مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره 9، شهریور1394، صفحه 13-7

بررسی عوارض زردی و عوامل مستعد کننده آن در نوزادان

حسن بسکابادی (MD)[1*]، فرح اشرف زاده (MD)[1]، فاطمه آذر کیش (PhD)[2]، علی خاکشور (MD)[1]

1-گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
2-گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: 93/10/23، اصلاح:93/11/15 ، پذیرش:94/2/16

خلاصه

سابقه و هدف: زردی نوزادی از شایعترین بیماریهای دوران نوزادی می باشد که علیرغم اهمیت عوارض زردی، تخمین قابل اعتمادی از فراوانی عوارض حاد و مزمن نوزادان دچار زردی و علل مستعد کننده آن در جامعه ما در دسترس نمی باشد لذا این مطالعه به منظور بررسی عوارض زردی نوزادی و عوامل مستعد کننده آن انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مقطعی از اول مهر ماه سال 1382 تا مهر ماه 1392، بر روی 1069 نوزادان ترم زرد مراجعه کننده به بیمارستان قائم (عج) مشهد که بیلی روبین بالای 20 mg/dl داشتند، انجام شد. ابتدا از نوزادان شرح حال، معاینه و آزمایشات لازم انجام گردید. سپس در شش ماهگی و یک سالگی بر اساس تست دنور 2 از نظر وضعیت تکاملی پیگیری شدند. نوزادان براساس بروز عارضه(کرنیکتروس حاد، کرنیکتروس مزمن، اختلال تکاملی و یا اختلال شنوایی) و بدون عارضه تقسیم گردیدند و سپس فاکتورهای مستعد کننده بروز این عوارض بررسی گردید.

یافته‌ها: از 1069 نوزاد زرد، 143 (13/37%) نوزاد دچار عوارض شدند. دو گروه نوزادان دارا و فاقد عارضه از نظر سن، جنس و سن مادر تفاوت آماری معنی داری نداشتند اما از نظر نوع درمان و میانگین بیلی روبین توتال سرم (27در مقابل 32 mg/dl) تفاوت معنی داری داشتند (p<0/05). عوامل مستعد کننده نوزادان دچار عارضه شامل: علل ناشناخته(30%)، ABO (18%) ، RH (14/8%)، G6PDD (12/6%) و سپسیس(3/3%) بود.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که شایعترین عوامل مساعد کننده عوارض زردی پس از علل ناشناخته، ناسازگاری گروه خونی و Rh و کمبود G6Pd می باشد.

واژه‌های کلیدی: کرنیکتروس، اختلال تکاملی، کاهش شنوایی،زردی، همولیز.

مقدمه

زردی نوزادی از شایعترین بیماریهای دوران نوزادی می باشد(1). در حدود 11-8% موارد، سطح بیلی روبین به بالای 95% پرسانتایل پیشرفت می کند و نیاز به بررسی و درمان پیدا می شود در صورت عدم درمان مناسب زردی ممکن است عوارض خطرناکی مانند کرنیکتروس ایجاد شود که معلولیت تمام عمر را بدنبال دارد(4-2). برخورد مناسب در تشخیص، درمان و فالوآپ زردی همیشه یکی از چالشهای مهم طب نوزادان بوده است. پیشگیری از زردی ، تشخیص زودرس و درمان مناسب و پیشگیری از عوارض آن می تواند مشکلات نوزادان زرد را کاهش دهد. در حال حاضر مؤثرترین و معمول ترین روش درمان زردی نوزادان، فتوتراپی می باشد و در موارد مقاوم، بروز کرنیکتروس یا بالاتر رفتن میزان بیلی روبین از سطح خطر، تعویض خون اقدام اصلی همراه با فتوتراپی می باشد(4) کرن ایکتروس یا آنسفالوپاتی بیلی روبین، سندرم نورولوژیک قابل پیشگیری با عوارض نامطلوب، ناشی از رسوب بیلی روبین غیر کنژوگه در هسته های قاعده ای و ساقه مغز است (5و4). معمولا علایم کرن ایکتروس در نوزادان ترم 5-2 روز و در نوزادان نارس 7 روز پس از تولد مشاهده می شود، ولی در هر زمانی از دوره نوزادی هیپربیلی روبینمی می تواند منجر به کرن ایکتروس شود. اولین تظاهرات کرن ایکتروس، لتارژی، تغذیه ضعیف و از بین رفتن رفلکس مورو است. سپس، نوزاد شدیدا ضعیف و بیمار شده، رفلکس های وتری کاهش یافته و دچار دیسترس تنفسی می شود، گاهی اپیستوتونوس، برجستگی فونتانل، حرکات غیر طبیعی در صورت و اندامها و گریه مخصوص ایجاد میگردد. بسیاری از نوزادانی که دچار چنین علایم شدید عصبی می شوند، می میرند. آنها که زنده می مانند معمولا آسیب شدیدی می بینند، گرچه ممکن است در 3-2 ماهگی ظاهرا بهتر بنظر برسند بعدها در سال اول عمر، اپیستوتونوس، رژیدیتی عضلات، حرکات غیر طبیعی، تشنج عود کننده بروز پیدا می کند. در سال دوم اپیستوتونوس و تشنج متوقف می شود، ولی حرکات نامنظم غیر ارادی، رژیدیتی عضلانی و در بعضی شیرخواران هیپوتونی رو به افزایش می گذارد، تا سن 3 سالگی اغلب سندرم کامل نورولوژیک آن بارز می شود که شامل کره آتتوز دو طرفه با اسپاسم های غیر ارادی عضلانی، علایم اکستراپیرامیدال، تشنج، کندذهنی، دیس آرتری، ناشنوایی درفرکانسهای بالا، لوچی و اختلال حرکات چشم به بالا می باشد. در بچه هایی که گرفتاری خفیف است ممکن است فقط عدم تعادل عصبی عضلانی خفیف تا متوسط، کری، یا دیسفونکسیون خفیف مغزی به صورت منفرد یا متعدد ایجاد شده و این مشکلات هم ممکن است تا قبل از ورود به مدرسه واضح نباشند(5). طبق معیارهای پاتولوژیک، کرن ایکتروس در یک سوم شیرخواران(تمام سنین داخل

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره 921940 دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.
* مسئول مقاله: دکتر حسن بسکابادی
آدرس: مشهد، احمد آباد، بیمارستان قائم (عج)، بخش نوزادان. تلفن: 0511-38783210
E-mail:Boskabadih@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.1.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.7]

رحمی) دچار آنمی همولیتیک و بیلی روبین بیش از 25-30mg/dl که درمان نشده اند دیده می شود. بروز آن در اتوپسی نوزادان پرماچور مبتلا به هیپربیلی روبینمی 16-2% گزارش شده است. در یک مطالعه در نوزادان ترم با سابقه هیپربیلی روبینمی در سن 6 ماهگی، تاخیر در مهارتهای حرکتی آشکار افزایش می یابد (6). مسمومیت بیلی روبین در کشورهایی که برنامه مدونی برای پیشگیری از کرنیکتروس وجود ندارد همچنان به عنوان یکی از مشکلات عمده در سلامتی نوزادان مطرح است. گزارش های متعدد از مشاهده علائم نوروپاتی بدون همراهی دیگر علائم معمول کرنیکتروس بر ضرورت آگاهی و شناخت بیشتر علل و علائم این اختلال تاکید دارد(4) Gordon نشان داد که زردی نوزادی سبب شیوع بالا مشکلات عصبی و تکاملی در کودکان 32-18 ماهه می گردد. او همچنین نشان داد 4/3 درصد کودکان مبتلا به زردیشدید نمی توانستند بنشینند و بایستند (7). علیرغم اینکه عوارض هیپر بیلی روبینمی در کشورهای توسعه یافته بشدت کاهش یافته است متاسفانه در بعضی مراکز هفته ای حدود سه تعویض خون انجام می گردد که نشان می دهد اقدامات تشخیصی و درمانی مناسب در زمان لازم در نوزادان انجام نمی شود و متاسفانه با عوارض زردی مراجعه می کنند. طیف تظاهرات عوارض زردی خیلی گسترده می باشد از آنجائیکه تخمین قابل اعتمادی از فراوانی عوارض زردی نوزادی و علل مستعد کننده آن در جامعه ما در دسترس نمی باشد لذا با توجه به شیوع بالای زردی و عدم پیشگیری مناسب از این عارضه خطرناک این مطالعه به منظور بررسی عوارض هیپربیلی روبینمی شدید (بیلی روبین بالای20 mg/dl) و ریسک فاکتورهای آن انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی به صورت سرشماری در فاصله زمانی 1392-1382 بر روی نوزادان ترم زرد با بیلی روبین بالای 20 میلی گرم بر دسی لیتر بستری در بخش مراقبتهای ویژه نوزادان بیمارستان قائم (عج) مشهد انجام شد. پس از کسب موافقت از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد، اطلاعات از طریق چک لیست جمع آوری گردید. پرسشنامه مشتمل بر سه بخش اطلاعات دموگرافیک مادر، اطلاعات مربوط به نوزاد و فرم تکامل دنور 2 بوده است. در این مطالعه، 1069 نفر از نوزادان بالای 2 روز مراجعه کننده به کلینیک نوزادان بیمارستان قائم (عج) و یا بستری شده در بخش مراقبت های ویژه، اورژانس یا بخش اطفال با روش نمونه گیری آسان و پس از کسب رضایت از والدین مورد ارزیابی قرار گرفتند. (7) نوزادان نارس با وزن کمتر از 2/5 کیلوگرم، نوزادان دچار آنومالیهای متعدد، بیماریهای کروموزومی، نوزادان با شرح حال آسیفکسی و نوزادنی که به هر دلیل بررسی نمی شوند یا قبل از بررسی ترخیص می شوند و یا امکان فالوآپ آنها وجود نداشت، از مطالعه خارج شدند.

ابتدا از نوزادان معاینه کامل، توزین نوزاد، ثبت آزمایشات و شرح حال مادری و نوزادی بعمل آمد. سن بروز، جنس، وزن تولد، سن حاملگی، نمره آپگار بررسی گردید. همچنین در شرح حال مادری سن مادر، مشکلات زایمان و نیاز به بستری یا تعویض خون فرزند قبلی او و گروه خونی مادر سوال گردید. در ارزیابی نوزاد میزان بیلی روبین، هماتوکریت ،کومبس مستقیم و غیر مستقیم، رتیکولوسیت، آنزیم گلوکز 6 فسفات دهیدروژناز(G6PD)، گروه خون مادر و نوزاد و شمارش کامل سلولی انجام شد. در صورتی که Rh مادر منفی و Rh نوزاد مثبت بود علاوه بر تست کومبس مستقیم مثبت و یا کاهش هماتوکریت تشخیص ناسازگاری Rhمطرح گردیده است. تشخیص ناسازگاری ABO در صورتیکه گروه خون مادر +O و نوزاد A و یا B بوده و حداقل دو شرط زیر وجود داشته باشد، مطرح شده است 1- زردی روز اول، 2- تست کومبس مستقیم مثبت 3- وجود میکرواسفروسیتوز در خون محیطی4- تست کومبس غیر مستقیم مثبت. در صورتیکه ناسازگاریهای Rh ویا ABO وجود نداشته باشد ولی تست کومبس مستقیم مثبت باشد بعنوان ناسازگاریهای گروه فرعی تلقی شده است(7). آنزیم G6PD با روش فلورسانس نقطه ایی تحت بررسی قرار گرفت. معمولا فعالیت کمتر از 30% آنزیم به صورت ناکافی گزارش می شود(8). علایم کرن ایکتروس حاد بصورت لتارژی، تغذیه ضعیف، از بین رفتن رفلکس مورو، رفلکس های وتری کاهش یافته، اپیستوتونوس، برجستگی فونتانل، حرکات غیر طبیعی در صورت و اندامها و گریه جیغ مانند، تشنج، اسپاسم و سفتی اندامها بروز می یابد.کرنیکتروس مزمن بصورت کره آتتوز دو طرفه با اسپاسمهای غیر ارادی عضلانی، علایم اکستراپیرامیدال، تشنج، کندذهنی، دیس آرتری، ناشنوایی حسی عصبی و اختلال حرکات چشم به بالا تعریف گردیده است (9) کرنیکتروس مخفی یا دیسفانکشن نورولوژیک ناشی از کرنیکتروس بصورت عدم توانایی عصبی حرکتی بدون یافته های کلاسیک کرنیکتروس تعریف گردیده است(10). در صورتیکه نوزاد علایم کرنیکتروس حاد را داشت در گروه مورد قرار گرفت. پس از ترخیص بیماران، فالوآپ نوزادان با استفاده از پرسشنامه موجود در تست تکاملی دنور II در 6 و 12 ماهگی با پرسش از والدین نوزادان و معاینه شیرخوار در هنگام مراجعه به کلینیک توسط فوق تخصص نوزادان انجام گردید. درآزمون تکاملی دنورII کودکان در4 حوزه شخصی-اجتماعی، حرکات ظریف-انطباقی، زبان (تکلم) و حرکات خشن ارزیابی می شوند. در صورتی که شیرخوار در هر کدام از گروهای بالا (یعنی یکی از حرکات آشکار، حرکات ظریف-انطباقی، شخصی-اجتماعی یا تکلم) مشکل داشته باشد به عنوان تأخیر تکاملی در نظر گرفته می شود. اگر فقط یک گروه مشکل داشت به عنوان تأخیرتکاملی خفیف، 2 ستون تأخیر تکاملی متوسط و 3 ستون و به بالا، تأخیر تکاملی شدید در نظر گرفته شد. بررسی از نظر عوارض (مثلا علائم چشمی، حرکتی؛ اختلال شنوایی ناشی از زردی) نیز انجام گردید(5) نوزادانی که کرنیکتروس حاد، کرنیکتروس مزمن، اختلال شنوایی، اختلال تکاملی و یا معاینه نورولوژیک غیرطبیعی داشته باشند بعنوان گروه دارای عارضه(گروه مورد) وارد مطالعه شدند. نوزادانی که علایم کرنیکتروس حاد یا مزمن را نداشته اند و معاینه نورولوژیک و تکامل نرمال داشته اند بعنوان گروه بدون عارضه تلقی گردیده اند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 16/5 و برای موارد نرمال از آزمون t مستقل و در صورتی که در آزمون نرمالیته برقرار نبود، از آزمون نان پارامتری معادل شامل من ویتنی و برای تحلیل روابط متغیرهای با مقیاس اسمی از آزمون کای دو استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

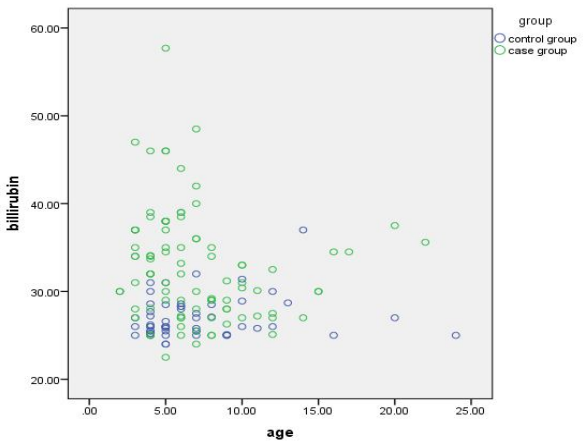
از 1069 نوزاد که وارد مطالعه شده 143 (13/37%) نوزاد دچار عوارض شده اند که با 204 نوزاد که بدون عارضه بوده اند مقایسه شدند. نوزادان دچار عارضه شامل کرنیکتروس حاد 52 نفر، کرنیکتروس مزمن 21 نفر، اختلال تکاملی 41 نفر

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.1.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.7]

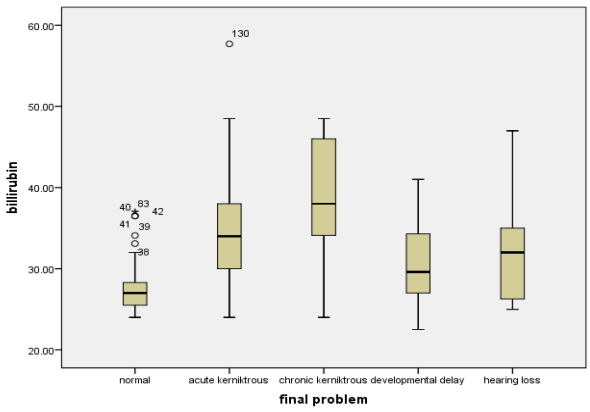
و اختلال شنوایی حسی عصبی تنها 29 نفر بوده اند. دو گروه نوزادان دارا و فاقد عارضه از نظر سن مادر، سن و جنس نوزاد، سن بروز زردی و درصد کاهش وزن روزانه تفاوت آماری معنی داری نداشتند اما از نظر نتیجه کومبس مستقیم (p=0/014)، نوع درمان (p=0/001)، میانگین بیلی روبین بر حسب نوع درمان و تشخیص نهایی (p=0/000) و بیلی روبین توتال سرم (p=0/000) تفاوت آماری معنی دار داشتند(جدول 1). میزان بیلی روبین در نوزادان عارضه دار 32 میلی گرم در دسی لیتر و در نوزادان بدون عارضه 27میلی گرم در دسی لیتر بوده است (نمودار 1). مقایسه میزان بیلی روبین در زیر گروهای نوزادان دچار عارضه نشان می دهد متوسط میزان بیلی روبین در نوزادان با کرنیکتروس مزمن34/6، کرنیکتروس حاد 32/3، تاخیر تکاملی 30/8 و در کاهش شنوایی 30/6 میلی گرم در دسی لیتر بوده است (نمودار 2). بررسی علل هیپربیلی روبینمی در گروه مورد نشان می دهد که پس از علل ناشناخته، ناسازگاری ABO، ناسازگاری RH، کاهش فعالیت G6PD از عوامل شایع بروز عوارض در نوزادان زرد می باشند(نمودار 3). میزان متوسط بیلی روبین گروه دچارعارضه با علت ناشناخته8 /30، ناسازگاری گروه خونی28/2، ناسازگاری Rh 36/32، کمبود G6PD 39، سپسیس 29/16 و نوزاد مادر دیابتی 27/14 میلی گرم در دسی لیتر بوده است. میانه سن بروز زردی در نوزادان بدون عارضه سه روزهگی ودر عارضه دارها 2 روزهگی بوده است(P=.0460)..میانه بیلی روبین توتال در نوزادان عارضه دار 32mg/dl و در بدون عارضه ها 27mg/dl بوده است(p=0.000).

جدول 1. مقایسه مشخصات دموگرافیک دوگروه نوزادان زرد دارای عارضه و بدون عارضه

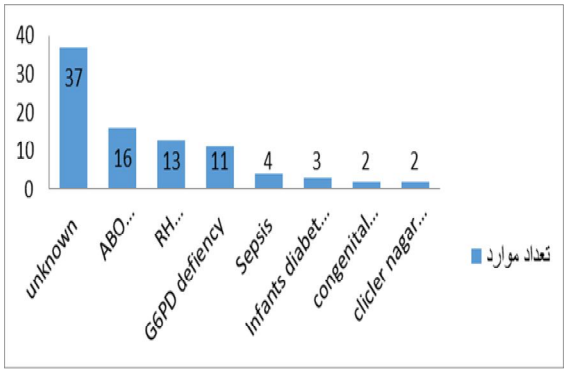
گروهها / متغییر	بدون عارضه mean±SD	دچار عارضه mean±SD	p-value
سن نوزاد(روز)	7±4/2	7±3/8	0/699
سن مادر(سال)	27±6/9	27/5±6/3	0/302
بیلی روبین مستقیم (mg/dl)	0/7±0/47	1/8±2/5	0/000
هماتوکریت	45/3±6/9	42/9±8/6	0/284
درصد کاهش وزن روزانه	1/27±4/5	1/94±7/9	0/555



نمودار 1. مقایسه میزان بیلی روبین سرم نوزادان دو گروه با عارضه و بدون عارضه براساس سن مراجعه نوزاد



نمودار 2. بررسی میزان هیپربیلی روبینمی در زیر گروه های نوزادان دچار عارضه



نمودار 3. علل هیپربیلی روبینمی در نوزادان گروه با عارضه

بحث و نتیجه گیری

از نتایج این مطالعه، شایعترین علل زردیهای دچار عارضه پس از علل ناشناخته، ناسازگاری گروهای خونی، ناسازگاری RH و کمبود G6PD می باشد. از 1069 نوزاد ترم بستری شده بعلت زردی بالای 20 mg/dl در طی 10 سال گذشته 143 (13/37%) نوزاد دچار عوارض شده اندکه بسیار شایعتر از آمارهای دیگر نقاط دنیاست بروز کرنیکتروس حاد 8/4%، کرنیکتروس مزمن 9/1% و اختلال تکاملی در 3/8% نوزادان ما مشاهده شد. بروز کرنیکتروس حاد حدود7-1/5% گزارش شده است (11و7). در یک مطالعه،25 بیمار از 305 نوزادزرد بستری شده در بخش نوزادان بهعنوان کرنیکتروس حاد تشخیص داده شدند. میانگین سطح بیلی روبین توتال در مبتلایان به کرنیکتروس 32mg/dl و در سایر نوزادان ایکتریک 20 mg/dl بود. (12). در یک مطالعه که روی 795 نوزاد دچار زردی انجام شده است شایعترین علت کرنیکتروس ناسازگاری گروه های خونی و در درجه بعدی ایاتروژنتیک و در درجه سوم کمبودG6pd و در انتها ناسازگاری RH گزارش شده است(4) در یک مطالعه در کانادا بروز کرنیکتروس حاد حدود 1 در 49000 تولد و کرنیکتروس مزمن 1 در 43000گزارش شده است، در انگلستان بروز کرنیکتروس حاد حدود 1 در 100000 تولد و کرنیکتروس مزمن 1 در 150000گزارش شده است (14و13و10)که علت این تفاوتهای بارز عدم برنامه مدون پیشگیری از زردی و همچنین تفاوت جمعیت های مورد مطالعه است. شاید دلیل بروز بالای عوارض زردی در مطالعه ما ترخیص زودرس از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.1.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.7]

بیمارستان مادران و ساده انگاشتن خطرات زردی و درمانهای سرپایی سنتی و فتوتراپی نامناسب در منزل باشد. مطالعه ما نشان می دهد که متوسط سن مراجعه نوزادان دچار زردی 7 روزگی بوده است که نشانه مشخصی از تاخیر مراجعه پس از پیک زمان خطر استپیک زمان عوارض زردی در 7-4 روزگی می باشد. در یک مطالعه مروری مطرح شده است که تعویض خون تا حدودی از هیپر بیلی روبینمی شدید و کرنیکتروس پیشگیری نموده است اما کرنیکتروس ریشه کن نشده است کرنیکتروس یک علت قابل پیشگیری فلج مغزی می باشد که در صورت برنامه ریزی مناسب می توان از آن پیشگیری نمود. در این مقاله یک راه مهم جلوگیری از کرنیکتروس، ارزیابی فاکتورهای خطر و دخالت مناسب بر اساس ریسک فاکتورها ذکر شده است(13). مطالعه ما نشان می دهد که اهمیت زردی در بین مردم، تیم بهداشتی، پرستاران، ماماها و پزشکان بخوبی تبیین نشده است و نیاز به یک بازنگری جدی در آموزش عمومی و آموزش دانشجویان و همچنین سیستمهای اصلاحی نظارتی می باشد. تاخیر در مراجعه می تواند یکی از علل مهم بروز زیاد عوارض در مطالعه ما باشد چرا که طول مدت زردی بالا یک ریسک فاکتور مهم در بروز عوارض می باشد از طرفی یکی از علل عدم کاهش مناسب بروز عوارض، علیرغم تعویض خون نوزادان می تواند همین مراجعه دیررس باشد. درمانهای سرپایی غیر تایید شده مانند فنوباربیتال، فتوتراپی در منزل نامناسب، قطره های گیاهی، ترنجبین، خاکشیر و قطع شیر مادر نیز متاسفانه در مراجعه دیررس این نوزادان می تواند موثر باشد(2).

علل همولیتیک زردی (ناسازگاریABO، RH و کمبودG6PD)حدود 78 درصد علل شناخته شده و 46 درصد کل علل زردی عارضه دار را تشکیل داده است. در یک مطالعه علت 62% موارد کرنیکتروس ناسازگاری Rh و ABO بوده است (4) در کشورهای توسعه یافته شایعترین علت کرنیکتروس، ایدیوپاتیک می باشد و شیوع موارد کرنیکتروس بدنبال ناسازگاری ABO و RH بشدت کاهش یافته است که باز هم توجه ویژه به پیشگیری و درمان زودرس موارد ناسازگاری را در کشور ما طلب می کند. از نوزادان دچار زردی ناشی از همولیز، ناسازگاری ABO(18/2%) شایعترین علت زردی منجر به عارضه بوده است و در مرتبه بعدی ناسازگاری Rh (15/6%) و G6pd(12/5%) بوده است. در یک مطالعه روی 795 نوزاد دچار زردی در این مرکز در 5 سال قبل، شایعترین علت کرنیکتروس حاد ناسازگاری گروه های خونی و در درجه بعدی ناشناخته و در درجه سوم کمبود G6pd و در انتها ناسازگاری RH گزارش شده است(4) که روند جابجایی علتها از علل همولیتیک به علل ناشناخته نشانه پیشرفت ما در کنترل بیشتر و بهتر زردی های همولیتیک است. عدم تجانس گروه خونی مادران و نوزادان(گروه خون مادر O و نوزاد A یاB) در 18% نوزادان مورد مطالعه ما وجود داشته است که یک سوم اینها دچار کرنیکتروس شده اند. البته شیوع کرنیکتروس در ناسازگاری ABO بسیار کمتر از درصد ذکر شده است. ولی چون مطالعه ما روی نوزادان دچار بیلی روبین بیشتر از 20 mg/dl انجام شده است نتیجه متفاوت بوده است. در آمریکا 7% همه تولد عدم تجانس ABO بین مادر و جنین وجود دارد ولی در سایر مطالعات 15% تمام تولد های زنده که گروه خونی A یا B دارند مادرانشان گروه خونی O داشته اند 2/2 -0/3% تمام نوزاد علائم ناسازگاری ABO را نشان می دهند(15و4) در چین انسیدانس بیماری همولیتیک نوزادی ناشی از ناسازگاری ABO4-0/7% گزارش شده است(16). از آنجاییکه اگر مادر گروه خون O داشته باشد بصورت روتین گروه خون نوزاد چک نمی شود و فالوآپ دقیقی نیز برای اینها صورت نمی گیرد و توصیه جدی جهت پیگیری و فالوآپ سرپائی نیز انجام نمی شود، این نیز خود مزید بر علت می گردد تا ناسازگاری ABO شایعترین علت شناخته شده عوارض زردی را بخود اختصاص دهد. عدم فالوآپ مناسب ناسازگاری ABO، عدم حساسیت پزشکان معاینه کننده نوزادان طبیعی، عدم بررسی روتین گروه خون نوزادان مادران O مثبت و عدم حساسیت والدین نسبت به اهمیت این نوع زردی می تواند از علل توجیه کننده بروز عوارض زیاد در نوزادان دچار ناسازگاری ABO باشد. به نظر می رسد که افزایش آگاهی پزشکان، پرستاران، ماماها و خانواده ها نسبت به اهمیت پیگیری نوزادان و مادران نامتجانس از نظر ABO می تواند در کاهش بروز زردی و درمان زودرس آنها و پیشگیری از بروز عارضه مؤثر باشد.

15/6% نوزادان دچار عارضه ناسازگاری Rh داشته اند در مطالعه Rostami و همکاران شیوع ناسازگاری Rh(6/2%) گزارش شده است(17) که کمتر از مطالعه ما می باشد، احتمالاً تفاوت در نوزادان وارد مطالعه شده می باشد چرا که مطالعه مذکور بصورت غربالگری از همه نوزادان دچار زردی، انجام شده است ولی ما فقط نوزادانی که نیاز به بستری داشته اند را بررسی نمودیم. گرچه در بیمارستان ما بصورت روتین گروه خون مادران انجام می شود و در صورت Rh منفی بودن مادر، گروه خون نوزاد چک می شود و لی برنامه مشخص نیز برای فالوآپ سرپائی و نگهداری بیشتر آنها در بیمارستان تا حصول اطمینان از عدم بروز زردی وجود ندارد که می تواند منجر به زردی های شدید وکرنیکتروس گردد. پیشگیری از حساس سازی مادران دارای Rh منفی قبل از حاملگی، مراقبت دقیق مادر از نظر وجود یا عدم حساسیت، درمان مناسب روگام در حاملگیهای خارج رحمی، سقط ها و دستکاریهای داخل رحمی و به حداقل رساندن اقدامات تشخیصی و مونیتورینگ مادر و جنین از نظر بروز ناسازگاری و درمان زودرس هیدروپس می تواند از عوارض بکاهد چون شایعترین زمان انتقال خون از جنین به مادر در سه ماهه سوم می باشد لذا تزریق روگام در 28 هفتگی و طی 72 ساعت پس از زایمان برای جلوگیری از حساس شدن مادر کمک کننده است. از طرفی نمونه کومبس مستقیم بند ناف نوزاد دارای RH مثبت می تواند پیشگویی کننده بسیار خوبی برای وجود زردی جدی در نوزاد و دخالت زورس از جمله استفاده از IVIG و شروع زودرس فتوتراپی باشد. 12/6 درصد نوزادان دچار عارضه ما کمبود G6PD داشته اند در یک مطالعه 14% نوزادان دچار کرنیکروس کمبود G6PD داشته اند(3).

در آمریکا این شیوع حدود 21% گزارش شده است که احتمالاً در آمریکا به علت کاهش شیوع ناسازگاری ABO وRH و پیشگیری مناسب از آنها می باشد(18). ولی در شرایط ما هنوز ناسازگاری RH,ABO شایعتر می باشد. علیرغم اینکه هیپر بیلی روبینمی ناشی از کمبود G6PD در نوزادان بخوبی شناخته شده است ولی فیزیوپاتولوژی آن در زردی نوزادان بخوبی روشن نمی باشد زردی در این نوزادان احتمالا بیشتر ناشی از کاهش کونژوکاسیون کبدی و ترشح بیلی روبین می باشد تا افزایش تولید بیلی روبین ثانویه به همو لیز(19). همزمانی کمبود G6PD با فاکتورهای ژنتیکی از جمله همراهی با ژیلبرت بویژه در نژاد مدیترانه ای مطرح می باشد(20). در یک مطالعه که در دانشگاه پنسیلوانیا انجام شده است استراتژی پیشگیری از کرنیکتروس براساس System base approach مطرح شده است، در این مقاله تشخیص زودرس و پیشگیری از زردی شدید بعنوان شاه کلیدهای کنترل کرنیکتروس مطرح شده است علل اصلی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.1.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.7]

کرنیکتروس در این مقاله زردیهای ناشی از لیز، کمبود آنزیم G6PD، ایدیوپاتیک و ترومای زایمان مطرح شده است(21). در این مطالعه 12 مورد از نوزادان دچار عارضه فتوتراپی در منزل دریافت کرده بودند و بررسی علت زردی برای آنها انجام نشده بود. فتوتراپی در منزل یک روش سودمند در پیشگیری از زردی یا درمان موارد بدون خطر در جلوگیری از بستری شدن نوزاد می باشد. ولی لازم است تمام موارد نیاز به درمان و موارد پر خطر در بیمارستان بستری گردند. از طرفی دستگاه جاندیس متر بیشتر نقش غربالگری و تشخیص موارد نیاز به آزمایش را بیان می کند و تمام موارد نیاز به درمان حتی در منزل نیاز به آزمایشات بررسی شدت و علت زردی دارند. بعضی از افراد بدون بررسی علت زردی و فقط با استفاده از جاندیس متر تصمیم به درمان زردی بدون بررسی علت آن می نمایند و چون بررسی مناسب علمی پس از شروع درمان نیز صورت نمی گیرد، والدین نیز از اهمیت موضوع بی خبر می مانند و نوزادان با عارضه مراجعه می کنند سه مورد از نوزادان فتوتراپی در منزل کمبودG6PD داشه اند که متاسفانه پس از بروز عوارض ارجاع شده بودند. همانطور که از نتایج این مطالعه بر می آید علل همولیتیک همچنان شایعترین علل شناخته شده کرنیکتروس و عوارض تکاملی می باشند لذا اقدامات تشخیصی، پیشگیری و درمانی در هر کدام از علل همولیتیک می تواند نوزادان را از این عوارض تاسف بار نجات دهد. ترتیب علل کرنیکتروس نشان می دهد که پزشکان و سیستم درمانی حساسیت کافی در مورد ناسازگاری گروه های خونی و کمبود G6PD را ندارند. عدم ترخیص نوزادن پر خطر تا روشن شدن تکلیف زردی آنها، تدوین سیستم فالوآپ مناسب این نوزادان، حساس کردن مردم به اهمیت و پیگیری مناسب زردی، استفاده از روشهای تشخیص و درمانی مناسب، تعویض خون سریع نوزادان، احتمالا می تواند از عوارض زردی بکاهد و نوزادان دچار زردی بویژه درمواردی که بیلی روبین بالای 20 mg/dl باشد باید بطور جدی از نظر اختلال شنوایی حسی عصبی، وضعیت تکاملی، معاینه چشم و معیارهای رشدی تحت نظر باشند و در صورت بروز هرگونه شک یا اختلال در ABR یا مشکل چشم یا اختلال تکاملی اقدامات سریع جهت کنترل عارضه و جلوگیری از تشدید یا پیشرفت مشکل و باز توانی صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و مسئولین و پرسنل بیمارستان قائم (عج) خانمها اسکندری، قویدل، تمنالو و باقری تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.1.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.7]

Complications of Neonatal Jaundice and the Predisposing Factors in Newborns

H. Boskabadi (MD)[*1], F. Ashrafzadeh (MD)[1], F. Azarkish (PhD)[2], A. Khakshour (MD)[1]

1.Department of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran
2.Department of Midwifery, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(9); Sep 2015; PP:7-13
Received: Jan 13th 2015, Revised: Feb4th 2015, Accepted: May 6th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Hyperbilirubinemia is one of the most common problems during the neonatal period. Despite the severe complications of jaundice, no reliable data is available regarding the prevalence of acute and chronic complications of jaundice and the predisposing factors in our community. Therefore, this study aimed to determine the complications of neonatal jaundice and the predisposing factors in neonates.

METHODS: This cross-sectional study was performed on icteric, term newborns with bilirubin level higher than 20 mg/dl, referring to Ghaem Hospital during 2003-2013. After history taking and physical examinations, developmental status of infants was followed within six and twelve months after birth, using Denver Developmental Screening Test-II. The newborns were divided into two groups, based on the occurrence or non-occurrence of complications (e.g., acute or chronic kernicterus, auditory disorders and developmental disorders). Afterwards, predisposing factors for these complications were evaluated.

FINDINGS Complications of jaundice were reported in 143 (13.37%) out of 1069 neonates. The two groups were not significantly different in terms of variables such as neonatal age and gender or maternal age. However, there was a significant difference between the children with and withod complication regarding treatment modality and mean total serum bilirubin level (27 mg/dl vs. 32 mg/dl) ($p<0.05$). The predisposing factors for neonatal complications were as follows: idiopathic jaundice (30%), ABO incompatibility (18%), Rh incompatibility (14.8%), G6PD deficiency (12.6%) and sepsis (3.3%).

CONCLUSION: Our findings showed that ABO incompatibility, Rh incompatibility and G6PD deficiency were the most common risk factors for jaundice, followed by idiopathic jaundice.

KEY WORDS: *Kernicterus, Developmental Disorders, Hearing Loss, Jaundice, Hemolysis.*

Please cite this article as follows:

Boskabadi H, Ashrafzadeh F, Azarkish F, Khakshour A. Complications of Neonatal Jaundice and the Predisposing Factors in Newborns. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(9):7-13.

[*] **Corresponding Author: H. Boskabadi (MD)**
Address: Department of Pediatrics, Ghaem Hospital, Ahmadabad, Mashhad, I.R.Iran
Tel: +98 511 38783210
Email: Boskabadih@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.1.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.7]

References

1.Zahedpasha Y, Ahmadpour Kacho M, Lookzadeh M, Mazloomi A. Effect of clofibrate on prolonged jaundice of term neonates. J Babol Univ Med Sci. 2010;11(5):22-6. [In Persian]

2.Boskabadi H, Maamouri GH, Mafinejad S. The effect of traditional remedies (camel's thorn, flixweed and sugar water) on idiopathic neonatal jaundice. Iran J Pediatr. 2011;21(3):325-30.

3.Bhutani VK. For a safer outcome with newborn jaundice. Indian Pediatr. 2004;41(4):321-6.

4.Boskabad H, Maamouri GA, Mafinejad S, Rezagholizadeh F. Clinical course and prognosis of hemolytic jaundice in neonates in north east of Iran. Maced J Med Sci. 2011;4(4):403-7.

5.Facchini FP, Mezzacappa MA, Rosa IR, Mezzacappa Filho F, Aranha-Netto A, Marba ST. Follow-up of neonatal jaundice in term and late premature newborns. J Pediatr (Rio J). 2007;83(4):313-22.

6.Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. N Engl J Med. 2008;358(9):920-8.

7.Gordon AL, English M, Tumaini Dzombo J, Karisa M, Newton CR. Neurological and developmental outcome of neonatal jaundice and sepsis in rural Kenya. Trop Med Int Health. 2005;10(11):1114-20.

8.Muzaffer MA. Neonatal screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Yanbu, Saudi Arabia. J Med Screen. 2005;12(4):170-1.

9.Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage--mechanisms and management approaches. N Engl J Med. 2013;369:2021-30.

10.Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. Semin Fetal Neonatal Med. 2010;15(3):157-63.

11.Boskabadi H, Omidian M, Mafinejad S. Prevalence and clinical manifestation of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborns with hyperbilirubinemia in Mashhad, Iran. Maced J Med Sci. 2010;3(4):383-7.

12.Behjati ardakani S, Nikkhah A, Sedaghati M. Risk factors of kernictrous;A study in 312 icteric neonates. Tehran Univ Med J. 2007;65(3):45-9. [In Persian]

13.Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus - not gone but sometimes forgotten. Early Hum Dev. 2009;85(11):727-32.

14.Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. Pediatr Neurol. 2003;29(5):410-21.

15.Ozolek JA, Watchko JF, Mimouni F. Prevalence and lack of clinical significance of blood group incompatibility in mothers with blood type A or B. J Pediatr. 1994 Jul;125(1):87-91.

16.Deng ZH, Seltsam A, Ye YW, Yu Q, Li Q, Su YQ, et al. Haemolytic disease of fetus and newborn caused by ABO antibodies in a cisAB offspring. Transfus Apher Sci. 2008 Oct;39(2):123-8.

17.Rostami N, Mehrabi Y. Identifying the newborns at risk for developing significant hyperbilirubinemia by measuring cord bilirubin levels. J Arab Neonatal Forum. 2005; 2(3): 81-5.
Available at: http://health.barakatkns.com/article/75043/identifying-the-newborns-at-risk-for-developing-significant-hyperbilirubinemia-by-measuring-cord-bil.

18.Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. J Perinatol. 2004;24(10):650-62.

19.Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. Semin Fetal Neonatal Med. 2010;15(3):148-56.

20.Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. J Pediatr. 2002;140(4):396-403.

21.Mockenhaupt FP, Mandelkow J, Till H, Ehrhardt S, Eggelte TA, Bienzle U. Reduced prevalence of Plasmodium falciparum infection and of concomitant anaemia in pregnant women with heterozygous G6PD deficiency. Trop Med Int Health. 2003;8(2):118-24.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.1.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.7]