

عوامل مؤثر در ایجاد کرنیکتروس در ۳۱۲ نوزاد ایکتریک

چکیده

شهین بهجتی اردکانی^{۱*}

علی نیکخواه^۲

مجتبی صداقت^۳

۱. گروه کودکان

۲. دستیار کودکان

۳. گروه پزشکی اجتماعی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: کرنیکتروس یک سندرم عصبی قابل پیشگیری با عوارض نامطلوب است که به علت رسوب بیلی روبین غیرمستقیم در بخش‌هایی از مغز ایجاد می‌شود. هدف اصلی در این مطالعه بررسی عوامل مؤثر در ایجاد کرنیکتروس در نوزادان ایکتریک مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان بوده است.

روش بررسی: این پژوهش گذشته‌نگر با روش نمونه‌گیری سرشماری طی دوازده ماه ۳۱۲ نوزاد ایکتریک که در بخش نوزادان جهت درمان ایکتر بستری شدند انجام شد. این نوزادان از نظر سن، سطح بیلی روبین سرم، وزن زمان تولد، جنس، سن حاملگی، زمان ترخیص از زایشگاه و فاکتورهای خطر مندرج در پرسشنامه مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها با روش آماری Chi-Square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۲۵ بیمار از ۳۰۵ نوزاد ایکتریک بستری شده در بخش نوزادان به‌عنوان کرنیکتروس حاد تشخیص داده شدند. تاثیر سن حاملگی، جنسیت، سطح بیلی روبین توتال سرم، زمان ترخیص از زایشگاه، عوامل خطر ساز (اسیدوز، پره ماچوریتی، همولیز، هیپوگلیسمی، سپسیس، دیسترس تنفسی)، وزن زمان تولد، ناسازگاری‌های گروه‌های خونی و کمبود G6PD بر بروز کرنیکتروس به تفکیک مورد بررسی قرار گرفت که موارد معنی‌دار به شرح زیر است: میانگین سطح بیلی روبین توتال در مبتلایان به کرنیکتروس ۳۲ mg/dl و در سایر نوزادان ایکتریک ۲۰ mg/dl بوده که این اختلاف معنی‌دار است ($P=0/001$). بروز کرنیکتروس در نوزادان پرخطر به‌طور معنی‌داری از نوزادان کم‌خطر بیشتر بوده است ($P<0/001$). نوزادان کمتر از ۲۵۰۰ گرم به‌طور معنی‌داری از نوزادان دارای وزن زمان تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم دچار کرنیکتروس شدند ($P=0/004$).

نتیجه‌گیری: نوزادان پرخطر به درمان زودهنگام و مؤثر هیپربیلی روبینمی برای جلوگیری از بروز کرنیکتروس در سطوح کمتر بیلی روبین نسبت به نوزادان کم‌خطر نیازمندند.

کلمات کلیدی: بیلی روبین، کرنیکتروس، نوزاد، ایکتر.

*نویسنده مسئول: تهران، خیابان دکتر محمد قریب، مرکز

طبی کودکان، بخش نوزادان تلفن: ۳-۶۶۹۲۰۹۸۱

email: behjatis@tums.ac.ir

مقدمه

برای بروز کرنیکتروس عوامل متعددی دخیل هستند که برخی از آنها عبارتند از سطح بیلی روبین غیرمستقیم (غیرکونژوگه)، جامعیت سد خونی- مغزی در نوزاد و استعداد ذاتی نورونها نسبت به آسیب‌ها و سموم. طبق مطالعات انجام شده، بروز کرنیکتروس در نوزادان ترم

کرنیکتروس یا آنسفالوپاتی هیپربیلی روبینمی یک سندرم عصبی است که به علت رسوب بیلی روبین غیرمستقیم در گانگلیونهای قاعده‌ای و هسته‌های ساقه مغز بروز کرده و در نتیجه، علائم عصبی بیشتر مربوط به درگیری نواحی مذکور می‌باشد.

همه آزمون‌ها ۰/۰۵ بوده و بنابراین ضریب اطمینان (C.I) ۰/۹۵ می‌باشد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۰۵ نوزاد مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۵ نوزاد دچار علائم کرنیکتروس بودند در حالی‌که سایر بیماریهای مشابه (سپسیس، خونریزی مغزی، هیپوگلیسمی و غیره) کنار گذاشته شدند. متغیرهای مورد بررسی عبارتند از: سطح بیلی روبین توتال سرم، جنس، سن حاملگی، کمبود G6PD، ناسازگاری گروههای خونی، وزن زمان تولد، زمان ترخیص از زایشگاه، عوامل خطر. در بررسی آماری تنها در موارد زیر اختلاف معنی‌دار وجود داشته است:

از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس ۲۱ مورد بیلی روبین بالای ۲۵ میلی‌گرم در صد و فقط چهار مورد بیلی روبین کمتر از ۲۵ میلی‌گرم در صد داشتند. همچنین میانگین بیلی روبین توتال سرم در ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس ۳۲ میلی‌گرم در صد و در ۲۸۰ نوزاد دیگر ۲۰ میلی‌گرم در صد بوده که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/001$). ۱۸ مورد از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس (۰/۷۲) و ۹۱ مورد از ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر (۳۲/۵) پرخطر بودند که معیارهای آن قبلاً ذکر شد. این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($P<0/001$). هشت مورد از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس (۰/۳۲) و ۴۱ مورد از ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر (۱۴/۶) دارای وزن زمان تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($P=0/04$). در سایر موارد اختلاف موجود از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ولی به اختصار ذکر می‌شوند:

هشت مورد از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس (۰/۳۲) و ۶۴ مورد از ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر (۲۲/۹) پره ترم بودند که این اختلاف معنی‌دار نبود ($P=0/32$). ۱۴ مورد از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس (۰/۵۶) و ۱۴۲ مورد از ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر (۵۰/۷) مذکر بودند که این اختلاف نیز معنی‌دار نبوده است ($P=0/67$). ۲۴ مورد از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس (۰/۹۶) و ۲۴۱ مورد از ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر (۸۶/۱) در کمتر از ۷۲ ساعت از زایشگاه ترخیص شدند که این اختلاف معنی‌دار نیست ($P=0/2$). سه مورد از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس (۰/۱۲) و ۲۳ مورد از ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر (۸/۲) کمبود G6PD داشتند که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نیست

سالم در غیاب همولیز در صورتی که سطح بیلی روبین توتال سرم کمتر از ۲۵ میلی‌گرم در صد باشد بسیار نادر است. با این وجود در محدوده نسبتاً وسیعی از سطح بیلی روبین ممکن است علائم کرنیکتروس بروز کند. (۵۰-۲۱ میلی‌گرم در صد). معمولاً علائم کرنیکتروس طی هفته اول زندگی خود را نشان می‌دهد ولی گاهی اوقات تا ۳-۲ هفتهگی به تاخیر می‌افتد.^{۱۰}

به‌عنوان یک قاعده هر چه نوزاد پره ماچورتر باشد، بیشتر مستعد ابتلا به کرنیکتروس خواهد بود. با توجه به اهمیت موضوع، متأسفانه هنوز تخمین دقیقی از شیوع کرنیکتروس در دسترس نیست چرا که محدوده علائم این سندرم عصبی بسیار وسیع است. بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم مذکور از بین رفته و در آنهایی که زنده می‌مانند، عوارض فراوانی در آینده بروز می‌کند که برخی از آنها مانند عقب‌ماندگی ذهنی، ناشنوایی حسی-عصبی^{۳۰۴} و فلج اندامها، غیر قابل برگشت و جبران ناپذیر می‌باشند. در این مطالعه ما قصد داریم تا تاثیر برخی عوامل مؤثر در بروز کرنیکتروس را مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

در یک مطالعه گذشته‌نگر نوزادانی که در مدت زمان یکسال (از ۸۲/۱/۱ تا ۸۳/۱/۱) با شکایت ایکتر به مرکز طبی کودکان مراجعه کرده و جهت انجام اقدامات درمانی بستری شدند مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه معیار حذف افراد نوزادانی بودند که پرونده آنها جهت متغیرهای تعیین‌شده ناقص بود که از مجموع ۳۱۲ نوزاد بستری شده، هفت نوزاد به همین دلیل از مطالعه خارج شدند. نمونه‌گیری به‌صورت سرشماری کلیه نوزادان ایکتریک بستری شده در مرکز طبی کودکان انجام شد.

از ۳۰۵ نوزاد مورد مطالعه، ۲۵ مورد دچار علائم کرنیکتروس بودند. برای انجام این تحقیق، ابتدا پرسشنامه‌ای طراحی شد که حاوی سوالات مورد نظر و بررسی متغیرهای تعیین‌شده در جهت اهداف و فرضیات مطالعه می‌باشد. اطلاعات بدست آمده ویرایش شده و با نرم‌افزار آماری SPSS ویراست دهم وارد رایانه شدند. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف متغیرهای کیفی از درصد استفاده شده است. نوزادان دچار کرنیکتروس با توجه به عوامل مؤثر در گروههای دوتایی تقسیم‌بندی شدند. داده‌ها با روش آماری Chi-Square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌دار

بحث

($P=0/45$). شش مورد از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس (24%) و ۱۹ مورد از ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر ($6/8\%$) ناسازگاری ABO داشتند.

همانطور که پیشتر ذکر شد در این مطالعه کلیه نوزادان ایکتریک مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان طی یکسال (فروردین‌ماه ۸۲ تا فروردین‌ماه ۸۳) که جهت انجام اقدامات درمانی برای درمان ایکتر بستری شدند مورد بررسی قرار گرفتند. در اینجا به تفکیک به بحث ارتباط متغیرها با کرنیکتروس و نتایج مطالعات مشابه می‌پردازیم. تقریباً در همه مطالعات نشان داده شده که سطح بیلی روبین با بروز کرنیکتروس ارتباط مستقیم داشته و هر چه این میزان بالاتر باشد، احتمال بروز آنسفالوپاتی بیلی روبینی بیشتر می‌شود.^۱ در مطالعه ما مشاهده شد که میانگین بیلی روبین توتال سرم در ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس ۳۲ میلی‌گرم درصد و در ۲۸۰ نوزاد ایکتریک دیگر ۲۰ میلی‌گرم درصد بوده است.

بر اساس تجربیات بالینی، اسیدوز باعث تشدید مسمومیت بیلی روبینی می‌شود.^۲ همچنین Sepsis و سایر عفونت‌های سیستمیک از طریق کاهش ظرفیت اتصالی آلبومین به بیلی روبین و افزایش نفوذپذیری سد خونی - مغزی باعث تشدید مسمومیت بیلی روبین می‌شوند.^۳ همولیز در نوزادان دارای ناسازگاری گروه‌های خونی و RH یک فاکتور خطر کلاسیک و عمده برای هیپر بیلی روبینی شدید و بروز کرنیکتروس محسوب می‌شوند.^۴ مکانیسم‌های افزایش خطر در چنین نوزادانی هنوز کاملاً روشن نیست. در واقع معلوم نیست که چرا در هر سطحی از بیلی روبین خطر کرنیکتروس در حضور همولیز در مقایسه با عدم همولیز، بیشتر است.^۴ نوزادان پره ماچور بیشتر در معرض خطر اثرات توکسیک بیلی روبین بر مغز هستند. در واقع کرنیکتروس در نوزادان پره ماچور در حضور سطوح پایین‌تری از بیلی روبین ایجاد می‌شود. بنابراین توصیه می‌شود که درمان مناسب ایکتر در سطوح پایین بیلی روبین سرم در نوزادان پره ماچور آغاز شود.

نقش دیسترس تنفسی احتمالاً به علت وجود اسیدوز تنفسی می‌باشد.^۵ نوزادان دارای وزن زمان تولد کم (LBW) در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به کرنیکتروس هستند.^۶ البته این مورد در مورد نوزادان VLBW (کمتر از 1500 gm) بیشتر صادق است. به عبارت

دیگر هرچه وزن زمان تولد کمتر باشد، (جدا از پره ماچوریتی که یک فاکتور خطر مجزا و مهم محسوب می‌شود) با اعداد بیلی روبین کمتر (حتی در حد 10 mg/dl) احتمال بروز کرنیکتروس وجود دارد.^۶ در مطالعه ما نیز همین نتیجه بدست آمد و 32% نوزادان مبتلا به کرنیکتروس LBW بودند. طبق مطالعات قبلی، پره ماچوریتی یک فاکتور خطر برای بروز کرنیکتروس در اعداد پایین بیلی روبین محسوب می‌شده است.^۷ بنابراین اغلب منابع توصیه می‌کنند تا نوزادان ایکتریک پره ماچور در سطح پایین‌تر بیلی روبین نسبت به نوزادان ترم تحت درمان مناسب هیپر بیلی روبینی قرار گیرند.^۷ در مطالعه ما 32% از نوزادان مبتلا به کرنیکتروس پره ترم بودند که در مقایسه با سایر نوزادان ایکتریک ($22/9\%$) اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. از ۲۵ نوزاد مبتلا به کرنیکتروس ۱۴ مورد پسر و ۱۱ مورد دختر بودند.^{۷-۱۰}

در اغلب مطالعات سطح بیلی روبین نوزادان پسر از دختر بیشتر بوده که شاید به دلیل شیوع بیشتر G6PD_{def} در پسرها باشد ولی جنسیت، فاکتور خطر عمده‌ای برای بروز کرنیکتروس محسوب نمی‌شود البته این اختلاف شاید به علت فرهنگ خاص موجود در کشور ما باشد که توجه بیشتری به نوزادان پسر و مراجعه زودتر آنها به بیمارستان مرسوم است. در مطالعه در آمریکا، ۸۰ کودک مبتلا به کرنیکتروس مزم را طی ۱۴ سال (۱۹۹۸-۱۹۸۴) مورد بررسی قرار دادند. همه این کودکان، در کمتر از ۷۲ ساعت پس از زایمان از زایشگاه ترخیص شده بودند.^۸ فراوانی کمبود G6PD در نوزادان مبتلا به کرنیکتروس در مطالعه ما 12% بوده است. نقش اتیولوژیک کمبود آنزیم G6PD در بروز ایکتر نوزادی در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. در مطالعه‌ای نشان داده شده که نوزادان دچار کمبود این آنزیم سه برابر بیشتر از نوزادان سالم، مستعد ابتلا به هیپر بیلی روبینی نوزادی هستند.^۹

در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری از این نظر پیدا نشد. طی سالهای گذشته، کرنیکتروس به وضوح در نوزادان دچار ناسازگاری گروه‌های خونی (به‌خصوص ناسازگاری RH) و به دنبال شروع دیر هنگام فتوتراپی و تعویض خون دیده می‌شد اما مطالعات اخیر نشان می‌دهند که این بیماری در گروه وسیع‌تری از نوزادان بروز کرده و در واقع به‌نوعی دچار طغیان مجدد (افزایش بیلی روبین‌های بالا در سالهای اخیر) شده است.^{۱۱} در مطالعه ما شش نوزاد مبتلا به کرنیکتروس

شدید شروع شده و در نوزادان پرخطر (معیارهای آن قبلاً ذکر شد) در اعداد پایین‌تر بیلی‌روبین اقدامات درمانی موثر آغاز گردد. همچنین نگذاریم عدد بیلی‌روبین به میزان پرخطر برسد چرا که به‌طور مستقیم با بروز کرنیکتروس در ارتباط است. با توجه به تعداد زیاد نوزادان مبتلا به کرنیکتروس در این مرکز و ریسک فاکتورهای موثر درمان سریع و با اعداد پائین‌تر بیلی‌روبین را توصیه می‌نمایم.

ناسازگاری ABO داشتند که تنها در دو مورد آنها شواهدی از همولیز دیده شد.

پیشنهادات: توصیه کلی بر این است که با توجه به آثار ویرانگر و قابل توجه کرنیکتروس مخصوصاً اینکه عوارض آن پس از مدتی مزمن شده و باعث بروز عقب‌ماندگی ذهنی و اختلالات حرکتی شدید و ناشنوایی می‌شود، درمان سریع، قاطع و موثر هیپر بیلیروبینمی

References

1. Kaplan M, Hmmerman C. Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: adjuncts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 9-21.
2. Thomas B, Newman MD, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM, Yvonne W. Outcomes among Newborns with Total Serum Bilirubin Levels of 25 mg per Deciliter or More. *N Engl J Med* 2006, 354: 1889-900.
3. Koivisto M, Wasz-Hockert O, Vuorenkoski V, Partanen T, Lind J. Cry studies in neonatal hyperbilirubinemia. *Acta paediatr scand* 1970, 56: 26-67.
4. Nwaesei CG, Van Aerde J, Boyden M, Perlman M. Changes in auditory brainstem responses in hyperbilirubinemic infants before and after exchange transfusion. *Pediatrics* 1984; 74: 800-3.
5. Watchko JF. The Clinical Sequels of Hyperbilirubinemia. In: Maisels MJ, Watchko JF, Editors. Neonatal jaundice. Amsterdam: Harwood Academic Publishers: 2000; p.115-35.
6. Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VK, Johnson LH, Shapiro SM. Toward Understanding Kernicterus: A Challenge to Improve the Management of Jaundiced Newborns. *Pediatrics* 2006; 117: 474-85.
7. Watchko JF, Oski FA. Kernicterus in preterm newborns: past, present, and future. *Pediatrics* 1992; 90: 707-15.
8. Watchko JF. Neonatal hyperbilirubinemia. What are the risks? *N Engl J Med*. 2006; 354: 1947-9.
9. Johnson L, Brown AK. A pilot registry for acute and chronic kernicterus in term and near-term infants. *Pediatrics Suppl* 1999; 104: 736.
10. Weng YH, Chou YH, Lien RI. Hyperbilirubinemia in healthy neonates with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Early Hum Dev* 2003; 71: 129-36.
11. Brown AK, Johnson L. Loss of concern about jaundice and the reemergence of kernicterus in full-term infants in the era of managed care. In: Fanaroff AA, Klaus MH, Editors. Yearbook of neonatal and perinatal medicine. St. Louis, Missouri: Mosby Yearbook: 1996; p.17-28.
12. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1213-7.

Risk factors of kernicterus; a study in 312 icteric neonates

Abstract

Behjati Ardakani S.^{1*}
Nikkhah A.²
Sedaghat M.³

1- Department of Neonatology
Children's Hospital, Medical
Center

2- Children's Hospital, Medical
Center

3- Department of Social Medicine

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Kernicterus, also known as bilirubin encephalopathy, is a neurologic syndrome resulting from the deposition of unconjugated bilirubin in the basal ganglia and brainstem nuclei. Indirect bilirubin is toxic for brain. Neurologic dysfunction (BIND) that include acute phase (hyperbilirubin encephalopathy) and chronic phase (Kernicterus) resulting from hyperbilirubinemia and disruption of blood brain barrier. In this study, the association between bilirubin encephalopathy and risk factors was evaluated.

Methods: In this retrospective study, 312 icteric neonates were admitted in the neonatal ward of Children's Hospital, Medical Center, Tehran, and 305 of these cases were evaluated. Patient histories were taken and physical examinations were performed. For each patient, the age, sex, birth weight, time of discharge from the hospital and risk factors were recorded, and a questionnaire was completed.

Results: In this study, of the 305 icteric neonates evaluated, 25 cases had kernicterus. Risk factors included acidosis, prematurity, hemolysis, hypoglycemia, sepsis, respiratory distress, low birth weight, ABO incompatibility and G6PD deficiency. The mean level of bilirubin in cases of kernicterus was 32 mg/dl and in the others was 20 mg/dl ($p=0.001$). Kernicterus was most common among high risk neonates ($p<0.001$). Birth weight less than 2,500 gm was also an important factor ($p=0.04$).

Conclusion: High-risk neonates need prompt treatment for hyperbilirubinemia compared to low risk neonates.

Keywords: Bilirubin, kernicterus, neonate, icteric.

* Corresponding author: Department
of Neonatology Children's Hospital,
Medical Center, Gharib Ave., Tehran.
Tel: +98-21-66920981-3
email: behjatis@tums.ac.ir