

نامه دانشکده پزشکی تهران

تیرماه ۱۳۴۵

شماره دهم از سال بیست و سوم

جستجوها و گردآوریهای علمی

دکتر مهدی باجغلی

عوارض عصبی یرقان دوران نوزادی

یرقان دوران نوزادی که سابقاً اغلب آنرا یرقان فیزیولوژیک میدانستند ممکن است سبب عوارض عصبی خطرناک و درمان ناپذیر و گاه مرگ نوزاد گردد. متأسفانه این موضوع در مملکت ما هنوز کاملاً شناخته نشده و اکثر مادران و مادر بزرگها بخصوص در اصفهان وجود زردی در نوزاد را بخوردن شیر آغوز نسبت میدهند و کمتر به پزشک مراجعه میکنند و بعداً که عوارض عصبی بوجود آمد در آنوقت پزشک قادر به درمان این عوارض نخواهد بود. بررسی و مطالعه در این باره از این جهت مهم است که امروزه با پیدایش متدهای جدید درمانی میتوان از بروز این عوارض جلوگیری کرد.

افزایش بیلی روبین خون نوزاد بهر علت و سببی که باشد موجب بروز یرقان میشود و عبور آن از سرحد و مانع مغزی خونی (Blood brain barrier) سبب آزار دستگاه عصبی نوزاد و پیدایش آنسفالیت بیلی روبینی و بالاخره مرگ میگردد. در کالبد شکافی که از اینگونه نوزادان بعمل آمده در هسته های خاکستری مغز پیگمانتاسیون شفاف زرد رنگی دیده میشود و از اینجهت

آنها کرن ایکتروس مینامند. امروزه کلمه کرن ایکتروس مورد استعمال بالینی پیدا کرده و بستندرسی که از مجموعه علائم عصبی در اثر یرقان دوران نوزادی ایجاد میشود اطلاق میگردد.

آسیب شناسی - اگرچه ضایعات آسیب شناسی کرن ایکتروس در هر موردی با مورد دیگر فرق میکند ولی ضایعه مشخصی که در تمام موارد کم و بیش دیده میشود آغشگی دستگاه عصبی بایلی رویین است. قسمتهائیکه از همه بیشتر آغشته میشوند عبارتند از هسته های قاعده، کورتکس هیپوکامپ، هسته های زیر تالاموس و قسمتهای دیگر مانند هسته های دندانهای مخچه زیتونهای تحتانی و هسته های کف بطن چهارم نیز اغلب ضایعه می بینند. بعضی مواقع سرتاسر قسمت خاکستری نخاع شوکی و حتی کورتکس مغز بایلی رویین آغشته شده است. در امتحان میکروسکپیک آغشگی زرد رنگ سلولهای عقده ای والیاف عصبی دیده میشوند.

علائم بالینی

کرن ایکتروس بستندرسی است خطرناک با علائمی شدید و عوارضی وخیم و درمان ناپذیر. شروع علائم معمولاً در روزهای دوم تا ششم تولد است و تا حال کرن ایکتروس در ۲ ساعت اول عمر دیده نشده است. سه مرحله بالینی در کرن ایکتروس شرح داده شده است:

مرحله اول - در این مرحله نوزاد خواب آلود گردیده و رفلکسها ضعیف میگردد از همه به متر ضعیف شدن رفلکسهای مورو و مکیدن است. اهمیت این مرحله از این جهت است که هرگاه درمان با تعویض خون (Exchange transfusion) در این مرحله انجام گیرد میتوان از بروز عوارض و یاد کارهای کرن ایکتروس جلوگیری کرد.

مرحله دوم - در این مرحله درجه حرارت نوزاد بالا رفته و اسپاسم عضلات پشتی گردن و تنه شدت یافته و نوزاد بوضعیت (Opisthotonus) درمیآید. در این مرحله اختلالات چشمی از قبیل استرایسیم و نیستاگموس ممکن است جلب نظر کند گاه هر دو کره چشم بطرف پائین افتاده در حالیکه پلکهای بالائی پائین نینتاده اند و چشم منظره خورشید را بهنگام غروب بخود میگیرد و این علامت را علامت غروب (Settin sun sign) مینامند.

مرحله سوم - در این مرحله حالت عمومی نوزاد فوق العاده وخیم میگردد و دیگر قادر بگرفتن پستان و مکیدن شیر نبوده و کلیه رفلکسهای وضعی مکانی و موضعی یا کاسالاً ضعیف شده و یا از بین رفته و بالاخره نوزاد پس از تشنجات تونیک و کلونیک در میگذرد.

عوارض - اکثر نوزادانیکه دچار کرن ایکتروس میشوند میمیرند و فقط عده کمی از آنها بهبودی می یابند ولی متأسفانه این بهبودی ظاهری است و پس از یکی دو ماه دوبرتبه علائم عصبی در آنها ظاهر میشود. سختی عضلانی و وضع (Opisthotonus) عود کرده و

شیرخوار دچار تشنج میگردد. اگر شیرخوار در این مرحله نمیرد این علائم دو مرتبه از بین میروند ولی بعداً هیپوتونی عضلانی و حرکات انتوزیک تظاهر میکند. در سن سه سالگی عوارض بطور کامل نمایان میگردد بدین ترتیب که کودک دچار حرکات کورئوآنتوزیک دو طرفه و اسپاسمهای غیرارادی میگردد. اختلالات حرکتی در مقابل و فور اختلالات خارج حرکتی اهمیتشان کمتر است. بطور کلی علائمی که پس از دوران شیرخواری خیلی شایع است عبارتست از عقب افتادگی مغزی، اختلالات تکلمی، شنوایی و بینائی. عقب افتادگی مغزی بدون همراه بودن با سایر عوارض عصبی بندرت دیده میشود. گاه تنها یادگار یرقان دوران نوزادی کم بودن هوش کودک و در نتیجه پائین بودن نمرات تحصیلی او است.

پاتورنی - همانطوریکه اشاره شد کرن ایکتروس در اثر سمومیت دستگاه عصبی بایلی رویین ایجاد میگردد افزایش بیلی رویین بهرعلتی که باشد برای نوزاد خطرناک است و این خطر بیشتر در بیلی رویین غیر مستقیم است اگرچه درجه بالا رفتن بیلی رویین در خون در بالغین هرگز باندازه نوزادان نمیرسد. مهندا دستگاه عصبی بالغین متفاوت بیشتری در مقابل بیلی رویین دارد و از این جهت مندرم کرن ایکتروس بخصوص نوزادان است زیرا در این دوره از یکطرف بعلت نارسائی آنزیمی سلولهای کبد سطح بیلی رویین خون خیلی بالا میروند و از طرف دیگر بعلت ضعیف بودن قدرت محافظتی سد بین مغز و خون بیلی رویین حاصله به آسانی از خون گذشته و سلولهای عصبی را آغشته میسازد و از همین جهت است که نوزادان نارس بیشتر به کرن ایکتروس مبتلا میشوند. عواملی که یاسبب افزایش بیلی رویین گردند و یا عبور آنها از خون بطرف دستگاه عصبی تسهیل کنند از علل کرن ایکتروس بشمار میروند.

الف - متابولیسم بیلی رویین - در حالت طبیعی بیلی رویین از همولیز گلبولهای قرمز خون بوجود میآید و بوسیله کبد دفع میگردد. برای اینکه بیلی رویین در خون بالا رود یا بایستی گلبولهای بیشتری از بین بروند و یا اختلالی در دفع بیلی رویین بوجود آید.

۱- همولیز گلبولهای قرمز - گلبولهای قرمز ممکن است در اثر علل داخل سلولی از قبیل اختلالات ساختمانی و عیوب آنزیمی باشد و یا در اثر علل خارجی که از همه شایع تر وجود پادتن های گلبولی است که بر روی جدار گلبولهای قرمز نشسته و آنها را بهم دیگر چسبانده از بین میبرد. پادتن ضد Rh خیلی از پادتن ضد A و B قوی تر است از این جهت است که یرقانی که در اثر اختلاف Rh بین مادر و جنین بوجود میآید بمراتب شدیدتر و عوارضش خطرناک تر است از یرقانی که در اثر اختلاف در سیستم گروههای خونی ABO بوجود میآید.

۲- دفع بیلی رویین - افزایش درجه همولیز گلبولهای قرمز موقعی سبب هیپر بیلی رویین امی و یرقان میگردد که این افزایش بیش از قدرت دفعی سلولهای کبد باشد در بالغین که

سلولهای کبدی عملشان از نوزادان کاملاً تراست. ممکن است فنوسن همولیز وجود داشته باشد ولی به علت دفع کبد بیمار کمتر دچار یرقان میگردد لیکن در نوزادان همانطوریکه اشاره شد چون قدرت عمل آنزیمی سلول کبدی محدود و ناقص است کمترین افزایشی در شدت و درجه همولیز گلبولینهای قرمز سبب بالا رفتن فاحش بیلیروبین خون میگردد و از همین جهت است که بطور طبیعی اندازه بیلیروبین خون نوزاد بیش از بالغین است. یرقان فیزیولوژیک را تا مدتها در اثر همولیز شدن گلبولینهای قرمز اضافی نوزاد میدانستند در حالیکه بررسیهای اخیر نشان داده که درجه و شدت همولیز در نوزاد از بالغین بیشتر نیست و علت وجود یرقان نارسائی کبد است. سلولهای کبدی بوسیله آنزیم گلیکو کورونیداز بیلیروبین را با دو ماکول اسید گلو کورنیک ترکیب کرده و آنرا بصورت بیلیروبین مستقیم (دیرکت) دفع میکنند در سندرم (Crigler najjar) نوزادان فاقد این آنزیم بوده و بیلیروبین خونشان فوق العاده بالا می رود و با علامت کرن ایکتروس میمیرند. متأسفانه این عیب آنزیمی ارثی بوده و گاه چند بچه از یک خانواده دچار میشوند. دفع بعضی هورمونها بخصوص آنهائیکه در شیر مادر است و همچنین دفع بعضی از داروها مانند کلر امفیکل از راه کبد بوسیله همین آنزیم است و از همین جهت است که یرقان در شیرخوارانیکه با شیر مادر تغذیه میکنند بیشتر است.

ب - سدین خون و مغز - تنها افزایش بیلیروبین خون برای بوجود آمدن کرن ایکتروس کافی نیست بلکه بایستی بیلیروبین بتواند از خون خارج شده و درون سلولهای عصبی نفوذ کند بنابراین از یکطرف مقدار بیلیروبین خون باید بالا باشد از طرف دیگر قدرت محافظتی سد بین مغز و خون کم باشد. پیدایش کرن ایکتروس رابطه مستقیمی با مقدار بیلیروبین دارد و هر قدر این مقدار بیشتر باشد امکان پیدایش کرن ایکتروس بیشتر است مقدار خطرناک معمولاً ۲ سانتی گرم در لیتر است که اگر از این مقدار تجاوز کند بروز کرن ایکتروس تقریباً حتمی است و عواملی که سبب تسریع و تسهیل خروج بیلیروبین از خون و دخول آن به سلولهای عصبی میشود عبارتند از:

۱- اختلالات تنفسی و قلبی که سبب آنوکسی و پارگی مویرگها و خونریزی مغزی می شود.

۲- استعمال بعضی داروها چه در مادر و چه در نوزاد سبب پائین آوردن قدرت مقاومت و محافظت سد بین مغز و خون میگردد. از این جمله میتوان گانتیزین و ویتامین K را نام برد. استعمال ویتامین K حتی بمقادیر بیش از دو میلی گرم آن ممکن است در حالیکه بیلیروبین خون کمتر از مقدار خطرناک ۲ سانتی گرم در لیتر باشد سبب کرن ایکتروس (Kernicterus) گردد. **پیشگیری** - از آنجائیکه عامل اصلی در پیدایش کرن ایکتروس بیلیروبین است و تا

حال دارویی برای خنثی کردن آن پیدا نشده است بهترین طریقه درمانی تعویض خون نوزاد است که بدنوسیمله میتوان بیلی روبین را ازخون نوزاد خارج ساخت. بیلی روبینی که درون سلولهای عصبی نفوذ کرده خارج شدنی نیست بنابراین قبل از بروز کرن ایکتروس باید عمل تعویض خون صورت پذیرد. این عمل از طریق بند ناف انجام میگردد و در صورت رعایت احتیاطات لازمه خطر آن خیلی جزئی است. متأسفانه وقتیکه علائم و عوارض عصبی بوجود آمد درمانی وجود ندارد ازاینجهت است که پیشگیری مهم است. جهت پیشگیری کرن ایکتروس نکات زیرمهم است:

۱- در درمانگاهها و بخشهای مامائی اهمیت یرقان دوران نوزادی را باید بپرستارها و مادران آسوخت و آنها را بخطر آن آگاه ساخت.

۲- در صورت بروز یرقان بخصوص در روزهای اول تولد بیلی روبین خون باید اندازه گرفته شود و نوزاد یرقانی تحت نظر باشد.

۳- مادران حاصله ای که بچه های قبلیشان در دوران نوزادی دچار یرقان شده اند و یا بخصوص اگر در اثر یرقان دچار کرن ایکتروس شده و مرده اند باید تحت مراقبت کامل قرار گیرند و گروه خون مادر- شوهر و بچه های قبلی تعیین گردد و مرتب خون مادر از نقطه نظر وجود پادتن Rh (کومبس غیر مستقیم) آزمایش گردد. گاه بایستی آبستنی را زودتر از موعد خاتمه داد و نوزاد نارس را از لحاظ ناسازگاریهای Rh و ABO بلافاصله پس از تولد مورد استحان قرارداد و در صورت لزوم در همان ساعات اول عمل تعویض خون نوزاد انجام گیرد. امروزه در سراز مجهز، با استحان مایع آنیوتیک در اینگونه بیماران پس از ماه ششم هاسلگی اهمیت فراوان داده میشود و در صورتیکه پیگمانهای شبه بیلی روبین (Bilirubin like pigments) مایع آنیوتیک افزایش یافته باشند خون جنین را در شکم مادر عوض میکنند و یا باو اکثراً تزریق خون میشود.

۴- در استعمال داروهای که سبب همولیز، آزار سلولهای کبدی و بالاخره اختلال در عمل دفاعی سد بین مغز و خون میشود باید محتاط بود. استعمال ویتامین K بمقادیر زیاد در اواخر دوران حاصلگی و در روزهای اول نوزادی سبب کرن ایکتروس ممکن است بشود. همچنین است استعمال گائتریزین و بعضی داروهای دیگر.

نوزادانیکه گلبولهای قرمزشان دچار کمبود آنزیمی است (گلوکز شش فسفات) خیلی نسبت به مشتقات فورانتوئین و نفتالین حساسند بطوریکه حتی مشاهده شده که پیچیدن نوزاد در پتوئیکه بوی نفتالین میداده سبب همولیز و هیپر بیلی روبین اسی گردیده است.

References

- 1- Zuelzer, W. W. (1960). Neonatal Jaundice and Mental Retardation: A. M. A. Arch. Neurol. 3: 127 - 135.
- 2- Van Praagh, R, (1961). Diagnosis of Kernicterus in Neonatal period: Pediatrics 28 : 870-876.
- 3- Boreau, T. et al (1964). Clinical Study of 34 cases of Kernicterus due to Neonatal Hemolytic Disease (Abstract), Year Book of Pediatrics 319-320, 1964-1965 Series.
- 4- Zuelzer, W. W. and Brown, A. K. (1961). Neonatal Jaundice A, Review : Am. J. Dis. Child. 101:87-127.
- 5- Walker, W., et al (1964). Examination of Liquor Amnii as Method of Predicting Severity of Hemolytic Disease of Newborn: Brit. M. J. 2 : 141 - 147.
- 6- Doxiadis, S. A., and Valaes, T. (1964). Clinical Picture of Glucose - 6 - Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Early Infancy (Abstract), Year Book of Pediatrics, 292-294, 1965-1966 Series.
- ۷- دکتر باجغلی «م» (۱۳۴۴). بیماریهای ناشی از درمان. نامه دانشکده پزشکی شماره چهارم. سال بیست و سوم صفحات ۲۹۶-۳۰۳.