

تحقیقی

علل هیپر بیلی روبینمی شدید غیر مستقیم

در نوزادان رسیده بستری در بیمارستان کودکان طالقانی گرگان

دکتر آرزو میرفاضلی^۱، دکتر لیلی نجفی*^۲، دکتر امیرحسین نوحی^۳، دکتر روزبه چراغعلی^۴

۱- استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۲- پزشک عمومی، کارشناس پژوهش مرکز حمایت از توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

۳- متخصص اطفال، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان. ۴- پزشک عمومی.

چکیده

زمینه و هدف: ایکتیر یا زردی مشکل شایع دوره نوزادی است که عدم تشخیص نوع پاتولوژیک آن احتمال کرن ایکتیروس را افزایش می دهد که با موربیدیتی قابل توجهی همراه است. این مطالعه به منظور تعیین علل هیپر بیلی روبینمی شدید غیر مستقیم در نوزادان رسیده بستری در بیمارستان کودکان طالقانی گرگان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی مقطعی روی تمامی نوزادان بستری شده به دلیل ایکتیر نوزادی در بیمارستان طالقانی گرگان طی سال های ۸۴-۱۳۸۳ انجام شد. نوزادان مبتلا به ایکتیر شدید از میان آنان انتخاب شدند. هیپر بیلی روبینمی شدیدک ۱۸ میلی گرم در دسی لیتر در نوزادان ترم بالای ۲۵۰۰ گرم در نظر گرفته شد. آزمایشات بیلی روبین (توتال و مستقیم)، کشت خون، شمارش رتیکولوسیت، تست کومبس مستقیم، سطح آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، شمارش کامل سلول های خونی، گروه خونی مادر و نوزاد، کشت ادرار، پروتئین راکتیو C انجام شد.

یافته ها: ۷۶۶ نوزاد ترم بالای ۲۵۰۰ گرم در طول یک سال به دلیل ایکتیر بستری شدند. ایکتیر شدید در ۹۲ مورد (۱۲ درصد) (۵۴ پسر، ۳۸ دختر) بروز نمود. علل هیپر بیلی روبینمی شدید شامل ۴۱ مورد (۴۴/۶ درصد) ناشناخته، ۲۵ مورد (۲۷/۲ درصد) سپسیس، ۱۵ مورد (۱۶/۳ درصد) کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، ۷ مورد (۷/۶ درصد) عفونت ادراری، ۳ مورد (۳/۳ درصد) ناسازگاری ABO و ۱ مورد (۱/۱ درصد) تغذیه با شیر مادر بود.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که شایع ترین علت ایکتیر شدید در این منطقه ناشناخته است. سپسیس، کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، عفونت ادراری، ناسازگاری ABO و تغذیه با شیر مادر از دیگر علل شایع ایکتیر شدید تعیین شدند.

کلید واژه ها: هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی، فراوانی، ایکتیر، کرن ایکتیروس

* نویسنده مسؤول: دکتر لیلی نجفی، پست الکترونیکی: Lnajafi@yahoo.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر، طبقه دوم مرکز رادیوتراپی شفا، واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی، تلفن و نمابر: ۰۱۷۱) ۲۲۴۱۲۸۰

وصول مقاله: ۸۷/۵/۲۹، اصلاح نهایی: ۸۸/۷/۲۹، پذیرش مقاله: ۸۸/۸/۳

مقدمه

هیپر بیلی روبینمی شدید یکی از شایع ترین علل بستری مجدد نوزادان در بیمارستان های آمریکای شمالی می باشد (۵-۱). این الگو با وجود تلاش های بسیار در جهت شناسایی نوزادان در معرض خطر هیپر بیلی روبینمی شدید پیش از مرخصی از بیمارستان همچنان وجود دارد (۹-۶). ایکتر یا زردی پدیده شایعی است که در ۶۰ درصد نوزادان ترم و ۸۰ درصد نوزادان پره ترم در هفته اول تولد دیده می شود و اغلب خوش خیم است. در صورتی که هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم شدید درمان نشود؛ بالقوه نورو توکسیک بوده و شکل مستقیم آن هم با یک بیماری سیستمیک یا کبدی در ارتباط است. ایکتر از نظر تعریفی به زرد شدن پوست و ملتحمه به دلیل رسوب رنگدانه بیلی روبین اطلاق می گردد. عارضه مهم هیپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه انسفالوپاتی بیلی روبین یا کرن ایکتروس است که با موربیدیتی قابل توجهی همراه است. کرن ایکتروس سندروم نورو لوژیکی است که در اثر تجمع بیلی روبین غیر کونژوگه در گانگلیون بازال و هسته های ساقه مغز ایجاد می شود؛ ولی میزان دقیقی از بیلی روبین که بیشتر از آن برای هر نوزاد سمی است؛ تعیین نگردیده است. با این حال کرن ایکتروس معمولاً با غلظت های بسیار بالای بیلی روبین ایجاد می شود. با افزایش بیلی روبین بیشتر از ۲۵ احتمال آن افزایش می یابد و در غلظت های بیلی روبین کمتر از ۱۲۰ اگر سیتی سمی، منژیت، همولیز، آسفیکسی، هیپوترمی، هیپوگلیسمی و نارسی وجود داشته باشد؛ کرن ایکتروس ممکن است دیده شود (۱۰). در سال های اخیر مواردی از نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی شدید با تغذیه از شیر مادر و یا نوزادان سالم بدون شواهدی از بیماری سیستمیک یا عفونت دیده شده اند و تعداد آنها در حال افزایش است و علت مشخصی برای آنها پیدا نشده است و تنها بعضی عوامل مستعد کننده مثل زردی در ۲۴ ساعت اول بعد از تولد، سابقه تولد نوزاد قبلی با زردی، سن بارداری ۳۵ تا ۳۸ هفته با آن در ارتباط بوده است (۱۱). در نوزادان نارس و در حضور آسفیکسی، خونریزی داخل بطنی، همولیز یا داروهای جدا کننده بیلی روبین از آلبومین، کرن ایکتروس با مقادیر کمتری از بیلی روبین رخ می دهد. کرن ایکتروس در زردی

ناشی از شیر مادر نیز رخ می دهد؛ ولی این حالت بسیار نادر است. مدت تماس با بیلی روبین و غلظت مغزی بیلی روبین، عوامل مهم نورو توکسیسته هستند (۱۰). علایم اولیه کرن ایکتروس خفیف بوده و غیر قابل افتراق از سایر بیماری های حاد سیستمیک دوره نوزادی می باشد. با معیارهای پاتولوژیک، کرن ایکتروس در ۱/۳ شیرخواران (در هر سن بارداری) که همولیز درمان نشده و بیلی روبین بیش از ۳۰-۲۵ mg/dl دارند؛ دیده می شود (۱). علایم نورو لوژیک آشکار پیش آگهی بسیار بدی داشته و ۷۵ درصد یا بیشتر این بیماران می میرند. ۸۰ درصد از کسانی که زنده می مانند؛ دارای کره آنتوز دوطرفه با اسپاسم عضلانی غیر ارادی هستند. عقب ماندگی ذهنی، کری و کوادری پلژی اسپاستیک شایع است (۱). مطالعات مشابه در نقاط مختلف دنیا انجام شده که نتایج متفاوتی را از نظر علل زردی به دنبال داشته است (۳ و ۴ و ۱۱). با توجه به تفاوت بودن نتایج مطالعات و عدم وجود مطالعه مشابه در استان گلستان؛ این مطالعه به منظور تعیین علل هیپر بیلی روبینمی شدید غیر مستقیم در نوزادان رسیده بستری در بیمارستان کودکان طالقانی گرگان انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی مقطعی روی تمامی نوزادان ترم (بر اساس اطلاعات پرونده و معاینه) با وزن بیشتر از ۲۵۰۰ گرم که به علت ایکتر در بیمارستان طالقانی گرگان (بیمارستان فرانس) از مهرماه ۱۳۸۳ تا مهر ماه ۱۳۸۴ بستری شده بودند؛ انجام شد. این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گرگان تایید گردید. معیار بستری نوزادان در این مرکز وجود هایپر بیلی روبینمی پاتولوژیکی بود که نیاز به فوتوتراپی داشتند (۱۰). در این مطالعه هیپر بیلی روبینمی شدید به بیلی روبین توتال ۱۸ mg/dl یا بالاتر در نوزادان ترم بالای ۲۵۰۰ گرم و سن بیش از ۲۴ ساعت اطلاق گردید (۱۲). بنابراین موارد ایکتر شدید استخراج شد و بررسی آزمایشگاهی برای تشخیص علل ایکتر شدید برای آنها انجام و یافته ها در پرسشنامه ثبت شد. آزمایشات انجام شده برای بررسی علت ایکتر شدید شامل بیلی روبین (توتال و مستقیم)، کشت خون، شمارش رتیکولوسیت، تست کومبس مستقیم، سطح آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD)، شمارش کامل

شایع ترین علت ایکتر (۴۴/۶ درصد) ناشناخته بود. سایر علل ایکتر در جدول ۲ آمده است.

جدول ۱: فراوانی سن هنگام بستری نوزاد مبتلا به ایکتر

سن (روز)	تعداد (درصد)
۰-۷	۶۰ (۶۵)
۸-۱۴	۲۷ (۲۹/۳)
بیش از ۱۴	۵ (۵/۴)

جدول ۲: تعیین فراوانی علل ایکتر شدید نوزادی

علت	تعداد (درصد)	میانگین \pm انحراف معیار
ناشناخته	۴۱ (۴۴/۶)	۲۰/۳ \pm ۲/۱۶
سپسیس	۲۵ (۲۷/۲)	۲۱/۸۸ \pm ۴/۴
کمبود آنزیم G6PD	۱۵ (۱۶/۳)	۱۹/۱۸ \pm ۳/۰۱
عفونت ادراری	۷ (۷/۶)	۲۲/۱۵ \pm ۲/۸
ناسازگاری ABO	۳ (۳/۳)	۲۱/۷ \pm ۲/۷
تغذیه با شیر مادر	۱ (۱/۱)	۲۳/۸

از میان ۴۱ بیمار با علل ناشناخته، ۱۸ بیمار (۱۹/۶ درصد) مشکوک به ناسازگاری ABO بودند؛ یعنی گروه خون آنها ناسازگار بود؛ ولی شواهد همولیز نداشتند. اگر این تعداد هم به عنوان ناسازگاری ABO تلقی شوند؛ در مجموع ۲۱ بیمار مبتلا به ناسازگاری ABO خواهند بود و ۲۳ نفر (۲۵ درصد) هم ناشناخته بودند.

در تمام موارد ناسازگاری ABO (۳ مورد، ۳/۳ درصد) همراهی شواهد آزمایشگاهی همولیز وجود داشت که در هر ۳ مورد گروه خون مادر O و گروه خون نوزاد A بود. در ۱۸ مورد (۱۹/۶ درصد) ظاهراً ناسازگاری ABO بین مادر و نوزاد وجود داشت؛ ولی شواهد همولیز دیده نشد که در ۱۱ مورد گروه خون مادر O و گروه خون نوزاد B بود و در ۷ مورد دیگر گروه خون مادر O و گروه خون نوزاد A بود.

بحث

در مطالعه حاضر فراوانی ایکتر شدید ۱۲ درصد بود. در مطالعه Fok (۱۳) فراوانی ایکتر شدید در بین کل موارد ایکتر ۲۳/۹ درصد گزارش شد. به نظر می رسد؛ اختلاف بین مطالعه

سلول های خونی، گروه خونی مادر و نوزاد، کشت ادرار و پروتئین راکتیو C بود.

آزمایش بیلی روبین در این تحقیق به روش دیازو و آزمایش G6PD به روش فلورسانس لکه ای انجام گرفت.

در این مطالعه متغیرهای سن، گروه خونی، بیماری های زمینه ای، تغذیه با شیر مادر، وزن، جنس و نوع زایمان مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در این مطالعه تشخیص سپسیس نوزادی براساس کشت خون مثبت یا وجود علائم بالینی صورت گرفت. به عبارت دیگر هر نوزاد بدحال با کشت خون منفی نیز در این مطالعه، به شرط به وجود آمدن پاسخ بالینی طی ۴۸ ساعت بعد از شروع آنتی بیوتیک، مبتلا به سپسیس در نظر گرفته شد.

تشخیص ناسازگاری ABO براساس وجود ناسازگاری خونی بین مادر و نوزاد محتمل در نظر گرفته شده و در صورت وجود شواهد همولیز، ناسازگاری قطعی تلقی گردید. در ضمن نوزادانی که سن زایمانی آنها کمتر از ۳۶ هفته بود؛ از مطالعه خارج شدند. داده ها با استفاده از جداول و محاسبه میانگین و انحراف معیار توصیف گردید.

یافته ها

۷۶۶ نوزاد ترم با وزن بدو تولد بالاتر از ۲۵۰۰ گرم به علت ایکتر پاتولوژیک بستری شدند. بیشترین وزن ۴۲۰۰ گرم و میانگین و انحراف معیار وزن بدو تولد نوزادان 3225 ± 410 گرم بود. بروز هیپر بیلی روبینمی شدید غیر مستقیم نوزادی ۹۲ نفر (۱۲ درصد) در بین ۷۶۶ نوزاد مبتلا به ایکتر در طول یک سال بود. ۵۴ نفر (۵۸/۷ درصد) از این نوزادان پسر و ۳۸ نفر (۴۱/۳ درصد) دختر بودند. متوسط بیلی روبین بدو بستری $21/5 \pm 3/5$ بود؛ حداقل بیلی روبین ۱۸ میلی گرم درصد و حداکثر ۳۵/۵ میلی گرم درصد بود. علت بیلی روبین $35/5$ میلی گرم درصد یکی از موارد سپسیس نوزادی بود. سن نوزادان هنگام بستری بین یک تا حداکثر ۲۳ روز با میانگین و انحراف معیار $7 \pm 4/3$ بود (جدول ۱). از نظر فراوانی نوع زایمان ۵۷ نوزاد (۶۲ درصد) حاصل زایمان واژینال و ۳۵ نوزاد (۳۸ درصد) حاصل زایمان سزارین بودند. ۱۰۰ درصد نوزادان تغذیه با شیر مادر داشتند. فراوانی سابقه ایکتر در نوزادان پیشین ۸ نفر (۸/۸ درصد) ذکر شد.

ایکتر شدید، ناسازگاری ABO در اکثر مطالعات بوده است (۱۵). در مطالعه Arif (۱۵) علت ۲۵ درصد موارد ایکتر شدید ناسازگاری ABO بود که می‌تواند ناشی از نبودن شواهد همولیز در بیماران ما باشد. اگر موارد مشکوک به ناسازگاری ABO (۱۹/۶ درصد) را به تعداد موارد قطعی ناسازگاری ABO (۳/۳ درصد) اضافه کنیم؛ حدود ۲۳ درصد ناسازگاری ABO خواهیم داشت که مشابه سایر مطالعات می‌گردد. البته در مطالعه Karambin (۱۷) نیز موارد قطعی ناسازگاری ABO، ۷ درصد گزارش شد که اختلاف کمتری با مطالعه حاضر دارد. در مطالعه ما زردی ناشی از شیر مادر ۱/۱ درصد بود. با توجه به مطالعه Arif (۱۵) زردی ناشی از شیر مادر ۸ درصد گزارش شد. در مطالعه ما ۷/۶ درصد به عفونت ادراری مبتلا بودند. با توجه به مطالعه Campbell (۱۱) ۱/۱ درصد دچار عفونت ادراری بودند که اختلاف به دست آمده؛ احتمالاً مربوط به شیوع بیشتر عفونت‌های نوزادی در منطقه ما می‌باشد. در مطالعه ما ۳ مورد با قطعیت ناسازگاری ABO داشتند که در هر ۳ مورد گروه خون مادر و نوزاد (A O) بود. شایع‌ترین ناسازگاری ABO موجود نیز (A O) می‌باشد (۱۰). در مطالعه حاضر ۵۸/۷ درصد از نوزادان مذکر و ۴۱/۳ درصد مونث بودند و نسبت مذکر به مونث ۱/۴ بود. در اکثر مطالعات دیگر نیز ایکتر نوزادی در جنس مذکر شایع‌تر می‌باشد (۱۷). در این مطالعه در ۸/۷ درصد (۸ نفر) سابقه ایکتر در فرزندان قبلی وجود داشت که از این ۸ نفر، در ۳ نفر ناسازگاری ABO، در یک نفر سپسیس، در یک نفر عفونت ادراری و در ۳ نفر هم علت مشخصی یافت نشد. با توجه به مطالعه Mubarak (۱۶) سابقه زردی در ایکتر شدید ۲ درصد بود که اختلاف آن با مطالعه ما احتمالاً حداقل مقدار بیلی‌روبینی است که به عنوان ایکتر شدید در نظر گرفته شده است. در مورد نوع زایمان ۶۲ درصد زایمان طبیعی و ۳۸ درصد نیز زایمان سزارین داشتند که میانگین بیلی‌روبین در هر دو گروه تقریباً برابر بود و اختلاف واضحی با هم نداشتند و به نظر می‌رسد که نوع زایمان تفاوت چندانی در مقدار بیلی‌روبین و تشدید هیپربیلی‌روبینمی آنها نداشته است. در مورد نوع تغذیه، همگی ۹۲ نوزاد تغذیه با شیر مادر داشتند. با توجه به مطالعه Fok (۱۳) تغذیه با شیر مادر به عنوان عامل

ما و Fok در مورد مبنای ایکتر شدید باشد. زیرا Fok بیلی‌روبین ۱۲ و بالاتر را به عنوان مبنای ایکتر شدید در نظر گرفته بود. در مطالعه ما شایع‌ترین علت ایکتر شدید (۴۴/۶ درصد) ناشناخته بود و هیچ علت مشخصی برای ایکتر آنها پیدا نشد و البته در این بین ۱۸ مورد (۱۹/۶ درصد) مشکوک به ABO بودند و گروه خونی مادر و نوزاد ناسازگار بود؛ ولی شواهدی از همولیز دیده نشد. در این بین ۲۳ نفر (۲۵ درصد) به طور قطع هیچ علت قابل شناختی نداشتند. در مطالعه Sgro (۱۴) شایع‌ترین علل به ترتیب ناسازگاری ABO (۵۱/۶ درصد)، کمبود آنزیم G6PD (۲۱/۵ درصد)، سایر ناسازگاری‌های آنتی‌بادی (۱۲/۹ درصد)، اسفروسیتوز ارثی (۷/۵ درصد)، عفونت ادراری (۲/۱ درصد) و سپسیس (۱/۰۷ درصد) بود. در تحقیق Khuram (۱۵) در ۲۴ درصد موارد علتی یافت نشد. در مطالعه Campbell (۱۱) در حدود ۷۰ درصد علت مشخصی یافت نشد که به نظر می‌رسد در بررسی‌های مختلف، آمار مختلفی ارائه شده و از ۲۰ درصد تا ۷۰ درصد علتی یافت نشده و شاید از این جهت آماری که ما به دست آوردیم؛ مشابه آنها بوده است. در مطالعه ما ۲۷/۲ درصد سپسیس، ۱۶/۳ درصد کمبود آنزیم G6PD، ۳/۳ درصد ناسازگاری ABO، ۷/۶ درصد عفونت ادراری و ۱/۱ درصد زردی ناشی از شیر مادر بود. با توجه به مطالعه Mubarak (۱۶) که روی ۵۰ مورد علل ایکتر شدید صورت گرفت؛ علت ایکتر شدید در ۲۲ درصد سپسیس گزارش شد؛ که تقریباً مشابه مطالعه ما می‌باشد. در مطالعه مشابه Karambin (۱۷) در ۲۲ درصد نوزادان، سپسیس به عنوان علت موارد ایکتر شدید منجر به تعویض خون در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که در این مطالعه نیز مانند مطالعه ما معیار تشخیص سپسیس وجود علائم بالینی یا کشت خون مثبت بوده است. در مطالعه Campbell (۱۱) ۵/۹ درصد از علل ایکتر شدید مربوط به کمبود آنزیم G6PD بود که اختلاف موجود احتمالاً به دلیل شیوع کمتر کمبود آنزیم G6PD در کانادا بوده است. در مطالعه Arif (۱۵) ۱/۱ درصد ناسازگاری Rh گزارش شد. در مطالعه حاضر هیچ موردی از تست کومبس مثبت نداشتیم و ناسازگاری Rh رد شد. این مسأله به دلیل تزریق به موقع آمپول روگام در کشور ما می‌تواند باشد. یکی دیگر از علل شایع

در این منطقه و از آنجایی که مطالعه زیادی تاکنون در این مورد صورت نگرفته؛ توصیه می‌شود که مطالعات بیشتری در مورد علل آن صورت گیرد و به خصوص در مورد سایر علل مانند داروهایی که مادر در طی زایمان استفاده کرده؛ مطالعات بیشتری انجام شود و تاثیر آنها بر بروز ایکتر بررسی گردد. بهتر است با توجه به نتایج به دست آمده در موارد ایکتر شدید احتمال سپسیس به عنوان علت زمینه‌ای در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای روزبه چراغعلی برای دریافت مدرک پزشکی عمومی بود. بدین وسیله از تمامی کارکنان بیمارستان طالقانی به خاطر همکاری در انجام این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Tan-Dy C, Moore A, Satodia P, Blaser S, Fallagh S. Predicting kernicterus in severe unconjugated hyperbilirubinemia. *Paediatr Child Health*. 2004; 9(Suppl A):17A.
2. Lee KS, Perlman M. The impact of early obstetric discharge on newborn health care. *Curr Opin Pediatr*. 1996 Apr;8(2):96-101.
3. Lee KS, Perlman M, Ballantyne M, Elliott I, To T. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *J Pediatr*. 1995 Nov;127(5):758-766.
4. Liu S, Wen SW, McMillan D, Trouton K, Fowler D, McCourt C. Increased neonatal readmission rate associated with decreased length of hospital stay at birth in Canada. *Can J Public Health*. 2000 Jan-Feb;91(1):46-50.
5. Brown AK, Damus K, Kim MH, King K, Harper R, Campbell D, et al. Factors relating to readmission of term and near-term neonates in the first two weeks of life. *J Perinat Med*. 1999;27(4):263-275.
6. Bhutani VK, Johnson LH. Urgent clinical need for accurate and precise bilirubin measurements in the United States to prevent kernicterus. *Clin Chem*. 2004 Mar;50(3):477-480.
7. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am*. 2004 Aug;51(4):843-861.
8. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):6-14.
9. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus.

خطر در هیپر بیلی روبینمی شدید مطرح شد که در مطالعه حاضر قضاوت در این مورد مقدور نمی‌باشد. در مورد سن نوزادان هنگام بستری، حداقل سن یک روز و حداکثر ۲۳ روز (میانگین $7 \pm 4/3$ روز) بود و از این تعداد ۶۰ نوزاد (۶۵/۲ درصد) سن بین بدو تولد تا ۷ روزگی داشتند. بنابراین اکثر موارد ایکتر شدید در هفته اول تولد رخ داده بود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که شایع‌ترین علت ایکتر شدید در این منطقه ناشناخته است. پس از آن به ترتیب سپسیس نوزادی، کمبود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز، عفونت ادراری، ناسازگاری ABO و تغذیه با شیر مادر به عنوان شایع‌ترین علت ایکتر شدید تعیین گردید.

با توجه به اهمیت و عوارض ایکتر شدید و شیوع بالای آن

J Pediatr. 2002 Apr;140(4):396-403.

10. Barbara J, Stoll & Robert M, Kilegman RM. Digestive System (Newborn). In: Behrman RE, Kilegman RM, Jenson HB. Nelson text book of pediatrics. 17th. USA:Saunders. 2004;pp:592-608.

11. Campbell DM, Sgro M, Shah V. Severe Neonatal Hyperbilirubinemia: Cause for Concern? Presented at the 81th Annual Meeting of the Canadian Paediatric Society. June 16-20 2004.

12. Halamek LP, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver disease. Neonatal-perinatal medicine. In: Richard J, Fanaroff MB, Avroy A. USA: Mosby. 1997; pp: 1345-1383.

13. Fok TF, Lau SP, Hui CW. Neonatal jaundice: its prevalence in Chinese babies and associating factors. *Aust Paediatr J*. 1986 Aug; 22(3):215-219.

14. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ*. 2006 Sep 12; 175(6):587-590.

15. Arif K, Bhutta ZA. Risk factors and spectrum of neonatal jaundice in a birth cohort in Karachi. *Indian Pediatr*. 1999 May; 36(5):487-493.

16. Mubarak A. A clinical study of neonatal jaundice at Nishtar Hospital, Multan. *Pak J Pathol*. 1999 Jul-Sep;10(3):87-90.

17. Karambin MM, Mesbah SA. [A review of 300 cases of transfusions in order to determine the underlying etiology] *Journal of Medical Faculty Guilan University of Medical Sciences*. 1997; 22(6): 27-30. [Article in Persian]