

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۱ فروردین و اردیبهشت ۱۳۸۹ صفحات ۴۵-۴۹

ارزش تشخیصی سنجش بیلی روین از طریق پوست در اندازه گیری بیلی روین توtal نوزادان

محمد باقر حسینی: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط

E-mail: Hossainm@tbzmed.ac.ir

محمد حیدرزاده: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
میر جلیل ملکی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

زمینه و اهداف: یرقان نوزادی یکی از شایعترین مشکلات در طی دوره نوزادی است. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بیلی روین توtal اندازه گیری شده از طریق پوست با (Bilichek) با مقادیر سرمی آن با دو روش دیازو و اسپکتروفوتو متريک طراحی و اجرا شده است.

روش بررسی: در یک مطالعه مقطعی توصیفی، تحلیلی که بر روی گروهی از نوزادان توM و نزدیک به ترم مبتلا به زردی از آبان ۱۳۸۵ تا آذر ۱۳۸۶ انجام گرفت، بیلی روین توtal این نوزادان با سه روش دیازو، اسپکتروفوتو متريک و بیلی چک تعیین گردید. نتایج جمع آوری شده بوسیله روش‌های آماری مجدد کار و ضریب پیرسون مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: از ۸۵ نوزاد مورد مطالعه ۴۷ نفر مذکور و ۳۸ نفر مونث بودند. میانگین سطح بیلی روین توtal در سه روش دیازو، اسپکتروفوتو متريک و بیلی چک به ترتیب (4 ± 4.39) (۱۶/۱۶ ± ۴/۵۷) و (14.83 ± 3.48) (۱۶/۱۶ ± ۳/۴۸) بود. رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین بیلی روین توtal چک شده با سه روش بیلی چک، دیازو و اسپکتروفوتو متريک وجود داشت ($P<0.001$). حساسیت روش بیلی چک در مقایسه با روش دیازو (عنوان استاندارد طلاطی) $94/82$ درصد، ویژگی آن $44/5$ درصد، ارزش اخباری مثبت و منفی آن به ترتیب $78/57$ درصد و 80 درصد بود.

نتیجه گیری: روش اندازه گیری بیلی روین از ورای پوست با بیلی چک یک روش ساده و با دقت بالا در تعیین سطح بیلی روین توtal نوزادان می‌باشد.

کلید واژه ها: بیلی روین توtal سرم، نوزاد، زردی

مقدمه

نگاه متداول‌ترین وسیله غربالگری نوزادان از نظر زردی است (۱). وجود نور مناسب در کشف موارد زردی خفیف مهم است (۲). به همین دلیل اندازه گیری بیلی روین توtal سرم Total Serum Bilirubin (TSB) یکی از متداول‌ترین آزمایشاتی است که در نوزادان انجام می‌شود. امروزه تمایل بسیار زیادی به اندازه گیری بیلی روین با روش‌های غیر تهاجمی مانند اندازه گیری بیلی روین از ورای پوست (Transcutaneus Bilirubinometry, TcB) دیده می‌شود. در این روش با دستگاهی که در دست گرفته

زردی شایع ترین علل مراجعه مجدد بعد از ترجیص از بیمارستان در دوره نوزادی می‌باشد (۱). حدود ۶۰ درصد نوزادان توM و ۸۰ درصد نوزادان پره ترم‌ها در هفته اول عمر دچار آن می‌شوند (۲). در صورتی که سطوح بیلی روین سرم شدیداً افزایش یابد می‌تواند منجر به پیامدهای عصبی ناگوار و کرن ایکتروس در نوزاد شود (۳). شیوع زردی بر حسب نژاد، منطقه جغرافیایی و میزان مصرف شیر مادر در هر جامعه‌ای متفاوت است. همچنین ارتفاع در شیوع زردی تأثیر دارد (۳). مشاهده و

دیازو بعنوان استاندارد طلایی انتخاب گردیده است (۹۸). از آنچایی که تا به حال چنین بررسی‌ای در استان آذربایجان شرقی انجام نشده است و بررسی‌های اولیه نشانگر همراهی بالای نتایج TcB چک شده با بیلی چک با (TSB) می‌باشد این مطالعه انجام گردید تا در صورتی که همستگی نتایج آن با آزمایشگاه در شرایط ما نیز تأیید شد با استفاده از آن بتوان ضمن کاهش نیاز به خون گیری با روشی دقیق و قابل اطمینان به اداره زردي نوزادی پردازیم و همچنین در بیمارستان‌های دارای بخش‌های زایمانی از آن بعنوان وسیله غربالگری و پیش‌بینی شدت زردي در ساعت‌آینده استفاده نمائیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی، تحلیلی که بر روی ۸۵ نوزاد مبتلا به ایکتر در مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز انجام گرفت. انتخاب بیماران با استفاده از روش نمونه گیری آسان و از اول آبان ماه ۱۳۸۵ به مدت یکسال، از بین مراجعین سریایی و بستری صورت گرفت. نوزادانی وارد مطالعه شدند که ترم یا نزدیک به ترم (بیش از ۳۴ هفته) بوده بیماری مادرزادی شناخته شده ای نداشتند، قبل از نمونه گیری تحت فتوترابی قرار نگرفته بودند یا تعویض خون نشده بودند. از هر بیمار در بدلو پذیرش و پس از اخذ رضایت نامه کتبی از والدین نوزادان یک نمونه خون وریدی برای چک بیلی روین به دو روش دیازو و اسپکتروفوتومتریک گرفته شد. همزمان در عرض کمتر از نیم ساعت از نمونه گیری بیلی روین توسط دستگاه بیلی چک با دستگاه (بیلی چک) (Respironics Norcross, Ga) ساخت کارخانه Respironics آلمان در ناحیه پیشانی بوسیله فرد آموزش دیده تعیین و قبل از استفاده دستگاه کالیبره می‌شد. متغیرهای مورد مطالعه شامل سن نوزادان در بدلو پذیرش، وزن موقع مراجعة، وزن موقع تولد، سن حاملگی، جنس نوزادان، سطح بیلی روین با استفاده از سه روش دیازو، اسپکتروفوتومتری و بیلی چک بودند. برای محاسبه مقادیر حساسیت، ویژگی، ارزش اختباری مثبت و منفی و نقطه برش در مقایسه با دو روش دیگر از منحنی راک (ROC Curve) استفاده شد. که این مقادیر برای روش دیازو، اسپکتروفوتومتری و بیلی چک به ترتیب $23/41$ ، $23/32$ و $19/16$ mg/dl بود. جهت تعیین حجم نمونه مورد مطالعه از روش برآورد یک نسبت استفاده شد. با در نظر گرفتن $d=0/025$ و $P=0/05$ تعداد ۷۸ نمونه برآورد شد که در این مطالعه تعداد ۸۵ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های بدست آمده از مطالعه با استفاده از روش‌های آماری توصیفی (فرآوانی، درصد و میانگین \pm انحراف معیار)، آزمون رابطه مجدول کای برای بدست آوردن ارزش تشخیصی و آزمون ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین بیلی روین توتال بوسیله سه روش اندازه گیری شده و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.15 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار

می‌شود با استفاده از فوتومتری نوریازگشته یا رنگ سنجی (Colorimetry) میزان بیلی روین موجود در پوست اندازه گیری می‌شود. یکی از وسائل مورد تائید برای انجام این امر دستگاه بیلی چک (Respironics Norcross, Ga) Bilichek می‌باشد (۳). مزایای زیادی دارد از جمله این که از بیمار خون گرفته نمی‌شود و ترومازی به وی وارد نمی‌شود و ریسک عفونت به وی تحملی نمی‌گردد. همچنین زمانی برای رسیدن جواب از دست نمی‌رود و از نظر اقتصادی نیز به صرفه تر است (۵). در دستگاه بیلی چک (Respironics Norcross, Ga) از تمام طیف نوری مرئی (۳۸۰-۷۶۰ نانو متر) استفاده می‌شود. نور سفید به پوست نوزاد تاییده می‌شود و نور بازگشته برای آنالیز جمع آوری می‌گردد. نور معنکس شده از پوست نوزاد توسط دستگاه بیلی چک جذب شده و با یک الگوریتم اختصاصی بسیار پیچیده مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد تا تخمینی از اندازه بیلی روین سرم را رائه کند. اجزای اصلی پوستی که انعکاس طیفی را در نوزادان تحت تاثیر قرار می‌دهند عبارتند از: ۱) رسیدگی جلدی (۲) ملانین (۳) هموگلوبین (۴) بیلی روین. شدت نور انعکاس یافته، برای تجزیه و تحلیل به واحد های جذب، تراکم نوری (OD) تبدیل می‌گردد. اندازه گیری توسط بیلی چک در دو ناحیه صورت و استرنوم انجام می‌گیرد (۱). تکنیک‌های غیرتهاجمی جهت اندازه گیری بیلی روین از طریق پوست بکار می‌رond و ارتباط مناسبی با سطوح خونی دارند و آنها را می‌توان در غربالگری نوزادان بکار برد ولی در بیمارانی که زردي پیشرونده داشته علایم یا خطر همولیز و سپسیس دارند باید سطح خونی بررسی شود (۶). نوزادانی را که زردي کم مخاطره دارند و ترم و بدون علامت هستند می‌توان با ارزیابی سطح بیلی روین با TcB تحت نظر داشت. مقایسه بیلی روین اندازه گیری شده با بیلی چک با روش‌های آزمایشگاهی بستگی به صحبت جواب های آزمایشگاه دارد. یکی از رایج ترین روش آزمایشگاهی که با آن سطح بیلی روین سرم در نوزادان اندازه گیری می‌شود از طریق اسپکتروفوتومتری مستقیم است. این روش ساده و ارزان است و بر روی خون گرفته شده با لوله موئینه از پاشنه پا انجام می‌شود. یکی از پرکاربردترین روش‌های اندازه گیری بیلی روین آنهایی هستند که مبتنی بر واکنش دیازو هستند (۷). در بررسی‌های مختلف توانایی بیلی چک به عنوان وسیله اندازه گیری غیرتهاجمی بیلی روین با روش‌های مرسوم آزمایشگاهی و روش استاندارد طلائی یعنی high HPLC (high performance liquid chromatography) مقایسه شده است. در اغلب مطالعات انجام گرفته همبستگی بین پاسخ‌های بیلی چک و HPLC بسیار بالا بود. نتایج نشان داد که پاسخ‌های بیلی چک صرف نظر از نژاد، سن بعد از تولد، سن حاملگی، وزن تولد صحبت قابل توجهی دارند (۱). بدلیل اینکه روش دیازو در اغلب مطالعات تقریبا هم اندازه HPLC ارزشمند بوده است و همچنین چک بیلی روین با روش HPLC هزینه بسیار زیادی دارد و عملاً محدود به بررسی‌های تحقیقاتی است، لذا در این مطالعه روش

اخباری مثبت ۲۲۳ درصد بود. در بیماران پرخطر حساسیت و ارزش اخباری منفی در تعیین صدک ۷۵ درصد بیلی روین به روش ترانس درمال در مقایسه با تعیین بیلی روین سرم به ترتیب ۶۷ درصد و ۹۷ درصد بود (۱۰).

در مطالعه ما حساسیت روش بیلی چک در مقایسه با روش دیازو (بعنوان روش استاندارد) ۹۴/۸۲ درصد، اختصاصیت آن ۴۴/۵ درصد، ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۷۸/۵۷ درصد و ۱۰۰ درصد بود که نزدیک نتایج مطالعه فوق بود.

در مطالعه دیگری که توسط Sanpavats و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام گرفت اختلاف بین میانگین بیلی روین در دو روش بیلی چک و تعیین بیلی روین سرم مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که اختلاف بین میانگین بیلی روین نوزادان در دو روش فوق ۰/۶ mg/dl بود (۱۱).

در مطالعه ما میانگین سطح بیلی روین در سه روش دیازو، اسپکتروفوتومتری و با استفاده از روش بیلی چک به ترتیب $4/3/9 \pm 4/3/9$ ، $16/7/4 \pm 4/5/7$ و $14/7/3 \pm 3/4/8$ بود که اختلاف بیلی چک با دو روش دیگر به ترتیب $2/0/5$ و $1/4/3$ بود که در مقایسه با نتایج مطالعه فوق بالاتر بود. علت این اختلاف ممکن است به استفاده از نوع دیگری از اندازه گیری ترانس کوتانوس با دستگاه Minolta AirShields bilirubinometers باشد. Sanpavats

HO EY و همکاران با بررسی ۷۷ نوزاد ترم و ۶ نوزاد نزدیک ترم با سن حاملگی در محدوده ۳۲-۳۷ هفته، سطح بیلی روین در این نوزادان را با دو روش بیلی چک و تعیین بیلی روین سرم اندازه گیری و بیان کردند که بیلی چک یک ابزار مفید و کارا در تعیین ایکتر نوزادی است (۱۲). همچنین در مطالعه ای که توسط Janjindamai W و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام گرفت، از بیلی چک برای تعیین بیلی روین نوزادان استفاده گردید و بیان کردند که دستگاه بیلی چک دارای کارایی زیادی در تعیین و اندازه گیری بیلی روین نوزادان دارد و میانگین بیلی روین با دستگاه بیلی چک $11/6/1 \pm 2/9/3$ و میانگین بیلی روین سرم $11/9/6 \pm 2/9/8$ بود و تفاوت بین این دو معنی دار نبود (۱۳).

گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵٪ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

با در نظر گرفتن معیار های وروود، ۸۵ نوزاد ترم و نزدیک ترم وارد مطالعه شدند. برخی مشخصات مادری، نوزادی نوزادان مورد مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. حساسیت روش بیلی چک در مقایسه با روش دیازو و اسپکتروفوتومتری به ترتیب ۹۴/۸۲ درصد و ۱۰۰ درصد بود. ویژگی روش بیلی چک در مقایسه با روش دیازو و اسپکتروفوتومتری به ترتیب ۴۴/۵ درصد و ۴۷/۰۵ درصد بود. ارزش اخباری مثبت روش بیلی چک در مقایسه با روش دیازو و اسپکتروفوتومتری به ترتیب ۷۳/۹۱ درصد و ۷۸/۰۷ درصد بود. ارزش اخباری منفی روش بیلی چک در مقایسه با روش دیازو ۸۰ درصد و ۱۰۰ درصد بود. کارایی روش بیلی چک در مقایسه با روش دیازو ۷۷/۸/۸۲ درصد بود. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و کارایی روش اسپکتروفوتومتری در مقایسه با روش دیازو $1/1/1 \pm 0/5/1$ درصد، $81/2/5$ درصد، $95/7/1$ درصد، $86/6/6$ درصد، $94/11$ درصد بود. هبستگی آماری معنی داری بین بیلی روین اندازه گیری شده با سه روش بین همدیگر وجود داشت. همچنین رابطه خطی معنی داری بین بیلی روین توتال نوزادان به روش دیازو و اسپکتروفوتومتری و ترانس درمال (بیلی چک) با سن داخل رحمی ($P=0/52$) ($P=0/27$) ($P=0/85$)، سن هنگام مراجعة ($P=0/41$) ($P=0/46$) ($P=0/63$) و وزن هنگام تولد نوزادان مورد مطالعه وجود نداشت ($P=0/40$) ($P=0/52$) ($P=0/18$).

بحث

در اغلب مطالعات انجام شده همراهی بالایی بین نتایج بدست آمده از بیلی چک و روش های آزمایشگاهی وجود داشته است از جمله در یک مطالعه که توسط Ho Ht و همکاران در دیار تمان کودکان بیمارستان هنگ کنک در سال ۲۰۰۶ انجام گرفت، سطح بیلی روین توتال سرم در ۹۹٪ نوزاد ترم یا نزدیک به ترم مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که حساسیت و ارزش اخباری متفاوت تعیین ترانس درمال بیلی روین در مقایسه با تعیین بیلی روین توتال سرم ۱۰۰ درصد و اختصاصیت آن ۶۵ درصد و ارزش

جدول ۱: آمار توصیفی مربوط به مشخصات مادری، نوزادان مورد مطالعه (N=۸۵)

	جنسيت نوزاد	پسر
	دختر	
سن داخل رحمی نوزادان (هفتاه)		
وزن موقع تولد نوزادان (گرم)		
سن موقع مراجعه نوزادان (ساعت)		
وزن موقع مراجعه نوزادان (گرم)		
متوسط بیلی روین توتال نوزادان به روش دیازو		
متوسط بیلی روین توتال به روش اسپکتروفوتومتری		
متوسط بیلی روین توتال به روش ترانس درمال (بیلی چک)		
۳۷/۷۳±۰/۹۹		
۳۱۴۷/۹۷±۰/۵۰/۹۸		
۱۷۲/۱۸±۱۱۵/۷۳		
۳۱۷۶/۰۰±۶۶۸/۸۰		
۱۶/۷۴±۴/۳۹		
۱۶/۱۶±۴/۰۷		
۱۴/۷۳±۳/۴۸		

چک برای اندازه‌گیری بیلی روین در نوزادان ترم و نزدیک به ترم نمی‌توان استفاده کرد. علت این اختلاف ممکن است به نحوه انتخاب بیماران و سطوح بالاتر بیلی روین در بیماران آنها باشد (۱۸). در زردی‌های خفیف اندازه‌گیری بیلی روین از ورای پوست ممکن است تمام چیزی باشد که برای تعیین شدت زردی لازم است و در موارد زردی متوسط در تعیین اینکه از چه بیماری خون‌گیری برای تعیین سطح سرمی لازم است مفید است (۱۹).

نتیجه گیری

نتایج حاصله در مطالعه ما بیانگر این مطلب می‌باشد که استفاده از روش بیلی چک در اندازه‌گیری سطح بیلی روین نوزادان موثر و مفید می‌باشد و همراهی بالایی بین مقادیر TcB با TSB چک شده توسط روش دیازو و اسپکتروفوتومتریک وجود دارد. لذا می‌توان در تشخیص نوزادان مبتلا به ایکتر از این روش استفاده کرد. با توجه به اینکه در مطالعه ما دقت روش بیلی چک در مقادیر پایین بیلی روین بیشتر بوده در حال حاضر استفاده از این روش در موقعی که از نظر بالینی زردی شدید به نظر می‌رسد و یا نیاز به بستره می‌باشد توصیه نمی‌شود. با توجه به همراهی نتایج روش اسپکتروفوتومتریک با دیازو (بعنوان استاندارد طلایی) اندازه‌گیری بیلی روین به روش اسپکتروفوتومتریک که بطرور معمول در بیمارستان کودکان تبریز انجام می‌گیرد از دقت کافی برخوردار بوده و با اطمینان به مقادیر گزارش شده از طرف آزمایشگاه می‌توان اقدامات درمانی مناسب را انجام داد.

پیشنهادات:

توصیه می‌شود از این وسیله در بیمارستان‌های دارای بخش زایمان برای تعیین میزان خطر و بعنوان وسیله غربالگری قبل از ترخیص استفاده شود. همچنین پیشنهاد می‌شود دقت روش بیلی چک در اندازه‌گیری بیلی روین در نوزادان نارس نیز سنجیده شود.

References:

- Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sender A, et al . Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001; **107**(6): 1264-1271.
- Piazza AJ, Stool BJ. Digestive system Disorder. In: *Nelson textbook of pediatrics* (Richard E, Behrman A, Robert M, Rliegman N). 18th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2008; PP:756-765.
- Wong RJ. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In: *Neonatal - Prenatal medicine: disease of the Fetus and infant*. (Richard J M, Walsh MC, Fanaroff AA). 8th ed. Philadelphia, Elsevier Mosby, 2006; PP: 1419-1449.
- Hannemann RE, DeWitt DP, Wiechel JF .Neonatal serum bilirubin from skin reflectance. *Pediatr Res* 1978; **12**: 207-210.
- Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. *Pediatrics* 1998; **102**(3): 28-33.
- Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG. *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott William and Wilkin, 2004; PP: 770-789.
- Burtis CA, Ashwood ER. *Clinical chemistry*. 5th ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 2001; PP: 604-606.

8. Schumacher RF, Hronberry J, Gutcher GR. Transcutaneous bilirubinometry: a compression of old and new methods. *Pediatrics* 1985; **76**(1):10-14.
9. Ochoa Sangrador C, Marugán Isabel VM, Tesoro González R, García Rivera MT, Hernández Calvo MT. Evaluation of a transcutaneous bilirubinometer. *An Esp Pediatr* 2000; **52**(6): 561-568.
10. Ho HT, Ng TK, Tsui KC, Lo YC. Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer in Chinese newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006; **91**(6): 434-438.
11. Sanpavat S, Nuchprayoon I. Comparison of two transcutaneous bilirubinometers, Minolta AirShields Jaundice Meter JM103 and Spectrx Bilicheck in Thai neonates. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; **36**(6): 1533-1537.
12. Ho EY, Lee SY, Chow CB, Chung JW. Bilicheck transcutaneous bilirubinometer: a screening tool for neonatal jaundice in the Chinese population. *Hong Kong Med J* 2006; **12**(2): 99-102.
13. Janjindamai W, Tansantiwong T. Accuracy of transcutaneous bilirubinometer estimates using Bilicheck in Thai neonates. *J Med Assoc Thai* 2005; **88**(2): 90- 187.
14. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial predischarge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatric* 2000; **106**(2): 17-27.
15. De Luca D, Zecca E, De Turris P, Barbato G, Marras M, Romagnoli C. Using Bilicheck for preterm neonates in a sub intensive unit: diagnostic usefulness and suitability. *Early Hum Dev* 2007; **83**(5): 313-317.
16. Boo NY, Ishak S. Prediction of severe hyperbilirubinemia using the Bilicheck transcutaneous bilirubinometer. *J Paediatr Child Health* 2007; **43**(4): 297-302.
17. Samanta S, Tan M, Kissack C, Nayak S, Chittick R, Yoxall CW. The value of Bilicheck as a screening tool for neonatal jaundice in term and near term babies. *Acta Paediatr* 2004; **93**(11): 1486-1490.
18. WR Hansen T. Neonatal Jaundice. eMedicine, 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/974786-overview> (Accessed May, 2009).