

پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

سال ۹، شماره ۴۲، صفحات ۳۶۵ تا ۳۶۹، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

کارآیی تعیین مقدار بیلی روبین بند ناف در تشخیص زردی غیر طبیعی

دکتر ناهید رستمی^۱، دکتر یدا... ممرابی^۲، فاطمه اسدزاده^۳

خلاصه

سابقه و هدف: یکی از مشکلات شایع دوره نوزادی و شایع‌ترین علت بستری نوزادان در هفته اول زندگی، زردی است که در ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان نارس دیده می‌شود. در حال حاضر با توجه به ترخیص زودرس مادر و نوزاد از بیمارستان، امکان تشخیص سریع زردی نوزاد کمتر شده و در نتیجه پژوهشگران به دنبال روش‌هایی هستند که بتوانند نوزادان در معرض خطر را از قبل شناسایی نمایند. یکی از این روشها، تعیین میزان بیلی روبین بند ناف است. این تحقیق به منظور تعیین کارایی مقدار بیلی روبین بند ناف در تشخیص زردی پاتولوژیک (بیلی روبین سرمی روز سوم برابر یا بیش از ۱۴ میلی‌گرم در دسی لیتر) انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش تشخیصی *Diagnostic test* پس از کسب موافقت والدین، بر روی ۶۳۷ نوزاد ترم که با وزن بالای ۲۵۰۰ گرم، بدون علائم؛ اکیموز، سفالوهماتوم، سپتی سمی، پارگی طولانی مدت کیسه آب و با آپگار دقیقه اول و پنجم بالای ۷ به طریقه واژینال یا سزارین متولد شدند، صورت گرفت. نمونه‌های خون بند ناف برای تعیین گروه خونی (ABO) و G6PD و نمونه خون روز سوم جهت اندازه‌گیری بیلی روبین انجام شد.

یافته‌ها: در مجموع ۶۳۷ نوزاد مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین میزان بیلی روبین بندناف $1/79 \pm 0/79$ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. ۱۲٪ نوزادان در روز سوم تولد زردی پاتولوژیک داشتند. ارتباط بین مصرف اکسی توسین با زردی پاتولوژیک، معنی‌دار بود ($p < 0/05$). بیلی روبین بند ناف کمتر و مساوی ۳ میلی‌گرم در دسی لیتر قادر بود، ۹۲/۴٪ نوزادانی را که نیازمند درمان نبودند را شناسایی نماید.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با توجه به یافته‌های فوق به نظر می‌رسد که بیلی روبین بند ناف قادر به شناسایی نوزادانی که در خطر زردی پاتولوژیک هستند، نمی‌شود. ولی بیلی روبین کمتر و مساوی ۳ میلی‌گرم در دسی لیتر ۹۲/۴٪ نوزادانی را که دچار زردی پاتولوژیک نمی‌شوند، را شناسایی می‌نماید. بنابراین توصیه می‌شود مطالعات گسترده‌تر در زمینه روشهای دیگر شناسایی سریع زردی نوزادان انجام شود.

مقدمه

اخیراً در کشورهای مختلف گروه‌های پرخطر را شناسایی و میزان نرمال بیلی روبین تعیین شده است به طوری که میزان بیلی روبین بیش از ۵ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت اول به عنوان مقدار بیماریابی گروه پرخطر با میزان حساسیت ۴۵/۵٪ و میزان اختصاصیت ۱۹/۹٪ مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در حال حاضر در کشور ایران پیگیری متعاقب تولد به طور معمول انجام نمی‌گیرد. بنابراین نوزاد مبتلا به زردی با تاخیر مراجعه کرده و

یکی از مشکلات شایع دوران نوزادی و شایع‌ترین علت بستری نوزادان در هفته اول زندگی، زردی است که می‌تواند ناشی از یک فرایند فیزیولوژیک و یا یک بیماری شدید همراه با آسیب مغزی باشد (۱-۴). زردی در ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان نارس در هفته اول تولد رخ می‌دهد (۵). این پدیده به طور شایع ۲۴-۳۶ ساعت بعد از تولد مشاهده می‌شود که اوج آن در روز سوم تولد است. نوزادان ایرانی جزء گروه‌های پرخطر برای بروز زردی محسوب می‌شوند (۶).

جهت تعیین گروه خون و Rh نوزاد و سطح آنزیم G6PD و میزان بیلی روبین بند ناف ۳ سی سی خون وریدی از بند ناف نوزاد گرفته شد، سپس در روز سوم تولد نیز مجدداً بیلی روبین اندازه گیری شد. بیلی روبین بیش از ۱۴ میلی گرم در دسی لیتر روز سوم تولد به عنوان زردی پاتولوژیک تلقی گردید. (Gold Standard)

پس از ثبت اطلاعات، نتایج استخراج و مرز خطر ساز بیلی روبین بندناف، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی آزمون در کنار سایر عوامل خطر آن تعیین گردید.

یافته ها

این مطالعه بر روی ۶۳۷ نوزاد ترم متولد شده در بیمارستان مهدیه تهران انجام گرفت. اندازه گیری بیلی روبین ۱۶۶ (۲۶٪) نوزاد که به روش سزارین متولد شده و سه روز کامل در بیمارستان بستری بودند و همچنین از ۴۷۱ (۷۴٪) نوزاد متولد شده به روش طبیعی که روز دوم تولد از بیمارستان ترخیص شدند و در نهایت بیلی روبین نمونه خون روز سوم تولد در ۴۴۱ نوزاد اندازه گیری شد، صورت گرفت.

میانگین گراویتی و سن مادران به ترتیب، $2/3 \pm 1/5$ مرتبه و $26/1 \pm 5/8$ سال و میانگین وزن نوزادان 3155 ± 508 گرم بود. بیشتر مادران و نوزادان گروه خونی O مثبت داشتند و ۹۱٪ آنان Rh مثبت بودند. ۳٪ مادران دارای سابقه مصرف دارو (در بیشتر موارد استامینوفن، مکمل های ویتامینی و قرص آهن) در زمان حاملگی بودند. ۷۴٪ مادران زایمان طبیعی، ۲۶٪ زایمان سزارین، ۳۹٪ آنان در حین زایمان

عوارضی چون آسیب های مغزی، نیاز به تعویض خون، اشکالاتی در یادگیری، شنوایی و هوش پیدا می کنند، در حالی که در سایر کشورها ویزیت روز سوم تولد نوزادان به طور روتین صورت گرفته و بدین لحاظ زردی به سرعت شناسایی می شود.

در مطالعه سال ۱۹۸۹ از تعیین میزان بیلی روبین بند ناف جهت تخمین زردی نوزادان استفاده شد. همچنین از سال ۱۹۹۵ در فیلادلفیا بیماریابی همه نوزادان از نظر خطر زردی شدید با تعیین میزان بیلی روبین در ساعت ۲۰ تا ۲۸ تولد انجام می شود و بر اساس نوموگرام بدست آمده، نوزادان پرخطر شناسایی می گردند (۷).

این تحقیق به منظور تعیین کارآیی مقدار بیلی روبین بندناف در تشخیص زردی غیرطبیعی (بیلی روبین سرمی برابر یا بیش از ۱۴ میلی گرم در دسی لیتر روز سوم تولد) انجام گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش تشخیصی (Diagnostic test) انجام گرفت. با توجه به اینکه ۶۰٪ نوزادان ترم دچار زردی می شوند و تقریباً ۳۰٪ روز سوم تولد زردی دارند، با خطای ۳٪ تعداد نمونه ۶۴۳ نوزاد برآورد شد. روش نمونه گیری به روش مستمر (Sequential) بوده و کلیه نوزادان با وزن بیش از ۲۵۰۰ گرم و ۳۷ هفته کامل، بدون علائم؛ اکیموز، سفالوهماتوم، سیتی سمی، پارگی طولانی مدت کیسه آب (بیش از ۲۴ ساعت) و با آپگار دقیقه اول و پنجم بالای ۷ که در بیمارستان مهدیه تهران متولد شدند و والدین آنها موافقت خود را برای همکاری در طرح اعلام کردند، مورد بررسی قرار گرفتند.

میزان ویژگی، حساسیت، ارزش اخباری مثبت و منفی مقادیر مختلف بیلی روبین بندناف در مقایسه با بیلی روبین خون در روز سوم تولد به منظور تشخیص زردی پاتولوژیک (بیلی روبین خون برابر یا بیش از ۱۴ میلی گرم در دسی لیتر) در جدول شماره ۱ بیان شده است. با استفاده از این مقادیر و منحنی ROC مربوطه (نمودار شماره ۱) مشخص می شود که بیلی روبین بندناف شاخص مناسبی برای تشخیص نوزادان در معرض خطر زردی روز سوم تولد نمی باشد.

بحث

در این مطالعه مشخص شد که اگر بیلی روبین بند ناف کمتر یا مساوی ۳ میلی گرم در دسی لیتر باشد، ۸۹/۴٪ نوزادان زردی پاتولوژیک نمی گیرند، در مقابل اگر بیلی روبین بندناف بیش از این مقدار باشد، ۲۴/۶٪ نوزادان دچار زردی پاتولوژیک در روز سوم تولد می شوند (حساسیت ۱۸/۴٪، ویژگی ۹۲/۴٪، ارزش اخباری مثبت ۲۴/۶٪ و ارزش اخباری منفی ۸۹/۴٪). از این رو میزان بیلی روبین بندناف نمی تواند نوزادان نیازمند به درمان را مشخص نماید ولی می تواند تعداد کثیری از نوزادانی را که نیازمند به درمان نیستند، مشخص کند.

در مطالعه Ramesh Agrawal و همکاران، جهت ارزیابی میزان ارزش تشخیصی مقادیر بیلی روبین توتال (TSB) در ۲۴±۶ ساعت اول تولد جهت تعیین زردی نوزادی نشان دادند که سطح بیلی روبین کمتر از ۶ میلی گرم در دسی لیتر طی این فاصله زمانی می تواند نوزادانی را که مبتلا به زردی نمی شوند، شناسایی کند (۸).

در مطالعه Simpson و همکاران، بیان شده که افزایش بیلی روبین در موارد سازگاری یا ناسازگاری ABO نشاندهنده همولیز داخل رحمی می باشد و شانس ابتلا به زردی پاتولوژیک در این نوزادان بالاتر است. همچنین نشان دادند که میزان بیلی روبین بندناف بیش از ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر با حساسیت ۷۱٪ و ویژگی ۹۶٪ می تواند موارد ابتلا به زردی پاتولوژیک را در نوزادان، شناسایی کند (۹).

در مطالعه Knudsen، اگر بیلی روبین بند ناف نوزادان کمتر از ۱/۲ و یا بیش از ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر باشد به ترتیب، ۲/۹٪ و ۸۵٪ نوزادان دچار زردی می شوند. همچنین در این مطالعه مشخص شد که ۵۷٪ نوزادانی که بیلی روبین بندناف آنها بالای ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر بود فتوتراپی شدند سپس نتیجه گیری کرد که شناسایی نوزادان در خطر زردی بر اساس بیلی روبین بندناف می تواند برای تصمیم گیری جهت ترخیص آنها از بیمارستان تاثیر بگذارد (۱۰).

اکسی توسین دریافت نموده و در ۳٪ موارد از وانتوز برای انجام زایمان استفاده شده بود. ۴٪ مادران دارای سابقه زردی در سایر فرزندان خود بودند. تمامی نوزادان مورد بررسی از شیر مادر تغذیه می شدند. در ۶٪ موارد، مادر Rh منفی و نوزاد Rh مثبت بودند. از نظر گروه خونی در ۱۲٪ موارد مادر O و نوزاد A یا B تعیین شد. از کل نوزادان مورد مطالعه ۱۳٪ به علت زردی نیاز به فتوتراپی پیدا کردند و در ۲ مورد تعویض خون انجام شد. ۱۲٪ نوزادان در روز سوم تولد دارای زردی پاتولوژیک بودند.

میانگین میزان بیلی روبین کلی و مستقیم بند ناف نوزادان به ترتیب، ۱/۶۹±۰/۶۹ و ۰/۲۶±۰/۶۳ میلی گرم در دسی لیتر و میانگین میزان بیلی روبین سرمی کلی و مستقیم روز سوم تولد به ترتیب ۰/۱۵±۰/۱۶ و ۰/۱۱±۰/۰۲ میلی گرم در دسی لیتر بود.

از ۱۵۴ مادر دریافت کننده اکسی توسین در حین زایمان ۲۶ نفر (۱۷٪) و از ۳۷۶ مادری که این دارو را دریافت نکرده بودند ۴۰ نفر (۱۱٪) دارای نوزاد با زردی پاتولوژیک شدند ($p < 0/05$).

نمودار ۱- ROC curve of cord bilirubin for predicting 3rd day bilirubin (≥ 14)

از ۱۴ نوزاد دارای کمبود آنزیم G6PD، ۲ نفر (۱۴٪) و از ۶۲۸ نوزاد با سطح طبیعی این آنزیم ۷۴ نفر (۱۲٪) دارای زردی پاتولوژیک بودند (NS). همبستگی بین مقدار بیلی روبین بندناف و روز سوم تولد، مستقیم ولی ضعیف بود ($r = 0/2$) که به رغم معنی دار بودن آن ($p < 0/01$) نمی توان مقدار دقیق بیلی روبین روز سوم تولد را از روی میزان بیلی روبین بندناف پیش بینی نمود.

مطالعه هم شیوع گروه خونی ABO، ۱۲٪ بوده و ۱۵/۶٪ آنها دچار زردی پاتولوژیک شدند ولی این ارتباط معنی‌دار نشده است (۱۳). Pittared و همکاران نشان دادند که پس از اجرای برنامه ترخیص زودرس نوزادان تعدادی از آنها مجدداً در بیمارستان بستری شدند و اکثر آنها بیلی‌روبین ۲۴ ساعت اول بالای ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند (۱۴). امروزه با توجه به اجرای برنامه گسترده ترخیص زودرس مادر و نوزاد، همه متخصصین در فکر روشی هستند که بتوانند زردی‌های پاتولوژیک نوزادی را از قبل پیش‌بینی نمایند و به نظر می‌رسد که هیچ‌کدام از روش‌های فوق به اندازه ویزیت مجدد در ۴۸ ساعت بعد از ترخیص موثر واقع نشده است. در جوامع پیشرفته ویزیت مجدد در منازل و توسط پرستاران مجرب و آموزش دیده در این زمینه انجام می‌شود اما در کشور ایران تا تحقق این امر باید مراجعه والدین به پزشک جهت ویزیت مجدد نوزاد را تاکید نمود. البته برای پیشگیری از خونگیری‌های متعدد می‌توان از روش‌های غیر تهاجمی غربالگری زردی نوزادان مثل بیلی روبینومتر و یا ایکترومتر استفاده نمود.

توصیه می‌شود با توجه به شیوع زردی در کشور ایران تحقیقات در زمینه پیش بینی موارد زردی شدید و یا روش‌های موثر برای اجرای ویزیت پیگیری انجام شده و نتیجه تحقیق فوق در اختیار انجمن نوزادان کشور قرار گیرد تا شاید بتواند در سیاست‌گذاری‌های کشور کمک کننده باشد. همچنین توصیه می‌شود که بیلی روبینومتر پستی در اختیار مراکزی که در آنها زایمان صورت می‌پذیرد، قرار داده شود تا از روش ساده و غیر تهاجمی برای غربالگری نوزادان استفاده گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای فراهم کردن بودجه تحقیق فوق و همچنین آزمایشگاه بیمارستان مهدیه تهران تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.

در مطالعات مشابه دیگر به جای بیلی‌روبین بندناف از بیلی‌روبین خون در انتهای ۲۴ ساعت اول تولد استفاده گردید و ارتباط آن با زردی پاتولوژیک بررسی شد. از جمله Seidman و همکاران نشان دادند اگر بیلی‌روبین سرم در ۲۴ ساعت اول تولد کمتر و مساوی ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد، شانس زردی پاتولوژیک در روز سوم ۰/۷٪ است. حساسیت تست ۶۳/۶٪ و ویژگی آن ۹۲/۲٪، ارزش اخباری مثبت (PPV) ۱۲/۵٪ و ارزش اخباری منفی (NPV) ۹۹/۳٪ بود (۱۱). بدین معنی که تست فوق برای مشخص کردن نوزادانی که نیاز به درمان ندارند، موفق است ولی همه نوزادانی را که نیازمند درمان خواهند شد را نمی‌تواند مشخص کند.

همچنین Bhutani و همکاران با مطالعه بر روی ۱۰۹۷ نوزاد، نوموگرافی تهیه کردند که بر اساس آن اگر بیلی‌روبین ۲۴ ساعت اول تولد معادل ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد شانس افزایش بیلی‌روبین به حدود ۱۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای روزهای بعدی تولد، حدود ۳۳٪ می‌رسد در حالی که اگر بیلی‌روبین ۲۴ ساعت اول کمتر از ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد این شانس به صفر می‌رسد. بنابراین نوزادانی که در ۲۴ ساعت اول تولد بیلی‌روبین کمتر از ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند اصلاً در معرض زردی پاتولوژیک نبودند (۱۲). بدین ترتیب مشخص می‌شود که آزمایش اندازه‌گیری میزان بیلی‌روبین در ۲۴ ساعت اول تولد برای گروهی که در معرض خطر نیستند، اختصاصیت بالاتری دارد. Maisels نشان داد که اگر نوزادی هیچ‌کدام از فاکتورهای خطر را نداشته باشد شانس داشتن بیلی‌روبین بیشتر و مساوی ۱۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر صفر خواهد بود و در صورت وجود همه عوامل خطر زردی، شانس فوق ۵۰٪ است. ولی در مطالعه حاضر فقط بین مصرف اکسی‌توسین در مادر و زردی ارتباط معنی‌دار دیده شد (۲).

Conrad و همکاران توصیه کردند با توجه به بالا بودن شانس بستری مجدد در نوزادانی که در ۳۶-۲۴ ساعت اول از بیمارستان بدون هیچ علامتی از زردی کلینیکی مرخص می‌شوند حداقل برای ناسازگاری ABO، ظرف ۴۸ ساعت آینده ویزیت مجدد به عمل آید. در این

REFERENCES

1. Penn A, Enzmann D, Hahn J, et al. Experience and reason – Briefly recorded. *Pediatrics* 1994; 93: 1003-6.
2. Maisels MJ. Clinical rounds in the well – baby nursery: Treating jaundiced newborns. *Pediatric Annals* 1995; 25: 547-52.
3. Lee K, Perlman M, Ballantune M. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *J Pediatr* 1995; 127: 758-66.

4. Macdonald M. hidden risks: early discharge and Bilirubin toxicity due to Glucose 6 – Phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatrics* 1995;96: 734-738.
5. Nelson W, Behrman R, Kliegman R, et al. Text *Book of Pediatrics* 16th edition. Pennsylvania: Saunders company; 2000.
6. Hansen T, Amelntosh N. *Current Topics In Neonatology* London. Philadelphia. Toronto. Saunders Company. 1997:125-41.
7. Maisels J, Newman T. Jaundice in fullterm and Nearterm Babies who leave the hospital within 36 hours. *Clinics in Perinatol* 1998;25: 295-301.
8. Agarwal R, Kaushal M, et al. Early neonatal hyperbillirubinemia using first day billirubin level. *Indian Pediatr* 2002; 39: 730.
9. Rataj J, Kornacka M, Korman E. Usefulness of measuring bilirubin levels in cord blood for predicting hyperbilirubinemia in newborns. *Ginekol Pol.* 1994; 65: 276-80.
10. Knudsen A. prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord Blood bilirubin. *Acta Pediatr Scand* 1998;78: 217-21.
11. Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, et al. Can bilivubin level at age<24 hours predict the risk of neonatal jaundice? *Pediatrics*. 1996;39: 244 A.
12. Bhutani VK, Johnson LH, Sevieri EM, et al. Universal newborn bilirubin screening. *Pediatr Res* 1997;4: 191 A.
13. Cornad P, Wilkening R, Rosenberg A. Safety of newborn discharge in less than 36 hours in and Indigent Population. *Am J Dis Child* 1989;143: 98-101.
14. Pittard W, Geddes K. Newborn hospitalization: A closer look. *J Pediatr* 1998; 112: 257 – 61.
15. Bernalda AJ, Segre CA. Bilirubin dosage in cord blood : *could it predict neonatal hyperbilirubinemia?* *Sao Paulo Med J.* 2004 ;122 :99-103.

^۱ فوق تخصص نوزادان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ استادیار گروه پزشکی اجتماعی و بهداشت
^۳ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی

جدول ۱- کارآیی مقادیر مختلف بیلی روبین بند ناف برای پیش بینی زردی غیر طبیعی (بیلی روبین سرمی برابر یا بیش از ۱۴ میلی گرم در دسی لیتر)

| بیلی روبین بند ناف | حساسیت | ویژگی | ارزش اخباری مثبت (PPV) | ارزش اخباری منفی (NNV) | مثبت کاذب (FP) |
|--------------------|--------|-------|------------------------|------------------------|----------------|
| ۱ | ۹۳/۴ | ۴/۱ | ۱۱/۵ | ۸۲/۱ | ۹۵/۹ |
| ۱/۵ | ۸۵/۵ | ۲۰/۳ | ۱۲/۶ | ۹۱/۳ | ۷۹/۷ |
| ۲ | ۵۹/۲ | ۴۸/۱ | ۱۳/۳ | ۸۹/۸ | ۵۱/۹ |
| ۲/۵ | ۲۵ | ۸۴/۱ | ۱۷/۴ | ۸۹/۳ | ۱۵/۹ |
| ۳ | ۱۸/۴ | ۹۲/۴ | ۲۴/۶ | ۸۹/۴ | ۷/۶ |
| ۳/۵ | ۱۳/۲ | ۹۵/۹ | ۳۰/۳ | ۸۹/۲ | ۴/۱ |
| ۴ | ۷/۹ | ۹۷/۷ | ۳۱/۶ | ۸۸/۸ | ۲/۳ |

سر صفحه ها

دوماهنامه پژوهنده / ۳۶۶

ارتباط مقدار بیلی روبین بند ناف با زردی غیر طبیعی

شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

دکتر ناهید رستمی و همکاران / ۳۶۷

دوماهنامه پژوهنده / ۳۶۷

ارتباط مقدار بیلی روبین بند ناف با زردی غیر طبیعی

شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

دکتر ناهید رستمی و همکاران / ۳۶۸

شماره ۴۲، بهمن و اسفند ۱۳۸۳

دکتر ناهید رستمی و همکاران / ۳۶۹