





**دانشگاه آزاد اسلامی
واحد پزشکی تهران**

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع :

مقایسه هیپربیلیروبینمی نوزاد از نظر بالینی با میزان بیلی روبین گزارش شده

آزمایشگاهی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر اسفندیار متینی

نگارش:

خانم دکتر زینب ملکیان دولت آبادی

شماره پایان نامه : ۴۲۲۶

سال تحصیلی : ۱۳۸۹



Islamic Azad University

College of Medicine

Thesis:

For Doctorate of Medicine

Subject:

**Comparison of clinical neonatal hyperbilirubinemia and
laboratory bilirubin level**

Thesis Adviser:

Dr. Esfandiar Matini

Written by:

Dr. Zeinab Malekian-Dowlatabadi

Year : 2010

No. 4226

هو الحق

تقديم به دو فرشته ای که به هستی ام عمق و رنگ می بخشند و نهال نوپای
زندگی ام بی یاری دستان مهربانشان در پاییز روزگار می خشکید. تقديم به
یاوران همیشگی ام، امید بی کسی هایم، دوستان روزهای سخت، زیباترین
واژگانی که زبانه جاری ساخته است، تقديم به پدر و مادر عزیزم و عشق
جاودانه ای که در سینه هایشان فرو خفته است.

تقديم به خواهر دوست داشتنی ام که همواره با شادی هایم شاد و با غم هایم
غمگین بوده است.

با تشکر و سپاس فراوان از

جناب آقای دکتر اسفندیار متینی و راهنمایی های استادانه ایشان

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده فارسی
۲	فصل اول: مقدمه و بیان اهمیت مسأله
۴	فصل دوم: بررسی متون
۱۹	فصل سوم: روش مطالعه
۲۲	فصل چهارم: یافته ها
۴۲	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۴۷	فهرست منابع
۵۱	چکیده انگلیسی

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۲۳	جدول ۱- توزیع فراوانی جنسیت نوزادان مورد بررسی
۲۴	جدول ۲- توزیع فراوانی وزن هنگام تولد نوزادان مورد بررسی
۲۵	جدول ۳- توزیع فراوانی سابقه خانوادگی ایکتر در نوزادان مورد بررسی
۲۶	جدول ۴- توزیع فراوانی شدت ایکتر بالینی در نوزادان مورد بررسی
۲۷	جدول ۵- توزیع فراوانی متغیرهای کمی در نوزادان مورد بررسی
۲۸	جدول ۶- ارتباط ایکتر بالینی و آزمایشگاهی در نوزادان مورد بررسی
۲۹	جدول ۷- ارتباط ایکتر و وزن هنگام تولد در نوزادان مورد بررسی
۳۰	جدول ۸- ارتباط ایکتر و جنسیت نوزادان مورد بررسی
۳۱	جدول ۹- ارتباط ایکتر و سابقه خانوادگی در نوزادان مورد بررسی

فهرست نمودارها

صفحه	عنوان
۳۲	نمودار ۱- توزیع فراوانی جنسیت نوزادان مورد بررسی
۳۳	نمودار ۲- توزیع فراوانی وزن هنگام تولد نوزادان مورد بررسی
۳۴	نمودار ۳- توزیع فراوانی سابقه خانوادگی ایکتر در نوزادان مورد بررسی
۳۵	نمودار ۴- توزیع فراوانی شدت ایکتر بالینی در نوزادان مورد بررسی
۳۶	نمودار ۵- توزیع فراوانی سطح بیلی روبین در نوزادان مورد بررسی
۳۷	نمودار ۶- توزیع فراوانی سن بارداری در نوزادان مورد بررسی
۳۸	نمودار ۷- ارتباط ایکتر بالینی و آزمایشگاهی در نوزادان مورد بررسی
۳۹	نمودار ۸- ارتباط ایکتر و وزن هنگام تولد در نوزادان مورد بررسی
۴۰	نمودار ۹- ارتباط ایکتر و جنسیت نوزادان مورد بررسی
۴۱	نمودار ۱۰- ارتباط ایکتر و سابقه خانوادگی در نوزادان مورد بررسی

مقایسه هیپربیلیروبینمی نوزاد از نظر بالینی با میزان بیلی روبین گزارش شده

آزمایشگاهی

دانشجو: زینب ملکیان دولت آبادی استاد راهنما: جناب آقای دکتر اسفندیار متینی

تاریخ دفاع: شماره پایان نامه: ۴۲۲۶ کد شناسایی پایان نامه: ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۷۲۰۲۳

هدف: این مطالعه به منظور به مقایسه هیپربیلیروبینمی نوزاد از نظر بالینی با میزان بیلی روبین گزارش شده آزمایشگاهی انجام شده است.

روش مطالعه: این مطالعه به صورت یک بررسی توصیفی - تحلیلی مقطعی انجام شده است. حجم نمونه مورد بررسی در این مطالعه شامل ۱۴۴ نوزاد بود که به صورت تصادفی ساده از بین نوزادان متولد شده در بیمارستان های آموزشی دانشگاه آزاد اسلامی در شهر تهران انتخاب گردیده بودند.

یافته ها: میانگین میزان بیلی روبین توتال سرمی نوزادان در مواردی که ایکنتر از نظر بالینی

خفیف بود $۱۳/۵ \pm ۰/۶۷$ میلیگرم در دسی لیتر، در موارد با شدت متوسط $۰/۸۵ \pm ۱۵/۹۶$

میلیگرم در دسی لیتر و در موارد شدید $۰/۷۲ \pm ۲۱$ میلیگرم در دسی لیتر بود و اختلاف آماری

معناداری بین میانگین بیلی روبین توتال سرمی در سه گروه مذکور وجود داشت ($P=0.0001$).

نتیجه گیری: در مجموع چنین استنباط می گردد که می توان به خوبی به قضاوت بالینی در مورد

شدت ایکنتر در نوزاد تکیه نمود و بویژه در مواردی که امکان سنجش سطح بیلی روبین وجود

ندارد، از معیارهای بالینی استفاده کرد.



مقدمه و بیان اهمیت مسئله:

زردی نوزادی از جمله مشکلات شایع در بین نوزادان محسوب می شود که هم در نوزادان سالم و به صورت غیرپاتولوژیک و هم در سایر نوزادان که مشکلاتی نظیر بیماری های همولیتیک، سپسیس یا غیره دارند، دیده می شود. میزان شیوع زردی نوزادی $6/7$ درصد است و در $5/5$ درصد از نوزادان نیازمند فوتوتراپی خواهد بود و در $1/9$ درصد از نوزادان نیاز به تعویض خون وجود خواهد داشت. میزان بروز موارد شدید هیپربیلیروبینمی $7/1$ در هر صد هزار نوزاد است که در $0/9$ درصد از موارد منجر به انسفالوپاتی خواهند شد. لذا تشخیص و درمان به موقع زردی در نوزادان از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

مهمترین روش آزمایشگاهی موجود در مورد هیپربیلیروبینمی اندازه گیری سطح سرمی بیلی روبین شامل بیلی روبین توتال، کونژوگه و غیرکونژوگه می باشد که به ویژه در صورت اندازه گیری در 6 ساعت اول می تواند نقش موثری در تعیین پیش آگهی نوزادان داشته باشد. اما از آنجایی که سطح سرمی بیلی روبین بویژه در فاز پیش از ترخیص احتمال دارد به صورت کاذب منفی گزارش شود و نوزاد پس از ترخیص نیاز به بستری مجدد پیدا کند؛ لذا استفاده از معیارهای بالینی می تواند در صورت تأیید، نقش مهمی در شناسایی موارد پرخطر داشته باشد و بر همین اساس ما نیز در این مطالعه به مقایسه هیپربیلیروبینمی نوزاد از نظر بالینی با میزان بیلی روبین گزارش شده آزمایشگاهی پرداختیم.



بررسی متون (منابع ۱ تا ۱۱):

در یرقان یا زردی، پوست و اسکلرا به علت افزایش بیلی روبین زرد رنگ می شوند. زردی در هفته اول زندگی تقریباً در ۶۰ درصد نوزادان ترم و ۸۰ درصد بچه های نارس دیده میشود. بیلی روبین نتیجه شکسته شدن و کاتابولیسم هموگلوبین موجود در گلبولهای قرمز است. هموگلوبین در نوزادان در مقایسه با بالغین ۲ تا ۳ برابر بیشتر تولید میشود و علت آن بالا بودن توده گلبول قرمز یا هماتوکریت و نیمه عمر کوتاه اریتروسیتها در نوزادان (۷۰ تا ۹۰ روز در مقایسه با ۱۲۰ روز در بالغین) می باشد.

بیلی روبین تولید شده غیر محلول در آب یا غیر کونژوگه است و برای دستگاه عصبی مرکزی خاصیت سمی دارد. بیلی روبین غیر کونژوگه با کمک آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز به بیلیروبین کونژوگه یا محلول در آب تبدیل میشود و از طریق صفرا وارد روده کوچک شده و با مدفوع دفع میشود. بیلی روبین کونژوگه یا محلول در آب خاصیت سمی ندارد. عوامل متفاوتی باعث بروز زردی میشوند مانند کوتاه بودن عمر گلبول قرمز در نوزادان نارس / عفونت / کمبود هورمون تیروئید از طریق اختلال در فعالیت آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز / مصرف بعضی داروها / تاخیر در دفع مکونیوم /...

انواع زردی:

الف) زردی غیرفیزیولوژیک یا پاتولوژیک:

زردی پایداری که در ۲۴ ساعت اول تولد شروع شده باشد / بیلیروبین سرم با سرعتی بیش از 5mg/dl/24h افزایش داشته باشد یا در هر زمانی بعد از ۲ هفته بیلی روبین مستقیم بیش از یک میلی گرم در دسی لیتر باشد.

ب) زردی فیزیولوژیک:

شروع زردی از روز ۲-۳ و کاهش آن بین روزهای ۵-۷ بعد از تولد (۶-۷ درصد نوزادان ترم یا رسیده بیلیروبین غیرمستقیم بیشتر از ۱۲/۹ میلیگرم در دسی لیتر و کمتر از ۳ درصد سطوح بیشتر از ۱۵ دارند).

پ) زردی به دنبال تغذیه با شیر مادر:

ممکن است شیر مادر حاوی اسیدهای چربی به نام (۵-بتا پرگنان -۳ الفا) و (۲۰--بتا- دیول) باشد که اثر رقابتی با آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز دارد و آن را مهار می کند.

تظاهرات بالینی:

زردی معمولاً از صورت شروع می شود. سپس به شکم و پاها پیشرفت میکند. اگر نوزاد از روز اول تولد زرد بود احتیاج به اقدامات جدی پزشکی دارد.

روش تشخیص زردی:

معاینه دقیق نوزاد و گرفتن شرح حال او از مادرش و آزمایش ادرار و مدفوع (در هیپر بیلیروبینمی غیرکونژوگه رنگ ادرار تیره و رنگ مدفوع سفید می شود. انجام آزمایش خون شامل: میزان بیلیروبین، هورمون تیروئید، شمارش رتیکولوسیت، تست کومبس خون مادر و نوزاد، میزان هموگلوبین و هماتوکریت، اسمیر خون محیطی، G6PD، گروه خون مادر و نوزاد

درمان

زردی نوزادی در اغلب نوزادان رخ می دهد و غالب موارد آن خوش خیم است. بعلت توکسیسمته بالقوه بیلی روبین بر دستگاه عصبی نوزادان؛ همه نوزادان باید از نظر بروز زردی پایش شوند تا آنهایی که در معرض زردی شدید هستند، مشخص و درمان شوند. راهنمای درمانی و پیگیری بیماران که در ذیل ارائه میشود بر اساس نیاز بخش های نوزادان و NICU ها مطابق با شرایط و امکانات کشور تهیه گردیده است تا از یک سو از بروز عوارض سوء هیپر بیلیروبینمی های شدید درمان نشده بر دستگاه عصبی پیشگیری گردد و از سوی دیگر از ایجاد اضطراب در والدین و درمان های اضافی و صرف هزینه های اضافی پرهیز گردد. این نکات کلیدی حتماً می بایست مورد توجه قرار گیرد:

- تمامی تلاش و مساعی باید در جهت تسهیل تغذیه با شیر مادر باشد (قطع شیر مادر

تحت عنوان درمان زردی شیر مادر امری کاملاً استثنایی است و تقریباً هیچ وقت

نباید انجام شود).

- تمام بیمارستان ها و نرسری ها باید پروتکل مربوط به تشخیص و ارزیابی زردی را داشته باشند.
- در هر نوزادی که زردی در ۲۴ ساعت اول عمر دارد باید بیلی روبین سرم را اندازه گرفت.
- تخمین میزان بیلی روبین و شدت زردی با چشم، بخصوص در نوزادان ایکه پوست تیره ایی دارند ممکن است منجر به اشتباه شود.
- تفسیر هر سطحی از بیلی روبین باید بر اساس سن نوزاد بر حسب ساعت باشد (نوزاد چند ساعته است).
- نوزادان کمتر از ۳۸ هفته را مشخص کنید این گروه بخصوص آنها که شیر مادر میخورند در معرض ابتلا به هیپربیلیروبینمی هستند.
- قبل از ترخیص نوزاد از بیمارستان آنهایی را که در معرض ابتلا به هیپربیلیروبینمی شدید هستند را مشخص کنید.
- با والدین راجع به زردی نوزادی صحبت کنید و آگاهی های لازم را بدهید همچنین برگه ایی که در آن اطلاعات مورد نیاز داده شده به آنها ارائه کنید.
- پیگیری نوزاد را براساس سن نوزاد در زمان ترخیص و ارزیابی میزان خطر هیپربیلیروبینمی تنظیم کنید.
- در صورت داشتن اندیکاسیون از فوتوتراپی یا تعویض خون استفاده کنید.

پیشگیری اولیه :

پزشکان و کلیه کارکنان بهداشتی درمانی باید مادران را در زمینه شیر دهی با شیر مادر تشویق و حمایت نمایند. در چند روز اول بعد زایمان مادران باید حداقل ۸-۱۲ بار در روز به نوزاد خود شیر بدهند. تغذیه مکرر با شیر مادر در روز های اول از بروز زردی های شدید در روز های آینده جلوگیری خواهد کرد. استفاده روتین از آب یا سرم قندی ۵٪ در نوزادان ای که دهیدره نیستند به هیچ وجه توصیه نمی شود. تجویز آب یا سرم قندی ۵٪ در پیشگیری از بروز زردی و کاهش سطح بیلی روبین سرم تاثیری ندارد.

پیشگیری ثانویه :

پزشکان باید نوزادان پر خطر برای زردی شدید را شناسایی و مشخص نمایند.

- در همه زنان باردار باید گروه خون و RH مادر مشخص شود و تست کومبیس غیر مستقیم برای کشف موارد آنتی بادی های ایزو ایمون غیر معمول انجام گیرد.
- اگر در مادر بارداری قبلاً تعیین گروه و RH انجام نشده یا اگر مادری گروه خون منفی داشت انجام آزمایشات زیر بر روی نمونه خون بند ناف نوزاد اکیداً توصیه میشود: تعیین گروه خون و RH نوزاد، تست کومبیس مستقیم.

• اگر مادری گروه خون O مثبت داشت بعنوان یک توصیه میتوان گروه خون و

RH نوزاد، تست کومبس مستقیم را بر روی نمونه خون بند ناف چک کرد. البته

این امر جایگزین بررسی میزان ریسک و پیگیری نوزاد نمی باشد.

ارزیابی بالینی :

۱- کلیه نوزادان در بخش های نوزادان و نرسری ها باید همزمان با چک علائم حیاتی و حداقل هر ۸-۱۲ ساعت از نظر زردی مورد بررسی قرار گیرند. معاینه نوزاد باید در اتاقی با نور کافی و ترجیحاً نور روز از ورای پنجره صورت گیرد. زردی معمولاً از صورت شروع و به سمت انتهاها کشیده میشود. تخمین میزان زردی با چشم ممکن است منجر به اشتباه شود. در صورت در دسترس بودن می توان برای کمک به تشخیص شدت زردی از بیلی چک (دستگاه ایکه از ورای پوست میزان بیلی روبین یا TCB را گزارش میکند) استفاده کرد. در مقادیر بیلی روبین سرم TSB کمتر از ۱۵ mg/dl تعیین میزان آن توسط روش های غیر تهاجمی از ورای پوست تخمین با ارزشی به دست می دهد.

در تنظیم پروتکل برای هر بیمارستانی؛ باید راهکاری برای چک بیلی روبین با TCB یا دستور برای چک TSB توسط پرسنل گنجانده شود تا در موقع ضرورت به آن تاخیر بروز نکند. در صورتی که قبل از ترخیص از بیمارستان از نوزاد یک آزمایش TSB چک شود و بر حسب ساعت تولد روی نمودار قرار گیرد با استفاده از آن میتوان سیر بیلی روبین سرم را در ساعات آینده پیش بینی کنید و برنامه پیگیری بعدی بیمار را طرح ریزی کنید.

ارزیابی آزمایشگاهی

۱- در نوزادی که دچار زردی در ۲۴ ساعت اول عمر شده باید پاتولوژیک تلقی TCB و یا TSB اندازه گیری شود. نیاز برای چک های بعدی براساس این که مقدار بیلی روبین بدست آمده در کدام زون از نظر ریسک باشد و سن بروز زردی، تعیین می شود.

۲- در صورتی که زردی برای آن ساعت از زمان تولد نوزاد بالا به نظر می رسد (بر اساس کلینیک بیمار) ابتدا فقط یک TSB و/یا TCB (در صورت وجود) در خواست نمائید. (برای هر مورد زردی آزمایشات روتین ایکنتر درخواست نشود). اگر هر گونه شکی در مورد میزان زردی وجود داشته باشد باید TCB و/یا TSB انجام شود. تخمین میزان زردی با چشم ممکن است منجر به اشتباه شود. در تفسیر هر سطحی از بیلی روبین باید سن نوزاد بر حسب ساعت و سن حاملگی (GA) که در آن متولد گشته مد نظر قرار گیرد.

۳- جواب TSB یا TCB را بر روی نمودار بیرید در نوزادی که اندیکاسیون دریافت فوتوتراپی دارد یا بیلی روبین سریعاً افزایش یافته (فراتر از پرسنتایل مربوطه) یا غیر قابل توجیه با معاینه فیزیکی و شرح حال دارد باید آزمایشات زیر درخواست شود.

- سطح سرمی بیلیروبین توتال و مستقیم
- گروه خونی (ABO, Rh)
- Coombs' TEST
- CBC همراه اسمیر خون محیطی و شمارش رتیکولوسیت

G6PD •

- کشت خون و LP (در صورتی که در تاریخچه و معاینه فیزیکی متوجه شواهدی

به نفع سپسیس شدید)

۴- در نوزادان ایکه دچار هیپر بیلیروبینمی مستقیم یا کونژوگه باشند باید آزمایش کامل و

کشت ادرار انجام و در صورتی که شرح حال و معاینه فیزیکی به نفع سپسیس بود باید ارزیابی

از نظر رد آن انجام شود.

۵- در نوزادان بدحال و آنهائی که در ۳ هفتگی یا بعد از آن زردی دارند باید بیلیروبین

مستقیم کونژوگه را چک کرد تا کلاستاز دور از نظر نماند. در این موارد تست تیروئید و

بررسی از نظر رد گالاکتوزمی را انجام دهید.

۶- در صورتی که هیپر بیلیروبینمی کونژوگه و مستقیم وجود داشته باشد آزمایشات و بررسی

های اضافی مورد نیاز است.

۷- اندازه گیری سطح گلوکوز ۶ فسفات دهیدروژناز برای نوزادان زردی که فوتوتراپی دریافت

میکنند و از نظر نژاد و منطقه جغرافیایی یا سابقه فامیلی در معرض کمبود آن هستند و در

مواردی که زردی طول کشیده باشد توصیه میشود. بر اساس مطالعات اخیر کمبود آنزیم گلوکوز

۶ فسفات دهیدروژناز در ۳۱٪ از کودکان دچار کرنیکتروس دیده شده است.