, ser man at 108 av de 133 barna ble tatt TSB av mens de lå i lys. De 25 som ikke ble undersøkt under pågående lysbehandling, ble derimot målt TSB av før hjemreise, slik at 100% ble tatt TSB av enten under eller etter lysbehandling.

De 108 barna fikk i snitt tatt 1,24 TSB (95% CI 1,15-1,33), og de ble tatt 16,8 timer ut i lysbehandlinga (95% CI 15,41-18,18). De født før 37+0 hadde et gjennomsnitt på 1,18 TSB, mens de født etter 37+0 hadde 1,25.

Varighet lysbehandling

Hvert barn lå i gjennomsnitt 24,46 timer i lys (95% CI 24,06-24,87). Det barnet som lå kortest i lys lå i 22 timer, mens det som lå lengst lå i 49 timer.

Når det gjelder varighet av lysbehandlingen ser man ikke noen forskjell verken mellom de ulike behandlingsgruppene, født før eller til termin eller før eller etter Covid.

Seponering av lysbehandling før fullført 24 timers behandling

Retningslinjer sier at lysbehandlingen kan seponeres hvis TSB er mer enn 20 $\mu\text{mol/L}$ under lysgrensa på det tidspunktet. Ser man bort fra de som ikke ble undersøkt med TSB under pågående lysbehandling og de som hadde oppstart av lysbehandling i løpet av første 24 levetimer, står man igjen med 98 barn. Av disse 98 var det 86 (87,8%) som fikk målt TSB til mer enn 20 under behandlingsgrensa, og dermed kunne fått lysbehandlingen avsluttet.

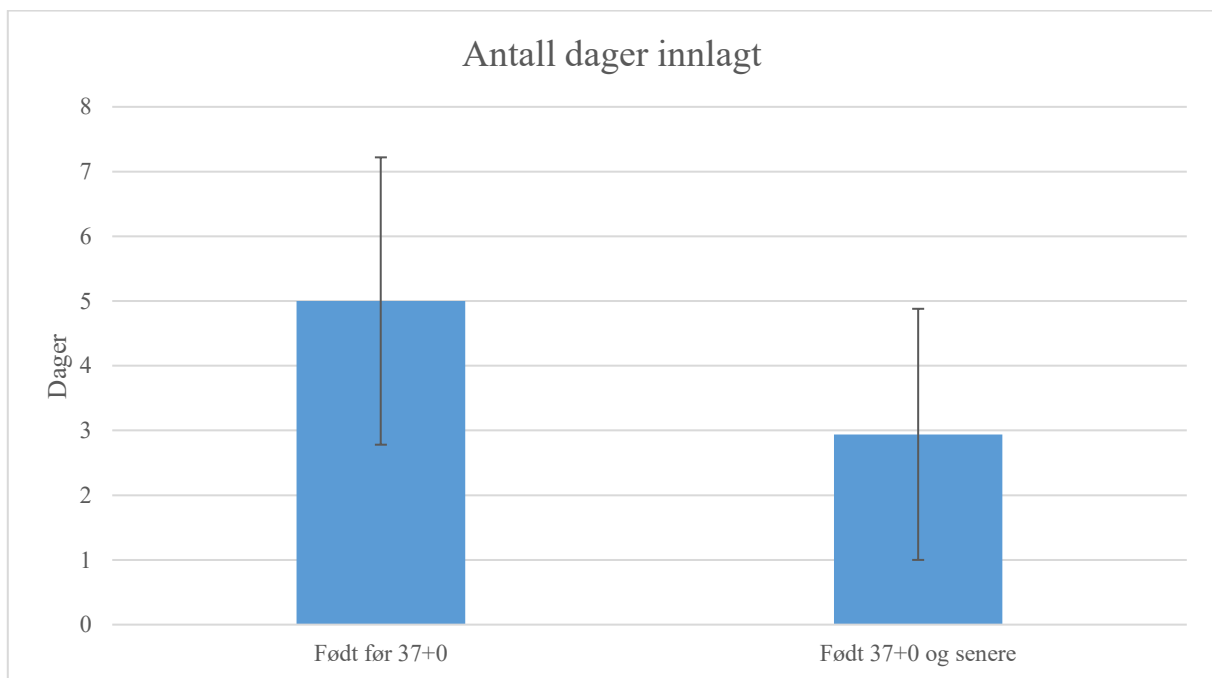
En del av disse målingene ble gjort helt mot slutten av de planlagte 24 behandlingstimene, slik at de ikke ville rukket å korte ned på behandlingen. Setter man derimot en grense på de som fikk tatt TSB ila. de første 20 timene, og regner med at disse hadde svaret ila. et par timer, er det fortsatt snakk om 31 barn som kunne vært tatt ut av lys tidligere enn etter 24 timer. Dette utgjør 23,3% av alle som ble lagt i lys i perioden januar-juni 2020.

Varighet innleggelse

Hvert barn var i snitt innlagt i 3,16 dager (95% CI 2,80-3,51).

Sammenligner man før og etter Covid, var hvert barn innlagt i 3,3 dager før mot 3,0 dager etter ($p = 0,473$). Juni skiller seg ut fra de andre månedene, med at barna da var innlagt i 1,84 dager (95% CI 1,14-2,55). Ser man på barna behandlet i juni, var det kun ett som var født før termin og ett med fødselsvekt 1500-2500g.

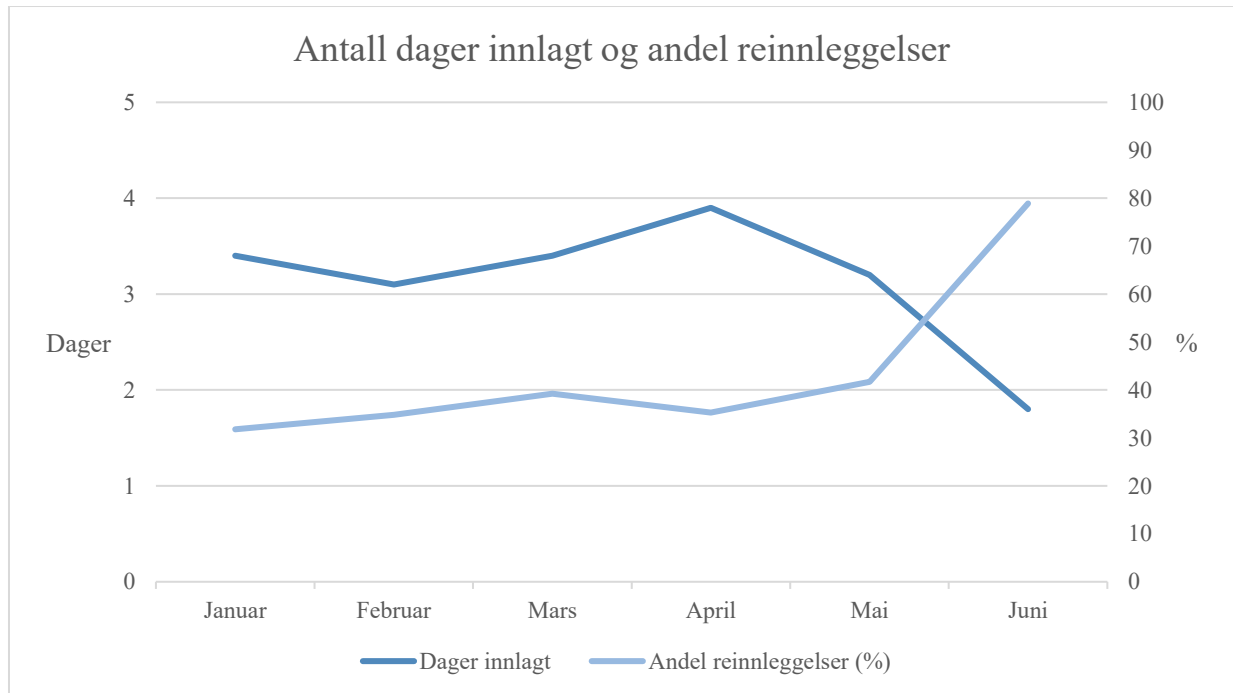
Barna født før termin var i snitt innlagt i 5 dager (95% CI 3,72-6,28), mot 2,94 (95% CI 2,59-3,29) dager for de som ble født etter 37+0 ($p < 0,001$).



Figur 5: Gjennomsnittlig antall dager innlagt fordelt etter gestasjonsalder

Reinnleggelser

Når det gjelder andelen reinnleggelser før oppstart av første lysbehandling, altså hvor mange som hadde vært hjemme og så ble reinnlagt for lysbehandling, er det for hele perioden 43%. Sammenligner man før og etter Covid, ser man at tallet er 33,3% før og 50,7% etter ($p = 0,054$). I juni hadde hele 78,9% av barna som ble lysbehandlet vært hjemme først, for så å bli reinnlagt.

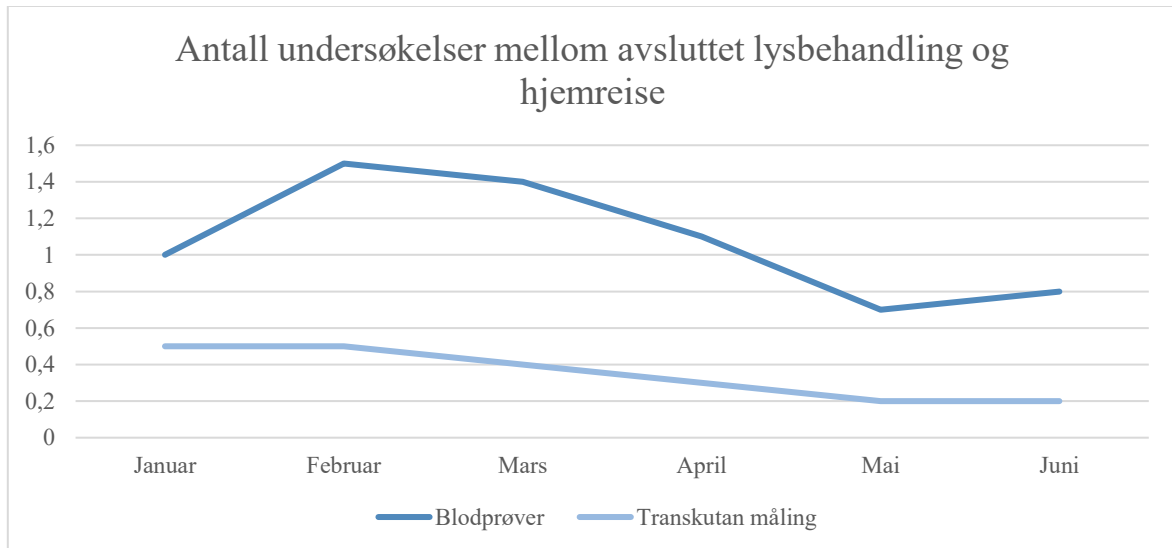


Figur 6: Antall dager innlagt på barsel sammenlignet med andel reinnleggelser før første lysbehandling

Oppfølging mellom lysbehandling og hjemreise

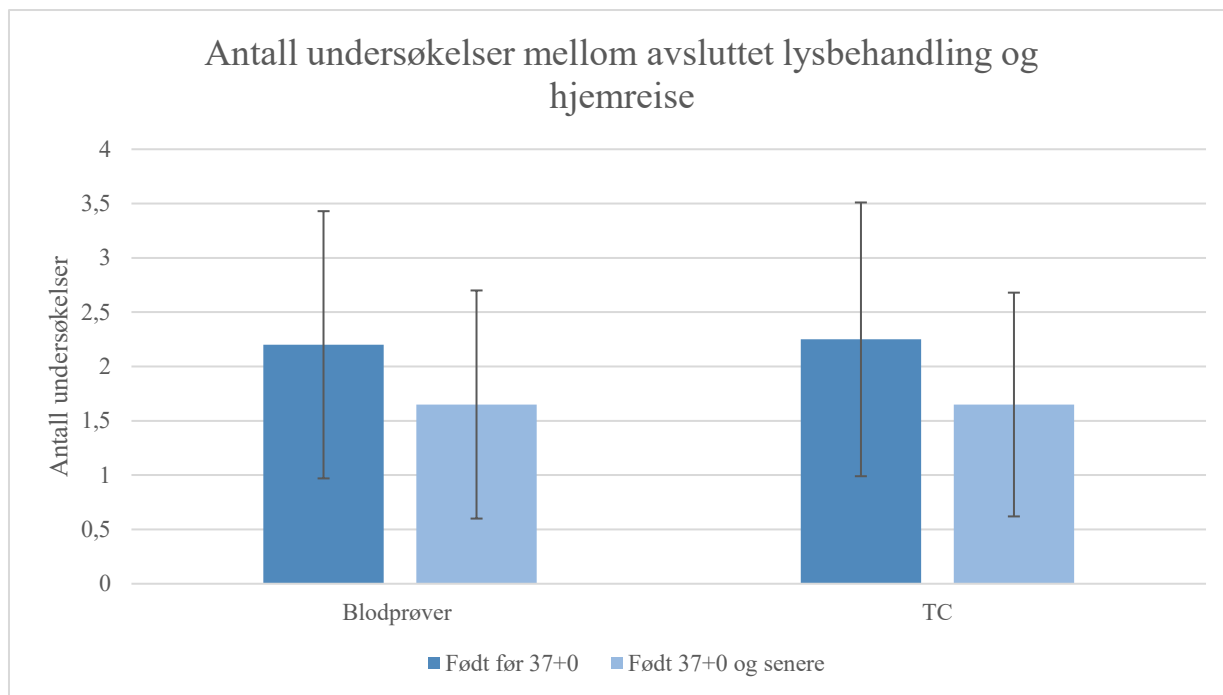
Mellom avsluttet lysbehandling og hjemreise ble det tatt TSB av 85 av barna og TCB av 27. Det ble tatt 1,72 TSB (95% CI 1,49-1,95) og 1,74 TCB (95% CI 1,32-2,16) av hvert av disse barna.

Sammenligner man før og etter Covid, ser man at det når det gjelder TSB ikke er noen signifikant forskjell (1,88 blodprøver før og 1,58 etter, $p = 0,205$), mens det for TCB er en signifikant forskjell (2,13 transkutane målinger før og 1,25 etter, $p < 0,05$).



Figur 7: Antall TSB og TCB mellom avsluttet lysbehandling og hjemreise

Det ses ikke noen signifikante forskjeller hva gjelder antall TSB og TCB når man sammenligner de født før og etter 37+0 (Figur 8).



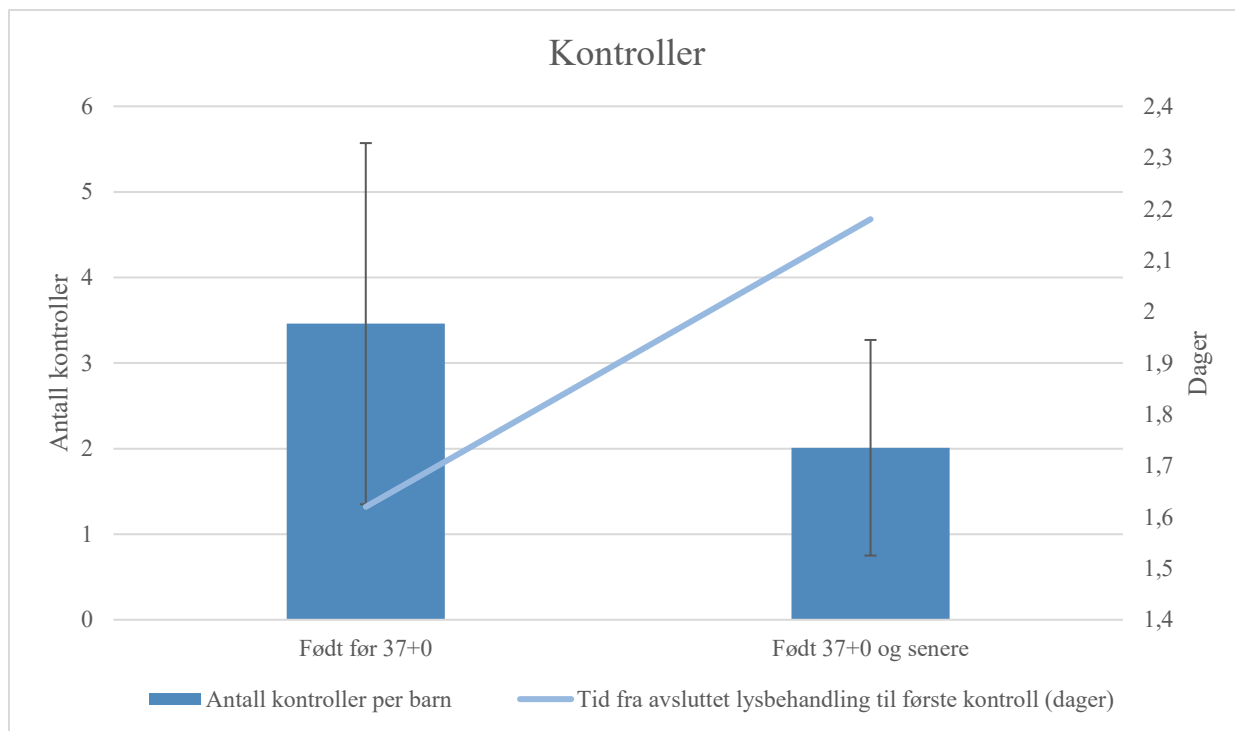
Figur 8: Gjennomsnittlig antall TSB og TCB tatt mellom avsluttet lysbehandling og hjemreise fordelt etter gestasjonsalder

Oppfølging etter hjemreise

Når det gjelder oppfølging etter avsluttet lysbehandling og hjemreise, var det 111 barn som ble kontrollert poliklinisk. Hvert av de 111 barna var på 2,18 kontroller (95% CI 1,91-2,45), og første oppfølging var i snitt 2,12 dager etter hjemreise (95% CI 1,77-2,46).

Det høyeste antallet kontroller for ett barn var 7.

Barna født før 37+0 var i snitt på 3,46 kontroller hver hvor den første var etter 1,62 dager, mens de født etter var på 2 kontroller med den første etter 2,18 dager ($p < 0,05$).



Figur 9: Antall kontroller per barn og tid fra avsluttet lysbehandling til første kontroll fordelt etter gestasjonsalder

De som ble behandlet før Covid, var på 1,9 kontroller, mens de som ble behandlet etter var på 2,4 kontroller ($p = 0,068$).

I 93,8% av kontrollene ble det målt vekt, i 81,8% ble det tatt TSB og i 77,3% ble det tatt TCB.

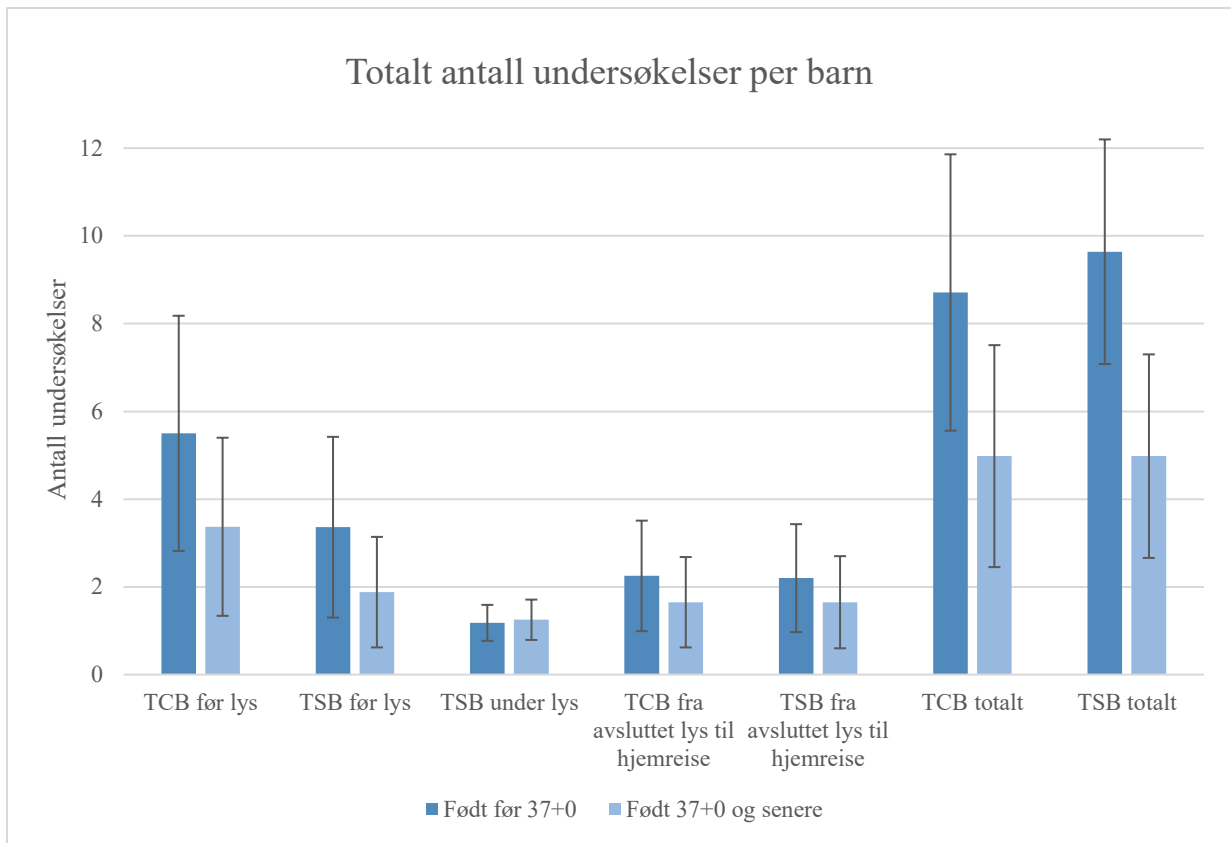
Total oppfølging gjennom perioden

Når man for hvert barn ser på hele perioden (før, under og etter lysbehandling), ble det i snitt tatt 5,38 (95% CI 4,89-5,86) TCB og 5,97 (95% CI 5,51-6,43) TSB per barn.

For TCB var det laveste antallet for ett barn 1 og det høyeste 15, mens det for TSB var hhv. 2 og 15.

For barna født før 37+0 ble det tatt 8,71 (95% CI 6,90-10,53) TCB og 9,64 (95% CI 8,16-11,12) TSB, mens det for barna født etter 37+0 ble tatt 4,98 TCB og 5,54 TSB ($p < 0,001$).

Når det gjelder antallet TSB som ble tatt per barn, var snittet høyere etter Covid enn før, med 6,37 mot 5,48 ($p = 0,055$). Man ser ikke det samme for TCB.



Figur 10: Totalt antall undersøkelser per barn fordelt etter gestasjonsalder

Diskusjon

Denne studien var en retrospektiv kvalitetssikringsstudie, for å undersøke hvordan nyfødte ved barselavdelingen på St. Olavs hospital følges opp før, under og etter lysbehandling, sammenlignet med lokale og nasjonale retningslinjer.

Hovedfunn

I perioden januar til juni 2020 ble 7,6% av nyfødte barn ved barselavdelingen på St. Olavs hospital lysbehandlet mot gulsott.

Barn født før gestasjonsalder 37+0 har størst risiko for å motta lysbehandling. En tredel av alle barna ble lagt i lys uten at TSB var over behandlingsgrensen. Alle barn ble behandlet i minst 22 timer til tross for at TSB under pågående lysbehandling viste synkende verdier. Etter innføring av smittevernstiltak på grunn av start av coronapandemien ble oppholdet ved barsel kortere, alder ved start av lysbehandling økte og flere ble reinnlagt.

Barn født før gestasjonsalder 37+0 har størst risiko for å motta lysbehandling

31,8% av de premature mottok lysbehandling, mot 7% av de født til og etter termin og 7,6% totalt. Andel barn som ble lysbehandlet er noe lavere enn MFR sine tall sett i figur 2, noe som sannsynligvis skyldes at de også inkluderer barn fra nyfødt intensiv. På nyfødt intensiv ligger mange barn som er mer premature enn de som ble inkludert i denne studien, med påfølgende enda større risiko for å utvikle behandlingkrevende gulsott. Vår data, som kun inkluderer barn født fra gestasjonsalder 35+0, viser at ca. en tredel av de premature mottok lysbehandling, mot 7% av barn født til eller etter termin.

Andre forskjeller man så hos de født før 37+0 var at de tas flere TCB og TSB av, de er innlagt ved barselavdelingen lengre og de er på flere polikliniske kontroller, hvor den første kontrollen også er etter kortere tid. Dette bekrefter at gulsott er mer vanlig hos premature (4), og at de dermed krever mer oppfølging.

En tredel av alle deltakerne i studien ble lagt i lys med TSB under behandlingsgrensa

Et av de viktigste overordnede funnene var hvor mange som ble lagt i lys uten at de har TSB eller TCB over behandlingsgrensa. Dette gjelder hele 33,6% av barna som ble lagt i lys etter 24 timers levealder.

Det kan tenkes at man er mer liberal med å starte behandling dersom barnet er født for tidlig eller med lav fødselsvekt, men som man så i resultatene (Tabell 3: vi ser nærmere på de 41 barna det gjelder, og fordeler før og etter Covid, etter gestasjonsalder og fødselsvekt. var hele 87,8% født til termin og 92,7% hadde en fødselsvekt >2500g.

Samtidig så man en trend hvor barna født før termin i snitt var lengre unna grensa enn de født til termin, og selv om dette ikke er statistisk signifikant kan det tyde på at man er mer liberal på de barna

som er født før gestasjonsalder 37+0 enn de etter. Det gjelder derimot bare fem barn, og man trenger et større materiale og mer data før man kan konkludere.

De som ble lysbehandlet før Covid-19-restriksjonene ble innført, var lengre unna lysbehandlingsgrensa enn de som ble behandlet etter. Dette kan ha sammenheng med at lysbehandlingen ble startet senere, og at TSB har rukket å bli høyere.

Vi har flere forslag til hvorfor så mange legges i lys uten å være over grensa som er satt for behandling. Et av forslagene er at legen vurderer trenden og forventer at barnet snart kommer til å krysse grensen, og at det da foretrekkes å legge barnet i lys i stedet for å fortsette oppfølgingen med flere undersøkelser, samtidig som man unngår flere behandlingsrunder og reinnleggelser i ettertid (5, 18).

Studier viser derimot at mange av barna klarer å snu TSB-verdiene av seg selv, og at de dermed får behandling som ikke er nødvendig (19). Selv om det å behandle barn med TSB under grensa vises som effektivt for å unngå reinnleggelser, krever det for hver reinnleggelse man unngår, at man behandler mange barn som kanskje ikke hadde behøvd det (18). For å unngå én reinnleggelse, var NNT i denne studien 14.

Samtidig er det viktig å huske på at det er andre parametre enn bare TSB som spiller inn på beslutningen. Dersom barnet f.eks. er slapt, spiser lite eller har mindre vektøkning enn forventet har man lavere terskel for å starte behandling (19). Dette ble ikke studert i denne oppgaven, og trengs mer forskning på.

Et tredje aspekt som kan spille inn på beslutningen er foreldrenes bosted, hvor det kan tenkes at man lettere legger barnet i lys dersom det har lang reisevei, for å unngå at man må reise frem og tilbake for undersøkelser flere ganger enn nødvendig.

En fjerde mulig forklaring kan kobles opp mot funnene vi gjorde i Medisinsk Fødselsregister (Figur 2: Antall lysbehandlede per 1000 nyfødte fordelt på fylker. Tall hentet fra Medisinsk fødselsregister fra Folkehelseinstituttet (16), hvor Trøndelag er på topp i landet i antall lysbehandlinger per 1000 nyfødte, og også ses med en stigende trend. Det stilles derfor spørsmål ved om man ser en overbehandling av nyfødte med gulsott ved St. Olavs hospital. En mulig forklaring er at barn legges i lys uten at de har verdier over grensen. Det er imidlertid vanskelig å fastslå om nyfødte overbehandles ved St. Olavs hospital sammenlignet med andre sykehus, da vi kun har undersøkt praksisen ved St. Olavs hospital. Det er ikke studert om de andre fylkene i registeret følger de samme retningslinjer, og hvorvidt de blir overholdt eller ikke.

Varighet av lysbehandling

Et annet av de største funnene var hvor mange av barna som kunne blitt tatt ut av lys tidligere enn etter 24 timer. Retningslinjer sier at varigheten av lysbehandling bør være kortest mulig, og at lysbehandlingen kan seponeres når TSB er minst 20 under grensa for lysbehandling (12). Samtidig er det generelt slik at barnet alltid lysbehandles i 24 timer, for å redusere behovet for flere behandlingsrunder (5).

Hele 87,8% av de som fikk TSB målt under pågående lysbehandling, hadde en verdi som var mer enn 20 $\mu\text{mol/L}$ under grensa, og opp mot en tredjedel av disse (31 av 98) kunne man praktisk klart å avslutte behandlingen hos innen de planlagte 24 timer var fullført.

Det ser altså ikke ut til at retningslinjen om at lysbehandlingen bør være kortest mulig og kan seponeres følges, da nærmest alle ligger i lys i 24 timer uansett hva TSB viser. Trolig er praksis da at man tar TSB under pågående lysbehandling kun for å sjekke at den har snudd og er på vei ned, og ikke for å sjekke om lysbehandling kan seponeres.

Når barnet først ligger i lys, kan det være fort gjort å tenke at det ikke har noe å si med noen ekstra timer, og det finnes kilder på at lysbehandling i 24 timer reduserer behovet for flere behandlingsrunder (5).

Kan det så være noe negativt dersom nyfødte med gulsott overbehandles? Det er generelt akseptert at bivirkningene av lysbehandling på nyfødte ikke er alvorlige, men studier viser at lysbehandlingen kan ha enkelte negative konsekvenser, selv om den ikke er verken smertefull eller invasiv. På kort sikt kan man påvirke interaksjonen mellom mor og barn, vanskeliggjøre fysisk kontakt og amming, få en ubalanse i barnets temperaturregulering, væsketap og elektrolyttforstyrrelser, samt forstyrre den sirkadiske rytme (20). Det forskes også på langsiktige bivirkninger, gjerne spesielt med tanke på melanocytisk nevus og hudkreft. Her trengs det mer forskning, og lengre oppfølgingstid.

Konklusjonen er at det her finnes motsigende retningslinjer, og at det bør diskuteres hva som skal følges, eller om en av retningslinjene burde fjernes eller endres. Av samme grunn bør det forskes mer på hvilke negative konsekvenser lysbehandling kan ha, spesielt på lang sikt.

Funn etter innføring av smittevernstiltak 12. mars 2020

Det ble fra 12. mars innført sterke begrensninger når det gjaldt besøk fra fedre (og øvrige familiemedlemmer/venner), både i avventing av aktiv fødsel og under barselopphold.

Når vi sammenlignet de som ble behandlet før 12. mars mot de etter, så vi at oppholdene ved barsel ble kortere, alder ved start av lysbehandling økte, andelen reinnleggelser økte, det ble gjort færre undersøkelser mellom avsluttet lysbehandling og hjemreise, det totale antallet TSB per barn økte og hvert barn var i snitt på flere polikliniske kontroller enn før tiltakene.

Selv om ikke alle funnene ble vist signifikante, vil vi basert på disse resultatene antyde at flere ønsket å reise raskere hjem etter fødsel, være hjemme i stedet for innlagt mens man så an oppstart av behandling og at man reiste raskt hjem etter avsluttet lysbehandling. Samtidig tok det lengre tid og flere undersøkelser per barn før de ble lagt i lys. Vår teori er at besøksrestriksjonene er hovedårsaken til funnene.

Det ville vært interessant med oppfølgingsstudier for å se om trendene vi så etter innføring av besøksrestriksjoner i forbindelse med Covid-19-pandemien vedvarer eller ikke, i perioder hvor det igjen åpnes opp for besøk eller strammes inn igjen.

Andre funn

Man ser at det totalt sett gjennom perioden tas en del blodprøver av de nyfødte, og aller flest av de som er født før gestasjonsalder 37+0 (Figur 10). Hver blodprøve påfører barnet smerte, samtidig som det er nødvendig for oppfølging av gulsotten. Man så at nesten alle ble tatt TCB av før TSB, og det kan tenkes at man pga. god og riktig bruk av TCB kan utsette tidspunktet for første blodprøve av barnet, og også redusere antallet TSB totalt.

Konklusjon

Studien konkluderer med at det er betydelige avvik fra retningslinjene når det gjelder oppfølging og behandling av gulsott hos nyfødte ved St. Olavs hospital. Det ses også forskjeller i retningslinjer, hvor noen av de er motsigende. Trøndelag er på topp i landet når det gjelder antallet nyfødte som lysbehandles, og det stilles spørsmål ved om det foregår overbehandling.

Det trengs mer forskning vedrørende eventuelle negative konsekvenser av lysbehandling og overbehandling, spesielt på lang sikt, samt hva som legges til grunn for at barn legges i lys uten TSB over grensa.

En av de største risikofaktorene for behandlingskrevende gulsott er prematuritet, noe som bekreftes i vår studie.

Man så også forskjeller i oppfølging av nyfødte etter innførte smittevernstiltak fra 12. mars 2020 i forbindelse med Covid-19-pandemien.

Referanser

1. Lie SO. Gulsott sml.snl.no: sml.snl.no; 2020 [cited 2020 29.12]. Available from: <https://sml.snl.no/gulsott>.
2. Universitetssykehus O. Laboratedokument bilirubin Laboratoriehåndboken OUS: OUS; [cited 2020 29.12]. Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/105055>.
3. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology Thirteenth ed. Philadelphia: Elsevier 2016. 1076-7 p.
4. Helsenorge.no. Gulsott hos nyfødte Helsenorge.no: Helsebiblioteket.no 2018 [updated 18.09.2018; cited 2020 19.01]. Available from: <https://helsenorge.no/sykdom/blod-og-lymfe/gulsott-hos-nyfodte>.
5. UNN B-ou. Metodebok i nyfødtmedisin. Unn.no2019.
6. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. JAMA network open. 2019;2(3):e190858-e.
7. Bhutani VK, Zipursky A, Blencowe H, Khanna R, Sgro M, Ebbesen F, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels. Pediatr Res. 2013;74 Suppl 1:86-100.
8. Gillott C. Causes and treatments of infant jaundice Medical News Today; 2017 [updated 19.12.2017; cited 2020 20.01]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/165358.php#diagnosis>.
9. Cheng N-Y, Lin Y-L, Fang M-C, Lu W-H, Yang C-C, Tseng S-H. Noninvasive transcutaneous bilirubin assessment of neonates with hyperbilirubinemia using a photon diffusion theory-based method. Biomedical optics express. 2019;10(6):2969-84.
10. Robertson A, Kazmierczak S, Vos P. Improved transcutaneous bilirubinometry: comparison of SpectR(X) BiliCheck and Minolta Jaundice Meter JM-102 for estimating total serum bilirubin in a normal newborn population. J Perinatol. 2002;22(1):12-4.
11. Stokowski LA. Fundamentals of phototherapy for neonatal jaundice. Adv Neonatal Care. 2006;6(6):303-12.
12. Bratlid D, Nakstad B, Hansen TWR, Interessegruppen i Nyfødtmedisin NB. Norsk veileder for behandling av gulsott hos nyfødte <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-barnelegeforening/nasjonale-retningslinjer-og-prosedyrer/norsk-veileder-for-behandling-av-gulsott-hos-nyfodte-april-2016/>: Legeforeningen; 2016 [cited 2020 17.09].
13. Victoria NC, Murphy AZ. The long-term impact of early life pain on adult responses to anxiety and stress: Historical perspectives and empirical evidence. Exp Neurol. 2016;275 Pt 2(Pt 2):261-73.
14. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. Pediatr Res. 2014;75(5):584-7.

15. Mreihil K, Nakstad B, Stensvold HJ, Benth J, Hansen TWR. Uniform national guidelines do not prevent wide variations in the clinical application of phototherapy for neonatal jaundice. *Acta Paediatr.* 2018;107(4):620-7.
16. Folkehelseinstituttet. Medisinsk fødselsregister - statistikkbank Folkehelseinstituttet.no [07.01.2021]. Available from: <http://statistikkbank.fhi.no/mfr/>.
17. UNN B-ou. Metodebok i nyfødttmedisin. Unn.no2019 07.01.2021. 1 p.
18. Wickremasinghe AC, Kuzniewicz MW, McCulloch CE, Newman TB. Efficacy of Subthreshold Newborn Phototherapy During the Birth Hospitalization in Preventing Readmission for Phototherapy. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):378-85.
19. Taylor JA, Chang PW. Initiating Phototherapy at Subthreshold Levels: The Slippery Slope. *JAMA Pediatrics.* 2018;172(4):322-4.
20. Xiong T, Tang J, Mu DZ. [Side effects of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012;14(5):396-400.

