

## اتیولوژی هیپر بیلی روبینمی نوزادی در بیمارستان سبلان اردبیل، ۱۳۸۲

دکتر افشار تموک<sup>۱</sup>، دکتر فرهاد صالح زاده<sup>۲</sup>، نیره امینی ثانی<sup>۳</sup>، دکتر ژوبین مقدم یگانه<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> نویسنده مسئول: پزشک عمومی، مربی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل E-mail: Dr\_Tamook@yahoo.com

<sup>۲</sup> استادیار اطفال <sup>۳</sup> مربی اپیدمیولوژی <sup>۴</sup> پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

### چکیده

**زمینه و هدف:** هیپر بیلی روبینمی نوزادی از شیوع قابل توجهی برخوردار است. بررسی هیپر بیلی روبینمی نوزادی و عوامل موثر بر آن، گامی در جهت کاهش میزان بروز و در نتیجه کاهش هزینه های درمانی قابل توجه حاصل از آن می باشد. از طرفی عدم تشخیص به موقع و درمان مناسب هیپر بیلی روبینمی نوزادی می تواند عوارض مغزی - عصبی غیر قابل جبرانی به جا بگذارد. این مطالعه با هدف بررسی اتیولوژی هیپر بیلی روبینمی نوزادی و علایم همراه آن انجام شد تا راهگشای تدابیر درمانی مناسب و به موقع باشد.

**روش کار:** این مطالعه به روش مقطعی در نیمه اول سال ۱۳۸۲ روی نوزادان بستری شده با هیپر بیلی روبینمی در بیمارستان سبلان اردبیل صورت گرفت، پس از اخذ شرح حال، معاینه بالینی و سنجش بیلی روبین تام و مستقیم، اطلاعات حاصل در پرسش نامه ای درج شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۰ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** از ۱۳۲ نوزاد بستری شده با هیپر بیلی روبینمی ۵۰٪ پسر و بقیه دختر بودند، که از این تعداد ۸۵/۶٪ ترم و بقیه نارس بودند. ۵۶٪ نوزادان به طریق زایمان سزارین متولد شده بودند. ۶/۸٪ موارد هیپر بیلی روبینمی مربوط به ۲۴ ساعت اول بود که پاتولوژیک محسوب شد، ۷۲٪ مربوط به روز دوم تا هفتم، ۱۷/۲٪ مربوط به هفته دوم و ۴٪ مابقی زردی طول کشیده داشتند. ۶۵٪ نوزادان فرزند اول خانواده بودند. متوسط زمان بستری ۴/۸ روز بود، ۳۴/۸٪ از نوزادان علاوه بر هیپر بیلی روبینمی علایم پاتولوژیک دیگری نیز داشتند و از وخامت بالینی بدتری برخوردار بودند. حدود ۲۳٪ از این میزان مربوط به نوزادان متولد شده از طریق سزارین و فقط ۱۱/۸٪ متولد شده با زایمان طبیعی بودند. ۴۶ نفر (۳۴/۸٪) از نوزادان علاوه بر زردی علایم پاتولوژیک همراه نیز داشتند که در ۳۳ نوزاد (۲۵٪) با ایکتر پاتولوژیک عفونت مسجل بود. سندرم کریکلر نجار یک مورد، ناسازگاری ABO ۱۱ مورد (۸/۳۳٪) و ناسازگاری Rh در سه مورد (۲/۸٪) علت هیپر بیلی روبینمی بود. در مجموع علت دقیق ۳۶/۸۹٪ از هیپر بیلی روبینمی ها مشخص شد.

**نتیجه گیری:** عواملی مثل زایمان به روش سزارین، عفونت نوزادی، نارسی، ناسازگاری ABO و Rh هم در بروز هیپر بیلی روبینمی و هم افزایش شدت آن تاثیر قابل ملاحظه ای دارد.

**واژه های کلیدی:** هیپر بیلی روبینمی نوزادی، علل ایکتر، ایکتر نوزادی

دریافت: ۱۳۸۴/۶/۱۰ اصلاح نهایی: ۱۳۸۴/۵/۱ پذیرش: ۱۳۸۴/۷/۳

### مقدمه

۶۰٪ نوزادان ترم این بیماری را نشان می دهند [۱]. با این حال تعداد کمی از نوزادان با هیپر بیلی روبینمی، مشکل پاتولوژیک زمینه ای دارند. در واقع این عارضه زمانی پاتولوژیک در نظر گرفته می شود که در ۲۴

هیپر بیلی روبینمی نوزادی به صورت سطح بیلی روبین تام بالاتر از پنج میلی گرم بر دسی لیتر تعریف می شود و مشکل شایعی در دوره نوزادی است. حدود

از آنجایی که کرنیکتروس در سطوح بیلی روبین بالاتر از ۲۰ میلی گرم بر دسی لیتر در حضور همولیز روی می دهد، بنابراین تعویض خون، امری اجتناب ناپذیر می باشد. با توجه به عوارض تعویض خون در نوزادان بدون همولیز، فتوتراپی درمان اولیه است و تا حد امکان باید از تعویض خون های غیر ضروری اجتناب کرد [۹].

نظر به آنکه هیپر بیلی روبینمی در دوره نوزادی می تواند مرتبط با بیماری های شدیدی چون بیماری همولیتیک، اختلالات اندوکرینی یا متابولیک، آنومالی های آناتومیک کبدی و عفونت ها باشد، ارزیابی و درمان آن از اهمیت ویژه ای برخوردار است. این مطالعه با هدف بررسی نوزادان بستری با هیپر بیلی روبینمی نوزادی، شناخت عوامل خطر و علایم همراه طراحی و اجرا گردید.

### روش کار

این مطالعه به روش مقطعی انجام شد و در آن ۱۳۲ نوزاد بستری شده به دلیل هیپر بیلی روبینمی در بیمارستان سبلان اردبیل در نیمه اول سال ۱۳۸۲ مورد بررسی قرار گرفتند. از پرسش نامه ای برای تکمیل اطلاعات مربوط به مشخصات کلی نوزادان شامل زمان بروز ایکتر، جنس نوزاد، روش زایمان، وزن نوزاد هنگام تولد، رتبه تولد، میزان بیلی روبین تام و مستقیم، وجود یا عدم وجود علایم پاتولوژیک همراه با زردی، عوامل خطر هیپر بیلی روبینمی نظیر سابقه زردی در فرزندان قبلی، ناسازگاری گروه خونی مادر و نوزاد، ترم یا نارس بودن نوزاد، نحوه درمان مورد نظر و علایم همراه استفاده گردید. سپس داده ها از طریق آمار توصیفی با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۰ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

### یافته ها

در این مطالعه ۱۳۲ نوزاد با هیپر بیلی روبینمی در بیمارستان سبلان اردبیل مورد بررسی قرار گرفت. ۵۰٪ پسر و بقیه دختر بودند. از نظر رتبه تولد ۸۶

ساعت اول پس از تولد روی دهد، در این حالت غلظت بیلی روبین سریعاً به بالاتر از ۱۷ میلی گرم بر دسی لیتر می رسد [۲]. عوامل خطر شایع هیپر بیلی روبینمی شامل ناسازگاری گروه خونی مادر و جنین، نارسی و وجود هیپر بیلی روبینمی در فرزندان قبلی می باشد [۱-۳]. علل این عارضه در سه گروه شامل تولید بیش از حد بیلی روبین، کاهش کونژوگاسیون بیلی روبین و دفع بیلی روبین دسته بندی می شود [۴].

بر این اساس هیپر بیلی روبینمی به صورت فیزیولوژیک، مرتبط با شیر مادر و یا پاتولوژیک در نظر گرفته می شود [۱]. نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می کنند در خطر افزایش بیلی روبین در روزهای نخست زندگی هستند. سطح بیلی روبین در این نوزادان در روزهای ۶ تا ۱۴ زندگی می تواند افزایش بیشتری نشان دهد و تقریباً یک سوم نوزادان که شیر مادر می خورند این عارضه را نشان می دهند [۵،۱].

اهداف درمانی به منظور حذف علل پاتولوژیک هیپر بیلی روبینمی و درمان اولیه برای پیشگیری از سمیت نورولوژیک است. کرنیکتروس به عواقب نورولوژیک رسوب بیلی روبین غیر کونژوگه در مغز گفته می شود [۶]، اما نقش بیلی روبین در ایجاد این عارضه دقیقاً مشخص نشده است. در دهه ۱۹۹۰ میلادی نوزادانی که کرنیکتروس را نشان دادند نسبت به دهه های قبل افزایش داشت. ترکیبی از افزایش قابل ملاحظه یرقان در نوزادان، ترخیص زود هنگام با پیگیری ناکافی و کاهش آگاهی از علایم آن که به سمیت شدید منجر می شود می تواند توضیحی برای افزایش آشکار کرنیکتروس باشد [۷].

با وجودی که یرقان نوزاد نیاز به ارزیابی یا درمان تهاجمی ندارد، پزشکی که با چنین نوزادانی در ارتباط هستند باید با آگاهی بیشتر با آن روبرو شوند [۷]. هر چند فتوتراپی و تعویض خون مهم ترین درمان های پیشنهادی برای هیپر بیلی روبینمی در نظر گرفته شده است اما با پیشرفت های اخیر درمان های دارویی می تواند جایگزین مناسبی برای تعویض خون باشد [۸].

۴/۸ روز بود. بیشترین تعداد (۴۸/۵٪) دارای سطح بیلی روبین ۱۵ تا ۱۹/۹ و در ۲۴/۲٪ بالای ۲۰ میلی گرم بر دسی لیتر بود (جدول ۲).

جدول ۲. توزیع مقادیر بیلی روبین توتال در نوزادان بستری

مقدار بیلی روبین (گرم در دسی لیتر)	فراوانی	
	تعداد	درصد
۵-۹/۹	۶	۴/۵
۱۰-۱۴/۹	۳۰	۲۲/۷
۱۵-۱۹/۹	۶۴	۴۸/۵
۲۰-۲۴/۹	۳۱	۲۳/۵
۲۵ و بالاتر	۱	۰/۷۵
جمع کل	۱۳۲	۱۰۰

از نظر عوامل موثر در بروز هیپربیلی روبینمی ۱۱ مورد (۸/۳۳٪) ناسازگاری ABO، سه مورد (۲/۲۷٪) ناسازگاری Rh و در ۱۹ مورد (۱۴/۴٪) نارسی وجود داشت.

لازم به ذکر است بیشتر نوزادان (۹۱/۴٪) با شیر مادر تغذیه می شدند. هیپر بیلی روبینمی طول کشیده با بیش از دو هفته در پنج نوزاد (حدود ۴٪) دیده شد که از این تعداد چهار مورد حاصل زایمان سزارین و تنها یک مورد حاصل زایمان طبیعی بودند. در مطالعه حاضر برای دو نفر (۱/۵٪) از نوزادان تعویض خون صورت گرفت که هر دو مورد به علت ناسازگاری ABO و Rh تعویض خون شدند. البته هر دو مورد پسر، پره ترم و فرزند اول خانواده بودند. مابقی با فتوتراپی به طور موفقیت آمیز درمان شدند.

علایم پاتولوژیک همراه شامل استفراغ، بی حالی، بی قراری، کاهش رفلکس های عصبی، تغذیه نامناسب، تورم شکم و شواهد بالینی و آزمایشگاهی دال بر سپتی سمی بود.

### بحث

این مطالعه با هدف بررسی اتیولوژی هیپربیلی روبینمی در نوزادان بستری در بیمارستان سبلان اردبیل صورت گرفت. عوامل خطر عمده مطرح برای بروز یا تشدید هیپربیلی روبینمی در این مطالعه شامل زایمان به روش سزارین، ناسازگاری ABO، ناسازگاری Rh،

مورد (۶۵٪) فرزند اول و ۱۹ نوزاد (۱۴/۴٪) نارس بودند. ۵۶٪ از طریق زایمان سزارین و ۴۴٪ از طریق زایمان طبیعی متولد شده بودند. از نظر زمان بروز ایکتر نه نوزاد (۶/۸٪) در روز اول تولد، ۹۵ نوزاد (۷۲٪) از روز دوم تا هفتم، ۲۳ نوزاد (۱۷/۲٪) هفته دوم و پنج نوزاد (۴٪) زردی طول کشیده داشتند. ۴۶ نفر (۳۴/۸٪) علاوه بر ایکتر علایم پاتولوژیک همراه نیز داشتند که در ۳۳ نوزاد با ایکتر پاتولوژیک، عفونت مسجل بود. از ۴۶ نوزاد دارای علایم پاتولوژیک همراه با زردی ۳۳ مورد (۷۱/۷٪) بیلی روبین تام بالای ۱۵ و ۱۳ مورد (۲۸/۳٪) بیلی روبین تام زیر ۱۵ داشتند (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات کلی نوزادان بستری شده با هیپر بیلی روبینمی

مشخصات کلی	فراوانی	
	تعداد	درصد
جنس	پسر	۶۶
	دختر	۶۶
وزن هنگام تولد (گرم)	<۲۵۰۰	۱۹
	۲۵۰۰-۴۰۰۰	۱۱۰
	>۴۰۰۰	۳
سن	۲۴ ساعت اول	۹
	روز دوم تا هفتم	۹۵
	هفته دوم	۲۳
	بیشتر از دو هفته	۵
روش زایمان	طبیعی	۵۸
	سزارین	۷۴
سن حاملگی	ترم	۱۱۳
	پره ترم	۱۹
علایم پاتولوژیک	دارد	۴۶
	ندارد	۸۶
رتبه تولد	اول	۸۵
	دوم و بالاتر	۴۷

از مجموع نوزادان دچار هیپر بیلی روبینمی ۱۹ مورد (۱۴/۴٪) نارس بودند. در ۸ مورد (۴٪) سابقه زردی در فرزند قبلی وجود داشت. متوسط زمان بستری نوزادان دچار هیپر بیلی روبینمی در بیمارستان

سابقه زردی در خواهر یا برادر بیمار، تولد پره ترم، تغذیه با شیر مادر و عفونت نوزادی بود.

کالکان<sup>۱</sup> و همکاران با بررسی ۱۸۵ نوزاد بستری شده با هیپربیلی روبینمی نشان دادند که عوامل کمک کننده برای یرقان شامل جنس پسر، تولد پره ترم، تغذیه با شیر مادر، کاهش وزن قابل ملاحظه و زایمان با کمک وسایل بودند [۱۰].

عوامل خطر شایع هیپربیلی روبینمی شامل ناسازگاری گروه خون مادر و جنین، نارسی و سابقه ایکتر در نوزاد قبلی است [۵] که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

زینویک<sup>۲</sup> و همکاران با بررسی ۱۳۲ نوزاد بستری با هیپربیلی روبینمی نشان داد که ناسازگاری Rh در ۲/۸٪، ناسازگاری ABO در ۱۵/۹٪، عفونت در ۹/۵٪ و از دست دادن وزن در ۱۳/۸٪ موارد وجود دارد [۱۱].

بر طبق شواهد، تعداد کمی از نوزادان با هیپر بیلی روبینمی مشکل پاتولوژیک زمینه ای دارند و در واقع هیپربیلی روبینمی زمانی پاتولوژیک در نظر گرفته می شود که در ۲۴ ساعت اول پس از تولد روی دهد [۲] که در مطالعه حاضر هم کمترین موارد (۶/۸٪) در ۲۴ ساعت اول بودند.

در یرقان مرتبط با شیر مادر سطح بیلی روبین به بالاتر از ۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر هم می رسد در واقع حدود ۸۰٪ همه نوزادان با سطح بیلی روبین بالاتر از ۱۲/۹ میلی گرم بر دسی لیتر در چهار روز نخست زندگی با شیر مادر تغذیه می شوند [۱۲].

در مطالعه حاضر نیز ۹۱/۴٪ نوزادان مورد مطالعه با شیر مادر تغذیه می شدند و اکثر نوزادانی که بیلی روبین بالاتر از ۱۲ میلی گرم بر دسی لیتر داشتند با شیر مادر تغذیه می شدند. در این مطالعه برای درمان هیپربیلی روبینمی در دو نوزاد (۱/۵٪) تعویض خون صورت گرفت و مابقی با فتوتراپی درمان شدند.

در مطالعه کالکان و همکاران از ۱۸۵ نوزاد فقط در دو نوزاد تعویض خون انجام گرفت [۱۰].

در مطالعه زینویک و همکاران نیز از ۱۳۲ مورد فقط در دو مورد تعویض خون صورت گرفت و مابقی با موفقیت فتوتراپی شدند [۱۱]. در گذشته درمان های رایج شامل فتوتراپی و تعویض خون بود اما با پیشرفت های اخیر در داروها و شناخت بهتر مکانیسم فتوتراپی میزان تعویض خون کاهش یافته است، از آنجایی که کرنیکتروس در سطوح بیلی روبین بالاتر از ۲۰ میلی گرم بر دسی لیتر در حضور همولیز روی می دهد، بنابراین تعویض خون برای این نوزادان امری ضروری است [۸]. اما همچنان توصیه می شود به دلیل عوارض تعویض خون تا حد امکان از موارد غیر ضروری آن جلوگیری شود.

دومان<sup>۳</sup> و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که فتوتراپی وسیع موفق بدون انجام تعویض خون در نوزادان سالم با هیپربیلی روبینمی ۲۴-۲۰ میلی گرم بر دسی لیتر خطر ضایعات مغزی را به دنبال ندارد و توصیه نمودند نوزادانی که بیماری همولیتیک دارند و بیلی روبین آنها کمتر از ۲۴ میلی گرم بر دسی لیتر است با فتوتراپی درمان شوند [۱۳].

در مطالعه حاضر ۱۹ نفر (۱۴/۴٪) نارس بودند هر چند مکانیسم ایجاد زردی در نوزادان پره ترم مشابه نوزادان ترم است اما این عارضه در نوزادان نارس شایع تر، جدی تر و قابل تامل تر از نوزادان ترم است. معمولاً سطح بیلی روبین بین روز ۱۰ تا ۱۴ به سطح مشابه بالغین می رسد [۱ و ۲]. در این مطالعه در تعیین ارتباط بین نوع روش زایمان با هیپربیلی روبینمی، افزایش ۱۲٪ هیپربیلی روبینمی در نوزادان متولد شده به روش سزارین دیده شد.

در مطالعه ای با مقایسه هیپربیلی روبینمی در نوزادان ترم و نزدیک ترم (۳۷-۳۵ هفته) مشخص شد که در نوزادان نزدیک ترم سطوح بیلی روبین در روزهای ۵ و ۷ بالاتر است و ۲/۴ بار بیشتر احتمال بروز هیپربیلی روبینمی در مقایسه با نوزادان ترم دارند بنابراین این نوزادان نباید مشابه نوزادان ترم ارزیابی و درمان شوند [۱۴].

<sup>1</sup> Kalkan

<sup>2</sup> Dzinovic

<sup>3</sup> Duman

نوزادان ایکتر پاتولوژیک داشتند. قابل ذکر اینکه از نوزادان حاصل سزارین ۵۶٪ و از نوزادان حاصل زایمان طبیعی فقط ۴۴٪ دچار هیپر بیلی روبینمی شدند که پیشنهاد می شود در مطالعات آینده روی سزارین و تاثیر آن بر هیپر بیلی روبینمی بررسی های جامع تری صورت پذیرد.

### تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند از جمله اساتید ارجمند آقایان دکتر فریدون آشنایی، دکتر علی محمدیان، دکتر مظفر صادق زاده و نیز همکاران عزیز آقایان دکتر سید مرتضی شمشیرگران، دکتر رسول نعمتی، خانم دکتر هاجر بیرامی، کادر پرستاری بیمارستان سبلان بویژه پرستاران بخش اطفال و نیز مهندس جمشید تموک و خانم خدیجه آرمان طلب کمال تقدیر و تشکر را داریم.

در این مطالعه ۳۴/۸٪ از نوزادان دچار هیپر بیلی روبینمی، علایم پاتولوژیک دیگری نیز داشتند و از وخامت بالینی بدتری برخوردار بودند. نوزادانی که در فاز عفونت بودند همگی جزو همین گروه (۳۴/۸٪) دارای علایم پاتولوژیک همراه بودند که در مجموع ۲۵٪ کل نوزادان را تشکیل می دادند. نکته قابل توجه در این بررسی پنج مورد ایکتر طول کشیده بود که در سه مورد با تشخیص سپسیس نوزادی همراه بود.

### نتیجه گیری

در مطالعه حاضر شایع ترین علل هیپر بیلی روبینمی نوزادی، عفونت و سپتی سمی به میزان ۲۵٪ بود. ناسازگاری ABO و Rh در مجموع حدود ۱۱٪ نوزادان دچار هیپر بیلی روبینمی را شامل می شد و سندرم کریکلر نچار نیز تنها ۷۵/۰٪ موارد را به خود اختصاص داد، همچنین در این مطالعه ۶/۸٪ از نوزادان در ۲۴ ساعت اول دچار هیپر بیلی روبینمی شده اند و ۴٪ نیز دچار ایکتر طول کشیده اند و در مجموع ۱۰/۸٪ از

### References

- 1-Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics, 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders. 2000:511-28.
- 2- Gartner LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am*. 2001Apr; 48(2): 389-99.
- 3- Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001Feb; 344(8):581-90.
- 4- Clemons RM. Issues in newborn care. *Prim Care*. 2000Mar; 27(1): 251-67.
- 5- Siberry GK, Iannone R. The harrieth lane handbook, a manual for pediatric house officers, 15<sup>th</sup> ed. Louis: Mosby, 2000:257-8.
- 6- Melton K, Akinbi HT. Neonatal jaundice. strategies to reduce bilirubin-induced complications. *Postgrad Med*. 1999Nov; 106(6):167-8.
- 7- Hansen TW. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatal*. 2002 Apr; 7(2):103-9.
- 8- Sarcini SU, Serdar MA, Karkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinal P, et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004 Apr; 113(4):774-80.
- 9- Hansen TW. Recent advances in the pharmacotherapy for hyperbilirubinemia in the neonate. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Nov; 4(11): 1939-48.
- 10- Kalkan I, Heljic S, Dzionovic A, Kurtagic S, Maksic H. Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment. *Med Arch*. 1999; 53(354): 43-5.
- 11- Dzinovic A, Heljic S, Maksic H, Hrnjic Z. Neonatal hyperbilirubinemia: evaluation and treatment. *Med Arh*. 2002; 56(3 Suppl 1):44-5.
- 12- Porter ML, Dennis BL. hyperbilirubinemia in the term newborn. *Am Fam Physician*. 2002 Feb; 65(1):599-606.
- 13- Duman N, Ozkan H, Serbetciyolu B, Kumral A, Avcı M. Long-term follow-up of otherwise healthy term infants with marked hyperbilirubinemia: should the limits of exchange transfusion be changed in Turkey? *Acta Pediatr*. 2004 Mar; 93(3):361-7.
- 14- Management of neonatal hyperbilirubinemia. Summary, evidence report March 2002. Available from: WWW.ahrg.gov