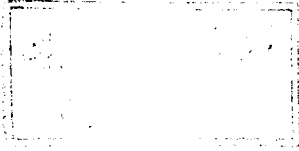


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



۱۳۸۰ / ۴ / ۳۰

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
دانشکده پزشکی

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکترا

موضوع:

**بررسی ریسک فاکتورهای نوزادان مبتلا به زردی ایدیوپاتیک بستری
شده در بخش نوزادان م.آ.د رازی - ۱۳۷۸**

استاد راهنما:

دکتر علی اصغر عالی پور

فوق تخصص نوزادان

استاد مشاور آمار:

مهندس منصور رضایی

۳۵۳۷۴

012261

نگارش:

فریبا فیضی

۱۳۷۹

تقدیم به چشمه های جوشان عشق و فداکاری: پدر و مادر
این نوشتار،

هنر نوشتار،

و همه زندگی

تقدیم به همراه و همسر: دکتر مهدی سیاح برگرد
که زندگی را به مهربانی چشمهایش گره زد و
هستی ام را از اعتماد و یاری ، لبریز ساخت.

و تقدیم به خانواده محترم

تقدیم به فواهرهایم فرشته های عشق و پاکی
و برادرهایم تندیس های راستی و صداقت
که تا بی انتهای ابدیت دوستشان داریم.

و تقدیم به فواهرزاده های شیرینم مهدی ، هانیه و کیانمهر
که فرداهایی به روشنایی فورشید ، برایشان آرزومندم.

تقدیم به استاد گرانقدره جناب آقای دکتر عالی پور
آموزگار علم و اخلاق

تقدیم به تمامی بیماران دردمندی که بر بالین شان
طبء آموخته،

و تمامی درد آشنایانی که در راه تسکین آلام دردمندان ،
با وجدان بیدار تلاش می کنند.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	مقدمه.....
۳	خلاصه.....
۵	فصل اول- کلیات.....
۶	فیزیولوژی زردی.....
۶	الف - سستزیلی رویین.....
۷	ب- انتقال بیلی رویین.....
۷	ج - برداشت بیلی رویین.....
۷	د-کتروگاسیون بیلی رویین.....
۸	هـ - دفع بیلی رویین.....
۹	زردی فیزیولوژیک نوزادی.....
۹	الف - نوزادان فول ترم.....
۱۰	ب - نوزادان نارس.....
۱۰	ج - نوزادان Post Mature.....
۱۰	عوامل موثر بر زردی فیزیولوژیک.....
۱۲	زردی پاتولوژیک.....
۱۲	۱- افزایش تولید بیلی رویین غیرکونژوگه.....
۱۳	۲ - اختلال در برداشت بیلی رویین.....
۱۳	۳ - اختلال درکتروگاسیون بیلی رویین.....
۱۴	۴- اختلال در دفع بیلی رویین.....
۱۴	۵ - افزایش گردش سیکل انتروهپاتیک.....
۱۵	۶ - زردی با مکانیزم نامشخص در نوزادان.....

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱۵	درمان بیماران مبتلا به هیپریلی روییمی غیرکونژوگه.....
۱۵	۱- تعویض خون.....
۱۵	۲- فتوتراپی.....
۱۶	۳- فنوباریتال.....
۱۶	کرنیکتروس.....
۱۷	میدرویس فتالیس.....
۱۸	فصل دوم- اهداف و فرضیات.....
۲۰	فصل سوم - روشها و مواد.....
۲۲	فصل چهارم - نتایج.....
۲۶	نمودارها.....
۳۲	فصل پنجم- بحث.....
۳۶	پیشنهادات.....
۳۸	منابع.....
۳۹	پیوست.....

مقدمه

دوره نوزادی به منزله پل ارتباطی میان زندگی جنینی وابسته به مادر و زندگی مستقل از مادر است و در واقع ادامه زندگی جنینی در محیط خارج است که با تغییرات فیزیولوژیک به مرحله ای ختم می شود که شیرخوار نهایتاً می تواند مستقلاً به حیات خود ادامه دهد. از آنجا که فیزیولوژی خاص این دوره کوتاه بسیار حساس و شکننده است و در عین حال متفاوت با سایر دوره های حیات می باشد لذا آسیب آن بیماریهای خاصی را سبب می شود و در نتیجه توجهات خاصی را می طلبد.

یکی از بیماریهای شایع و مهم در این دوره زردی نوزادی می باشد. زردی، ایکتر یا جاندیس سندرمی است که با افزایش غلظت بیلی روبین خون انسان از مقدار ۲ میلی گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون و رسوب آن در پوست و مخاط مشخص میشود. اهمیت هیپر بیلی روبینمی و وقوع بیلی روبین انسفالوپاتی یا کرنیکتروس در مواردی است که سطح بیلی روبین سرم در نوزادان به بیش از ۲۰-۱۸ میلی گرم در دسی لیتر می گردد و در حقیقت هدف از درمان، کاهش سطح بیلی روبین غیر مستقیم تا حدی است که بیلی روبین اثرات سمی خود را بر سلولهای مغزی به جا نگذارد. علائم بیلی روبین انسفالوپاتی در نوزادان بصورت هیپوتونی و در برخی موارد بصورت ریجیدیتی عضلانی ظاهر می شود و در سال سوم زندگی علائم کره آتروز، تشنج و کاهش شنوایی ظاهر می شود و گاهی ممکن است این اختلالات تا زمان ورود به مدرسه واضح نباشد. کرنیکتروس یک معلولیت است که نه تنها خانواده بلکه جامعه رانیز دچار مشکل می کند. افزایش سطح بیلی روبین حتی اگر به حد ایجاد کرنیکتروس هم نرسد ممکن است روی بهره هوشی کودکان اثر گذاشته و سبب کم هوشی آنان گردد. لذا تشخیص و درمان زودرس هیپر بیلی روبینمی باید بطور جدی در نوزادان مد نظر باشد.

شدت زردی فیزیولوژیک بوضوح در میان اقوام مختلف متفاوت است و در ممالک شرق از سایر اقوام بیشتر است. حداکثر غلظت بیلی روبین غیر کونژوگه در سرم نوزادان چینی، ژاپنی، کره ای، سرخپوستان امریکایی و سایر نوزادان فول ترم آسیائی بین ۱۴-۱۰ میلی گرم در دسی لیتر خون می باشد که تقریباً دوبرابر میزان آن در نوزادهای سیاه و یا سفید است.

گمان می‌رود که شیوع بالاتر هیپر بیلی روبینمی نوزادی در ملل شرق ناشی از اثرات محیطی مانند استفاده مادر از داروهای سستی خاص و یا بعضی غذاها و یاناشی از فاکتورهای ژنتیکی باشد که سبب مچوریشن کندتر متابولیسم وانتقال بیلی روبین می شوند. در میان علل زردی نوزادی ناسازگاری های خونی وعفونت از شایعترین علل می باشند که تاکنون کارهای تحقیقاتی زیادی بر روی آنها انجام گرفته است. در این میان دسته ای از نوزادان با هیپر بیلی روبینمی ، در کشورهای حوزه مدیترانه و شرق آسیا هستند که سطح سرمی بیلی روبین آنها حتی تا ۲۵ تا ۳۰ میلی گرم دردسی لیتر خون بالا می رود .حتی گاهی نیاز به تعویض خون پیدا می کنند .درحالی که هیچ گونه ریسک فاکتور شناخته شده ای در رابطه با افزایش بیلی روبین در آنها یافت نمی شود. از جمله: عفونت - همولیز - خونریزی مخفی - اختلالات آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز - برست آسفیکی - اختلالات آنزیمی گلبولی.

این دسته از بیماران راتحت عنوان هیپر بیلی روبینمی ایدیوپاتیک وگاهی هیپر بیلی روبینمی تشدید یافته نام می برند.

که در مطالعات انجام شده شیوع آن حدود ۳۰٪ بوده است. احتمال آن می رود که نوزادان مورد نظر دارای ریسک فاکتورهای خاصی در این مناطق باشند که تاکنون روی این موضوع کاری انجام نشده است.

در مطالعه حاضر، ما برآنیم که با تحقیق بر روی نوزادان زرد بستری شده دربخش نوزادان بیمارستان رازی در طی سال ۱۳۷۸ این دسته نوزادان را انتخاب کرده وحتی المقدور زمینه های مشترک را در آنها بیابیم.

فصلنامه

زردی یک سندرم شایع و مهم در دوره نوزادی است که در هفته اول زندگی در ۶۰٪ نوزادان فول ترم و ۸۰٪ نوزادان نارس دیده می شود. در میان نوزادان دچار هیپربیلی روبینمی دسته ای از نوزادان عمدتاً در کشورهای حوزه مدیترانه و آسیای شرقی - هستند که هیچگونه ریسک فاکتور شناخته شده ای در رابطه با افزایش بیلی روبین در آنها یافت نمی شود. این دسته از بیماران را تحت عنوان هیپربیلی روبینمی ایدیوپاتیک و گاهی هیپربیلی روبینمی تشدید یافته نام می برند.

در مطالعه حاضر سعی شده است با تحقیق بر روی نوزادان زرد بستری شده در بخش نوزادان بیمارستانی رازی در طی سال ۱۳۷۸، این دسته از بیماران انتخاب شده و حتی المقدور زمینه های مشترک بین آنها یافته شود.

روش مطالعه بشکل توصیفی - مقطعی می باشد و روش اجرای طرح بشکل تکمیل فرمهای اطلاعاتی تنظیم شده برای تمام موارد بوده است.

در میان ۴۰۳ نوزاد زرد بستری شده در طی سال ۱۳۷۸، در ۱۰۳ مورد (۲۵٪) علتی برای زردی یافت نشد (ایدیوپاتیک). اکثریت این نوزادان از کرمانشاه، هرسین و صحنه بودند. تعداد پسرها بیشتر از دخترها بود (۵۷٪). اکثرأ فرزند اول یا دوم بودند. میانگین زمان شروع زردی ۲/۷، میانگین سن مراجعه ۵ روزگی و متوسط تعداد روزهای بستری در آنها ۲/۷ بود. در ۱۰/۸٪ موارد تعویض خون انجام شده است متوسط غلظت بیلی روبین غیر مستقیم سرم در آنها ۲۰/۴ میلی گرم در دسی لیتر بوده است. در ۱۵ مورد هیستوری وجود زردی در فرزند دیگر فول ترم خانواده مثبت بوده است.

کلید واژه ها: زردی - زردی نوزادی - هیپربیلی روبینمی - ریسک فاکتور - زردی ایدیوپاتیک

Abstract:

Icterus is a common and important syndrom in neonatal period that is appeared in the first week of life in 60% of full term neonates and 80% of premature neonates.

A group of neonates with hyperbilirubinemia-most of them are from Mediteranian countries and East Asia-have any known risk factor to rise bilirubin , that called Idiopathic Hyperbilirubinemia or Exagerated Hyperbilirubinemia.

In this study we tried to select this group of neonates from the neonates that were addmitted in Razi Hospital in 1378 and to determin their common factors.

The Method of study was cross-sectional.and it's procedure was to compelet the designed forms for all of them.

From 403 icterus neonates that were addmitted in 1378 , in 103 cases we didn't found any ethiologic factors for Icterus (Idiopathic).

Most of them were from Kermanshah, Harsin and Sahne.

Most of them were boys.(57.6%) Mean of the time started icter was 2.7, Mean of the addmition age was 5 , and mean of number of addmition days was 2.7. 10.8% of them were exchanged.

Mean of unconjugated bilirubin level in serum was 20.4mg/dl.

In 15 cases of them the history of Icterus in another full term baby in family was positive.

Key words: Icterus – Neonatal Icterus-Hyperbilirubinemia- Idiopathic Icterus- Risk factors

فصل اول

کلیات

زردی نوزادی

زردی نوزادی یا Jundice که از کلمه Jaunisse (به معنی رنگ زرد) مشتق شده است. سندرمی است که با افزایش غلظت بیلی روبین سرم خون انسان از مقدار ۲ میلی گرم در ۱۰۰ سانتی متر مکعب ورسوب آن در پوست و مخاط مشخص میگردد. میزان زردی پوست بستگی به غلظت بیلی روبین سرم و میزان جریان خون پوست دارد. به همین جهت زردی در صورت و گردن نوزادان بارزتر از سایر قسمتهاست. بیشتر افراد بزرگسال وقتی که غلظت بیلی روبین سرم خونشان از ۲ میلی گرم در ۱۰۰ سانتی متر مکعب تجاوز کند زردی آشکاری شود، در حالی که در نوزادان غلظت سرمی بیلی روبین تا به ۷ میلی گرم در ۱۰۰ سانتی متر مکعب نرسد زردی به ندرت آشکار می شود. زردی یک عارضه شایع دوران نوزادی است در شرایط طبیعی در هفته اول زندگی حدود ۶۰٪ نوزادان فول ترم و حدود ۸۰٪ نوزادان نارس مبتلا به زردی هستند.

فیزیولوژی زردی

الف - سنتز بیلی روبین

هنگامی که دوران زندگی گلبولهای قرمز که بطور متوسط ۱۲۰ روز است به پایان رسید گلبولها آنقدر شکننده میشوند که دیگر نمی توانند در سیستم گردش خون باقی بمانند لذا غشاء گلبول پاره شده و هموگلوبین آزاد میگردد. در نوزادان طول عمر گلبولهای قرمز کوتاه تر از افراد بزرگسال یعنی حدود ۷۰ تا ۹۰ روز است. هموگلوبین آزاد شده توسط سلولهای دستگاه رتیکولو اندوتلیال فاگوسیت شده و ماده آمینی بنام Heme آزاد میگردد. از این طریق در افراد بزرگسال حدود ۹۰-۸۵٪ Heme تولید می شود در حالیکه در نوزادان به اندازه ۷۵٪ Heme تولید می گردد و بقیه تولید از منابع دیگر چون انواع هموگلوبین ها، سیتوکروم ها، کاتالازها و تریپتوفان پیرولازها حاصل میشود. علت اینکه در نوزادان تولید Heme غیر هموگلوبینی بیشتر می باشد این است که Turnover آنزیم های سیتوکروم بیشتر است. در نوزاد طبیعی روزانه به میزان $2/3 \pm 1/5$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیلی روبین تولید می شود که این مقدار بیش از دوبرابر مقدار بیلی روبین تولید شده در بزرگسالان (۳/۶ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن) می باشد. این اختلاف ناشی از چند عامل است اول توده گلبولهای قرمز به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، در نوزاد بیشتر از بزرگسال است. دوم طول عمر گلبولهای قرمز نوزاد دو سوم طول عمر گلبولهای قرمز بالغین می باشد و سوم آنکه مقادیر بیشتری بیلی روبین از منابع غیر از گلبولهای قرمز در نوزادان نسبت به بالغین تولید می گردد.

ب - انتقال بیلی روئین

بیلی روئین ساخته شده، از سلولهای دستگاه رتیکولواندوتلیال و سایر منابع به گردش خون نوزاد ترشح می شوند و در جریان خون سریعاً به آلبومین پلاسما متصل می گردند. هر ملکول بیلی روئین قادر است به دو ملکول آلبومین متصل شود این اتصال بسیار مهم است چراکه هم سبب تسهیل انتقال بیلی روئین به کبد می شود و هم خطر احتمالی مسمومیت با بیلی روئین را از بین می برد.

ج - برداشت کبدی بیلی روئین

وقتی که کمپلکس بیلی روئین - آلبومین به غشاء هپاتوسیت ها می رسد بیلی روئین از آلبومین جدا شده و از طریق انتقال فعال داخل سلولهای کبدی می شود. لازم به ذکر است که هپاتوسیت ها، تنها سلولهای بدن هستند که می توانند بخش اعظم بیلی روئین را از خون پاک نمایند. قسمت اعظم بیلی روئین داخل سیتوپلاسم سلولهای کبدی با مواد پروتئینی به نام **Ligandin** ترکیب می شود به همین علت این پروتئین ها را **Major Intracellular Bilirubin Binding Protein** می نامند. بقیه بیلی روئین با میل ترکیبی کمتری به پروتئین های دیگر داخل سلولی از قبیل **Glutation S-Transferase** و **Z-Protein** متصل می گردند. این اتصال ها مانع برگشت بیلی روئین به داخل گردش خون می شوند.

د - کنژوگاسیون بیلی روئین

کنژوگاسیون بیلی روئین در سلولهای کبدی طی دو مرحله انجام میشود؛ در مرحله اول بیلی روئین بانده شده به **Ligandin**، به شبکه اندوپلاسمیک سلولهای کبدی متصل می شود و در آنجا آنزیمی به نام **Uridine Diphosphate Glucuronyl Transferase (UDPG-T)** سبب تجزیه اسیدپوریدین دی فسفات گلوکورونیک میشود و این ترتیب یک ملکول اسیدگلوکورونیک رابه پیرویل مرکزی بیلی روئین متصل می کند و در نتیجه ماده ای به نام بیلی روئین - مونوگلوکورونید ساخته میشود. فعالیت آنزیمی **UDPG-T** در شرایط طبیعی چندین برابر مقدار بیلی روئینی است که وارد سلول میشود لذا فقط در شرایط کاهش شدید فعالیت آنزیمی به میزان کمتر از ۱٪ می تواند سبب انباشته شدن بیلی روئین غیرکنژوگه در بدن گردد. مونوگلوکورونید بیلی روئین محلول در آب است و میتواند بدون هیچگونه تغییر ترشح شده و دفع گردد. در نوزادان فول ترم و نارس طی ۴۸ ساعت اول زندگی بعد از تولد فقط مونوگلوکورونید بیلی روئین است که در کبد ترشح و دفع میگردد ولی در بقیه دوران زندگی مرحله دوم کنژوگاسیون بصورت زیر ادامه میابد. در مرحله دوم مونوگلوکورونید بیلی روئین توسط آنزیم دیگری به نام **UDP glucuronate glucuronyl transferase** که در غشاء بین مجاری صفراوی کبدی و هپاتوسیت ها حضور دارد کنژوگه می شود. آنزیم فوق سبب تجزیه

منوگلوکوروئید بیلی روبین می شود و از ترکیب یک ملکول اسید منوگلوکوروئیک با منوگلوکوروئید بیلی روبین دیگر، مقادیری دی گلوکوروئید بیلی روبین آزاد حاصل می شود که دی گلوکوروئید بیلی روبین ترشح و دفع می شود و بیلی روبین آزاد غیر کونژوگه مجدداً به داخل شبکه اندوپلاسمیک برمی گردد. به استثناء ۴۸ ساعت اول زندگی بخش اعظم (در حدود دو سوم) بیلی روبین مترشح از نوع بیلی روبین دی گلوکوروئید می باشد. هر دو این مواد محلول در آب هستند و بوسیله واکنش مستقیم Van Den Bergh مشخص می شوند. لذا به این مواد بیلی روبین مستقیم یا کتزوگه گویند. در بیماریهای همولیتیکی مزمن بیشتر بیلی روبین کتزوگه از نوع منوگلوکوروئید هستند. بیلی روبین به غیر از اسید گلوکوروئیک به حداقل ۲ ماده کربوهیدرات دیگر نیز باند می شود که یکی گلوکز است و دیگری گزیلوز، که این ترکیبات حدود ۱۰٪ کل بیلی روبین کتزوگه را تشکیل می دهند.

ه- دفع بیلی روبین

از آنجا که غلظت بیلی روبین در مجاری صفراوی چندین برابر غلظت بیلی روبین سلولهای کبدی است، دفع بیلی روبین از سلولهای کبدی یک انتقال فعال است. در بالغین بیلی روبین دفع شده وارد روده ها می شود و در روده بزرگ توسط باکتریها تجزیه می شود و به سه ماده رنگی دیگر تبدیل می شود قسمت عمده این مواد اوریبیلینوزن است که ماده فوق العاده محلول در آب است. این ماده مجدداً جذب خون شده و از طریق ورید باب به کبد وارد می شود در آنجا تجزیه شده و به مقدار زیادی بصورت استرکوئیلی نوژن وارد روده شده و دفع می گردد، بقیه اوریبیلی نوژن خون که حدود ۵٪ را تشکیل می دهد از طریق کلیه ها دفع می شود. هم اوریبیلی نوژن و هم استرکوئیلی نوژن دفع شده در معرض هوا قرار گرفته به ترتیب بصورت اوریبیلین و استرکوئیلین تبدیل می شوند. یک قسمت دیگر بیلی روبین کتزوگه دفع شده توسط باکتریها بصورت استرکوئیلی نوژن تبدیل و دفع می گردد. جزء سوم بیلی روبین دفعی در روده بزرگ احیاء شده و به بیلی روبین غیر کونژوگه تبدیل می شود و مجدداً جذب خون می شود تا به مصرف دوباره سنتزی بیلی روبین برسد. در نوزادان به دلیل استریل بودن روده ها روند حیات کمی متفاوت است به این ترتیب که اولاً بدلیل نبودن باکتریها استرکوئیلی نوژن فراوانی تولید نمی شود و ثانیاً روده نوزادان مملو از آنزیم بتا-گلوکوروئیداز که یک ماده هیدرولیز کننده بیلی روبین است می باشد و تمام منوگلوکوروئید بیلی روبین و دی گلوکوروئید بیلی روبین را تجزیه کرده به بیلی روبین غیر کونژوگه تبدیل می کند این فعل و انفعالات در شرایط قلبیائی در دنودنوم و ژژنوم انجام می گیرد. این پروسه را