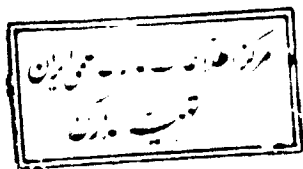


۲۴۲۹۲



دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتراى حرفه ای

عنوان:

تعیین شایعترین علت ایکتز در نوزادان
بستری شده در بیمارستان طالقانی کرمانشاه
در سال ۱۳۷۶ .

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر معصومه همت یار

استاد مشاور:

جناب آقای مهندس منصور رضائی

نگارش:

بنفشه نوروزی

بهار ۷۷

الهی ،
ای خالق بی مدد و ای واحد بی عدد
ای اول بی هدایت و ای آخر بی نهایت
به هر نام که مرا خوانند به بندگی تو معروفم
عذرهای ما را بپذیر که توئی غنی و ما فقیر
و عیبهای ما را مگیر که توئی قوی و ما ضعیف
از بنده خطا آید و ذلت وز تو عطا آید و رحمت
الهی ، از آنجا که بودیم برخاستیم
لکن بدان جا نرسیدیم که می خواستیم
نگاه دار تا پریشان نشویم
و در راه آر تا سرگردان نشویم
ای رحمت تو دستگیر
و ای کرم تو عذر پذیر

"بخشی از مناجات نامه
خواجه عبدالله انصاری"

تقدیم به پدر بزرگوارم :

او که در وسعت دل دریائی اش میتوان غم را زدود
و با تکیه بر صبر و سکوت سرشارش میتوان دردها را ساکن نمود
و اگر همدلی و همیاری های او نبود ، راه هرگز بر من هموار نمی شد

تقدیم به مادر مهربانم :

او که ردپای رنجهای سال های دوری را میتوان در رشته های
سپید موهایش و خطوط درهم شکسته چهره اش جستجو کرد
و دستانش از هرچه جز محبت و عشق خالی ست
تکیه گاه امن و همیشگی که در پناه او راه به پایان رسید

تقدیم به خواهر عزیزم و خانواده محترممش :

که وجودشان در هر زمان و مکانی مایه دلگرمی من بوده
و صفا و سادگی در کنارشان مفهوم می یابد

تقدیم به محضر استاد ممتزم ، سرکار فایم دکتر همت یار
که همیشه شاگرد کوچک ایشان هستم
و به مدد زحمات بیدریغ و صبر و موصله ایشان این مجموعه
به پایان رسید

با عرض تشکر از جناب آقای مهندس رضائی
که در امر تهیه این پایان نامه ، کمال همکاری را داشته اند

تقدیم به خانم دکتر لیلا بزرگ زاده :

همنشین قدیم شب های غربت من
و به پاس همدلی های صمیمانه و همراهی های خالصانه

تقدیم به همه دوستان عزیزم :

یادگاران روزهای به یاد ماندنی دوستی
و یاران سال های پرفاخره ای که گذر کردند

و در نهایت تقدیم به دل های کوچک و پاک همه نوزادان عزیز
و تمام دردمندانی که الم شان الفبای درسم بود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	بخش اول : کلیات
۱	متابولیسم بیلی روبین
۳	تظاهرات بالینی زردی
۳	طبقه بندی زردی
۵	تشخیص افتراقی زردی
	زردی فیزیولوژیک :
۸	- زردی فیزیولوژیک در نوزادان نارس
۹	- زردی فیزیولوژیک در نوزادان دیررس
	زردی پاتولوژیک :
۱۱	- افزایش تولید بیلی روبین : ناسازگاری ABO و Rh و
۲۱	- کاهش کونژوگاسیون کبدی : کریگلرنجار ، استنوزیلور
۲۵	زردی ناشی از افزایش چرخه کبدی - روده ای : زردی شیرمادر
۲۸	سایر علل هایپر بیلی روبینمی تشدید شده توزادی
۲۹	ارزیابی های آزمایشگاهی و کلینیکی زردی
	درمان هایپر بیلی روبینمی :
۳۲	- تعویض خون
۳۶	- فوتوتراپی
۴۲	- درمان دارویی
۴۵	بخش دوم : اهداف و فرضیات
۴۷	بخش سوم : نتایج و نمودارها
	بخش چهارم :
۵۷	- پیشنهادات
۵۹	- خلاصه
۶۲	- منابع

بجس اول

کلیات

متابولیسم بیلی روبین:

بیلی روبین از کاتابولیسم هموگلوبین موجود در گلبول های قرمز مسن ایجاد می شود که این امر بطور طبیعی 85% تا 80 بیلی روبین تولید شده در هر روز را تأمین می کند هنگامیکه یک گلبول قرمز به پایان عمر ۱۲۰ روزه خود می رسد ، توسط سیستم رتیلولوآندوتلیال تخریب می شود. در کاتابولیسم هموگلوبین ، ابتدا گلوبین جدا می شود و سپس هم توسط آنزیم هم اکسیژناز به بیلی وردین تبدیل می شود. بیلی وردین نیز توسط آنزیم بیلی وردین ردوکتاز به بیلی روبین تبدیل شده ، بیلی روبین غیرکونژوگه بعد از انتقال به پلاسما به آلبومین متصل می شود. تقریباً 20 تا 15 درصد بیلی روبین از منابع دیگر (به جز RBC های مسن) مثل میوگلوبین ، پروتئین های غیر هم تأمین می شود.

بیلی روبین غیرکونژوگه متصل به آلبومین از طریق انتشار وارد هپاتوسیت شده در هپاتوسیت ها بیلی روبین از آلبومین جدا شده و با اتصال به پروتئین های سیتوپلاسمیک مثل لیگاندین در سلول می ماند. برای ترشح در صفرا ، بیلی روبین باید در آب محلول باشد بنابراین در رتیلولوم اندوپلاسمیک تحت تأثیر آنزیم گلوکوروئیدل ترانسفراز کونژوگه شده بیلی روبین کونژوگه بعد ورود به صفرا از طریق مجاری دوازدهه به روده کوچک می ریزد. بیلی روبین کونژوگه در داخل روده هیدرولیز شده و بعد از طریق مخاط روده باز جذب شده و سیکل انتروهپاتیک را طی می کند. مقداری از بیلی روبین نیز توسط باکتری های روده به اروبیلینوژن تبدیل شده و یا از راه روده باز جذب شده و در سیکل انتروهپاتیک شرکت کرده یا از راه کلیه دفع می شود. مقداری از بیلی روبین نیز بدون تغییر از راه مدفوع دفع می شود.

کلاً بیلی روبین به ۴ فرم در سرم وجود دارد:

۱- بیلی روبین غیر کونژوگه که به صورت برگشت پذیر با آلبومین باند شده که قسمت اعظم بیلی روبین غیر کونژوگه در سرم به این فرم می باشد.

۲- مقادیر خیلی کمی از بیلی روبین غیر کونژوگه به آلبومین متصل نمی باشد (بیلی روبین آزاد)

۳- بیلی روبین کونژوگه (عمدتاً مونوگلوکوروئید یا دی گلوکوروئید) که به داخل صفرا یا ادرار ترشح شده

۴- بیلی روبین کونژوگه که با پیوند کووالانت به آلبومین سرم متصل است (دلتا بیلی روبین)

بیلی روبین کونژوگه غیر از دلتا بیلی روبین ، باعث واکنش مستقیم در تست دیازو شده ، دلتا بیلی روبین در 1-2 w اول زندگی وجود ندارد ، فقط با روش های مخصوص مثل Ektachem قابل اندازه گیری است و به مقادیر قابل توجهی در نوزادان بزرگتر و بچه ها وجود دارد و در کسانی که به علت اختلالات مختلف کبدی هایپر بیلی روبینمی کونژوگه طول کشیده دارند به مقادیر قابل توجهی افزایش می یابد.

جهت اندازه گیری میزان بیلی روبین سرم روشهای آزمایشگاهی متفاوتی وجود دارد. نخستین روش اندازه گیری واندنبرگ یا Van den berg می باشد که شکل تغییر یافته ای از تست دیازو Dizo reaction می باشد. به کمک دیازو ، می توان میزان بیلی روبین توتال و مستقیم را اندازه گیری کرد. جدیداً روشی به نام Ektachem نیز استفاده شده که می تواند میزان بیلی روبین توتال و اجزاء آن (مستقیم ، غیر مستقیم ، دلتا) را تعیین کند ولی چون در ۲ هفته اول دلتا بیلی روبین وجود ندارد ، در ۲ هفته اول زندگی از این روش استفاده نمی شود.

تظاهرات بالینی زردی:

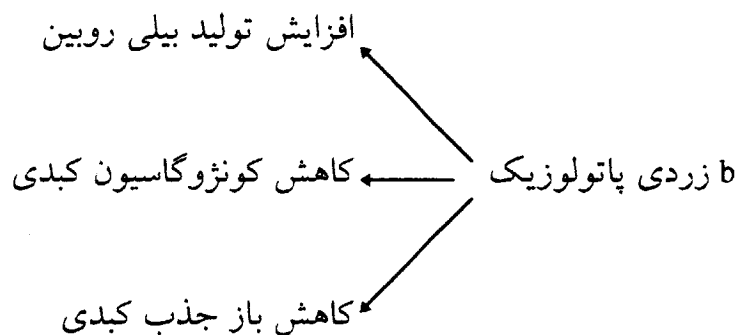
معمولاً زردی از صورت شروع شده و با افزایش سطح سرمی بیلی روبین به سمت شکم و سپس پاها پیشروی می کند فشار پوست تا حدی می تواند وضعیت پیشرفت آناتومیک زردی را تعیین کند. صورت حدود 5mg/dl قسمت میانی شکم حدود 15mg/dl و کف پاها 20mg/dl. بنابراین علاوه بر کنترل روزانه بیلی روبین، معاینه دقیق و مرتب نیز جهت تعیین پیشرفت میزان زردی ضروری است. یرقان حاصل از تجمع بیلی روبین غیر مستقیم در پوست با رنگی متمایل به زرد روشن یا پرتهالی ظاهر شده ولی زردی انسدادی (بیلی روبین مستقیم) به رنگ زرد متمایل به سبز یا زرد تیره به نظر می رسد که این تفاوت در زردی های شدید واضح است. نوزاد ممکن است خواب آلوده باشد یا به خوبی غذا نخورد. نشانه های کرنیکتروس بندرت در روز اول ظاهر می شود. تقریباً فقط در 50% موارد نوزادان فول ترم (سیاه یا سفید) در عرض سه روز اول زندگی زردی مشهودی وجود دارد. تا زمانیکه سطح بیلی روبین سرم کمتر از 5mg/dl باشد زردی قابل توجهی در پوست ایجاد نمی شود و برعکس در بچه های بزرگتر و بزرگسالان زمانیکه سطح بیلی روبین سرم هنوز کمتر از 2mg/dl باشد زردی قابل توجهی وجود دارد. البته تفاوت‌هایی در میزان زردی پوست افراد مختلف وجود دارد که به رنگ پوست افراد و میزان پرفیوژن پوستی بستگی دارد.

طبقه بندی زردی نوزادان:

زردی و بیماریهای کبدی در دوران نوزادی مثل سایر دوران، بر طبق نوع بیلی روبین احتباس یافته تقسیم بندی می شود شامل هیپربیلی روبینمی کونژوگه و هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه.

شایعترین نوع هایپر بیلی روبینمی نوزادی ، هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه می باشد. هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه در موارد زیر وجود دارد:

a زردی فیزیولوژیک



هایپر بیلی روبینمی کونژوگه در نوزادان کمتر شایع است و اغلب بر اختلال فونکسیون کبد دلالت می کند ، به خصوص اختلال در ترشح بیلی روبین از کبد به داخل صفرا یا انسداد مجاری صفراوی. هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه در انسان بدون توجه به سن به افزایش بیلی روبین غیر مستقیم بیش از 1.3-1.5mg/dl گفته می شود. در حالت نرمال میزان بیلی روبین غیر مستقیم کمتر از 0.8mg/dl و دلتا بیلی روبین 0.2-0.3mg/dl می باشد.

هایپر بیلیروبینمی کونژوگه به افزایش بیلی روبین مستقیم به میزان بیش از 1.5mg/dl در تست واندنبرگ یا به میزان 10% کل بیلی روبین اطلاق می شود. در برخی موارد کلینیکی ، بیلی روبین مستقیم سرم مساوی یا نزدیک به کل غلظت بیلی روبین سرم می باشد که البته این موارد نادرست و گاهی در هایپر بیلی روبینمی کونژوگه ، میزان بیلی روبین مستقیم سرم به 50 تا 70 درصد کل بیلی روبین می رسد که به این حالت هایپر بیلی روبینمی مختلط یا Mixed hyperbilirubinemia گفته شده که بیشتر به علت اختلال در ترشح سلولهای کبدی و جریان صفرا می باشد تا اختلال در تولید و باز جذب یا کونژوگاسیون بیلی روبین.

تشخیص افتراقی زردی نوزادی:

یرقان مستقیم یا غیر مستقیم که از بدو تولد وجود داشته باشد یا در ۲۴ ساعت اول عمر ظاهر شود ممکن است ناشی از موارد زیر باشد:

- اریتروبلاستوز جنینی - سپسیس - سرخچه

- خونریزی مخفی - CMV - توکسوپلاسموز مادرزادی

یرقانی که در روز دوم یا سوم عمر ظاهر می شود معمولاً فیزیولوژیک است اما ممکن است نشانه ای از نوع شدیدتر به نام هایپر بیلی روبینمی نوزادی باشد. کریگلرنجار نیز معمولاً در روز دوم یا سوم دیده می شود.

یرقانی که بعد از روز سوم و طی هفته اول ظاهر می شود باید تشخیص سپتی سمی را مدنظر پزشک آورد، سایر علل عفونتهایی مثل سیفلیس، توکسوپلاسموز، CMV

یرقانی که بعد از هفته اول عمر بروز کند به علل زیر می تواند باشد:

- شیرمادر - هپاتیت

- سرخچه - هایپوتیروئیدی

- کم خونی همولیتیک مادرزادی مثل اسفروسیتوز - آترزی مادرزادی مجرای صفراوی

- سپتی سمی - هپاتیت هرپس

- گالاکتوزومی - سایر کم خونی های همولیتیک مثل کمبود پیروات کیناز، G6PD

بروز یرقان در ماه اول عمر می تواند نشان دهنده بیماری های زیر باشد:

- سندروم صفراوی تغلیظ شده (Inspissated bile syndrome) که ممکن است متعاقب بیماری همولیتیک نوزادی بروز کند.

- کلستاز ناشی از هایپر الیمانتاسیون

- هپاتیت

- CMV

- سیفلیس

- توکسوپلاسموز

- ایکتر خانوادگی غیرهمولیتیک
- آترزی مادرزادی مجاری صفراوی
- گالاکتوزومی

ندرتاً ممکن است یرقان فیزیولوژیک طولانی شود مثل حالتی که در نوزادان مبتلا به کم کاری تیروئید یا تنگی پیلور مشاهده می شود.

زردی فیزیولوژیک (ایکترس نئوناتاروم)

بدون توجه به سن ، هایپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه معمولاً در قیاس با زردی فیزیولوژیک سنجیده می شود. از آنجایی که در موارد پاتولوژیک معمولاً اختلال در متابولیسم بیلی روبین و حمل آن وجود دارد و معمولاً در اوایل دوران نوزادی اتفاق می افتد ، هایپر بیلی روبینمی کونژوگه ممکن است همراه با زردی فیزیولوژیک اتفاق بیفتد و این در حالی است که مکانیسم های ترشحاتی بوسیله آسیب سلولهای کبدی یا عدم توانایی کبد در مقابله با مقادیر زیاد بیلی روبین آسیب دیده باشد. کمبودهای شدید باز جذب یا کونژوگاسیون ممکن است در مدت زمان کوتاهی علائم اختلالات ترشحاتی را مخفی کنند. بدین صورت که از رسیدن مقادیر زیادی پیگمان کونژوگه به سیستم ترشحاتی جلوگیری کرده در نوزادان فول ترم زردی فیزیولوژیک به صورت زیر تعریف می شود:

۱- در نوزادان نژاد سفید و سیاه افزایش میزان بیلی روبین غیر کونژوگه سرم از حد 2 mg / dl در طناب نافی به $5 - 6 \text{ mg / dl}$ در حد فاصل سنی 60 - 72 ساعت.

۲- در نوزادان شرقی $14 - 10 \text{ mg / dl}$ در سن 72 - 120 ساعت.

این دوره فاز اولیه زردی فیزیولوژیک نامیده می شود. در طی یک دوره کوتاه ۵ تا ۶ روزه میزان بیلی روبین سرم به آهستگی رو به کاهش گذاشته و تقریباً در پایان این دوره به حد نرمال بالغین که 1.3 mg / dl باشد می رسد. این دوره فاز ۲ زردی فیزیولوژیک نامیده می شود. پس بطور کلی در شرایط طبیعی سطح بیلی روبین غیر مستقیم در خون بند ناف ۱ تا ۳ میلی گرم در دسی لیتر است که با سرعت کمتر از 5 mg / dl در ۲۴ ساعت افزایش می یابد ، به این ترتیب زردی در

روز دوم تا سوم واضح می شود و معمولاً بین روزهای دوم تا چهارم به حداکثر مقدار خود در حد $5-6 \text{ mg/dl}$ می رسد و بین روزهای پنجم تا هفتم به کمتر از 2 mg/dl کاهش پیدا می کند. زردی همراه با این تغییرات زردی فیزیولوژیک نامیده می شود.

در انسان فعالیت آنزیم " بیلی روبین اوریدین دی فسفوگلوکورونیل ترانسفراز " در دوران جنینی بسیار پائین است ، بعد تولد فعالیت آن افزایش می یابد و در ۶ تا ۱۲ هفتگی ، فعالیت آن به میزان بزرگسالان می رسد این کمبود فعالیت آنزیمی ناشی از علل زیر می باشد:

ساخت ناکافی آنزیم ، ممانعت از فعالیت آنزیم توسط مواد طبیعی یا هردو. کمبود این آنزیم می تواند در ایجاد فاز اول زردی فیزیولوژیک دخیل باشد.

فاز ۲ زردی فیزیولوژیک به علت عدم تعادل بین باز جذب کبدی و میزان بار بیلی روبین می باشد. کمبود لیگاندین می تواند به علت کاهش باز جذب بیلی روبین در این امر دخیل باشد.

در مجموع ۶-۷% نوزادان ترم ، بیلی روبین غیر مستقیم بیش از 12.9 mg/dl دارند و در کمتر از ۳% نوزادان سطح بیلی روبین بیش از 15 mg/dl می باشد.

عوامل خطر برای ایجاد هایپر بیلی روبینمی غیر مستقیم :

- دیابت مادر که طبق کتاب نلسون از راه ایجاد پلی سیتمی نوزادی می تواند زمینه ساز زردی باشد.

- نژاد (چینی ، ژاپنی ، کره ای)

- پلی سیتمی

- کبودی جلدی

- نارسی

- جنس مذکر

- سفال هماتوم

- داروها (ویتامین K3 ، نوویوسن)