

Determination of ASQ Score in Infants with Neonatal Hyperbilirubinemia and its Relationship with Total Serum Bilirubin Levels and Bilirubin Albumin Ratio

Manizheh Mostafa Gharehbaghi*, Hanieh Faraji Azarfam, Robabeh Ghegherechi

Pediatric Health Research Center, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 15 Jan, 2013 Accepted: 12 Feb, 2013

Abstract

Background and Objectives: neonatal hyperbilirubinemia is a common problems during neonatal period that may be associated with neurodevelopmental later in life. There are several known risk factors for bilirubin encephalopathy, including total serum bilirubin levels and bilirubin albumin ratio. The aim of this study was to determine relationship between neurodevelopmental delay and total serum bilirubin and bilirubin albumin ratio.

Materials and Methods: In a descriptive analytic method, 186 neonates who had serum bilirubin levels more than 18mg/dl and were treated with phototherapy or exchange transfusion were studied. Total serum bilirubin and bilirubin albumin ratio were determined and they were followed for one year and during this period Ages & Stages Questionnaires, ASQ score was determined in five neurodevelopment domains at their 4, 8 and 12 months of age.

Results: One hundred sixty four neonates were treated with phototherapy and 22 with exchange transfusion. The mean bilirubin albumin ratio was 5 and 6.6 in phototherapy treated and exchange transfusion groups respectively ($p=0.01$). ASQ score was less than cut off point in two domains in 5 (2.8%) of these patients. ASQ score in its communication domain at 8 months age was lower in patients with bilirubin-albumin ratio more than 7 [47.1 ± 10.9 vs. 51.8 ± 7.3 ($p=0.03$)]. In patients with total bilirubin greater than 25mg/dl the ASQ score in its communication domain was significantly lower than it in neonates with total bilirubin less than 25mg/dl (48.4 ± 8 vs. 44.2 ± 9.8 $p=0.05$). There was not significant relation between ASQ score in other domains at 4, 8 and 12 months ages of measurement and total serum bilirubin or bilirubin albumin ratio .

Conclusion: The ASQ score in its communication domain was decreased at 8 mo in patients with higher bilirubin-albumin ratio and at 12 mo in patients with higher total serum bilirubin. It is recommended future studies to determine the relationship between neurodevelopment domains and total bilirubin and bilirubin-albumin ratio.

Key words: Neonatal hyperbilirubinemia, Neonatal jaundice, Complications

*Corresponding author:

E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com

مقاله پژوهشی

تعیین نمرات ASQ در شیرخواران مبتلا به هیپر بیلی روبینمی نوزادی و ارتباط آن با مقادیر بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به آلبومین در دوره نوزادی

منیژه مصطفی قره باغی: مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

E-mail: gharehbaghimm@yahoo.com

فهیمة فرجی انرفام: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

ربابه قرقره چی: مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۱۰/۲۴ پذیرش: ۹۱/۱۱/۲۴

چکیده

زمینه و اهداف: هیپر بیلی روبینمی یکی از مشکلات شایع دوران نوزادی است که ممکن است با مشکلات عصبی تکاملی در سنین بعدی همراه گردد. ریسک فاکتورهای متعددی برای بروز انسفالوپاتی بیلی روبین شناخته شده که یکی از مهمترین آنها مقدار بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به آلبومین می باشد. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط تکامل شناختی شیر خواران با شدت هیپر بیلی روبینمی نوزادی و نسبت بیلی روبین به آلبومین در دوره نوزادی انجام گرفت.

مواد و روش ها: در یک مطالعه توصیفی تحلیلی ۱۸۶ نوزاد که با هیپر بیلی روبینمی بالای ۱۸ میلی گرم در دسی لیتر مراجعه و تحت درمان با فتوتراپی یا تعویض خون قرار گرفته بودند انتخاب و تحت بررسی قرار گرفتند. مقادیر بیلی روبین توتال سرم و مقدار آلبومین و نسبت بیلی روبین به آلبومین در آنها تعیین گردید. این نوزادان بعد از ترخیص در سنین ۱۲ و ۸ ماهگی با استفاده از پرسشنامه Ages & Stages Questionnaires, ASQ در ۵ حیطه تکاملی پیگیری شدند.

یافته ها: در مجموع ۱۶۴ نوزاد فتوتراپی و ۲۲ نوزاد تعویض خون شده بودند. متوسط نسبت بیلی روبین به آلبومین در نوزادان تعویض خون شده ۶/۶ و در نوزادان فتوتراپی شده ۵ بود ($P < 0/001$). در ۵ شیرخوار (۲/۸٪) از نوزادان پیگیری شده نمره ASQ در دو حیطه کمتر از حد طبیعی بود. در سن ۸ ماهگی در نوزادان با نسبت بیلی روبین به آلبومین کمتر از ۷ نمره ASQ در حیطه برقراری ارتباط $51/8 \pm 7/3$ و در نوزادانی که نسبت بیلی روبین به آلبومین بالای ۷ داشتند نمره اخذ شده در این حیطه $47/1 \pm 10/9$ بود ($P < 0/003$). در سن ۱۲ ماهگی، نوزادانی که بیلی روبین توتال زیر ۲۵ میلی گرم در دسی لیتر داشتند دارای نمرات اخذ شده در حیطه برقراری ارتباط $48/2 \pm 8/4$ و در نوزادانی که بیلی روبین توتال بالای ۲۵ میلی گرم در دسی لیتر داشتند نمرات کسب شده در این حیطه $44/2 \pm 9/8$ بود ($P < 0/005$). در سایر موارد بین مقادیر بیلی روبین توتال سرم و نسبت بیلی روبین به آلبومین با نمرات اخذ شده در حیطه های تکاملی در سنین ۸ و ۱۲ ماهگی رابطه معنی داری یافت نشد.

نتیجه گیری: در مطالعه حاضر نوزادانی که نسبت بیلی روبین به آلبومین بالایی داشتند در سن ۸ ماهگی در حیطه برقراری ارتباط نمره پایین تری داشتند. در نوزادانی که بیلی روبین توتال بالاتری داشتند در ۱۲ ماهگی نمره کمتری در حیطه برقراری ارتباط داشتند. مطالعات بیشتری برای تعیین ارتباط بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به آلبومین با سایر حیطه های تکاملی مورد نیاز است.

کلید واژه ها: هیپر بیلی روبینمی نوزادی، زردی نوزادی، عوارض هیپر بیلی روبینمی

مقدمه

هیپر بیلی روبینمی همچنان یکی از شایعترین علل بستری در نوزادان می باشد (۱). ایکنر نوزادی ناشی از عدم تعادل بین تولید و ترشح بیلی روبین می باشد. نوزادان تازه متولد شده، یک اختلال گذرا در دفع و حذف بیلی روبین دارند و در موارد تولید مقادیر بالای بیلی روبین نظیر آنچه در بیماری همولیتیک نوزادی ناشی از ناسازگاری گروههای خونی و Rh دیده می شود دچار زردی شدید می شوند (۲). توصیه اخیر آکادمی اطفال آمریکا در درمان زردی نوزادی در نوزادان ترم یا نزدیک ترم سالم این است که از

نسبت بیلی روبین به آلبومین استفاده شود (۳). در پلاسما، بیلی روبین همانند داروها و هورمونهایی که با پروتئین داخل عروقی باند می شوند برای باند به آلبومین رقابت می کند. در تصمیم گیری برای تعویض خون معمولاً مقادیری از بیلی روبین توتال سرم در نظر گرفته می شود که آلبومین با بیلی روبین اشباع شده است در این حالت در صورت عدم مداخله، افزایش بیلی روبین به حدی خواهد رسید که بیلی روبین آزاد سریعاً تجمع یافته باعث کرن ایکتروس می شود (۷-۴).

از آنجایی که توانایی باند بیلی روبین به آلبومین مهم است در مواردی که مقادیر آلبومین پایین باشد، پزشک به احتمال نیاز به مداخله در مقادیر پایین بیلی روبین هدایت می شود (۸). در نوزادانی که از سایر جهات سالم می باشند مقادیر بسیار بالای بیلی روبین که معمولا بالای ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر است علت شناخته شده ای برای کرن ایکتروس می باشد ولی ریسک فاکتورهای دیگر کرن ایکتروس در مواردی که افزایش بیلی روبین شدت کمتری دارد کاملا شناخته نشده است. اختلال عملکرد عصبی ناشی از بیلی روبین عبارت است از علائم بالینی مربوط به سمیت بیلی روبین که شامل هیپوتونی است که به دنبال آن هیپر تونی، ایستوتونوس و رترو کولی ایجاد می شود که دارای فاز حاد و مزمن می باشد (۹). با وجود این ارتباط مقادیر بیلی روبین با کرن ایکتروس قطعی نیست و در نیمی از نوزادانی که بیلی روبین بالای ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر داشته اند و در برخی از نوزادانی که بیلی روبین زیر ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر داشته اند شواهدی از آنفالوپاتی بیلی روبین مشاهده شده است (۱۰). در حال حاضر تعیین نسبت بیلی روبین آلبومین در مراکز آموزشی درمانی معمول نمی باشد و آلبومین جزو آزمایشاتی است که بطور اورژانس اندازه گیری نمی شود. لذا در طی یک مطالعه مقادیر بیلی روبین توتال و آلبومین سرم و نسبت بیلی روبین به آلبومین اندازه گیری شده و نوزادان تا مدت یکسال با تعیین نمرات ASQ در سنین ۴ و ۸ و ۱۲ ماهگی پیگیری می شوند. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط بین مقادیر بیلی روبین توتال یا نسبت بیلی روبین به آلبومین با نمرات کسب شده در شیرخواران مورد مطالعه می باشد.

مواد و روش ها

در یک مطالعه توصیفی تحلیلی از سال ۸۹ تا ۹۰ از بین مراجعین به دو بیمارستان دانشگاهی و ارجاعی تبریز (بیمارستان کودکان و الزهرا) نوزادان ترم یا نزدیک ترم که بیلی روبین بالای ۱۸ میلی گرم در دسی لیتر داشتند انتخاب و وارد مطالعه شدند. معیار خروج از مطالعه شامل وجود ناهنجاری مادرزادی ماژور، اختلالات کروموزومی، علائم سمی، آسیفکسی شدید زایمانی، بیماریهای ارثی متابولیک، کلستاز و نارسایی با سن حاملگی زیر ۳۵ هفته بود. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز مطالعه را تایید کرد. نوزادان، پس از اخذ رضایت کتبی از والدین وارد مطالعه شدند. در مجموع ۲۰۰ نوزاد معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. از همه این نوزادان در طی بستری بیمارستانی حداکثر مقدار بیلی روبین توتال سرم، مقادیر آلبومین و نسبت بیلی روبین به آلبومین انجام شد. در سنین ۴۸ و ۱۲ ماهگی با خانواده این نوزادان تماس گرفته شد و از آنها جهت پیگیری و تکمیل پرسشنامه دعوت به عمل آمد. یک صد و هشتاد و شش مورد برای پیگیری مراجعه نمودند و نمرات ASQ در سنین ۸ و ۱۲ ماهگی در این نوزادان تعیین گردید. تعیین نمرات ASQ توسط یک مامای آموزش دیده که با نحوه تکمیل پرسشنامه ASQ آشنایی کامل داشت و از نتایج آزمایشات دوران نوزادی، مقادیر بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به آلبومین اطلاعی نداشت انجام گرفت. تست ASQ دارای ۱۹ پرسشنامه برای ۱۹ گروه سنی مختلف می باشد. هر پرسشنامه حاوی ۳۰ سوال است که به زبان ساده تکامل کودک را ارزیابی می کند. سوالات پرسشنامه در ۵

یافته ها

در طی مدت مطالعه ۲۰۰ نوزاد شرایط ورود به مطالعه را داشتند که از بین آنها ۱۸۶ نوزاد که مراجعات بعدی جهت پیگیری را داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. از ۱۸۶ نوزاد مورد مطالعه ۱۱۵ مورد (۶۱/۸٪) پسر بودند. وزن نوزادان مورد مطالعه در محدوده ۵۳۰۰-۱۸۰۰ گرم و میانگین وزنی نوزادان مورد مطالعه 3000 ± 49 گرم بود. متوسط سن حاملگی در نوزادان مورد مطالعه 37 ± 1 هفته (محدوده سن حاملگی ۴۰-۳۵ هفته) و متوسط سن در موقع بستری 3 ± 6 روز بود. در ۳۷ نوزاد (۱۹/۹٪) سابقه ایکتر در فرزندان قبلی وجود داشت. ۱۰۲ نوزاد (۵۵٪ نوزادان) با سزارین متولد شده بودند. برای درمان هیپر بیلی روبینمی، تعویض خون در ۲۲ نوزاد انجام گردید که در ۸ (۳۶/۳٪) مورد ناسازگاری گروههای خونی و در ۶ مورد (۲۷/۲٪) ناسازگاری Rh وجود داشت. از ۱۶۴ نوزادی که با فتوتراپی درمان شده بودند در ۵۴ مورد (۳۲/۹٪) ناسازگاری گروههای خونی در ۱۳ مورد (۷/۹٪) ناسازگاری Rh وجود داشت. سن بروز ایکتر $1/5 \pm 3$ روز (۱۱-۱ روز) بود. در نوزادان مورد مطالعه متوسط مدت بستری 1 ± 4 روز (۹-۲ روز) بود. میانگین حداکثر مقدار بیلی روبین گزارش شده در نوزادان مورد مطالعه 4 ± 21 (۳۵-۱۸) میلی گرم در دسی لیتر و میانگین آلبومین سرم $0/4 \pm 4$ (۵/۴-۲/۹) گرم در دسی لیتر و

درشت نمرات پایینی اخذ شده بود. رابطه معنی داری بین مقادیر بیلی روبین توتال و حیطه برقراری ارتباط در ۱۲ ماهگی و نیز بین نسبت بیلی روبین به البومین با نمرات اخذ شده در حیطه برقراری ارتباط در ۸ ماهگی تعیین شد در سایر حیطه ها رابطه معنی داری بین نمرات اخذ شده با مقادیر بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به البومین یافت نشد. در ۲۴ مورد (۱۲/۸٪) نمره ASQ در حداقل یک مورد کمتر از نرمال بود. در ۵ شیرخوار (۲/۸٪) از نوزادان پیگیری شده نمره ASQ در دو حیطه کمتر از حد قابل قبول بود. در ۱۲ نوزاد مورد مطالعه شنوایی سنجی به روش OAE انجام شده بود که تنها در یک مورد کاهش شنوایی شدیدی وجود داشت. در ۳ کودک (۱/۶٪) در پیگیری یکساله علائمی از درگیری عصبی و کرن ایکترس مشاهده شد. یکی از این نوزادان کاهش شنوایی و نمره ASQ کمتر از طبیعی در دو حیطه در سنین ۸ و ۱۲ ماهگی داشت.

نسبت بیلی روبین به البومین $5/4 \pm 1$ (۳/۱-۸/۵) تعیین گردید. میانگین نمرات تکاملی اخذ شده در حیطه های پنجگانه سنین مختلف در جدول ۲ نشان داده شده است. متوسط نسبت بیلی روبین به البومین در نوزادان تعویض خون شده ۶/۶ و در نوزادان فوتوتراپی شده ۵ بود. رابطه معنی داری بین سطح بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به البومین مشاهده شد $p=0/001$. میانگین نمرات شیر خواران در سنین مختلف برحسب مقادیر بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به البومین آنها در ایکتز نوزادی در جدول ۳ نمایش داده شده است. در ۹ نوزاد (۴/۹٪) در موقع مراجعه کاهش مکیدن و رفلکس های نوزادی و علائم انسفالوپاتی حاد بیلی روبین وجود داشت که در پیگیری این نوزادان به جز ۲ مورد در بقیه نمرات ASQ تا سن یکسالگی در محدوده طبیعی بود. در یک مورد نمره اخذ شده در حیطه حل مسئله کمتر از حد طبیعی بود و در یک مورد در دو حیطه حل مسئله و حرکات

جدول ۱: نقاط برش حیطه های تکاملی در سنین مختلف

سن	برقراری ارتباط	حرکات درشت	حرکات ظریف	حل مسئله	شخصی اجتماعی
۴ ماهگی	۳۳/۳	۴۰/۱	۲۷/۵	۳۵	۳۳
۸ ماهگی	۳۶/۷	۲۴/۳	۳۶/۸	۳۲/۳	۳۰/۵
۱۲ ماهگی	۱۵/۸	۱۸	۲۸/۴	۲۵/۲	۲۰/۱

جدول ۲: میانگین نمرات ASQ در نوزادان مورد مطالعه در سنین مختلف

سن	حیطه برقراری ارتباط	حرکات درشت	حرکات ظریف	حل مسئله	شخصی اجتماعی
۴ ماهگی	۵۱/۵±۸/۱	۵۰/۵±۹	۵۴/۵±۹/۷	۵۱/۸±۹/۶	۵۴/۸±۷/۱
۸ ماهگی	۵۱/۴±۷/۷	۴۷/۱±۱۰/۴	۵۱/۵±۸/۸	۵۳/۴±۷/۵	۵۲/۸±۷/۵
۱۲ ماهگی	۴۷/۶±۸/۵	۴۷/۳±۹/۹	۴۷/۹±۶/۸	۴۹/۱±۷/۹	۵۰±۷/۴

جدول ۳: میانگین و انحراف نمرات شیر خواران بر حسب بیلی روبین توتال و بر حسب نسبت بیلی روبین به البومین

سن	گروه	برقراری ارتباط	حرکات درشت	حرکات ظریف	حل مسئله	شخصی اجتماعی
۴ ماهگی	بیلی روبین بالا (مورد ۱۴۸)	۵۱/۶±۷/۹	۵۰/۲±۸/۵	۵۱/۹±۹	۵۱/۹±۱۰/۱	۵۴/۹±۷/۳
	بیلی روبین بسیار بالا (مورد ۳۸)	۵۱/۲±۹	۵۲/۱±۶/۴	۵۴/۳±۱۳/۲	۵۱/۱±۷/۹	۵۴/۶±۶/۷
	P value	۰/۷۸	۰/۲۴	۰/۶۹	۰/۶۳	۰/۷۸
۴ ماهگی	نسبت متوسط (مورد ۱۶۸)	۵۱/۵±۸	۵۰/۴±۹/۳	۵۴/۶±۳	۵۱/۴±۱۰	۵۴/۸±۷/۳
	نسبت بالا (مورد ۱۸)	۵۲/۶±۸/۹	۵۲/۴±۶/۹	۵۲/۶±۷/۱	۵۴/۴±۶/۳	۵۶/۵±۵/۸
	P value	۰/۵۷	۰/۴۰	۰/۸۳	۰/۲۲	۰/۳۵
۸ ماهگی	بیلی روبین بالا (مورد ۱۴۸)	۵۱/۹±۷/۳	۴۷/۵±۱۰/۵	۵۱/۸±۸/۹	۵۳/۷±۷/۵	۵۳±۷/۸
	بیلی روبین بسیار بالا (مورد ۳۸)	۴۸/۹±۹/۱	۴۵/۷±۱۰/۴	۵۰/۶±۸/۵	۵۲/۶±۷/۱	۵۲/۲±۶/۶
	P value	۰/۰۶	۰/۴۲	۰/۵۲	۰/۴۹	۰/۶۲
۸ ماهگی	نسبت متوسط (مورد ۱۶۸)	۵۱/۸±۷/۳	۴۷/۶±۱۰/۴	۵۱/۵±۸/۹	۵۳/۵±۷/۷	۵۳/۱±۷/۷
	نسبت بالا (مورد ۱۸)	۴۷/۱±۱۰/۹	۴۲/۹±۱۰/۹	۵۲/۵±۷/۸	۵۲/۹±۷/۳	۵۰/۷±۵/۸
	P value	*۰/۰۳	۰/۱۰	۰/۶۷	۰/۷۶	۰/۲۷
۱۲ ماهگی	بیلی روبین بالا (مورد ۱۴۸)	۴۸/۴±۸	۴۷±۱۰/۵	۴۸/۱±۷/۲	۴۹±۸/۳	۵۰/۴±۷/۷
	بیلی روبین بسیار بالا (مورد ۳۸)	۴۴/۲±۹/۸	۴۸/۹±۷/۴	۴۷/۱±۵/۱	۴۹/۵±۶/۶	۴۸/۴±۶
	P value	*۰/۰۵	۰/۴۵	۰/۵۷	۰/۸۳	۰/۳۰
۱۲ ماهگی	نسبت متوسط (مورد ۱۶۸)	۴۸/۴±۷/۲	۴۷/۷±۱۰/۴	۴۸±۷/۱	۴۹±۸/۳	۵۰/۱±۷/۵
	نسبت بالا (مورد ۱۸)	۴۴/۱±۱۳/۲	۴۵±۵	۴۶/۸±۴/۶	۵۰/۵±۵/۷	۵۰±۷/۱
	P value	۰/۰۹	۰/۴۰	۰/۵۸	۰/۵۶	۰/۹۶

جدول ۴: تعداد مواردی که نمرات کمتر از حد قابل قبول کسب کرده اند

سن	برقراری ارتباط	حرکات درشت	حرکات ظریف	حل مسئله	شخصی اجتماعی
گروه فوتوتراپی	گروه تعویض خون	گروه تعویض خون	گروه فوتوتراپی	گروه تعویض خون	گروه تعویض خون
۴ ماهگی	۲	۱	۱	۵	۰
۸ ماهگی	۲	۲	۵	۰	۱
۱۲ ماهگی	۰	۱	۰	۱	۰

این نوزاد در سن ۵ روزگی با علائم آنسفالوپاتی حاد بیلی روبین بیلی روبین توتال ۲۶ و نسبت بیلی روبین به آلبومین ۷/۹ مراجعه کرد ولی شروع زردی از روز اول تولد بوده است. نوزاد با تشخیص ناسازگاری گروههای خونی با تست کومبس مستقیم مثبت و آنمی تحت تعویض خون قرار گرفته بود.

در شیر خوار دوم عوارض عصبی شدید با اختلال در حرکات درشت در سن یکسالگی مشهود بود که از نمره حداقل برای این گروه سنی که ۱۸ می باشد نمره ۱۰ گرفت. این مورد نیز در ۵ روزگی با بیلی روبین توتال ۲۴/۱ و نسبت بیلی روبین به آلبومین ۶/۱ بدون شواهد ناسازگاری گروههای خونی و همولیز تحت فوتوتراپی قرار گرفته بود.

مورد سوم نیز در سن ۴ روزگی با بیلی روبین توتال ۲۵/۴ و نسبت بیلی روبین به آلبومین ۵/۹ و علائم آنسفالوپاتی حاد بیلی روبین مراجعه کرده بود. سابقه زردی از روز اول تولد وجود داشت و مادر Rh منفی بود ولی کومبس مثبت و رتیکولوسیت کانت بالا وجود نداشت. نوزاد تعویض خون شده بود. شیر خوار در دو حیطه نمرات پایینی داشت. در مجموع از ۱۸۶ مورد مطالعه شده مواردی که نمرات کمتر از طبیعی در حیطه های پنج گانه داشتند در جدول ۴ نشان داده شده است.

بحث

در نوزادانی که از سایر جهات سالم هستند مقادیر بسیار بالای بیلی روبین که معمولا بالای ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر است علت شناخته شده ای برای کرن ایکتروس می باشد ولی سایر ریسک فاکتورهای کرن ایکتروس در مواردی که افزایش بیلی روبین شدت کمتری دارد کاملا روشن نشده است (۱۳-۱۱ و ۷). نقش باند آلبومین بیلی روبین در پاتوژنز کرن ایکتروس ثابت شده است. با افزایش بیشتر مقادیر بیلی روبین، بیلی روبین ازاد سریعتر تجمع می یابد و باعث کرن ایکتروس می شود (۷ و ۱۵-۱۴). علائم بالینی آنسفالوپاتی بیلی روبین متفاوت بوده شامل طیف وسیعی از کرن ایکتروس با علائم تپیک تا مشکلات یادگیری در سنین مدرسه می باشد و در مطالعات مختلف شیوع متفاوتی برای آن ذکر شده است (۱۷ و ۱۶). براساس برخی مطالعات زردی با علائم عصبی روانی طولانی مدت همراهی دارد (۱۹ و ۱۸). در سالهای اخیر آکادمی اطفال امریکا بر نسبت بیلی روبین به آلبومین در تصمیم گیری برای درمان هیپر بیلی روبینمی تاکید کرده است ولی مطالعات محدودی وجود دارد که با تکیه بر این نسبت عوارض عصبی هیپر بیلی روبینمی را بررسی کرده باشد. در مطالعه انجام شده توسط بهجتی و همکاران بر روی ۵۲ نوزاد با هیپر بیلی روبینمی مشخص شد که در ۵ مورد (۳/۸٪) که دیس فونکسیون عصبی ناشی از بیلی روبین داشتند مقادیر بیلی روبین توتال سرم و نسبت بیلی روبین به آلبومین بطور قابل توجهی بالاتر بود با وجود

این، در مطالعه آنها تعیین نسبت بیلی روبین به آلبومین مزیتی نسبت به بیلی روبین توتال در پیش بینی دیس فونکسیون عصبی نشان نداد (۲۰). در مطالعه آنها وجود علائم عصبی در مرحله حاد مراجعه برای درمان هیپر بیلی روبینمی به عنوان دیس فونکسیون عصبی ناشی از بیلی روبین تعیین شده بود و بیماران برای بررسی عوارض عصبی طولانی مدت هیپر بیلی روبینمی پیگیری نشده بودند. لذا رابطه بین نسبت بیلی روبین با عوارض عصبی دوره های سنی بعد از نوزادی بررسی نشده است.

در یک مطالعه توسط Mazeiras و همکاران بر روی ۶۳۱ نوزاد نارس زیر ۳۳ هفته مقادیر حداکثر بیلی روبین غیر کونژکه در هر نوزاد در طی هفته اول زندگی تعیین گردید. نوزادان تا سن ۲ سالگی با استفاده از نمره ASQ پیگیری شدند نوزادانی که مقادیر بیلی روبین ماکزیمم بالاتری داشتند در ۱۹٪ موارد تست مختل داشتند و هرچه وزن تولد نوزادان پایین تر بود با مقادیر بیلروبین متوسط به بالا احتمال دیس فونکسیون عصبی بیشتر می شد (۲۱). در این مطالعه نسبت بیلی روبین به آلبومین با عوارض عصبی بررسی نشده است

در مطالعه حاضر علائم کرن ایکتروس در ۳ بیمار (۱/۶٪) مشاهده شد که در دو مورد از آنها ایکتر از روز اول تولد شروع شده بود و ناسازگاری گروههای خونی یا Rh و علائم آنسفالوپاتی حاد بیلی روبین در حین مراجعه وجود داشت و علی رغم انجام تعویض خون دچار عارضه کرن ایکتروس گردیدند.

در این مطالعه، یک رابطه خطی بین سطح بیلی روبین توتال سرم و نسبت بیلی روبین آلبومین سرم وجود داشت. نمرات حیطه برقراری ارتباط در ۱۲ ماهگی در نوزادانی که بیلی روبین توتال بالای ۲۵ میلی گرم در دسی لیتر داشتند پایین بود. در نوزادانی که نسبت بیلی روبین به آلبومین بالای ۷ داشتند در سن ۸ ماهگی برقراری ارتباط با نمرات پایین تری همراه بود. ولی بین سطح بیلی روبین توتال یا نسبت بیلی روبین آلبومین و نمرات ASQ در سایر حیطه ها رابطه ای یافت نشد.

از آنجایی که نوزادان مورد مطالعه در این تحقیق صرفا به دلیل ایکتر مراجعه و بستری شده بودند، در اکثر موارد دارای مقادیر آلبومین در محدوده طبیعی بودند. این احتمال وجود دارد که نوزادانی که علاوه بر ایکتر دارای سپتی سمی یا آسفسمی می باشند دارای تغییراتی در مقادیر آلبومین توتال و در نتیجه نسبت بیلی روبین به آلبومین باشند که در نمرات ASQ تاثیر گذار باشد. لذا انجام مطالعات دیگری با تعداد بیشتری از بیماران برای روشن شدن این ارتباط توصیه می شود.

از آنجایی که در این مطالعه نوزادان به مدت یکسال پیگیری شدند که برای بررسی عوارض دراز مدت کافی نمی باشد انجام مطالعاتی با طول مدت پیگیری طولانی تری توصیه می شود. انجام

تری داشتند. در نوزادانی که بیلی روبین توتال بالاتری داشتند در ۱۲ ماهگی نمره کمتری در حیطة برقراری ارتباط داشتند. مطالعات بیشتری برای تعیین ارتباط بیلی روبین توتال و نسبت بیلی روبین به آلبومین با سایر حیطة های تکاملی مورد نیاز است.

تقدیر و تشکر

محققین بر خود فرض می دانند که از زحمات و همکاریهای صمیمانه پرسنل بیمارستان کودکان و الزهرا و نیز سرکار خانمها جباری و اردو بادی و جهان بین و نیز والدین محترم که در نمونه گیری و نیز پیگیری نوزادان مورد مطالعه همکاری صمیمانه ای داشتند کمال تشکر را داشته باشند.

تست در سنین مدرسه و قبل از مدرسه برای تعیین رابطه احتمالی شدت زردی و نسبت بیلی روبین آلبومین پیشنهاد می شود. بر اساس یافته های این تحقیق، در حاضر بهتر است که اندازه گیری مقادیر بیلی روبین توتال سرم به عنوان در دسترس ترین و آسانترین روش ارزیابی شدت زردی در نوزادان همانند سابق مورد استفاده قرار گیرد و برای اندازه گیری نسبت بیلی روبین آلبومین و تصمیم گیری به تعویض خون در موارد هیپر بیلی روبینمی شدید زمان بیشتری صرف نشود.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر نوزادانی که نسبت بیلی روبین به آلبومین بالایی داشتند در سن ۸ ماهگی در حیطة برقراری ارتباط نمره پایین

References

1. Sgro M, Campbell D, Shah V. Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *Canadian Med Associate J* 2006; **175**(6): 587-590.
2. Wennberg RP. The blood brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cell Mol Neurobiology* 2000; **20**(1): 97-109.
3. American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline [editorial]. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 weeks or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; **114**: 297-316.
4. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns. *Pediatrics* 1999; **103**(1): 6-14.
5. Bhutani VK. Neonatal hyperbilirubinemia and the potential risk of subtle neurological dysfunction. *Pediatric Res* 2001; **50**(6): 679-680.
6. Daoud MJ, Mc Donagh AF, Watchko JF. Calculated free bilirubin levels and neurotoxicity. *J Perinatal* 2009; **29** Suppl 1: 14-19.
7. Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelli C. Reassessment of the unbound concentrations of unconjugated bilirubin in relation to neurotoxicity in vitro. *Pediatr Res* 2003; **54**(6): 98-104.
8. Ahlfors CE, Wennberg RP. Billirubin albomin binding and neonatal jaundice. *Semin Perinatal* 2004; **28**(5): 334-339.
9. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES, et al. Outcomes among newborns with total serum billirubin levels of 25mg/dl or more. *N Eng J Med* 2006; **354**(18): 1889-1900.
10. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatric* 2002; **140**(4): 396-403.
11. Masels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breastfed term newborns. *Pediatrics* 1995; **96**(4): 730-733.
12. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Infants with bilirubin levels of 30 mg/dl or more in a large managed care organization. *Pediatrics* 2003; **111**(1): 1303-1311.
13. Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Combining clinical risk factors with serum bilirubin levels to predict hyperbilirubinemia in newborns. *Arch Pediatric Adolesc Med* 2005; **159**(2): 113-119.
14. Ahlfors CE. Criteria for exchange transfusion in jaundices newborns. *Pediatrics* 1994; **93**(3): 488-494.
15. Hulzebos CV, van Imhoff DE, Bos AF, Ahlfors CE, Verkade HJ, Dijk PH. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin induced neurotoxicity in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; **93**(5): 384-388.
16. Bjerre JV, Petersen JR, Ebbesen F. Surveillance of extreme hyperbilirubinemia in Denmark. A method to identify the newborn infants. *Acta Pediatric* 2008; **97**(8): 1030-1034.
17. Jangaard KA, Fell DB, Dodds L, Allen AC. Outcomes in a population of healthy term and near term infants with serum bilirubin levels of more or 325 micromol/L (more or 19 mg/dl) who were born in Nova Scotia, Canada between 1994 and 2000. *Pediatrics* 2008; **122**(1): 119-124.
18. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2005; **115**(2): 135-138.
19. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Moller- Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice: autism and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010; **126**(5): 872-878.
20. Ardakani SB, Dana VG, Ziaee V, Ashtiani MT, Djavid GE, Alijani M. Billirubin/ albumin ratio for predicting acute bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Iran J Pediatric* 2011; **21**(1): 28-32.
21. Mazeiras G, Rozé JC, Ancel PY, Caillaux G, Frondas-Chauty A, Denizot S, et al. Hyperbilirubinemia and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants: results from the LIFT cohort. *PLOS ONE* 2012; **7**(1): 6-10.