

111Cv8



(دانشگاه علوم پزشکی)

(دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی قزوین)

(دانشکده پزشکی شهید باایی)

پایان نامه جهت اخذ دکتری پزشکی

عنوان پروژه:

تعیین میزان افزایش یبلی روبین پس از خاتمه فتوتراپی این تنسیو در نوزادان دچار هیپر بیلی روبینمی در بیمارستان قدس

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر مهشید سررشته داری

مشاور آماری:

دکتر آمنه باریکانی

۱۳۸۸ / ۲ / ۱۵

پروژه اطلاعات پزشکی
ثبت شده

تهیه کننده:

میترآ جاجرمی

سال

۱۳۸۷

شماره ثبت: ۷۶۳

۱۱۱۳۷۵

تقدیم به:

**مادر عزیزم، مهربان و دوست داشتنی
ام که همواره گرمی وجودش مرا به
زندگی امیدوار می سازد و پدر بزرگوار،
دلسوز و مهربانم که همیشه خواهان
موفقیتم در زندگی است.**

چکیده:

مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی و بصورت توصیفی بوده و نمونه گیری از نوع متوالی می باشد. در این مطالعه ۱۷۰ نوزاد سالم ترم دچار هیپر بیلی روبینمی تحت فتوترابی این تنسیو قرار گرفته و میزان افزایش بیلی روبین ۴۸ ساعت پس از قطع فتوترابی این تنسیو در آنها بررسی شد. از ۱۷۰ نوزاد ۷۲ نفر (۴۲/۴٪) دختر و ۹۸ نفر (۵۷/۶٪) پسر بودند. در ۶۸/۸٪ نوزادان افزایش بیلی روبین ۴۸ ساعت پس از قطع فتوترابی وجود داشت و میانگین این افزایش $۰/۷۷\text{mg/dl}$ بود. ریسک فاکتورهای شناسایی شده در رابطه با افزایش بیلی روبین شامل کمبود G6PD، سن بالای ۱۰ روز، مقدار بیلی روبین بالاتر در هنگام بستری (بیلی روبین بالای ۲۰mg/dl) و قطع فتوترابی در بیلی روبین بالای ۸mg/dl بود. با توجه به اینکه میانگین افزایش بیلی روبین جزئی ($۰/۷۷\text{mg/dl}$) بود توصیه نمی شود در همه نوزادان این بررسی انجام شود و فقط در نوزادانی که کمبود G6PD، سن بالای ۱۰ روز و بیلی روبین بالای ۲۰mg/dl در هنگام بستری دارند ۴۸ ساعت پس از قطع فتوترابی بیلی روبین اندازه گیری شود. با توجه به اینکه پلی بیلی روبین بالای ۸mg/dl در هنگام قطع فتوترابی نیز یک ریسک فاکتور است پیشنهاد می شود در نوزادان دچار هیپر بیلی روبینمی، فتوترابی وقتی بیلی روبین به کمتر از ۸mg/dl رسید قطع شود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول:
۲	مقدمه
۳	بیان اهداف

فصل دوم: مروری بر متون

۴	هیپر بیلی روبینمی
۲۰	تظاهرات بالینی
۲۲	تشخیص های افتراقی زردی
۲۵	کرنیکتروس
۳۰	درمان هیپر بیلی روبینمی
۳۰	فتوتراپی
۴۰	ایمونوگلوبولین داخل وریدی
۴۰	متالوپورفیرینها
۴۱	تعویض خون
۴۳	مقالات

فصل سوم: مواد و روشها

۴۷	مواد و روشها
----	--------------

فصل چهارم: نتایج و یافته ها

نتایج و یافته ها ۴۸

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری و پیشنهادات

بحث و نتیجه گیری ۶۱

پیشنهادات ۶۷

فصل ششم: فهرست منابع

فهرست منابع ۸۱

فهرست جداول

- جدول ۲-۱: عوامل خطر پیدایش هیپرپیلی روبینمی شدید در نوزادان با سن ۳۵ هفته یا بیشتر ۱۱
- جدول ۲-۲: علل هیپرپیلی روبینمی غیر کونژوگه ۱۴
- جدول ۲-۳: علل هیپرپیلی روبینمی کونژوگه ۱۹
- جدول ۲-۴: ارزیابی آزمایشگاهی نوزاد مبتلا به زردی با سن ۳۵ هفته یا بیشتر ۲۱
- جدول ۲-۵: علائم تشخیصی انواع مختلف زردی نوزادی ۲۳
- جدول ۲-۶: علائم بالینی کرنیکتروس ۲۷
- جدول ۲-۷: برخورد با هیپرپیلی روبینمی غیرمستقیم در نوزاد رسیده سالم بدون ابتلا به همولیز ۳۵
- جدول ۲-۸: نمونه ای از مسیر بالینی برای کنترل نوزادی که جهت انجام فتوتراپی یا تعویض خون بستری شده است ۳۷
- جدول ۴-۱: توزیع فراوانی سن ۵۲
- جدول ۴-۲: توزیع فراوانی هموگلوبین ۵۲
- جدول ۴-۳: توزیع فراوانی رتیک ۵۲
- جدول ۴-۴: توزیع فراوانی بیلی روبین هنگام پذیرش ۵۳
- جدول ۴-۵: میانگین ها ۵۳
- جدول ۴-۶: توزیع فراوانی مرتبه بارداری ۵۴
- جدول ۴-۷: توزیع فراوانی طول مدت فتوتراپی ۵۴

- جدول ۸-۴: توزیع فراوانی جنس..... ۵۴
- جدول ۹-۴: توزیع فراوانی گروه خونی مادران..... ۵۵
- جدول ۱۰-۴: توزیع فراوانی گروه خونی نوزادان..... ۵۵
- جدول ۱۱-۴: توزیع فراوانی G6PD..... ۵۶
- جدول ۱۲-۴: توزیع فراوانی بیلی روبین هنگام قطع فتوترابی..... ۵۶
- جدول ۱۳-۴: ارتباط G6PD و افزایش بیلی روبین..... ۵۶
- جدول ۱۴-۴: ارتباط سن با افزایش بیلی روبین..... ۵۷
- جدول ۱۵-۴: ارتباط مرتبه حاملگی با افزایش بیلی روبین..... ۵۷
- جدول ۱۶-۴: ارتباط بیلی روبین هنگام پذیرش با افزایش بیلی روبین..... ۵۸
- جدول ۱۷-۴: ارتباط بیلی روبین هنگام پذیرش با افزایش بیلی روبین..... ۵۸
- جدول ۱۸-۴: ارتباط جنس با افزایش بیلی روبین..... ۵۹
- جدول ۱۹-۴: میانگین متغیرها در دو گروه با افزایش و کاهش بیلی روبین..... ۵۹

فهرست نمودارها و شکل ها

- نمودار شماره ۱-۵: نمودار توزیع پراکندگی تغییر سطح بیلی رویین ۶۸
- نمودار شماره ۲-۵: توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین ۶۹
- نمودار شماره ۳-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب جنس ۷۰
- نمودار شماره ۴-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب سن ۷۱
- نمودار شماره ۵-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب کمبود
G6PD ۷۲
- نمودار شماره ۶-۵: نمودار توزیع پراکندگی تغییر سطح بیلی رویین برحسب سطح
هموگلوبین ۷۳
- نمودار شماره ۷-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب رتیک ... ۷۴
- نمودار شماره ۸-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب بیلی رویین
زمان پذیرش ۷۵
- نمودار شماره ۹-۵: نمودار توزیع پراکندگی تغییر سطح بیلی رویین برحسب بیلی زمان
پذیرش ۷۶
- نمودار شماره ۱۰-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب بیلی
رویین هنگام قطع فتوترایی ۷۷
- نمودار شماره ۱۱-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب طول مدت
فتوترایی ۷۸
- نمودار شماره ۱۲-۵: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین برحسب تعداد
بارداری ۷۹

نمودار شماره ۵-۱۳: نمودار توزیع فراوانی تغییر سطح بیلی رویین بر حسب ناساگازی

۸۰ ABO

۷ شکل ۲-۱: کاتابولسیم هموگلوبین

۱۰ شکل ۲-۲: نگرشی شماتیک به تشخیص زردی در نوزادان

فهرست ضمايم

نمونه پرسشنامه ۸۳

فصل اول:

مقدمه

مقدمه:

هیپربیلی روبینمی یکی از شایع ترین مشکلاتی است که در نوزادان بروز می کند و در بیشتر موارد خوش خیم است. ۶۰٪ از نوزادان ترم و ۸۰٪ از نوزادان نارس در هفته اول تولد خود زردی بالینی را نشان می دهند.

فتوتراپی شایع ترین درمانی است که برای هیپربیلی روبینمی نوزادی بکار می رود. این درمان باعث کاهش غلظت بیلی روبین غیرمستقیم در خون شده و از نورو توکسیسته جلوگیری می کند.

در غیاب بیماری همولیتیک در نوزادان ترم سالم قطع فتوتراپی باعث rebound، خفیف در غلظت بیلی روبین می شود. در پژوهش حاضر میزان افزایش بیلی روبین ۴۸ ساعت پس از قطع فتوتراپی این تنسیو در نوزادان دچار هیپربیلی روبینمی بررسی می شود و رابطه این افزایش با متغیرهایی نظیر سن، جنس، گروه خونی مادر و نوزاد، مقدار هموگلوبین، مقدار رتیک، مرتبه حاملگی، تست کومبس، G6pD، مقدار بیلی روبین در زمان بستری، طول مدت فتوتراپی و مقدار بیلی روبین در زمان قطع فتوتراپی مورد مطالعه قرار می گیرد. در نهایت این مطالعه مشخص می کند که آیا در همه نوزادان دچار هیپربیلی روبینمی نیاز به اندازه گیری بیلی روبین ۴۸ ساعت پس از قطع فتوتراپی وجود دارد یا خیر و اصولاً در چه نوزادانی نیاز به این اندازه گیری مجدد برای تشخیص rebound قابل توجه و فتوتراپی مجدد ضرورت دارد.

هدف کلی

تعیین میزان افزایش بیلی روبین پس از قطع فتوترایی این تنسیو در نوزادان دچار هیپربیلی روبینمی

اهداف اختصاصی

- ۱- تعیین میزان افزایش بیلی روبین بعد از قطع فتوترایی این تنسیو
- ۲- تعیین فراوانی افزایش بیلی روبین بعد از قطع فتوترایی این تنسیو
- ۳- تعیین فراوانی افزایش بیلی روبین با بیلی روبین هنگام ترخیص
- ۴- تعیین فراوانی افزایش بیلی روبین براساس جنسیت
- ۵- تعیین فراوانی افزایش بیلی روبین با سن نوزاد
- ۶- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با ناسازگاری ABO
- ۷- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با مقدار هموگلوبین
- ۸- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با مرتبه حاملگی
- ۹- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با مقدار رتیک
- ۱۰- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با G6pD
- ۱۱- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با مقدار بیلی روبین در زمان بستری
- ۱۲- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با طول مدت فتوترایی
- ۱۳- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با مقدار بیلی روبین در زمان قطع فتوترایی
- ۱۴- تعیین رابطه میان افزایش بیلی روبین با تست کومبس

فصل دوم:

مروری بر متون

هیپریلی روبینمی

هیپریلی روبینمی نوزادان مشکلی شایع و در بیشتر موارد خوش خیم است. در نخستین هفته زندگی، زردی در قریب به ۶۰٪ از نوزادان ترم و در ۸۰٪ نوزادان پره ترم دیده می شود. رنگ زرد پوست معمولاً از تجمع پیگمان بیلی روبین غیر کونژوگه (نوع غیرمستقیم) که محلول در چربی بوده و غیر قطبی است، به وجود می آید. بیلی روبین غیر کونژوگه (که به دلیل واکنش واندنبرگ غیرمستقیم نامیده می شود) محصول انتهایی کاتابولیسم پروتئین هم از مجموعه واکنشهای آنزیمی است که بوسیله هم اکسیژناز و بیلی روبین ردوکتاز و مواد احیاء کننده غیر آنزیمی در سلولهای رتیوکولواند و اندوتلیال صورت می گیرد.

ممکن است بخشی از آن نیز ناشی از رسوب رنگدانه حاصل از بیلی روبین کونژوگه باشد که محصول نهایی بیلی روبین غیر کونژوگه است که در میکروزوم سلول کبدی توسط آنزیم یوریدین دی فسفوگلوکورونیک اسید (UDP) - گلوکورنیل ترانسفراز کونژوگه شده و بیلی روبین بدون رنگ، محلول در آب و گلوکورونیده (مستقیم) را تشکیل داده است.

اگرچه ممکن است بیلی روبین نقش فیزیولوژیک آنتی اکسیدانی داشته باشد، مقادیر بالای بیلی روبین غیرمستقیم بالقوه نورو توکسیک است. اگرچه شکل کونژوگه نورو توکسیک نیست، هیپریلی روبینمی مستقیم نشان دهنده اختلالات بالقوه جدی کبد یا بیماریهای سیستمیک است. (نوروزی

(۱-۱۳۸۶)

اتیولوژی

متابولیسم بیلی روبین در نوزاد تازه متولد شده در مرحله گذر از دوره جنینی (که جفت محل اصلی خروج بیلی روبین غیرکونژوگه محلول در چربی است) به مرحله بزرگسالی (که بیلی روبین کونژوگه محلول در آب از سلولهای کبدی به داخل سیستم صفاوی و از آنجا به روده ریخته می شود) می باشد.

هیپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه می تواند در اثر یکی از عوامل زیر پدید آید:

۱- افزایش بار بیلی روبینی که باید توسط کبد متابولیزه شود: آنمی همولیتیک، پلی سیتی، کاهش عمر گلبولهای قرمز در اثر نارسایی یا تزریق خون، افزایش گردش انتروهپاتیک، عفونت.

۲- تخریب یا کاهش فعالیت آنزیم ترانسفراز یا دیگر آنزیمهای مربوطه: نقص ژنتیکی و کمبود مادرزادی، هیپوکسی، عفونت، کمبود هورمونهای تیروئیدی.

۳- مهار یا رقابت با آنزیم ترانسفراز: داروها و سایر موادی که برای کونژوگه شدن نیازمند اسید گلوکورنیک باشد.

۴- عدم وجود یا کاهش آنزیم یا نقصان برداشت بیلی روبین توسط سلولهای کبد: نقص ژنتیکی، نارس بودن نوزاد

آثار سمی مقادیر بالای بیلی روبین غیرکونژوگه در سرم توسط عواملی که سبب کاهش ماندگاری بیلی روبین در گردش خون می شوند (هیپو پروتئینمی، جابجایی بیلی روبین از محل اتصال آن به آلبومین توسط اتصال رقابتی داروهایی مثل سولفنی سوکسازول، موکسالاکتام، چای گیاهی، اسیدوز، افزایش اسیدهای چرب آزاد در اثر هیپوگلیسمی، گرسنگی یا هیپوترمی) افزایش می یابد.

اثرات نورو توكسيك نه تنها با نفوذ پذيری سد خونی - مغزی و غشاهای سلول عصبی، بلکه با حساسیت نورونها به آسیب ارتباط مستقیم دارد، که همه این عوامل تحت تاثیر آسفيكسی، نارسی، هیپراسمولاریته و عفونت قرار می گیرد.

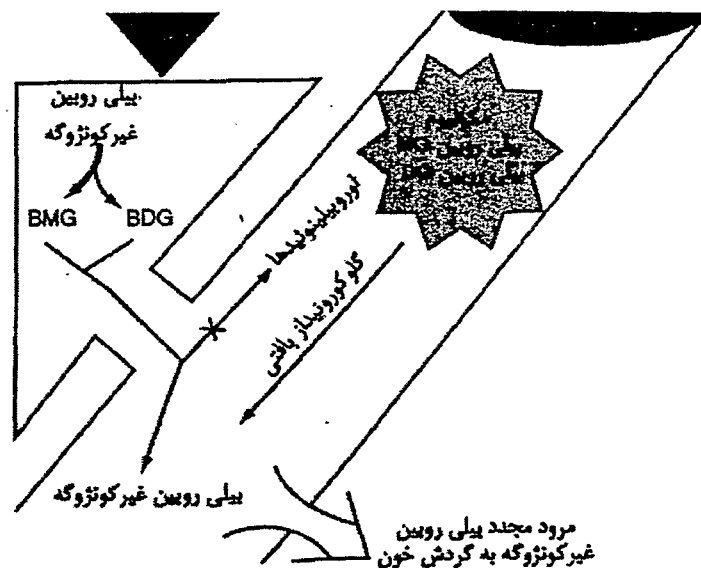
تغذیه زودرس سبب کاهش و تغذیه با شیرمادر و دهیدراسون سبب افزایش سطح سرمی بیلی روبین می گردد. تأخیر در دفع مکنونیوم که حاوی ۱mg بیلی روبین در هر دسی لیتر است و می تواند در اثر گلوکوروبنداز روده ای دکونژوگه شود، تشدید زردی را سبب می شود. داروهایی مثل اکسی توسین و مواد شیمیایی مصرفی در بخش نوزادان مثل دترژنتهای فنولی نیز ممکن است هیپربیلی روبینمی غیر کونژوگه بدهند. (نوروزی ۱۳۸۶-۱)

بیلی روبین در اثر کاتابولسیم هموگلوبین در سیستم رتیكولواندوتلیال به وجود می آید. شکسته شدن حلقه تتراپیرول از ملکول هم که توسط هم اکسیژناز انجام می گیرد. منجر به تشکیل مقادیر مساوی از بیلی روبین و منواکسیدکربن می شود.

در بدن هیچ منبع دیگری برای تولید منواکسیدکربن وجود ندارد و به همین علت میزان دفع این گاز معادل با میزان تولید بیلی روبین است. طی واکنشهای مذکور یک گرم از هموگلوبین به ۳۵ میلی گرم بیلی روبین تبدیل می شود.

۲۰٪ از بیلی روبین که در بدن تولید می شود از هموگلوبین موجود در گردش خون منشأ نمی گیرد بلکه از منبع تولید غیر موثر هموگلوبین و انهدام سلولهای پیش ساز در مغز استخوان می باشد.

میزان تولید بیلی روبین در بدن نوزادان دو الی سه برابر بزرگسالان است. (Jenson, 2005, 4)



شکل ۱-۲ سرعت تولید بیلی روئین در نوزاد $8-6 \text{ mg/kg/24h}$ است (برخلاف بالغین که $4-3 \text{ mg/kg/24h}$ است). بیلی روئین غیرمحلول در آب به آلبومین متصل می شود. در سطح تماس پلازما با سلول کبدی، حامل، غشاء، کبدی (بیلی ترانس لوگاز) بیلی روئین را به پروتئین سیستم انتقال می دهد (لیگاندین یا پروتئین Y که امروزه به اسم گلوکوتایون S- ترانسفراز شناخته می شود) که از بازجذب به پلازما جلوگیری می کند. بیلی روئین به بیلی روئین منوگلوکوریئید (MG) یا بیلی زوئین دی گلوکوریئید (BDG) توسط گروه های مختلف آنزیمی بیلی روئین گلوکوریئید ترانسفراز تبدیل می شود. نوزادان نسبت به بالغین مقادیر بیشتری از BMG را ترشح می کنند. در جنین BMG و BDG کونژوگه نامحلول در چربی باید توسط β - گلوکوریئیداز بافتی دکونژوگه شده تا انتقال جفتی بیلی روئین غیر کونژوگه از طریق غشاء لیبیدی جفت صورت گیرد. بعد از تولد گلوکوریئیداز موجود در شیر یا روده مسوول گردش مجدد انتروپاتیک بیلی روئین بوده و احتمالاً در هپیر بیلی روئینمی نقش دارند.

$10-6 \text{ mg/kg/24h}$ در مقابل 13 mg/kg/24h این امر تا حدودی بعلت بیشتر بودن میزان تولید گلبولهای قرمز نوزاد (زیادتر بودن هماتوکریت) و کوتاهتر بودن طول عمر گلبولهای قرمز نوزاد است. طول عمر گلبولهای قرمز نوزادان بین ۷۰ الی ۹۰ روز است و در بزرگسالان در حدود ۱۲۰

روز می باشد. (Kliegman, 2004, 11)

بیلی روئینمی که از کاتابولیسم هموگلوبین ایجاد می شود در چربی محلول است و غیر کونژوگه می باشد و واکنش غیرمستقیم در آزمون واند نبرگ می دهد. بیلی روئین غیرمستقیم برای سلسله

اعصاب مرکزی سمی بوده و دفع آن به علت نامحلول بودن در آب با محدودیت همراه است. بیلی روبین غیر کونژوگه به مناطق خاصی از آلبومین که جایگاه اتصال به بیلی روبین است متصل می شود. در بدن نوزاد یک گرم آلبومین به $1/5$ میلی گرم بیلی روبین متصل می شود. در صورتی که جایگاههای اتصال به بیلی روبین اشغال شوند و یا ترکیبات دیگری بیلی روبین را از این جایگاهها بلند کنند، بیلی روبین در جریان خون بصورت آزاد سیر می کند و می تواند به سلسله اعصاب مرکزی وارد شود. اسیدهای آلی نظیر اسیدهای چرب آزاد و همچنین برخی از داروها از قبیل سولفی زوکسازول قادرند بیلی روبین را از محل اتصالش به آلبومین بلند کنند.

بیلی روبین در هپاتوسیتها از آلبومین جدا می شود و به پروتئین سیتوپلاسمی کبد موسوم به پروتئین γ (لیگاندین) متصل می گردد. بیلی روبینی که در کبد به دو ملکول گلوکوروبیند متصل شده است را بیلی روبین کونژوگه (اتصال یافته) می نامند. که محلول در آب است و از طریق کلیه و صفرا دفع می شود. سرعت کونژوگه شدن بیلی روبین محدود به فعالیت آنزیم UDP-گلوکورونیل ترانسفراز می باشد. غلظت لیگاندین و گلوکورونیل ترانسفراز در نوزادان و بخصوص در نوزادان نارس کمتر از بچه های بزرگتر است.

بیلی روبین کونژوگه در آزمون واندربرگ واکنش مستقیم می دهد. اکثر بیلی روبین مستقیم از طریق صفرا به روده باریک وارد می شود و به همراه مدفوع از بدن خارج می گردد. ولی مقداری از بیلی روبین مستقیم وارد شده به روده توسط گلوکورونیداز روده ای از طریق هیدرولیز بصورت غیر کونژوگه درمی آید و ممکن است باز جذب شود (چرخه انتروهپاتیک) علاوه بر این، باکتریهای موجود در روده نوزاد نمی توانند بیلی روبین را به اوزوبیلی نوژن و استرکوبیلی نوژن (که به ترتیب از طریق ادرار و مدفوع دفع می شوند) تبدیل کنند و به همین علت مقادیر بیشتری از بیلی روبین