



جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال

**دراسة تأثير الفينوفبرات في تدبير فرط بيليروبين
الدم اللا مباشر لدى الولدان المصابين باليرقان**

Study of The Effect of Fenofibrate on Neonatal
Hyperbilirubinemia in Uncomplicated Jaundice

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في طب الأطفال – أمراض الوليد والخبث

بإشراف
م. د. نادر عبيد

برئاسة
أ. د. سمير سرور

إعداد

د. هناء فؤاد عبد الملك

2015 – 2016 م

كلمة شكر

إلهي وخالقي

أبي

أمي

إيادي

جهاد ، ميلاد ، رثا

إلى واهب الخيرات من لدنه ...

إلى عصب الحياة وسندها ...

إلى نبع الحب والحنان ...

إلى نبض القلب والروح ...

إلى بسمّة الدنيا وحلاها ...

أساتذتي

أصدقائي وزملائي

سوريا

إلى مشاعل النور ...

إلى رفقاء الدرب والمسيرة ...

إلى وطني المعطاء الحبيب ...

ABBREVIATIONS

AAP :American Academy of Pediatrics

ACD :Acid Citrate Dextrose

ADP :Adenosine Diphosphate

ALB :Albumin

ALP :Alkaline Phosphatase

ALT :Alanine Aminotransferase

AST :Aspartate Aminotransferase

ATP :Adenosine Triphosphate

B\A :Bilirubin \ Albumin ratio

BAER :Brainstem Auditory Evoked Responses

CBFV :Cerebral Blood Flow Velocity

CF :Cystic Fibrosis

CMV :Cytomegalovirus

CO :Carbon Mono Oxide

CPD :Citrate Phosphate Dextrose

DB :Direct Bilirubin

DIC :Disseminated Intravascular Coagulation

2-3DFG :2-3Diphosphoglycirate

ECG :Electrocardiography

ETCO :End Tidal Carbon Mono Oxide

GGT :Gamma Glutamyl Transferase

G6PD :Glucose 6-Pposphate Dehydrogenase

HBV :Hepatitis B Virus

HDL :High Density Lipoprotein

IGg :Immunoglobulin G

IVIG :Intravenous Immunoglobulin

MOAT :Multispecific Organic Anion Transporter

NICU :Neonate Intensive Care Unit

NIPS :Neonatal Infant Pain Scale

PK :PyruvateKinaze

PT :Prothrombine time

PTT : Activated Partial Thromboplastine Time

RH :Rhesus factor

TB :Total Bilirubin

TCB :TranscutaneousBilirubine

TP :Total Protein

TSB :Total Serum Bilirubin

UDGT :Uridine Diphospho Glucoronyl Transferase

الفهرس

القسم النظري :

أولاً : مقدمة ص 7

ثانياً : استقلاب البيليروبين ص 7

ثالثاً : أسباب فرط بيليروبين الدم اللامباشر عند الوليد ص 13

رابعاً : عوامل الخطورة لفرط البيليروبين ص 16

خامساً : التقييم التشخيصي لفرط البيليروبين ص 18

سادساً : التنبؤ بقيمة البيليروبين ص 20

سابعاً : تدبير فرط بيليروبين الدم : ص 21

ثامناً : بروتوكول معالجة فرط بيليروبين الدم : ص 27

تاسعاً : اليرقان النووي kernicterus : ص 30

القسم العملي :

أولاً : الهدف من الدراسة ص 34

ثانياً : مينة البحث ص 34

ثالثاً : مواد وطرائق البحث ص 35

رابعاً : النتائج والمناقشة ص 38

خامساً : دراسة مقارنة ص 52

سادساً : الخلاصة والتوصيات ص 57

مخطط الدراسة النظرية

أولاً : مقدمة

ثانياً : استقلاب البيليروبين

ثالثاً : أسباب فرط بيليروبين الدم اللامباشر عند الوليد

رابعاً : عوامل الخطورة لفرط البيليروبين

خامساً : التقييم التشخيصي لفرط البيليروبين

سادساً : التنبؤ بقيمة البيليروبين

سابعاً : تدبير فرط بيليروبين الدم :

1- الفينوباربيتال Phenobarbital

2- الفينوفبرات والكلوفبرات Fenofibrate & clofibrate

3- الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG

4- البورفيرينات المعدنية Metalloporphyrin

5- المعالجة الضوئية Phototherapy

6- تبديل الدم Exchange Transfusion

ثامناً : بروتوكول معالجة فرط بيليروبين الدم

تاسعاً : اليرقان النووي kernicterus

أولاً : المقدمة Introduction :

- يعتبر فرط البيليروبين واحداً من أهم وأشيع مشكلات الرضع والتي تصادف طبيب الأطفال
- ويعرف فرط البيليروبين بأنه تلون الجلد والصلبة باللون الأصفر والذي يكون بسبب توضع البيليروبين ضمن الأنسجة , وهي حالة شائعة تصيب تقريباً 70% من ولدان تمام الحمل و 80% من الخدج خلال الأسبوع الأول من الحياة (22) .
- اليرقان الفيزيولوجي يكون عادة خفيف الشدة , ويبلغ حده الأعلى نموذجياً بعمر 72 – 96 ساعة , ونادراً ما يتجاوز 17 – 18 مغ/دل , في حين أنه قد تتأخر الذروة لدى الخدج حتى عمر 7 أيام . المستويات الأعلى للبيليروبين تعتبر مرضية , وتنجم عن زيادة إنتاج أو نقص استقلاب البيليروبين خلال الأيام الأولى من الحياة .
- معايير معالجة فرط البيليروبين حسب الدراسات الحديثة تختلف باختلاف آلية وسبب فرط البيليروبين , سن الحمل ووزن الولادة , غياب أو وجود أمراض أخرى مرافقة ...
والتقارير الأخيرة حالياً تدعم استخدام معالجة أقل شدة لدى ولدان تمام الحمل الأصحاء(4).

ثانياً : استقلاب البيليروبين Bilirubin Metabolism

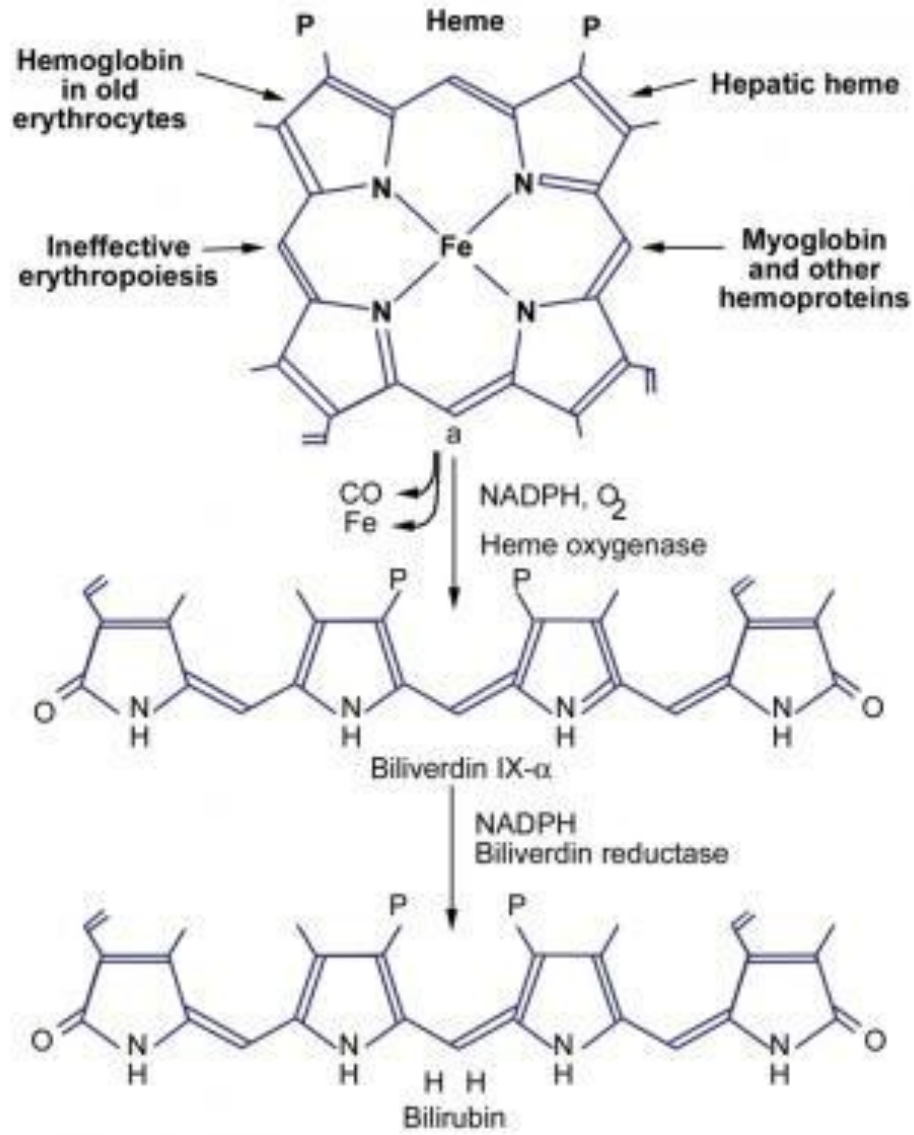
1- تشكل البيليروبين Bilirubin Formation :

يتشكل البيليروبين من خلال تحطم الهيم الموجود في الهيموغلوبين , الميوغلوبين , السيتوكروم , الكاتالاز , البيروكسيداز , والتربتوفان بيروكسيداز . 80% من الإنتاج اليومي للبيليروبين يشتق من الهيموغلوبين , والباقي من بروتينات الهيم الأخرى . يعادل الإنتاج اليومي للبيليروبين 6 – 8 مغ/يوم , وهذا يعادل ضعف إنتاجه عند البالغين , ويعود للمستوى الطبيعي خلال أسبوعين بعد الولادة (2-6) .

يحرص تشكل البيليروبين في كل حالة مترافقة مع زيادة تخرب الكريات الحمر كالأفات الانحلالية وغيرها (11) .

يتألف الهيم من حلقة من أربعة مركبات بيرول ملتحمة مع بعضها بواسطة جسر كربون مع ذرة حديد مركزية , يتشكل البيليروبين بواسطة التخريب المتعاقب بمجموعتين من الأنزيمات:

- 1- الهيم أوكسيجيناز : يبدأ العملية بفتح حلقة البورفيرين الموجودة بالهيم من خلال تحطيم جسر الكربون a وهذا يؤدي إلى تشكل صباغ أخضر يدعى البيلفردين .
- 2- البيلفردين ريدوكتاز : والذي يرجع البيلفردين إلى صباغ أصفر برتقالي هو البيليروبين (22) , ومن خلال هذه العملية تتحرر ذرة الحديد ويتم التخلص من جسر الكربون على شكل أول أكسيد الكربون , ويوضح ذلك بالشكل (1).



شكل رقم (1) - خطوات تدرك الهيم لتشكيل البيليروبين

إن قياس الإنتاج الحقيقي ل CO يمكن أن يستخدم لتحديد كمية إنتاج البيليروبين

الهيم أوكسيجيناز يوجد بتركيز عال في الخلايا الشبكية البطانية للطحال , وفي خلايا كوبفر في الكبد , وهو يحرض بواسطة الهيم , كما أنه يحدد سرعة إنتاج البيليروبين , لذا فإن تثبيطه الدوائي بواسطة مركبات البروتوبرفيرين ينقص من إنتاج البيليروبين .

2- نقل البيليروبين Transport of Bilirubin :

إن الارتباط بالألبومين وبشكل أندر بال HDL, يحافظ على البيليروبين بشكل منحل في البلازما ,مع بقاء جزء صغير منه يكون بشكل حر في الدوران .

إن الارتباط بالألبومين يحافظ على البيليروبين ضمن الحيز الوعائي مانعا إياه من الترسب في النسيج خارج الكبد بما في ذلك الأجهزة الحساسة كالدماع ,ويقتل من التصفية الكلوية له ,كما أنه ينقل البيليروبين إلى سطح الخلية الكبدية حيث يتم فصل الصباغ عن الألبومين وإدخاله إلى الخلية الكبدية (10) .

البيليروبين الحر يمكن أن يسبب سمية دماغية عندما يزيد تركيز البيليروبين عن السعة الرابطة للألبومين (27), ومن جهة أخرى فإن تركيز البيليروبين في البلازما يزداد بعد تسريب الألبومين بسبب هجرة الصباغ من مخازنه في النسيج إلى المسافة الوعائية .

يوجد العديد من المركبات التي ترتبط بالألبومين في نفس موقع ارتباط البيليروبين منها : مركبات السلفوناميد - الوارفارين - مضادات الالتهاب - مواد التصوير الظليلة ... وبذلك فإنها تزيح البيليروبين من مكان ارتباطه بالألبومين مؤهبة لحدوث يرقان نووي دون تغيير في تركيز البيليروبين الكلي (28) .

في غياب هذه العوامل المنافسة للبيليروبين على الارتباط بالألبومين فإن غرام واحد من الألبومين يربط 8.3 مغ من البيليروبين ,وفي التركيز الطبيعي للألبومين البالغ 3.5 غ/دل فإن السعة الرابطة القصوى هي 29 مغ/دل من البيليروبين (11) .

صفات البيليروبين غير المقترن : غير منحل بالماء و ذواب بالدهن

يصبغ اللحم بلون أصفر برتقالي

تفاعل فاندنبرغ غير مباشر

يعبر الحاجز الوعائي الدماغي

يتواجد في سوائل الجسم

لا يطرح عبر الكلية (22) .

إن ارتباط البيليروبين بالألبومين عكوس ,باستثناء بعض حالات فرط البيليروبين المقترن الشديد (كالانسداد الصفراوي) حيث أن الجزء المرتبط بالألبومين بشكل غير عكوس والذي يدعى البيليروبين دلتا ,لا يطرح بواسطة الكلية أو الكبد ,ويبقى في البلازما بسبب نصف العمر الطويل للألبومين ,مما يؤدي إلى فرط بيليروبين بعد الإصلاح الجراحي أو التنظيري للانسداد الصفراوي (10) .

ولأن البيليروبين دلتا يعطي تفاعل ديازو (مباشر) ,فإنه من الممكن أن يعطي انطباع خاطئ باستمرار الانسداد الصفراوي ,غير أن ما يثبت وجود البيليروبين دلتا هو غياب إفراز البيليروبين في البول رغم فرط بيليروبين الدم المقترن .

3- اقتناص وتخزين البيليروبين ضمن الكبد Uptake of Bilirubin :

في أشباه الجيوب الكبدية ينفصل معقد الألبومين ببليروبين , ويدخل البيليروبين غير المقترن إلى داخل الخلية الكبدية بينما يبقى الألبومين ضمن الدوران , يتم أخذ البيليروبين من قبل الخلايا الكبدية بواسطة الانتشار الميسر دون استهلاك للطاقة , وحسب مدروج التركيز.

قبط البيليروبين في أشباه الجيوب يتم من قبل بروتين هيولي وهو البروتين Y أو الليغاندين , والذي يعمل كناقل داخل خلوي ورابط للبيليروبين , وهناك بروتين هيولي آخر هو البروتين Z يربط البيليروبين بشكل أقل أهمية (2-11) .

4- اقتران البيليروبين Bilirubin Conjugation :

تعتبر هذه الخطوة من أهم عمليات إزالة السمية من الجسم , وتتم في الشبكة الهيولية الباطنة داخل الخلية الكبدية حيث تتوضع خميرة UGT التي تنقل جزيء من حمض الغلوكوروني إلى البيليروبين مشكلة البيليروبين أحادي الغلوكورونيل , الذي يحول إلى ثنائي الغلوكورونيل بواسطة خميرة تنقل جزيء حمض غلوكوروني من ببليروبين أحادي الغلوكورونيل إلى آخر , حيث يتشكل ببليروبين مقترن ثنائي الغلوكورونيل , و ببليروبين آخر غير مقترن يعاد إلى الشبكة الهيولية لتتم إعادة اقترانه من جديد (12) .

صفات البيليروبين المقترن : كاره للدهن ولا ينفذ عبر الأغشية الدهنية

منحل بالماء

يصبغ اللحم بلون أصفر مخضر

قابل للإطراح الكلوي

قابل للإطراح الكبدي مع الصفراء

تفاعل فاندنبرغ مباشر

البيليروبين ثنائي الغلوكورونيل هو الصباغ المسيطر بالصفراء عند الإنسان الطبيعي , حيث يشكل أكثر من 80% منه , وفي بعض الحالات التي يوجد فيها نقص في فعالية خميرة UGT فإن جزء البيليروبين ثنائي الغلوكورونيل ينقص , وقد يشكل البيليروبين أحادي الغلوكورونيل أكثر من 30% من البيليروبين المقترن بالصفراء (12) .

إن نقص فعالية الأنزيم إلى حوالي 30% من الطبيعي يؤدي إلى فرط ببليروبين خفيف ولكن مميز " متلازمة جليبرت "

إن العوامل المثبطة لهذه الخميرة قد تفرز مع الحليب عند بعض الأمهات " يرقان حليب الأم " , وفي بعض الحالات فإن العوامل المثبطة توجد في بلازما الأم وقد تنتقل أثناء الحمل عبر المشيمة إلى الجنين " متلازمة لوسي دريسكول "

عوز خميرة UDGت كذلك قد يرى في التهابات الكبد المزمنة , وفي اضطرابات موروثية " كريغلر نجار نمط I و II , جلبرت "

5- إفراز البيليروبين Bilirubin Excretion :

بعد اقتران البيليروبين يفرز مع الصفراء بآلية معتمدة على القدرة معاكساً لممال تركيز عال قد يصل حتى 1 : 1000 مما يقترح وجود ناقل فعال .

تزداد السعة الإفرازية العظمى للبيليروبين بتحريض الجريان الصفراوي كما يحدث عند إعطاء الأملاح الصفراوية أو الفينوباربيتال .

في حين يضعف إفراز البيليروبين في عدد من الحالات بعضها مكتسب (ركودة صفراوية – التهاب كبد فيروسي) , وبعضها الآخر موروث (دوين جونسون – متلازمة روتر – الركود الصفراوي الناكس السليم) , كما قد يكون ضعف الإفراز بسبب دوائي (الستيرويدات – الكلوربرومازين) .

6- الدور المعوي لاستقلاب البيليروبين Entro-hepatic Circulation

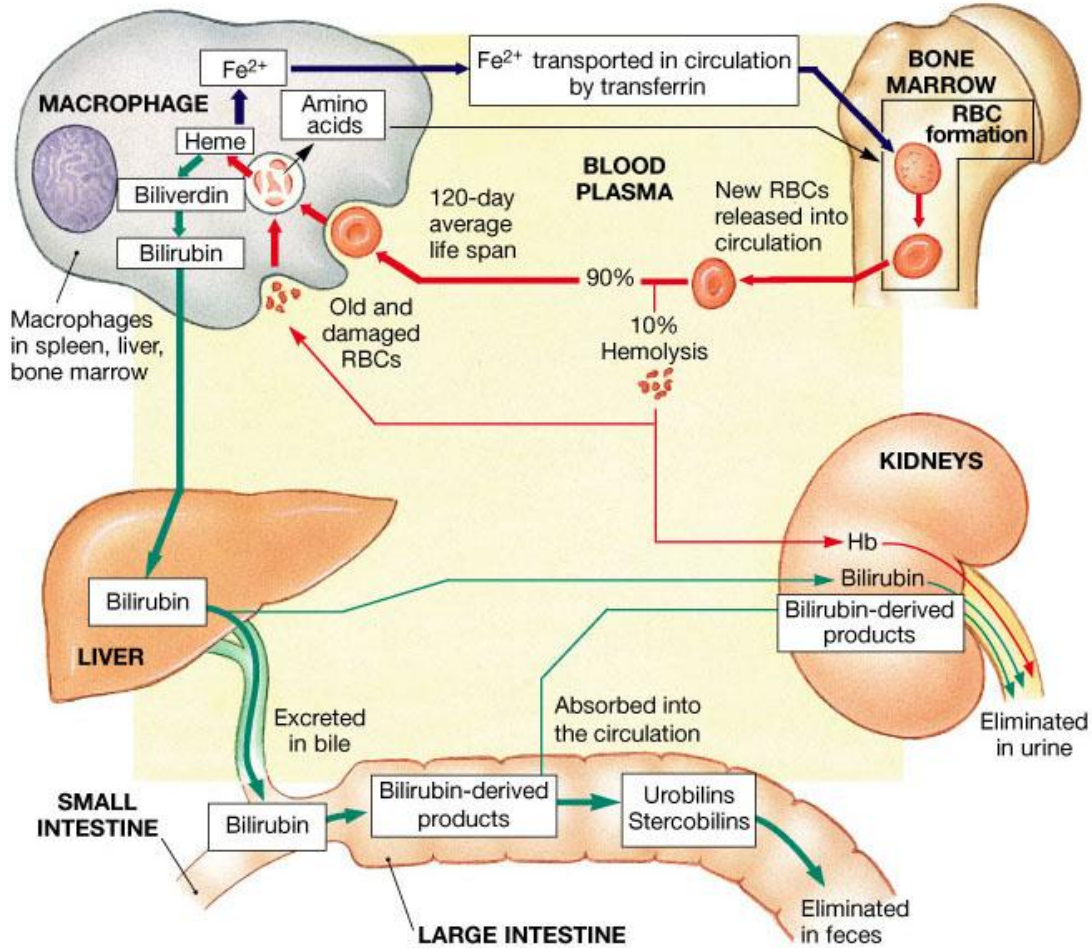
يشكل البيليروبين المقترن حوالي 98% من الصباغ الصفراوي , وهو منحل بالماء وغير قابل للامتصاص عبر الغشاء الدسم لبطانة الأمعاء الدقيقة , بالمقارنة مع البيليروبين غير المقترن فإنه جزئياً يعاد امتصاصه وهذا يسمى بالدورة المعوية الكبدية , وهذا الجزء يزداد أثناء المعالجة الضوئية بسبب إفراز المماتلات الضوئية للبيليروبين .

إن الإعطاء الفموي للفحم الفعال , الآغار , أو الكولسترامين , يمكن له أن يتداخل مع امتصاص البيليروبين , وبالنتيجة تزداد فعالية المعالجة الضوئية (15) .

الولدان المصابون بانسداد سبيل هضمي – صيام – تأخر إفراغ العقي , لديهم كميات كبيرة من البيليروبين في الأمعاء يعاد امتصاصها , مما يزيد من شدة ومدة فرط البيليروبين عند هؤلاء الولدان .

في الأمعاء الغليظة يتم إرجاع البيليروبين المقترن إلى عدد من الجزيئات تدعى اليوروبيلينوجينات , وذلك بآلية خمائية جرثومية , وتضم هذه اليوروبيلينوجينات بشكل أساسي (اليوروبيلوجين – الستركوبيلوجين) والتي توجد بالبراز , وهي عبارة عن مركبات عديمة اللون وتنتقل إلى لون أصفر برتقالي فقط بعد أكسدتها إلى يوروبيلين (19) .

تتشكل هذه المركبات فقط في الكولونات, وبشكل أقل بالدقاق البعيد, ويعاد امتصاص جزء ضئيل من هذه اليوروبيلينوجينات من الكولون وعبر الدوران المعوي الكبدي ليعاد إفرازه من الكبد للأمعاء والباقي يفرز مع البول .
إن الانسداد التام لمجرى الصفراء يؤدي للغياب التام لنظائر اليوروبيلين في البراز و البول .
ويوضح الشكل التالي سبيل تركيب ونقل واستقلاب البيليروبين .



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

شكل رقم (2) سبيل نقل واستقلاب وإفراز البيليروبين (12)

ثالثاً : أسباب فرط البيليروبين غير المباشر عند الوليد

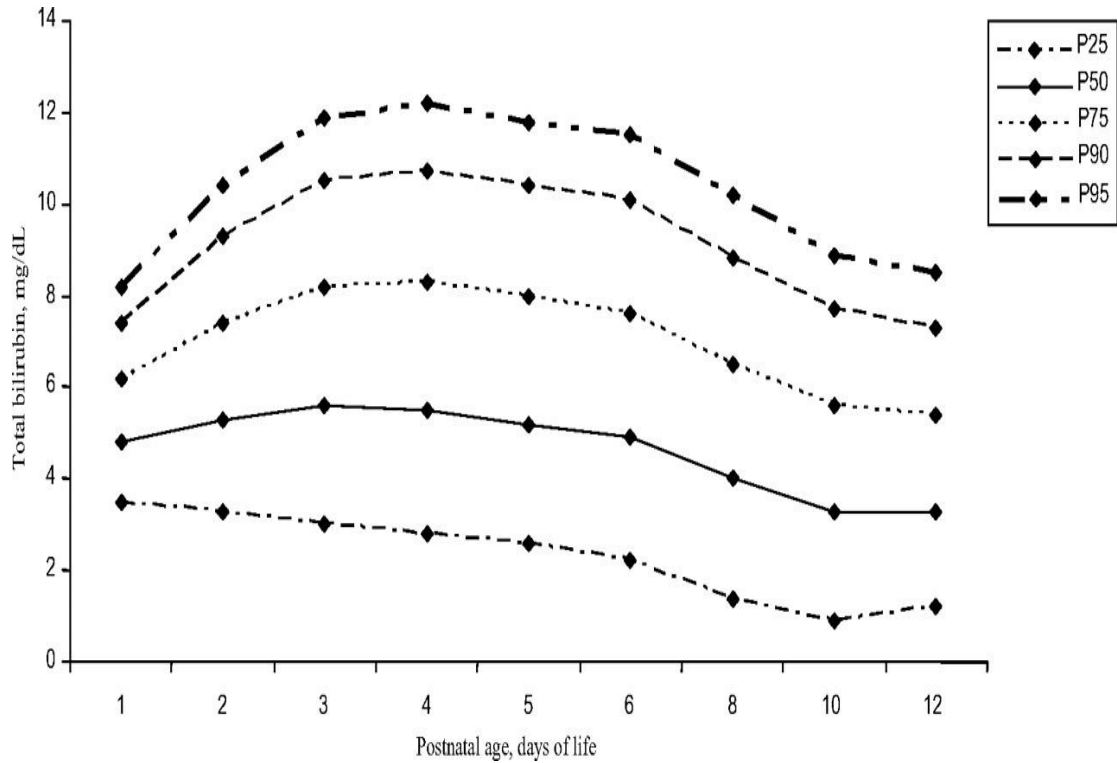
Cause of Hyperbilirubinemia in Neonate

1- اليرقان الفيزيولوجي الفيزي : Physiologic Jaundice

وهو فرط بيليروبين غير مقترن خفيف , يصيب تقريباً كل الولدان ويتلاشى خلال الأيام القليلة الأولى بعد الولادة , وهذه الحالة تكون نتيجة عدة أسباب (15) :

- زيادة إنتاج البيليروبين حيث تبلغ عند الوليد ضعفين إلى ثلاثة أضعاف البالغ , وذلك بسبب قصر عمر الكريات الحمراء وزيادة تخرّبها لدى الولدان (2) .
- نقص تصفية البيليروبين بسبب عوز UGT حيث تبلغ فعالية هذه الخميرة عند الولدان 1% مما هي عند البالغين .
- زيادة الدورة المعوية الكبدية ذلك أن الجراثيم المعوية لدى الولدان أقل مما هي عند البالغين مما يؤدي إلى نقص إرجاع البيليروبين إلى يوروبيلينوجين , وبالتالي ارتفاع تركيز البيليروبين ضمن الأمعاء , تزداد كذلك فعالية خميرة B غلوكورونيداز مؤدية إلى تحويل أكبر للبيليروبين المقترن إلى غير مقترن , حيث يعاد امتصاصه عبر الدوران البابي الكبدي , مؤدياً بذلك إلى ارتفاع قيم بيليروبين المصل .

والشكل التالي يوضح سير اليرقان الفيزيولوجي عند الولدان .



الشكل (3) سير اليرقان الفيزيولوجي عند الولدان تمام الحمل (31)

2- اليرقان المرضي Pathologic Jaundice :

يجب تفريق اليرقان المرضي عن الفيزيولوجي ... والمظاهر التالية تقترح وجود سبب مرضي لليرقان (22) :

- اليرقان خلال أول 24 ساعة من العمر
- مستوى البيليروبين الكلي بالمصل $< 95\%$ على مخطط البيليروبين نسبة للعمر
- معدل ارتفاع البيليروبين < 0.2 مغ/دل/ساعة أو < 5 مغ/دل/يوم
- الولدان تمام الحمل الذين يتجاوز لديهم بيليروبين المصل 12.9 مغ/دل بالإرضاع الصناعي أو 15 مغ/دل بالإرضاع الوالدي .
- الخدج الذين يتجاوز لديهم بيليروبين المصل 15 مغ/دل .
- اليرقان الذي يستمر أكثر من أسبوع عند الولدان تمام الحمل , وأكثر من أسبوعين عند الخدج .

إن معظم حالات اليرقان المرضي تنجم عن تعاضم الآليات التي تسبب يرقان فيزيولوجي وتضم هذه الأسباب :

زيادة الإنتاج : وهو السبب الأكثر شيوعاً عند الولدان ويتضمن :

- الاضطرابات الانحلالية :

تمنيع مخالف أو مماثل إسوي (تنافر ABO – RH – زمر فرعية) .

الانحلال المناعي المحرض بالأدوية .

الانحلال المناعي المتعلق بأمراض المناعة الذاتية عند الأم .

العيوب الخلقية الشكلية للكريات الحمراء (تكور الكريات الوراثي) .

العيوب الاستقلابية للكريات الحمراء (عوز PK- G6PD) .

اعتلالات الخضاب (a تلاسيميا – B تلاسيميا) .

انحلال مكتسب بسبب إنتان جهازى أو خلقي أو DIC .

- احمرار الدم .

- ولدان الأمهات السكريات العرطلين .

- تجمع دموي خارج الأوعية (كدمات – نزوف باطنة – حذبة مصلية دموية – ورم دموي رأسي) .

نقص التصفية :

- خلل مورثي في خميرة UDGت : كريغلر نجار I و II ,متلازمة جلبرت .

- أسباب استقلابية : قصور درق خلقي – قصور نخامى خلقي – غالاكتوزيميا .

زيادة الدورة المعوية الكبدية :

- نقص حركية الأمعاء : بسبب وظيفي (علوص – CF) أو بسبب تشريحي (تضيق بواب خلقي – انسداد أمعاء) .

- يرقان الإرضاع الوالدي : وهو تفاقم لليرقان الفيزيولوجي خلال الأيام الأولى بعد الولادة بسبب نقص الوارد الحروري ، حيث يؤدي ذلك لزيادة الدورة المعوية الكبدية المسؤولة عن زيادة البيليروبين ,إضافة إلى أن ولدان الإرضاع الوالدي لديهم حجم براز أقل من ولدان الإرضاع الصناعي مما يساهم في زيادة امتصاص البيليروبين .

- يرقان حليب الأم : يبدأ نموذجياً بعد الأيام الخمسة الأولى للولادة ويصل ذروته خلال أسبوعين من الولادة ثم يهبط خلال 2 – 3 أسابيع .وهو ناتج عن وجود مادة في الحليب الوالدي تثبط استقلاب البيليروبين (14) .

رابعاً : عوامل الخطورة لفرط البيليروبين Risk Factor for Hyperbilirubinemia

إن الولدان الذين ليس لديهم عوامل خطورة نادراً ما ترتفع عندهم مستويات البيليروبين المصلية < 12 مغ/دل , ويوضح الجدول التالي عوامل الخطورة المهمة والمتراكمة مع ازدياد خطورة تطور فرط البيليروبين الشديد , وهذه العوامل شائعة الانتشار , واجتماع أكثر من عامل يعني زيادة خطر فرط البيليروبين الشديد .

عوامل الخطورة الرئيسية	عوامل الخطورة الصغرى	عوامل نقص الخطورة
قيمة TBS في منطقة الخطورة العالية High Risk Zone	قيمة TBS في منطقة الخطورة المتوسطة العالية High Intermediate Risk Zone	قيمة TBS في منطقة الخطورة المنخفضة Low Risk Zone
يرقان ملاحظ خلال أول 24 ساعة من العمر	العمر الحولي 37 – 38 أسبوع	عمر حولي < 41 أسبوع
عدم توافق زمر دموية مع إيجابية تفاعل كومبس	اليرقان الملاحظ قبل التخرج	الاقتصار على الإرضاع الصناعي
الأمراض الانحلالية الأخرى (عوز G6PD)	سوابق أخ مصاب بيرقان	العرق الأسود
العمر الحولي 35 – 36 أسبوع	وليد أم سكرية	التخرج من المشفى بعد عمر 72 ساعة
أخ سابق تلقى معالجة ضوئية	الجنس الذكري	
ورم دموي رأسي أو كدمات هامة	عمر الأم < 25 سنة	
الأصل من شرق آسيا		
الاقتصار على الإرضاع الوالدي		

تقييم الخطورة قبل التخرج :

يجب تقييم كل وليد قبل التخرج من أجل خطورة تطور فرط بيليروبين شديد , ويجب تزويد جميع الأمهات ببروتوكولات لتقييم هذه الخطورة خاصة في حال تخرج الولدان قبل عمر 72 ساعة (24) .

وتنصح الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال AAP بطريقتين تستخدمان معاً أو بشكل منفرد لتقييم الخطورة (1):

- قياس مستوى TSB أو TCB قبل التخرج
- تقييم عوامل الخطورة السريرية وإنزال القيمة على المخطط والمتابعة المناسبة بعد التخرج مع تقديم النصح للوالدين .

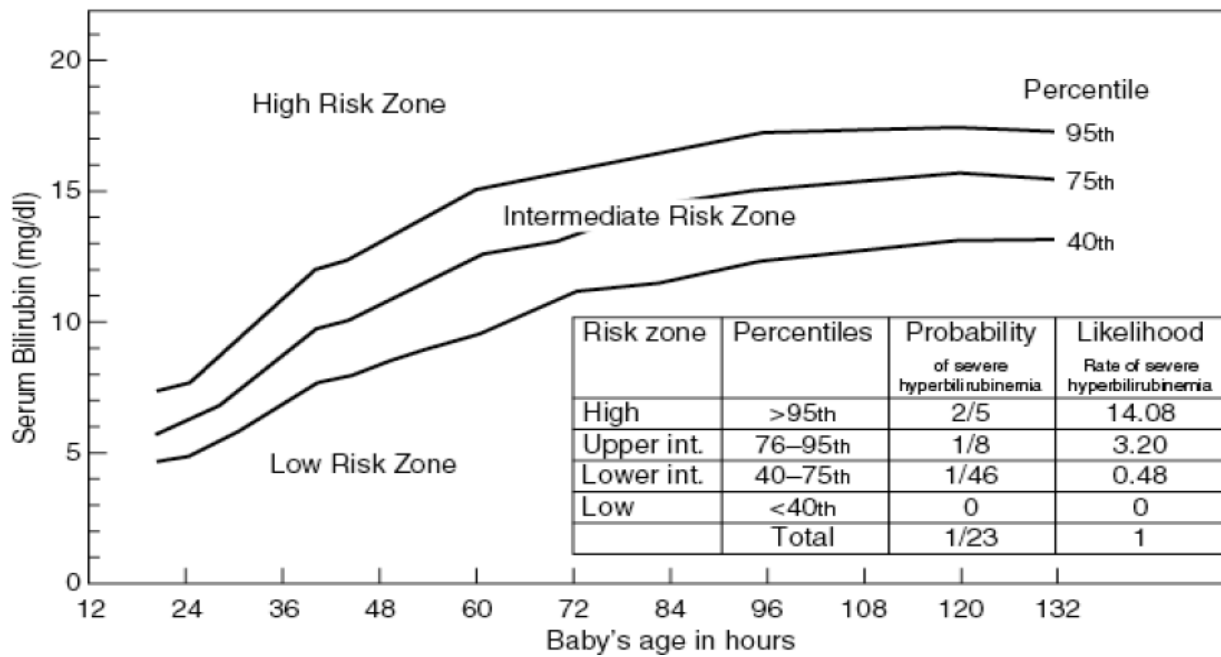
يجب فحص كل الولدان من قبل أخصائي خلال الأيام الأولى بعد التخرج لتقييم وجود أو غياب يرقان مع أخذ درجة الخطورة بعين الاعتبار .

يجب أن تتم المتابعة حسب الآتي (25) :

وقت تخرج الطفل	يجب أن يشاهد بعمر
قبل عمر 24 ساعة	72 ساعة
24 – 47.9 ساعة	96 ساعة
48 – 72 ساعة	120 ساعة

علماً أنه قد يتطلب الأمر مراجعة أبكر أو عدة مراجعات للولدان الذين لديهم عوامل خطورة لفرط البيليروبين ,أو يمكن تأخير فترة تخرج الطفل حتى مرور فترة الخطورة العظمى (72 – 96 ساعة) .

ويظهر الشكل التالي (رقم 4) مخطط بياني لتقييم الخطورة عند الولدان الأصحاء بعمر 35 أسبوع حملي أو أكثر مع وزن ولادة < 2500 غ اعتماداً على قيمة البيليروبين المصلية النوعية بالساعة Hour Specific Serum Bilirubin Value ,حيث تم الحصول على مستوى البيليروبين المصلي قبل التخرج ,وحسب موقع القيمة ضمن المنطقة (Zone) يتم التنبؤ بقيم البيليروبين المتتالية (8) .



الشكل (4) : مخطط بياني لتقييم خطورة فرط البيليروبين عند الولادة .

خامساً : التقييم التشخيصي لفرط البيليروبين غير المباشر

جميع الولادة الذين لديهم معايير تنفي اليرقان الفيزيولوجي أو الذين احتاجوا علاج ضوئي يتطلبون إجراء تقييم دقيق للسبب ويتضمن ذلك :

- القصة الوالدية : زمرة الدم - حمل سابق أصيب بيرقان - مرض أو تناول أدوية أثناء الحمل
- فقر دم أو يرقان بالعائلة - قصة إصابة كبدية (CF - غالاكتوزيميا - تيروزينيميا - عوز a1 أنتي تريبيسين) .
- قصة الولادة : انبثاق أغشية باكر - استخدام المحجم - استخدام الأوكسيتوسين - أدوية التخدير الأخرى - علامة أبغار .
- قصة الوليد : زمرة الدم - تفاعل كومبس المباشر - العمر عند ظهور اليرقان - الأدوية - مراقبة الخضاب - قصة التغذية .
- الفحص السريري : يجرى في غرفة مضاءة بضوء طبيعي مع ضغط الجلد بالأصابع لإظهار لون النسيج تحت الجلد (21) .

عادة اليرقان عند الوليد يكون غير ملحوظ عند مستوى $TBS > 4$ مغ/دل

زيادة مستوى البيليروبين يترافق مع تطور رأسي ذيلي للون اليرقاني ,يبدأ من الوجه حتى الجذع والأطراف وأخيراً الراحيتين والأخمصين ,ويمكن أن نحدد بشكل تقريبي مستويات البيليروبين المصلية سريرياً بواسطة درجة الامتداد الذيلي ,ويبين ذلك من خلال الجدول التالي :

منطقة الجسم	مستوى البيليروبين التقريبي (مغ/دل)
الوجه	8 – 4
الجزء العلوي للجذع	12 – 5
الجزء السفلي للجذع والفخذين	16 – 8
الذراعين والطرفين السفليين	18 – 11
الراحيتين والأخمصين	15 <

يجب أن يشمل الفحص السريري المظهر العام – الحيوية – التجفاف – الشحوب – اللون اليرقاني - النزوف المحصورة (ورم دموي رأسي – كدمات)

يجب أن نبحث عن ترافق اليرقان مع أعراض سريرية أو تشوهات خلقية (6) :

- شحوب ← أعراض انحلالية
- براز حواري مع لون غامق ← أعراض انسدادية
- صغر حجم الرأس مع ضخامات حشوية وتشوهات خلقية و فرغيات ← إصابة خمجية
- تثبط عام مع ضعف رضاعة ،اقبياءات ,اضطراب حرارة ← إصابة استقلابية أو انتانية
- طيف اللون اليرقاني : أصفر برتقالي ← انحلالي (بيليروبين لا مباشر)
- أصفر مخضر ← انسدادى (بيليروبين مباشر)

ويجب أن تجرى دراسة مخبرية تشخيصية لكل وليد لديه أعراض وعلامات ليرقان مرضي حسب التوجه السريري ومعطيات كل حالة ,والجدول التالي يوضح التقييم المخبري لليرقان (4) :

التقييم	التظاهرة
TSB	يرقان خلال أول 24 ساعة
TSB	يرقان يظهر زائداً نسبة لعمر الوليد
زمرة دم الطفل زمرة دم الأم اختبار كومبس تعداد دم كامل مع لطاخة محيطية شبكيات TSB – DB – G6PD	وليد يطبق له علاج ضوئي أو TSB يرتفع بسرعة وغير مفسر بالقصة أو الفحص الفيزيائي
شبكيات – ألبومين – G6PD	TSB اقترب من حد تبديل الدم، أو عدم الاستجابة للمعالجة الضوئية
فحص وزرع بول تقييم انتاني	ارتفاع بيليروبين مباشر
TB – DB وحسبه دراسة الركودة الصفراوية	استمرار اليرقان بعد عمر 3 أسابيع

سادساً : التنبؤ بقيمة البيليروبين

إنه من الهام بمكان التنبؤ بالولدان المؤهبين لأن يطوروا فرط بيليروبين هام، حيث أنه بوجود مؤشر موثوق، نستطيع أن نقصر مدة استشفاء الولدان الطبيعيين، وأن نحدد الولدان عاليي الخطورة و المؤهبين لأن يطوروا فرط بيليروبين مرضي، حيث أن هؤلاء الولدان يحتاجون إلى مراقبة لصيقة، ومن هذه الطرق :

- اختبار النخل العام : وضع العالم Bhutani مخطط نسبي لقيم بيليروبين المصل في أعمار مختلفة بعد الولادة للولدان تمام الحمل الأصحاء مع اختبار كومبس مباشر سلبي (8)، حيث تبين بإجراء بيليروبين المصل في عمر باكر ≥ 12 ساعة، أن قيم البيليروبين اللاحقة يمكن التنبؤ بها من خلال إسقاط هذه القيمة على المخطط (الشكل رقم 4)، فإذا كانت قيمة البيليروبين المصلية تقع في المنطقة العالية الخطورة (فوق 95%)، أو في منطقة الخطورة المتوسطة (40 – 95%)، فإن التغير في القيمة المتوقعة للبيليروبين هي 39.5% و 6.4% بالترتيب، بينما عندما تقع هذه القيمة في منطقة الخطورة المنخفضة (أقل من 40%) فإنه لا يوجد تغير في القيمة المتوقعة على الإطلاق.

- قياس أحادي أكسيد الكربون في نهاية الزفير ETCO₂ : إن استقلاب الهيموغلوبين يؤدي إلى إنتاج CO و البيليروبين، لذا فإن قياس CO المصحح نسبة لهواء الغرفة هو مؤشر للتنبؤ بشدة الانحلال، وإنتاج البيليروبين، وهو مؤشر باكر حتى قبل ظهور فرط البيليروبين (30)، وبالتالي يمكن تحديد الولدان ذوي الخطورة العالية لفرط البيليروبين.

- قياس البيليروبين عبر الجلد TBC : بهذه الطريقة يمكن التنبؤ بقيمة البيليروبين المصلية عند الولادة بتحليل الطيف المنعكس من الجلد (23), وبالتالي تجنب أخذ العينات الدموية, وهذه الطريقة لا تتأثر بالاصطباغ الجلدي والبقع الجلدية, لكن لا يمكن أن يستبدل عن إجراء TSB عند الولادة الذين لديهم $TSB < 13$ مغ/دل .

- قياس بيليروبين الحبل السري : في حالات التنافر والانحلال الشديد (29), إن مستويات بيليروبين الحبل السري < 2.5 مغ/دل تقترح تطور فرط بيليروبين مرضي (< 13 مغ/دل) مع حساسية 71% ونوعية 96% .

تأتي أهمية التنبؤ بقيمة بيليروبين الدم من إمكانية كشف الولادة الذين لديهم فرط بيليروبين شديد والذين هم على خطورة لتطوير يرقان نووي, لتدبيرهم والحيلولة دون حدوث هذه الاختلاطات لديهم (7)

سابعاً : تدبير فرط بيليروبين الدم اللامباشر

Management of Hyperbilirubinemia

1- الفينوباربیتال Phenobarbital :

وهو يؤثر على فرط بيليروبين الدم من خلال الآليات التالية:

- يحث الجمل الخمائرية الكبدية ومنها خميرة غلوكورونيل ترانسفيراز .
- يزيد تركيز الليغاندين الذي يتدخل بربط البيليروبين و استقلابه .
- يزيد الجريان الصفراوي .

وبالتالي فهو يحث نقل واقتران وإفراز البيليروبين من الخلية الكبدية , غير أن هذه التأثيرات تتطلب بعض الوقت بعد البدء بالعلاج وتتراوح بين 2 – 3 أيام , كذلك يمكن للفينوباربیتال أن يفيد بالداء الانحلالي في تنافر RH مع إيجابية اختبار كومبس اللامباشر اعتباراً من الأسبوع الحادي 34 وبجرعة 60 مغ/يوم ثم المتابعة بإعطائه للوليد بجرعة 5 مغ/كغ/يوم منذ الولادة حيث ينقص من الحاجة لتبديل الدم (1) .

كذلك يفيد الفينوباربیتال في التشخيص التفريقي بين نموذجي كريغلر نجار , فهو ينقص مستوى البيليروبين بالنموذج II ذو الوراثة الجسمية القاهرة خلال 3 أيام بعد العلاج , وبشكل أعظمي بعد 6 أيام إلى تراكيز منخفضة , وقطع الدواء يؤدي إلى عودة ارتفاع البيليروبين خلال أسبوع .

غير أن هذا الدواء له تأثيراته الجانبية, فهو يؤثر على العديد من الجمل الخمائرية الاستقلابية وتضم الهرمونات وعوامل التخثر والفيتامينات, ومن محاذيره أيضاً إحداث الخبل وضعف الرضاعة و نوب توقف التنفس .

2- الفينوفيبيرات والكلوفيبيرات Fenofibrate & clofibrate :

الكلوفيبيرات هو مفعّل لمستقبلات البيروكسيهيم لذا فهو ينقص من مستوى الكوليسترول والجليسيريدات الثلاثية, واستخدم لعدة سنوات كخافض شحوم عند البالغين, كذلك فإن الكلوفيبيرات هو محرض للغلوكورونيل ترانسفيراز, ويمكن له أن يزيد من اقتران البيليروبين وإفرازه, وبالتالي فهو يعالج فرط بيليروبين الدم وينقص الحاجة للمعالجة الضوئية والاستشفاء غير أنه وبسبب تأثيراته الجانبية العديدة و الضارة لم يعد قيد الاستخدام حالياً وتم الاستعاضة عنه بالفينوفيبيرات والذي يماثله بتأثيره الخافض للشحوم و للبيليروبين دون أن تكون له تأثيرات جانبية ضارة .

أما عن آلية عمل الفينوفيبيرات في خفض الشحوم و خفض بيليروبين الدم فهي كالتالي :

الفينوفيبيرات ينظم اصطناع واستقلاب البيليروبين من خلال تأثيره المناهض لمستقبلات Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)a

فيملك تأثير مضاد للتصلب العصيدي في الأوعية الدموية و تأثير منظم لاصطناع و استقلاب البيليروبين في الكبد, فالفينوفيبيرات يحفز تركيب البيليروبين في لمعة الأوعية الدموية, و يحفز اطراره في الكبد.

- ففي الأوعية الدموية : يفعل الفينوفيبيرات مستقبلات (PPAR)a والتي بدورها ترتبط إلى موقع Peroxisome Proliferator Response Elements (PPRE)s في المنطقة المحفزة على جين Heme Oxygenase (HO-1) مما يقود إلى زيادة تعبيرية HO و بالتالي تحويل الهيم إلى بيليروبين , و كمضاد أكسدة قوي يعمل البيليروبين على تنظيف أنواع المؤكسدات التفاعلية (ROS) Reactive Oxygen Species و بذلك يكون تأثيره كمضاد للتصلب العصيدي.

- أما في خلايا الكبد : يفعل الفينوفيبيرات أيضاً مستقبلات (PPAR)a والتي بدورها ترتبط إلى موقع (PPRE)s في المنطقة المحفزة لجين آخر هو Uridine Diphospho Glucuronyl Transferase (UDGT)1A1 وأيضاً من المحتمل أنه يرتبط إلى نفس الموقع في المنطقة المحفزة لجين Multidrug Resistance Associated Protein (MRP)2, وهذه العمليات تعمل على تنظيم أحداث تقود إلى زيادة اقتران البيليروبين بالحمض الغلوكوروني وزيادة إفراز الصفراء, وبذلك تساهم في إنقاص تراكم وفرط البيليروبين (18) .

والشكل التالي (شكل رقم 5) يوضح العمليات السابقة جميعها .

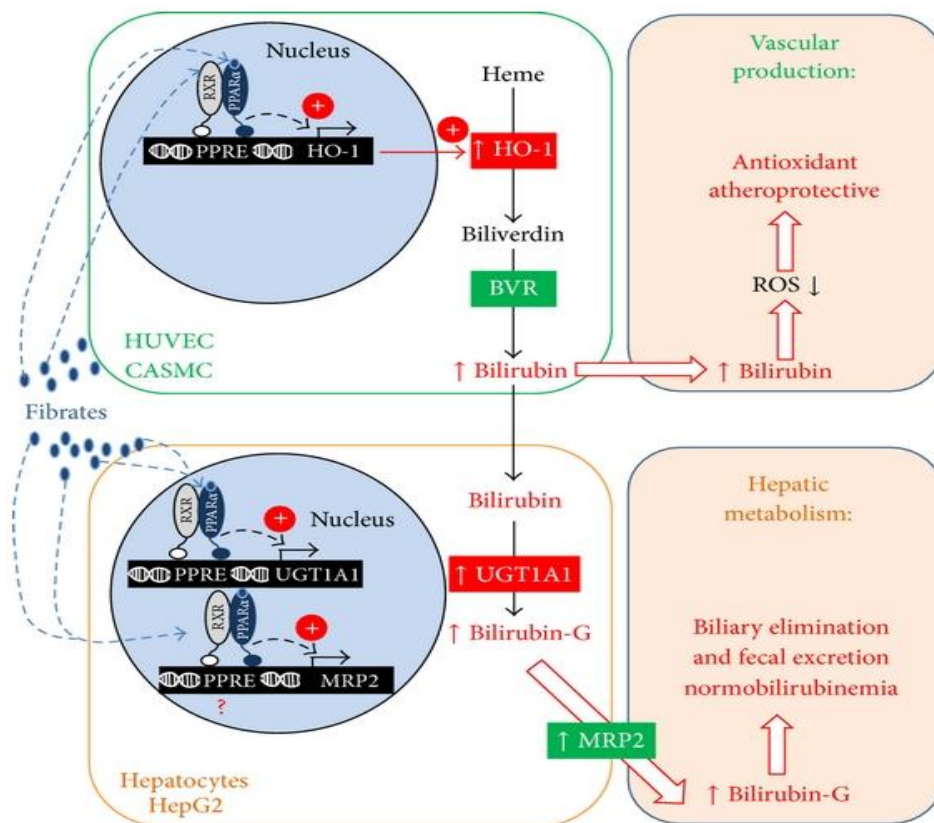


Figure : Coordinated regulation of bilirubin synthesis and metabolism by PPARα agonists has antiatherosclerotic effects in the vasculature and normobilirubinemic consequences in the liver. Results presented here suggest that PPARα agonists, such as fenofibrate, gemfibrozil, and Wy14,643, activate the synthesis of bilirubin in the vasculature and its elimination in the liver. In vascular cells (HUVEC and CASC), fibrates activate PPARα, which in turn binds to PPREs located in the promoter region of the HO-1 gene [20]. This leads to an increased HO-1 expression and heme-to-bilirubin conversion. As a potent antioxidant, bilirubin scavenges reactive oxygen species, and by so exerts atheroprotective effects. In liver cells (hepatocytes), fibrates also activate PPARα, which in turn binds to PPREs located in the promoter region of the UGT1A1 [25] and potentially MRP2 genes (this remains to be established). These regulatory events lead to increased bilirubin-glucuronide production and biliary secretion and by so contribute to reduce systemic accumulation of bilirubin. BVR: biliverdin reductase; CASC: coronary artery smooth muscle cells; G: glucuronide; HO-1: heme oxygenase-1; HUVEC: human umbilical vein endothelial cells; MRP2: multidrug resistance-associated transporter protein 2; PPAR: peroxisome proliferator-activated receptor; PPRE: PPAR response element; ROS: reactive oxygen species; and UGT1A1: UDP-glucuronosyltransferase 1A1

الشكل (5) : مخطط آلية عمل و تأثير الفينوفيبيرات .

- أما عن التأثيرات الجانبية للفينوفيبيرات يجب التنويه إلى أن الفينوفيبيرات لديه بعض الآثار الجانبية لدى البالغين بعد الاستعمال المطول كبعض الأعراض المعوية المعوية والتشنج العضلي أما لدى الولدان فلا يوجد آثار جانبية نظراً لإعطاء جرعة وحيدة فقط (16) .

3- الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG :

إن تحطم الكريات الحمر في اليرقان الانحلالي يحدث بآلية سامة معتمدة على الأضداد بواسطة المستقبلات FC الموجودة على خلايا الجهاز الشبكي البطاني للوليد ,وعندما يصبح القسم FC من المضاد Anti - D على سطح الكريات الحمر للوليد يتماس مع مستقبلات FC لخلايا الجهاز الشبكي البطاني يحدث الانحلال وارتفاع البيليروبين ,إن ال IVIG يشغل مواقع مستقبلات FC ,لذا فهو يستخدم في تدبير حالات الانحلال الناجم عن تحسس الكريات الحمر الوليدية من Anti - D ,ولابد من التنويه إلى أنه كلما كان الانحلال أشد كان مستوى الأضداد أعلى مما قد يضطرنا إلى تكرار جرعة ال IVIG لإيقاف الانحلال (3) .

يمكن مشاركة استخدام الغلوبولين المناعي الوريدي مع المعالجة الضوئية ,لكن هذا لا يمنع حدوث فقر دم متأخر بسبب عدم التخلص من الأضداد بشكل نهائي .

في حالات تنافر ABO يعطي الغلوبولين الوريدي عند تحقق المعايير التالية (17) :

- معالجة ضوئية < 4 ساعات مع $TSB \leq 12$ مغ/دل خلال أول 12 ساعة من الحياة .
- معالجة ضوئية < 4 ساعات مع $TSB \leq 16$ مغ/دل خلال أول 24 ساعة من الحياة .
- معالجة ضوئية < 4 ساعات مع $TSB \leq 18$ مغ/دل خلال أول 24-72 ساعة من الحياة .

وحسب توصيات APP يعطى الغلوبولين الوريدي بجرعة 0.5 - 1 غ/كغ وريدياً وذلك في حال كانت قيمة ال TSB ترتفع رغم المعالجة الضوئية أو كانت هذه القيمة أقل ب 2 - 3 مغ/دل من مستوى تبديل الدم ,ويمكن عند الضرورة تكرار هذه الجرعة بعد 12 ساعة .

وقد بينت الدراسات فائدة الغلوبولين الوريدي في إنقاص الحاجة لتبديل الدم وعدد مرات التبديل ,كما شوه نقص في مستويات البيليروبين ,إضافة إلى إنقاص مدة المعالجة الضوئية ومدة الاستشفاء ,ولم تسجل هذه الدراسات أية تأثيرات جانبية للمعالجة (3-17-31) .

4- البورفيرينات المعدنية Metalloporphyrins :

وهي تنقص من إنتاج البيليروبين عكس طرق المعالجة الأخرى التي تعمل على زيادة إفراز البيليروبين بعد تشكله ,وذلك عن طريق تثبيط الهيم أوكسجيناز الذي يعد المحور الأساسي في عملية تدرك الهيم إلى بيليروبين (26) .

هذه البورفيرينات المعدنية هي مشابهاة للهيم طبيعية أو صناعية وهي مكونة إما من نصف بورفيرين أو نصف معدني مع مشتقات Pysglycol (20) ,ولم يرخص حتى الآن باستعمالها من

قبل ال FDA (4) ,حيث أن لها تأثيرات جانبية كامنة عديدة على كل الأعضاء التي تحوي الهيم أوكسيجيناز كالكبد والطحال والكليتين والدماغ والخصيتين ,كما أنها قد تسبب حمى جلدية (حساسية ضوئية) ,وبالاستخدام المطول تسبب فقر دم ناجم عن نقص امتصاص الحديد من الأمعاء تال لتثبيط الهيم أوكسيجيناز المعوية .

غير أن الدراسات الحديثة أظهرت أن فوائد البورفيرينات قد تتجاوز الأخطار الناجمة عنها (20-26-31) ,وقد تكون أفقاً جديداً لعلاج فرط البيليروبين .

5- المعالجة الضوئية Phototherapy :

هي المعالجة المثالية لفرط البيليروبين غير المقترن المرضي ,وهي طريقة سهلة رخيصة ومأمونة لتخفيض سمية البيليروبين وزيادة إطراره .

وهي تؤثر بواسطة ثلاث آليات هي :

- التماثل الضوئي البنيوي : تقلب البيليروبين إلى لوميروبين بعملية غير عكوسة يحدث فيها تبدل هيكلي ,وهذا المركب أكثر انحلالاً من البيليروبين ويفرز دون اقتران إلى الصفراء والبول بسرعة ,وهو مسؤول عن 2% فقط من تحول البيليروبين .
- التناظر الضوئي الشكلي : وهو تناظر هيكلي يقلب المماثل الضوئي للبيليروبين Z إلى المماثل E ,والأخير أكثر قطبية وأقل سمية ويفرز للصفراء دون اقتران .
- إن هذه العملية غير عكوسة ,لكن بعد 8 – 12 ساعة من العلاج الضوئي فإن المماثل الضوئي الشكلي يشكل 25% من TSB ,وهو يطرح ببطء من الجسم ,وهذه هي الآلية الرئيسية التي تخفض بواسطتها المعالجة الضوئية تركيز البيليروبين .
- الأكسدة الضوئية : يتحول البيليروبين اللامباشر بوجود الأكسجين إلى مستقلبات دثورية تضم : (دي بيرول – مونوبيرول – بيلفيردين) ,وهذه المركبات صغيرة قطبية ,عديمة اللون ,ذوابة بالماء ,تفرز بشكل أساسي بالبول ,وهذه الآلية مسؤولة عن جزء صغير جداً من إطرار البيليروبين (22) .

- إن جرعة المعالجة الضوئية هي التي تحدد مدى فعالية المعالجة , وهي تعتمد على - البعد عن الوليد .

- مساحة السطح المعرض .

- طاقة الإشعاع في الطيف الأزرق .

- طيف الضوء الموجود بالمعالجة الضوئية (31) .

إن الضوء الأكثر فعالية هو الذي يؤمن طاقة عالية في منطقة ذروة الامتصاص العالية للبيليروبين (450 – 460 نانومتر) ,وبذلك تكون اللمبات الزرقاء الخاصة هي الأكثر فعالية كما أنها لا

تصدر الأشعة فوق البنفسجية الضارة , لكنها قد تتدخل في مراقبة الزرقاء , وقد تسبب احمرار يتلوه تلون الجلد (29).

أثناء تطبيق المعالجة الضوئية يجب الانتباه للأمور التالية :

- مراقبة الحرارة وزمن التعرض والإشعاع .
- مراقبة حالة الإمالة عند الطفل و التجفاف .
- مراقبة الصادر البولي والتأكد من أن النتاج البولي جيد .
- تبديل وضعية الطفل كل 6 ساعات .
- زيادة الحاجة من السوائل 20% لتعويض الضائع غير المحسوس .
- تغطية العينين أثناء المعالجة الضوئية .
- مراقبة بيليروبين الدم وعدم الاعتماد على لون الجلد فقط .

تعتبر المعالجة الضوئية آمنة بشكل عام , لكن قد تترافق ببعض الآثار الجانبية (13) :

طفح عابر - براز رخو - ارتفاع درجة الحرارة - هياج وتطبل بطن - ازدياد ضائع الماء غير المحسوس - نقص صفائح الدم - نقص كلس الدم - تناذر الطفل البرونزي - تحطم الفيتامينات الحساسة للضوء - أذية شبكية العين - أذية صماوية - أذية نفسية - زيادة متوسط لزوجة الجريان الدماغي CBFV لدى الولدان و الخدج (10) - تأثير على إنتاج السيروتوكينات من وحيدات النوى المحيطية بالدم - تأثير مؤكسد ضوئي على الدسم والبروتينات والأدوية .

6- تبديل الدم Exchange Transfusion :

تهدف هذه العملية إلى إزالة الكريات الحمر المتسريلة بالأضداد والتي تعتبر مصدر للبيليروبين واستبدالها بكريات حمر جديدة متوافقة مع زمرة دم الأم , وإلى التخلص من البيليروبين المرتبط بالألبومين داخل الأوعية , كما تعمل على إزالة بقية عناصر الدم خاصة الأضداد الحرة IgG .

يجرى تبديل الدم في الحالات التالية :

- فرط البيليروبين الشديد الذي لم يستجب للمعالجة الضوئية المكثفة .
- ظهور أعراض الاعتلال الدماغي بفرط البيليروبين .
- حالات الانحلال وخاصة المتوسطة مناعياً وذلك بحال وجود فقر دم شديد .

ومن اختلاطات هذا الإجراء :

- قلبية : اضطراب نظم - توقف قلب - استرخاء قلب .
- وعائية : صمات هوائية أو خثرية - التهاب كولون نخري - نزف شديد - انثقاب أوعية .
- تخثرية : اضطراب نزفي بسبب فرط الهيبارين - نقص الصفائح .
- استقلابية : $K \uparrow$ - $Na \uparrow$ - أو $Ca \downarrow$ - $Mg \downarrow$ - حماض - $\downarrow$ سكر .
- إنتانية : تجرثم دم - إنتان بال HBV - CMV .

- مناعية : Transfusion Mismatch Reaction .
- متنوعة : أذية ميكانيكية لخلايا المعطي - برودة - استنشاق - تشمع كبد لاحق من خثار وريد الباب - ارتفاع توتر شرياني كلوي المنشأ (31) .

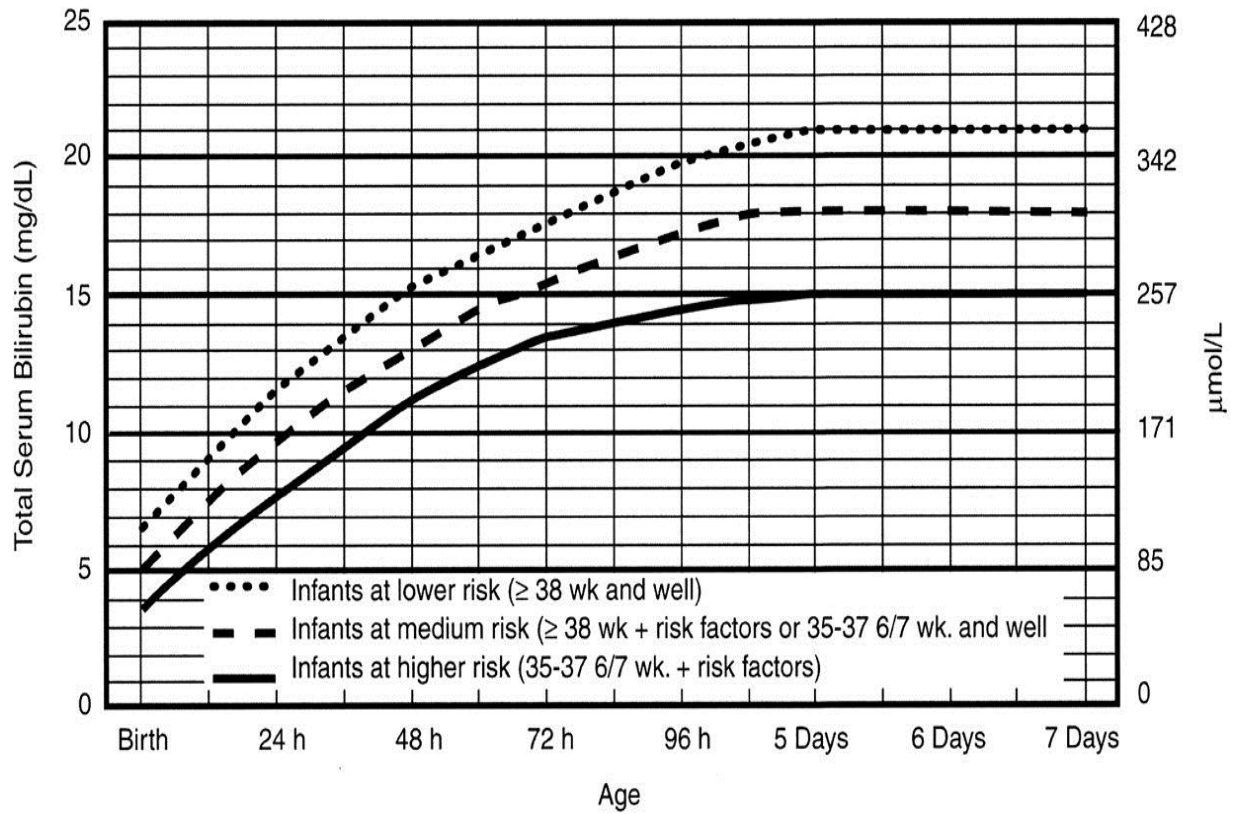
ثامناً : بروتوكول معالجة فرط بيليروبين الدم الالامباشر

تختلف معايير المعالجة الضوئية وتبديل الدم باختلاف سن الحمل - عمر الوليد بالساعات - سبب فرط البيليروبين - وزن الولادة - قيمة الTSB - الحالة المرضية المرافقة - وجود أو عدم وجود الانحلال - وجود اختلالات مرافقة لدى الوليد (4)

تشمل هذه الاختلالات :

- الاختناق حول الولادة (أبغار $5 > 2$) .
- نقص أكسجة حول الولادة ($Po2 > 40$ ملمز مدة $2 \leq$ ساعة) .
- حماض ($PH > 7.15$ لمدة $2 \leq$ ساعة) .
- نقص الحرارة (حرارة مستقيمة > 35 درجة لمدة $4 \leq$ ساعات) .
- التهاب سحايا - نزف ضمن البطينات .
- انحلال دم - نقص سكر دم .
- $TP > 4$ غ/دل أو $Alb \geq 2.5$ غ/دل .
- مرض دموي انحلالي مناعي أو إسوي .
- عوز G6PD .
- علامات الاعتلال الدماغي بفرط البيليروبين بأي وقت هي استطباب لتبديل دم فوري , (ازدياد مقوية - قعس ظهري - بكاء حاد عالي الطبقة - حرارة) .

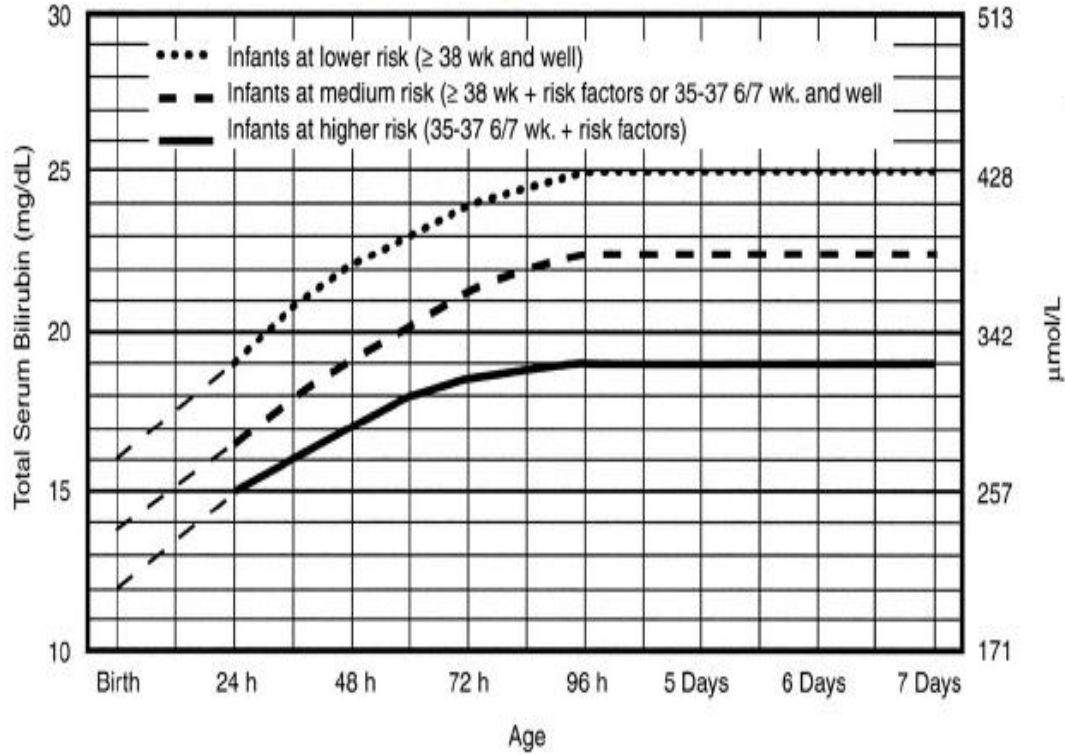
ولقد أوردت الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال APP أسس تدبير اليرقان عند الولدان والخدج ≤ 35 أسبوع حملي حيث وضعت استطبابات للمعالجة الضوئية كما هو موضح بالشكلين (6 - 7) (4) .



- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
- Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0g/dL (if measured)
- For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
- It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50mmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

شكل (6) : استطببات المعالجة الضوئية عند الولادة و الخدج بعمر ≤ 35 أسبوع حمل .

Exchange Transfusion



- The dashed lines for the first 24 hours indicate uncertainty due to a wide range of clinical circumstances and a range of responses to phototherapy.
- Immediate exchange transfusion is recommended if infant shows signs of acute bilirubin encephalopathy (hypertonia, arching, retrocollis, opisthotonos, fever, high pitched cry) or if TSB is ≥ 25 mg/dL (85 $\mu\text{mol/L}$) above these lines.
- Risk factors - isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis.
- Measure serum albumin and calculate B/A ratio (See legend)
- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin
- If infant is well and 35-37 6/7 wk (median risk) can individualize TSB levels for exchange based on actual gestational age.

شكل (7): استطبابات تبديل الدم عند الولدان و الخدج بعمر ≤ 35 أسبوع حملي .

تاسعاً: اليرقان النووي Kernicterus

هو مجموعة العقابيل العصبية الناجمة عن توضع البيليروبين غير المقترن في النسيج الدماغي و التخرّب و التندب الناجم عنه . وأكثر المناطق إصابة هي بالترتيب (9) :

النواة المذنبة - القشر الحصيني - النويات تحت المهاد - الدماغ المتوسط - القشر الدماغي - المخيخ .

تختلف مستويات البيليروبين المصلية التي تترافق مع اعتلال دماغي عند الولدان حسب المجموعات العرقية - نضج الطفل - وجود مرض انحلالي (9) .

عندما ينفك البيليروبين غير المقترن عن الألبومين فإنه ينتشر بسرعة عبر الأغشية الخلوية إلى الهيولى و المتقدرات ويؤدي إلى :

- تثبيط تفاعلات الأكسدة الفوسفورية وبالتالي التنفس الخلوي وإنتاج القدرة .
- تسريع حل الغليكوجين ونقص تركيب البروتين .
- تؤذم المتقدرات .

ولابد من التنويه إلى أن البيليروبين مؤذي لجميع خلايا البدن , فهو سام للنفرون الكلوي ويؤدي إلى تثبيط وظيفة التكثيف الكلوية , كما أنه مؤذي للصفائح ويؤدي إلى تجمعها وإطلاق ال ATP وال ADP , ويؤثر على الوظيفة المناعية للخلايا اللمفاوية .

هناك عوامل خطورة قد تؤهب لحدوث الأذية العصبية بتركيز بيليروبين منخفضة من خلال تأثيرها على نقل البيليروبين و نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي للبيليروبين وتضم (7-27) :

- الخداج ونقص الوزن الشديد حين الولادة > 1500 غ .
- ارتفاع تركيز الحموض الدسمة الحرة الناجم عن البرودة - نقص السكر - إنتان دم - نقص أكسجة .
- تخرب الحاجز الوعائي الدماغي بشكل عكوس أو غير عكوس : اختناق - حماض - نقص تروية - فرط الأوزمولية - الإنتان .
- الأدوية : وتضم السلفا - الأوكساسولين - الديجوكسين - الفورسميد - الديازيبام - حيث تنافس هذه الأدوية البيليروبين على الارتباط بالألبومين .
- الانحلال الدموي حيث يزداد الهيماتين الحر بالمصل , والذي ينافس البيليروبين على مواقع الارتباط البنية بالألبومين .

التظاهرات السريرية :

تلاحظ المظاهر السريرية للتأذي العصبي في اليوم 3 - 5 من الحياة ويندر حدوثه بعد الأسبوع 2 - 3 من الحياة بسبب تطور السعة الرابطة للبيليروبين .

ويجب التمييز بين اعتلال الدماغ الحد والمزمن بفرط البيليروبين (والأخير هو اليرقان النووي)
فالحاد قد يكون عابر ويتراجع بالعلاج الناجح (4-31) .

اعتلال الدماغ الحاد بفرط البيليروبين : يتطور من خلال 3 مراحل :

- المرحلة الأولى : تحدث خلال الأيام الأولى بعد الولادة وتتضمن وسن ,نقص مقوية ,ضعف رضاعة ,مع بكاء عالي الطبقة .
- المرحلة الثانية : تظهر متأخرة خلال الأسبوع الأول وتتضمن هياج مع بكاء عالي الطبقة ,فرط مقوية مع تقوس الرقبة والظهر للخلف (قعس) ,مع ارتفاع حرارة .
- المرحلة الثالثة : تبدأ بعد الأسبوع الأول ,وتتضمن فرط مقوية مع قعس ظهري واضح ,ذهول أو سبات .

اعتلال الدماغ المزمن بفرط البيليروبين : يتطور خلال السنة الأولى بعد الولادة ,والمظاهر السريرية الثلاثة هي :

- اضطرابات الحركة : رقص - كنع - حركات خارج هرمية - عسرة مقوية .
- اضطرابات التحديق : خاصة التحديق للأعلى .
- اضطرابات سمعية : في 60% من الحالات حيث تتأثر الكمونات السمعية المثارة في جذع الدماغ .

الوظيفة المعرفية تبقى مصانة نسبياً ,ويتأثر الذكاء في ربع الحالات .

يموت نصف الرضع المصابين بهذه الأعراض بسبب اضطراب نظم التنفس والنزف الرئوي.

أما الباقي فيطورون اختلاطات عديدة منها : الصمم الحسي العصبي - الشلل الدماغي - حركات رقصية كنعية - التأخر العقلي - نقص تصنع ميناء الأسنان - اضطراب الفعالية الحركية - اضطراب السلوك والتلاؤم - نقص السمع - تأخر الكلام .

من هنا كانت أهمية التعرف على الولدان ذوي الخطورة العالية لفرط البيليروبين ومعالجتهم ومتابعتهم بشكل لصيق لمنع حدوث الاعتلال الدماغي (7) .

القسم العملي

مخطط الدراسة العملية:

أولاً : الهدف من الدراسة

ثانياً : عينة البحث

ثالثاً : مواد وطرائق البحث

رابعاً : النتائج والمناقشة

خامساً : دراسة مقارنة

سادساً : الخلاصة والتوصيات

أولاً : الهدف من الدراسة

إجراء دراسة حول فعالية الفينوفيبيرات في تخفيض قيم البيليروبين اللامباشر عند الولدان الذين يعانون من فرط بيليروبين الدم واحتاجوا معالجة ضوئية مقارنة مع عينة شاهد تلقت فقط علاجاً ضوئياً دون تطبيق الفينوفيبيرات .

ثانياً : عينة البحث

تمت الدراسة على حالات الولدان الذين قبلوا في شعبة الحواضن والوليد بمشفى الأطفال لإصابتهم بفرط بيليروبين الدم .
الدراسة حشدية مستقبلية لمدة عام كامل من تاريخ 1 - 11 - 2014 وحتى تاريخ 1 - 11 - 2015 حيث تمت متابعة 200 حالة بشكل كامل ممن تنطبق عليهم شروط الدراسة وهي :

*- العمر أقل من أسبوع

*- الوزن أكبر أو يساوي 1500 غرام

*- العمر الحملي أكبر أو يساوي 34 أسبوع حملي

*- قيم بيليروبين الدم تجاوزت حد العلاج الضوئي نسبة للعمر والوزن

*- البيليروبين المباشر أقل من 2 مغ/دل أو نسبته أقل من 20% من البيليروبين الكلي

*- غياب إنتان الدم

- وجود موافقة الأهل موقعة من ولي الطفل (موافقة مستنيرة)

أما المتابعة فتمت بشكل رئيسي بواسطة مراقبة قيم بيليروبين الدم بشكل دوري وتم استثناء الحالات التي لا تندرج ضمن شروط الدراسة.

ثالثاً : مواد وطرائق البحث :

دراسة حشدية مستقبلية لعينة طبق لها الدواء مع المعالجة الضوئية , وعينة شاهد للمراقبة تلقت فقط علاجاً ضوئياً.

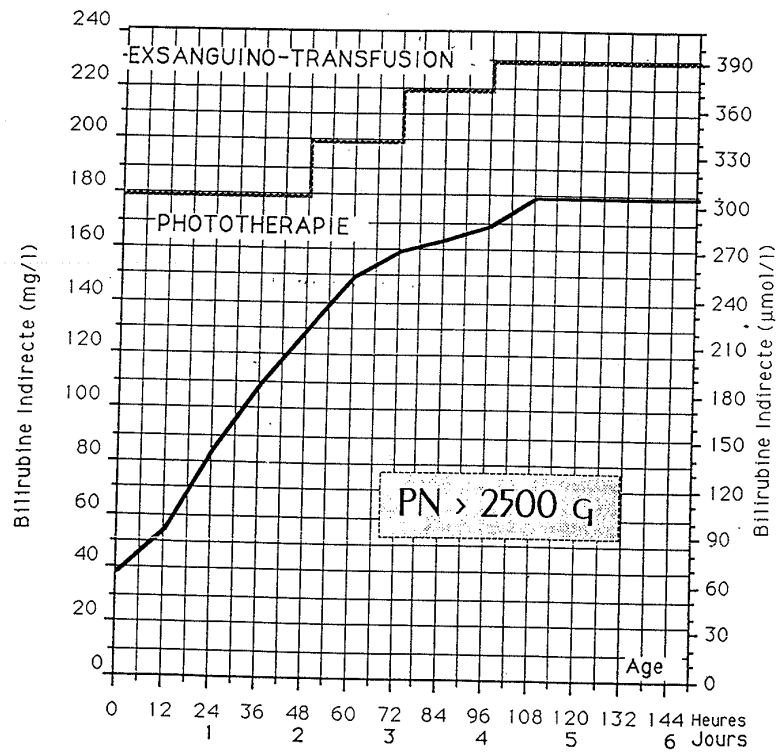
الخطوة التشخيصية :

تشمل القصة المرضية والفحص السريري الشامل والفحوص المخبرية الضرورية لتحديد وجود فرط بيليروبين وسببه , وتشمل معايرة الخضاب والهيماتوكريت – الشبكيات – البيليروبين الكلي (والمباشر عند اللزوم) – زمرة دم الأم وزمرة دم الطفل – CRP – تعداد وصيغة – صفيحات - GPT .

الخطوة العلاجية :

تم تطبيق فينوفبرات فموياً بجرعة 10 ميليغرام لكل كيلو غرام من وزن الجسم لمرة واحدة فقط للولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم والذين وضعوا على المعالجة الضوئية وتمت مراقبة قيم البيليروبين الكلي و الهيماتوكريت كل 12 ساعة لمدة 48 ساعة دون تطبيق أي علاجات أخرى لفرط البيليروبين أما بالنسبة للمعالجة الضوئية و تبديل الدم فقد وضع استطباب كل منهما حسب الجدول التالي :

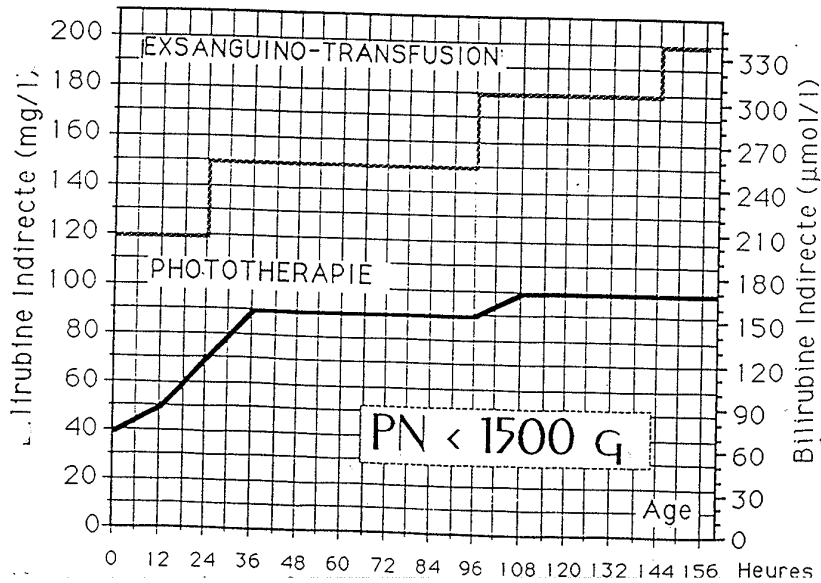
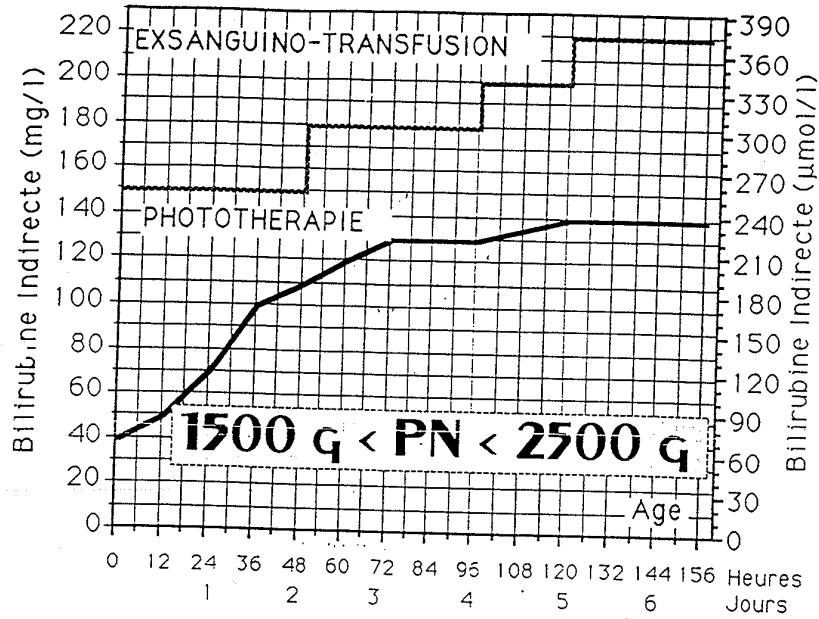
INDICATIONS DE PHOTOTHERAPIE ET d' EXSANGUINO-TRANSFUSION POUR ICTÈRE NÉONATAL



MERE GS
ENFANT GS
ETIOLOGIE ?

AC irréguliers
Coombs

28.5.1989



وتمت مقارنة النتائج مع الحالات التي لديها فرط بيليروبين ولم يتم تطبيق فينوفيربات من حيث سرعة تراجع فرط البيليروبين والحاجة للعلاجات الأخرى خاصة تبديل الدم .

- تم وضع معايير الاستجابة للعلاج وهي انخفاض قيم بيليروبين المصل إلى ما دون حد المعالجة الضوئية حسب العمر والوزن بناءً على الجداول السابقة وذلك خلال 48 ساعة من بدء المعالجة .

- تم وضع معايير فشل الاستجابة للعلاج وهي الوصول إلى مرحلة تبديل الدم أو عدم تراجع قيم بيليروبين الدم خلال أول 48 ساعة إلى ما دون حد العلاج الضوئي .

توزيع الحالات

تم تقسيم الحالات إلى مجموعتين رئيسيتين :

(التقسيم كان عشوائياً بحث بحيث تم استقبال حالات فرط بيليروبين الدم والتي تنطبق عليها شروط الدراسة بشعبة الحواضن والوليد, ومن ثم تم اعتماد الأسلوب التالي في توزيعها : حيث أخذت أول حالة على أنها حالة شاهد لم يطبق لها الدواء, والحالة التي تليها مباشرة طبق لها, أي أن مشعر التوزيع كان فقط التالي الزمني للحالات التي تقع ضمن دراستنا)

وخلصنا بالنتيجة على مجموعتين :

- الأولى : تضم الولدان الذين لديهم فرط بيليروبين وتم تطبيق فينوفيبيرات مع معالجة ضوئية وذلك حسب قيم البيليروبين الكلي بناء على الجداول السابقة وعددهم 100 حالة.
- الثانية : تضم الولدان الذين لديهم فرط بيليروبين ولم يتم تطبيق فينوفيبيرات لهم لكن وضعوا على علاج ضوئي حسب قيم البيليروبين الكلي بناء على الجداول السابقة وعددهم أيضاً 100 حالة.

رابعاً : النتائج والمناقشة :

تمت هذه الدراسة في شعبة الحواضن والوليد, حيث أعطي الفينوفيبيرات بشكل عشوائي لجزء من الحالات المسجلة في دراستنا (ممن تنطبق عليهم شروط الدراسة), وأهملت الحالات التي لا تحقق الشروط.

مجموع حالات الدراسة 200 حالة :

- 100 حالة تم تطبيق فينوفيبيرات لها مع العلاج الضوئي.
 - 100 حالة وضعت على علاج ضوئي فقط.
- الجدول رقم 1 يقارن ما بين مواصفات مجموعة الشاهد مع مجموعة الحالات لضمان أن التوزيع العشوائي المذكور لم يتسبب بمجموعات غير متشابهة.

مجموعة الدراسة	مجموعة الشاهد	
2330	2290	وسطي الوزن (ك)
5.15	4.6	وسطي العمر (يوم)
1 / 1.9	1 / 2	ذكور : إناث
%38 - %20 - %42	%38 - %18 - %44	نوع الإرضاع بالترتيب (والدي - صناعي - كليهما)
%45	%42	وجود عوامل خطورة *
19.39	19.19	وسطي قيم البيليروبين الكلي (مغ / دل)
%69	%77	وجود مشكلة انحلائية

جدول رقم (1)

- عوامل الخطورة تضم كل ما يؤهب لفرط البيليروبين المشكلة الانحلائية كالخداج ,نقص وزن الولادة ,النزف الدماغي ,التأذي حول الولادة ...

نلاحظ تقارب كل من وسطي العمر والجنس والوزن وتواتر عوامل الخطورة وكذلك وسطي قيم البيليروبين بين المجموعتين مما يضمن عدم وجود انحياز .

والجدول التالي (جدول رقم 2) يبين لنا مصير كل مجموعة والتعليق يليه:

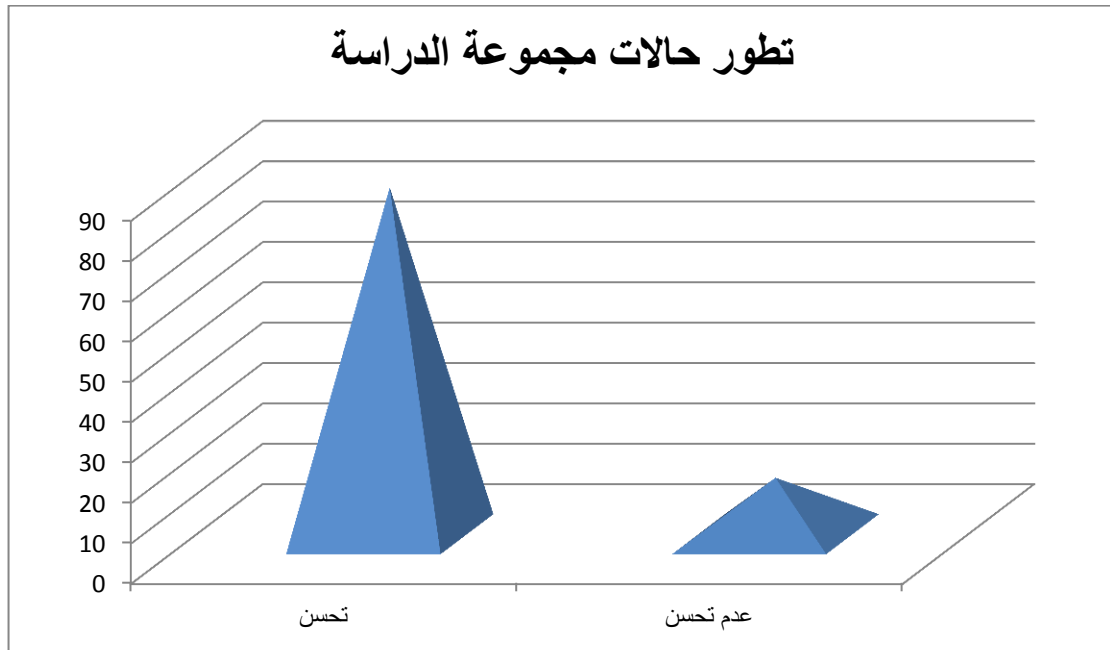
مجموعة الدراسة	مجموعة الشاهد	
86	62	تضمن
14	38	لا تضمن

جدول رقم (2)

كنا نوهنا سابقاً أن معيار التحسن هو انخفاض قيمة بيليروبين المصل إلى ما دون حد العلاج الضوئي نسبة للعمر والوزن حسب الجداول المذكورة سابقاً، أما عدم التحسن فهو إما استمرار الحاجة للعلاج الضوئي لأكثر من 48 ساعة أو الوصول إلى حد تبديل الدم.

من الجدول السابق نلاحظ أن 86% من مجموعة الدراسة التي طبق لها الفينوفيرات مع العلاج الضوئي حققت معيار التحسن في حين أن 62% فقط من مجموعة الشاهد حققت معيار التحسن، وبحساب قيمة P value اعتماداً على اختبار كاي مربع (Chi square) كانت تساوي 0.025 (أقل من 0.05) مما يؤكد تأثير الفينوفيرات على خفض قيم البيليروبين الكلي عندما يشارك مع العلاج الضوئي وبشكل أسرع من العلاج الضوئي لوحده.

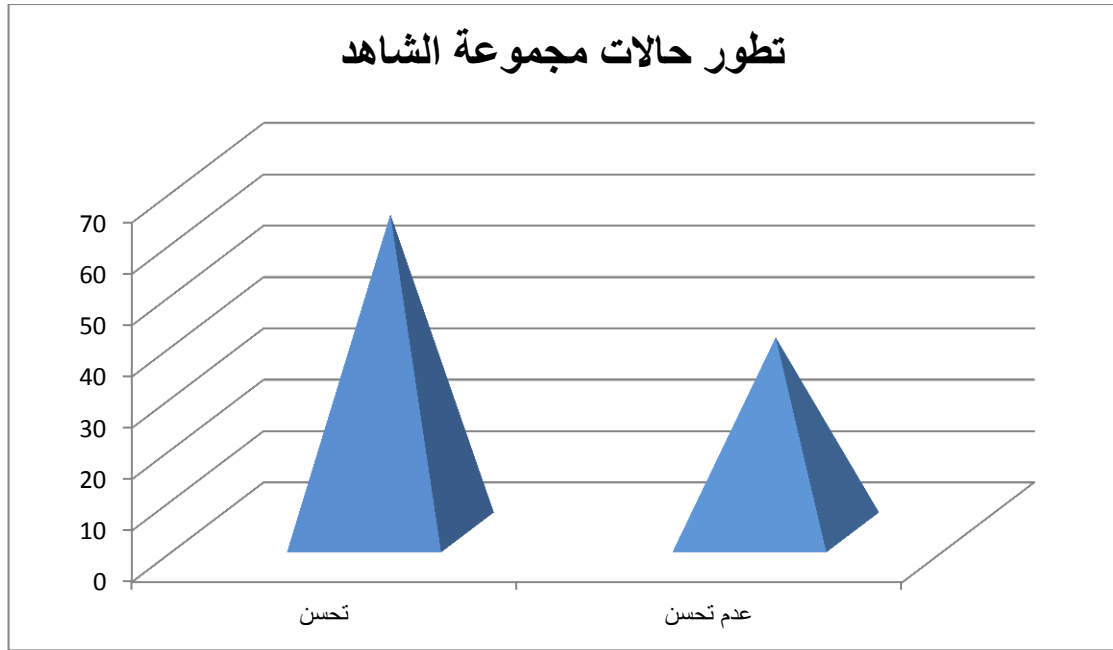
والمخططات البيانية التالية تظهر لنا ما سبق:



مخطط (1) تطور حالات مجموعة الدراسة

مجموعة الدراسة التي طبق لديها فينوفيرات مع العلاج الضوئي كانت تتألف من 100 حالة منها 86 حالة تحسنت حيث انخفضت قيم البيليروبين الكلي لديها دون حد العلاج الضوئي خلال 48 ساعة، و14 حالة لم تحقق معيار التحسن.

والمخطط التالي يوضح تطور حالات مجموعة الشاهد:



مخطط (2) تطور حالات مجموعة الشاهد

مجموعة الشاهد التي لم يطبق لها فينوفيربات مع العلاج الضوئي كانت تتألف من 100 حالة منها 62 حالة تحسنت حيث انخفضت قيم البيليروبين الكلي لديها دون حد العلاج الضوئي خلال 48 ساعة, و38 حالة لم تحقق معيار التحسن.

والجدول التالي (جدول رقم 3) يظهر لنا متوسط قيمة بيليروبين المصل الكلي لدى كل مجموعة وذلك خلال خمسة توقيت متتالية هي:

عند بدء المعالجة, بعد 12 ساعة من العلاج, بعد 24 ساعة, بعد 36 ساعة, وبعد 48 ساعة.

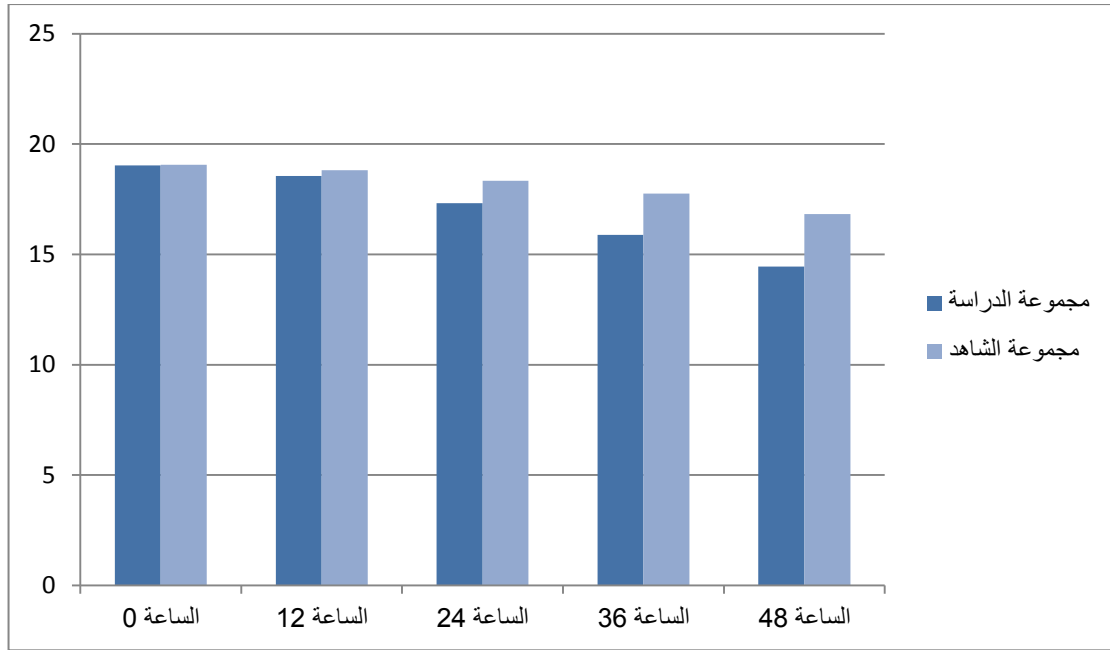
وتم حساب P value في كل حالة والشرح تالي للجدول:

الزمن (ساعة)	متوسط قيمة البيليروبين الكلي لدى مجموعة الدراسة (مغ/دل)	متوسط قيمة البيليروبين الكلي لدى مجموعة الشاهد (مغ/دل)	P value
الساعة 0 (بدء العلاج)	0.3 ± 19.39	0.22 ± 19.19	0.60
الساعة 12	0.21 ± 18.99	0.19 ± 18.75	0.35
الساعة 24	0.25 ± 16.97	0.27 ± 18.56	0.005
الساعة 36	0.21 ± 15.76	0.25 ± 17.66	0.001>
الساعة 48	0.22 ± 14.17	0.24 ± 16.77	0.001>

جدول رقم (3)

يتضح من الجدول السابق عدم وجود فارق إحصائي مهم لمتوسط قيم بيليروبين المصل عند بدء العلاج وبعد 12 ساعة منه بين المجموعتين, حيث أن P value أكبر من 0.05 في الحالتين.

لكن وبدءاً من الساعة 24 نلاحظ وجود فارق إحصائي هام ويزداد تدريجياً بين المجموعتين مما يدل على أن هناك تأثير واضح وهام لتطبيق الفينوفيبيرات مع المعالجة الضوئية لدى الولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم, يتجلى هذا التأثير بسرعة انخفاض قيم بيليروبين المصل الكلي لديهم مقارنة مع حالات عدم تطبيقه والمخطط التالي يوضح ما سبق :



مخطط (3)

مقارنة مجموعتي الدراسة والشاهد من حيث تطور قيم البيليروبين الكلي مع الزمن.

وبالنسبة لعوامل الخطورة فالجدول التالي (الجدول رقم 4) يظهر علاقة وجود مشكلة انحلاية (تنافر RH أو تنافر ABO) بالاستجابة للعلاج لدى كلتي المجموعتين (مجموعة الدراسة ومجموعة الشاهد) مقارنة مع غياب سبب انحلاي معروف لفرط البيليروبين لدى الولدان.

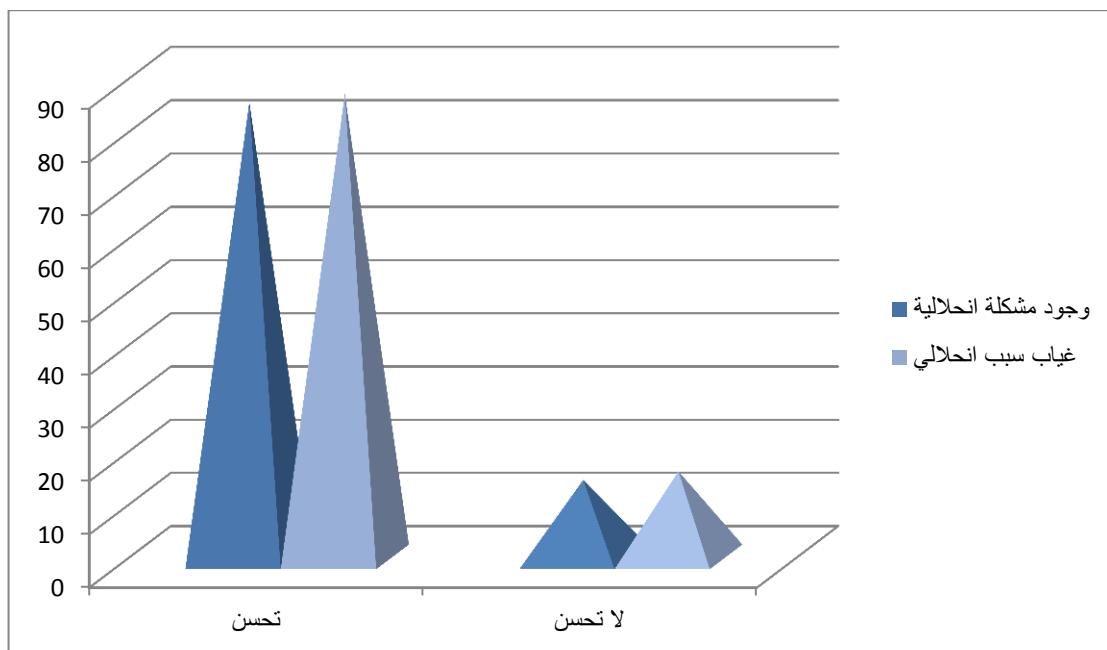
غياب سبب معروف		وجود مشكلة انحلاية		مجموعة الدراسة
لا تحسن	تحسن	لا تحسن	تحسن	
31		69		
4	27	10	59	
23		77		مجموعة الشاهد
لا تحسن	تحسن	لا تحسن	تحسن	
8	15	30	47	

جدول رقم (4)

نلاحظ من الجدول السابق وجود 69 حالة من مجموعة الدراسة لديها مشكلة انحلالية (تنافر زمر) تحسن منها على العلاج 59 حالة (85.5 %) مقابل 10 حالات لم تتحسن (14.49 %)

بينما نجد 31 حالة من مجموعة الدراسة ليس لديها سبب انحلاي معروف لفرط البيليروبين تحسن منها على العلاج 27 حالة (87 %) مقابل 4 حالات لم تتحسن (12.9 %) وبمقارنة هذه النسب مع بعضها نلاحظ عدم وجود فرق إحصائي هام في تأثير الفينوفيرات بناءً على سبب فرط بيليروبين الدم ($P \text{ value} = 0.25$)

والمخطط التالي يمثل تطور حالة مجموعة الدراسة بناءً على سبب فرط بيليروبين الدم:

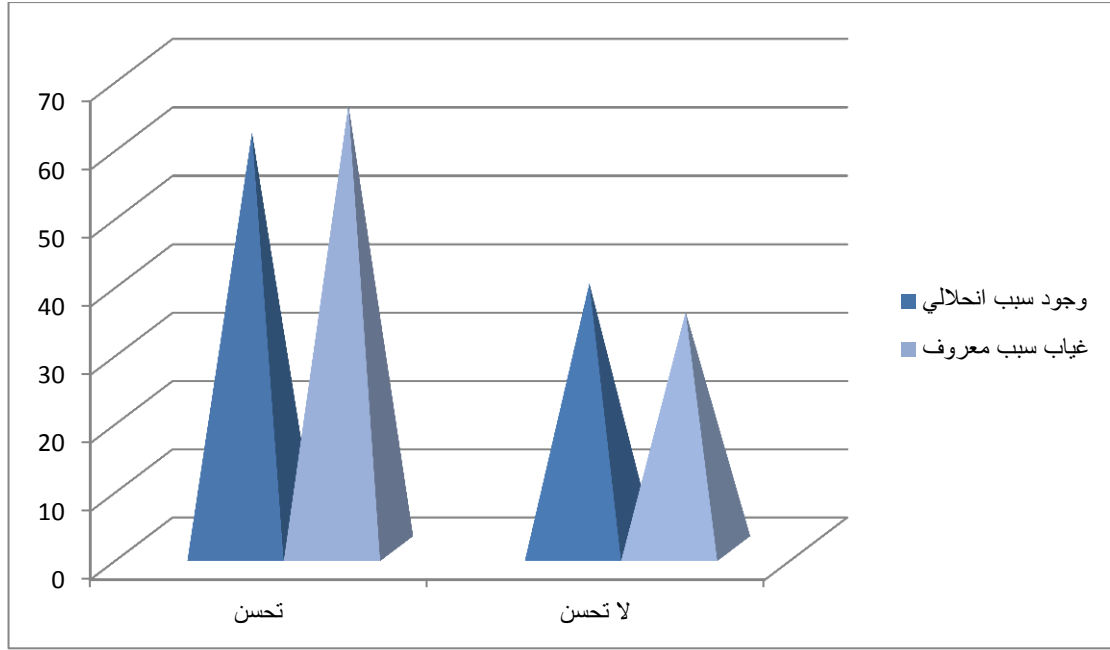


مخطط (4) تقسيم مجموعة الدراسة بناءً على سبب فرط البيليروبين.

كما نلاحظ من الجدول السابق (رقم 4) وجود 77 حالة من مجموعة الشاهد لديها مشكلة انحلالية (تنافر زمر) تحسن منها على العلاج 47 حالة (61 %) مقابل 30 حالة لم تتحسن (38.9 %)

بينما نجد 23 حالة من مجموعة الشاهد ليس لديها سبب انحلاي معروف لفرط البيليروبين تحسن منها على العلاج 15 حالة (65 %) مقابل 8 حالات لم تتحسن (34.7 %) وبمقارنة هذه النسب مع بعضها نلاحظ عدم وجود فرق إحصائي هام في النتيجة بناءً على سبب فرط بيليروبين الدم ($P \text{ value} = 0.25$)

والمخطط التالي يمثل تطور حالة مجموعة الشاهد بناءً على سبب فرط بيليروبين الدم:



مخطط (5) تقسيم مجموعة الشاهد بناءً على سبب فرط البيليروبين.

يتضح مما سبق عدم وجود علاقة بين تأثير الفينوفيرات وسبب فرط البيليروبين قد يعود ذلك إلى عدم وجود ارتباط بين آلية عمل الفينوفيرات وسبب فرط البيليروبين .

ومن منظور آخر تم تقسيم العينات في كلتي المجموعتين بناءً على العمر الحملي للوليد إلى قسمين الأول هو قسم ولدان تمام الحمل بعمر حملي $40 \leq$ أسبوع حملي والقسم الثاني هو قسم الخدج بعمر حملي بين 34 و 40 أسبوع حملي (حيث أن الخداج أقل من 34 أسبوع حملي هو غير محقق لشروط الدراسة وبالتالي فقد تم استبعاده) وهذا التقسيم موضح في الجدول التالي (جدول رقم 5) والشرح يلي الجدول :

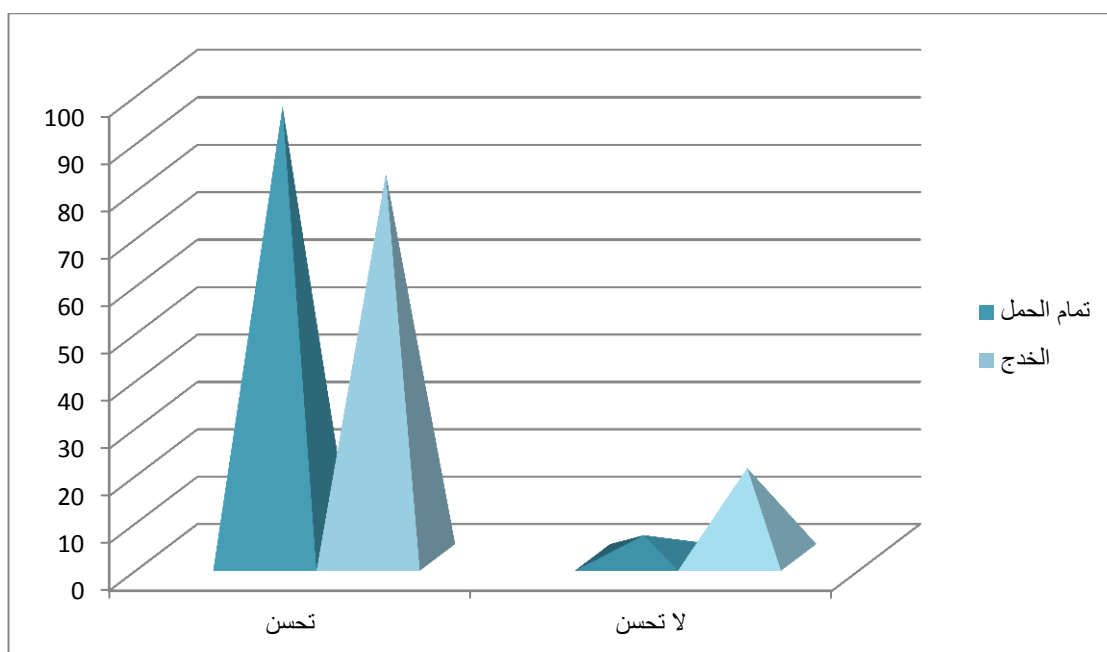
خديج		تمام حمل		مجموعة الدراسة
58		42		
لا تحسن	تحسن	لا تحسن	تحسن	
11	47	2	40	مجموعة الشاهد
61		39		
لا تحسن	تحسن	لا تحسن	تحسن	
26	35	12	27	

جدول رقم (5)

نلاحظ من الجدول السابق وجود 42 حالة من مجموعة الدراسة تمام حمل تحسن منها على العلاج 40 حالة (95.2 %) مقابل 2 حالة لم تتحسن (4.7 %)

بينما نجد 58 حالة من مجموعة الدراسة من الخدج تحسن منها على العلاج 47 حالة (81%) مقابل 11 حالات لم تتحسن (18.9 %) وبمقارنة هذه النسب مع بعضها نلاحظ وجود فرق إحصائي هام في تأثير الفينوفيربات بناء على سن الحمل حيث أنه أفضل تأثيراً على ولدان تمام الحمل ($P \text{ value} = 0.05$)

والمخطط التالي يمثل تطور حالة مجموعة الدراسة بناءً على سن الحمل :

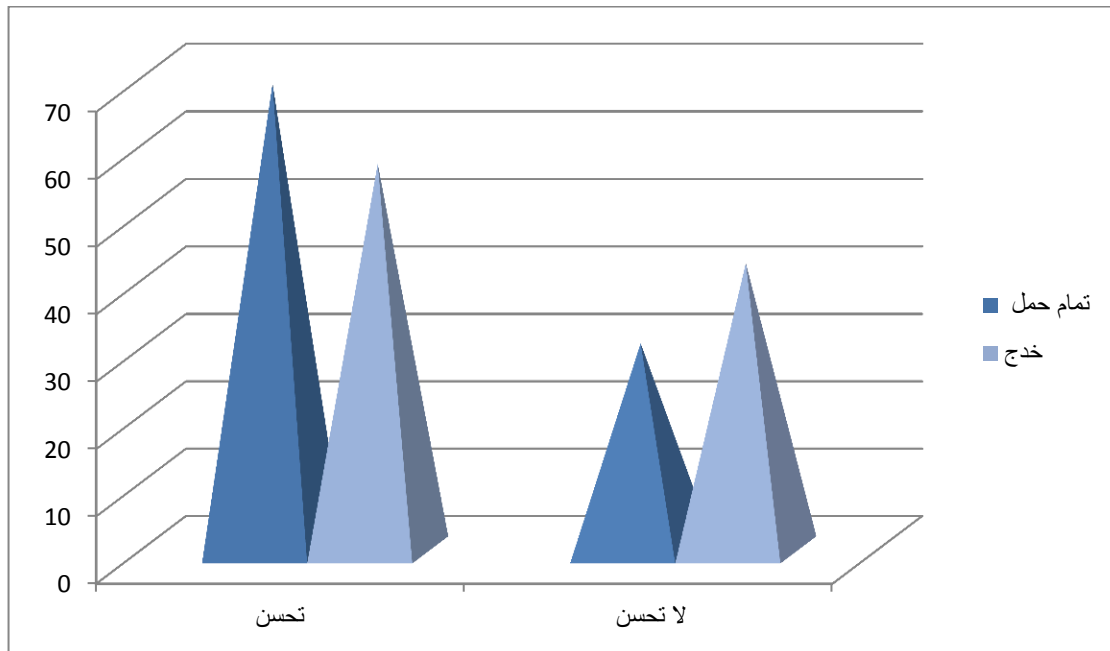


مخطط (6) تقسيم مجموعة الدراسة بناءً على سن الحمل

كما نلاحظ من الجدول السابق (رقم5) وجود 39 حالة من مجموعة الشاهد تمام حمل تحسن منها على العلاج 27 حالة (69.2 %) مقابل 12 حالة لم تتحسن (30.7 %)

بينما نجد 61 حالة من مجموعة الشاهد خدج تحسن منها على العلاج 35 حالة (57.3 %) مقابل 26 حالة لم تتحسن (42.6 %) وبمقارنة هذه النسب مع بعضها نلاحظ وجود فرق إحصائي هام في النتيجة بناء على سن الحمل ($P \text{ value} = 0.05$)

والمخطط التالي يمثل تطور حالة مجموعة الشاهد بناءً على سن الحمل :

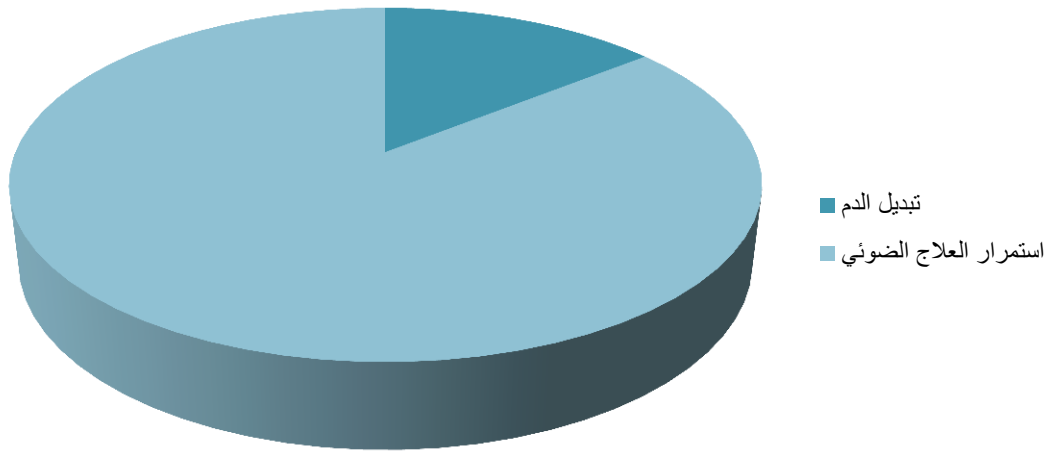


مخطط (7) تقسيم مجموعة الشاهد بناءً على سن الحمل .

مما سبق يتضح لنا أن الفينوفيبيرات أفضل تأثيراً في ولدان تمام الحمل منه لدى الخدج، ومن الممكن أن يعزى ذلك إلى أن الخمائر التي يعمل الفينوفيبيرات من خلال تحفيزها تكون أكثر نضجاً لدى ولدان تمام الحمل من الخدج .

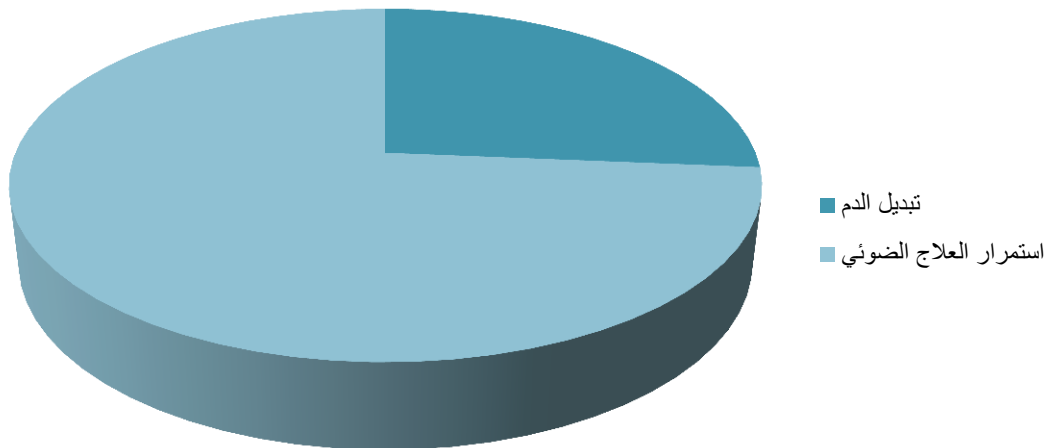
أما عن موضوع تبديل الدم، قد وجدنا أن هناك 14 حالة لم تتحسن من مجموعة الدراسة، يوجد حالتين منهم احتاجتا تبديل دم أي (14.3 %) أما من مجموعة الشاهد فهناك 38 حالة لم تتحسن، منها 10 حالات احتاجت تبديل دم (26.3 %) وهنا $P \text{ value} = 0.0025$ فالفارق بين المجموعتين هو فارق ذو قيمة إحصائية مما يعني أن الفينوفيبيرات إن لم ينجح في بعض الحالات في تخفيض بيليروبين الدم إلى مادون حد العلاج الضوئي، فهو يحد من الوصول إلى تبديل الدم وبالتالي فهو يوقي من مخاطر التبديل، والمخطط البياني التالي يظهر نسبة الحالات التي احتاجت تبديل دم من أصل الحالات التي لم تتحسن بالعلاج المذكور :

تبدال الدم لدى الحالات التي لم تتحسن في مجموعة الدراسة.



مخطط (8) تبديل الدم لدى الحالات التي لم تتحسن في مجموعة الدراسة

تبدال الدم لدى الحالات التي لم تتحسن في مجموعة الشاهد.



مخطط (9) تبديل الدم لدى الحالات التي لم تتحسن في مجموعة الشاهد

وفي النهاية وجب التنويه إلى أننا قمنا بإجراء دراسة للآثار الجانبية للفينوفيبيرات, وبما أن استقلاله كبدي قمنا بمراقبة وظائف الكبد من خلال إجراء مراقبات دورية للمخبريات التالية :

البيليروبين الكلي والمقترن ،خمائر الكبد ALT – AST – GGT

سكر المصل , ALP , PT – PTT , إيكو بطن ,تقدير شدة الألم حسب NIPS

والجدول التالي يبين تواتر إجراء هذه المراقبات

Time	0	12h	24h	36h	48h
TB	+	+	+	+	+
DB	+		+		+
ALT	+		+		+
AST	+		+		+
GGT	+		+		+
Glucose	+	+	+	+	+
PT – PTT	+		+		+
ALP	+		+		+
Abdo-Echo	+				
NIPS	+	+	+	+	+

جدول رقم (6)

أما بالنسبة لتقدير شدة الألم لدى الولدان كما في البند الأخير من الجدول السابق فهي تصنف بناء على عدة معايير مشروحة ضمن التصنيف التالي :

Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)

Table II – Neonatal Infant Pain Scale

NIPS	0 point	1 point	2 points
Facial expression	Relaxed	Contracted	–
Cry	Absent	Mumbling	Vigorous
Breathing	Relaxed	Different than basal	–
Arms	Relaxed	Flexed/stretched	–
Legs	Relaxed	Flexed/stretched	–
Alertness	Sleeping/calm	Uncomfortable	–

Maximal score of seven points, considering pain ≥ 4 .

جدول رقم (7)

وتقدر شدة الألم حسب ما يلي :

Pain Level
0-2 = mild to no pain
3-4 = mild to moderate pain
>4 = severe pain

جدول رقم (8)

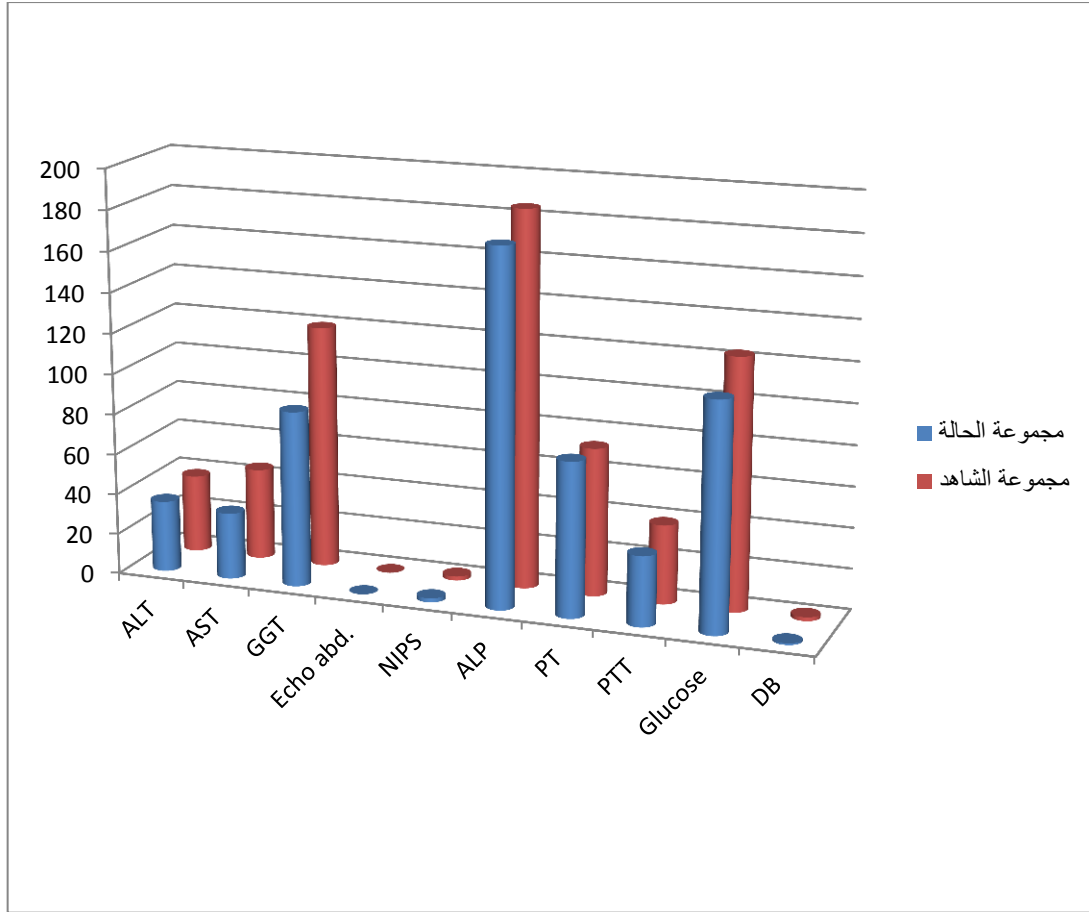
تم إجراء المراقبات المذكورة في الجدول السابق رقم (6) للولدان في كلتا المجموعتين الحالة والشاهد وتم حساب القيمة الوسطى لكل متغير ضمن كل مجموعة وكانت النتائج كالتالي :

المتغير المدروس	مجموعة الحالة	مجموعة الشاهد	P value
ALT	35.2	38.4	0.15
AST	32.8	45.2	0.45
GGT	86.7	119.8	0.10
Abdo-Echo (abnormality)	%0	%0	
NIPS	2	2	
ALP	174.7	185.2	0.35
PT	%76.1	%73	0.3
PTT	34.5 ثانية	39 ثانية	0.15
Glucose	111.9	123.5	0.45
DB	0.8	1.9	0.5

جدول رقم (9)

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروق ذات قيم إحصائية بين المجموعتين في أي متغير من المتغيرات المدروسة مما يعني عدم وجود تأثيرات جانبية ملحوظة في دراستنا تالية لتطبيق الفينوفيبيرات بجرعة وحيدة لدى الولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم , وهذا ما يعطي مؤشراً مبدئياً على أن الفينوفيبيرات هو دواء آمن للاستخدام عند الولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم, وبالرغم من أنه لا توجد تأثيرات جانبية مذكورة بعد إعطاء جرعة وحيدة من الفينوفيبيرات لكن يحبذ ويوصى بإجراء دراسات أكثر تخصصاً ومتابعة لمدة أطول لإثبات أن الفينوفيبيرات علاج آمن لفرط بيليروبين الدم الالامباشر لدى الولدان .

والشكل التالي يظهر التمثيل البياني للجدول السابق رقم (9) :



مخطط (10) المتغيرات المدروسة في مجموعتي الدراسة والشاهد

خاتمة : دراسة مقارنة

لا بد من التنويه إلى أنه قد أجريت عدة دراسات عالمية حول تطبيق الفينوفيبيرات لدى الولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم ,معظم هذه الدراسات خلصت إلى نتائج متقاربة ومشابهة لما وصلنا إليه في دراستنا هذه حيث أثبتت فعالية الفينوفيبيرات في تدبير فرط بيليروبين الدم لدى الولدان المصابين به .

ومن هذه الدراسات :

Bijay Kumar et al , Fenofibrate: A novel approach in treating uncomplicated neonatal hyperbilirubinemia , People's Journal of Scientific Research 5 Vol. 5(2), July 2012.

حيث خلصت الدراسة السابقة إلى النتائج التالية بعد إجراء دراسة مقارنة لتطبيق الفينوفيبيرات لدى الولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم :

Table II: Plasma bilirubin values during treatment in control and Fenofibrate group.

Time (Hours)	Control Group (A) Plasma Bilirubin (mg/dl)	Fenofibrate Group (B) Plasma Bilirubin (mg/dl)	<i>t</i> value	<i>p</i> value
0	19.06±0.26	19.25±0.30	0.47	0.64
12 th	18.81±0.24	18.55±0.27	0.73	0.47
24 th	18.33±0.23	17.32±0.25*	2.98	0.005
36 th	17.75±0.23	15.88±0.27*	5.32	<0.001
48 th	16.82±0.22	14.45±0.23*	7.33	<0.001

أما الدراسة الأخرى التي أجريت ضمن نفس المجال فهي :

Hassan Mohamed Al-Asy et al , Effect of Fenofibrate on Indirect Neonata Hyperbilirubinemia, Journal of Clinical Neonatology , Vol. 4, Issue 2, April-June 2015.

وقد خلصت هذه الدراسة إلى النتيجة التالية :

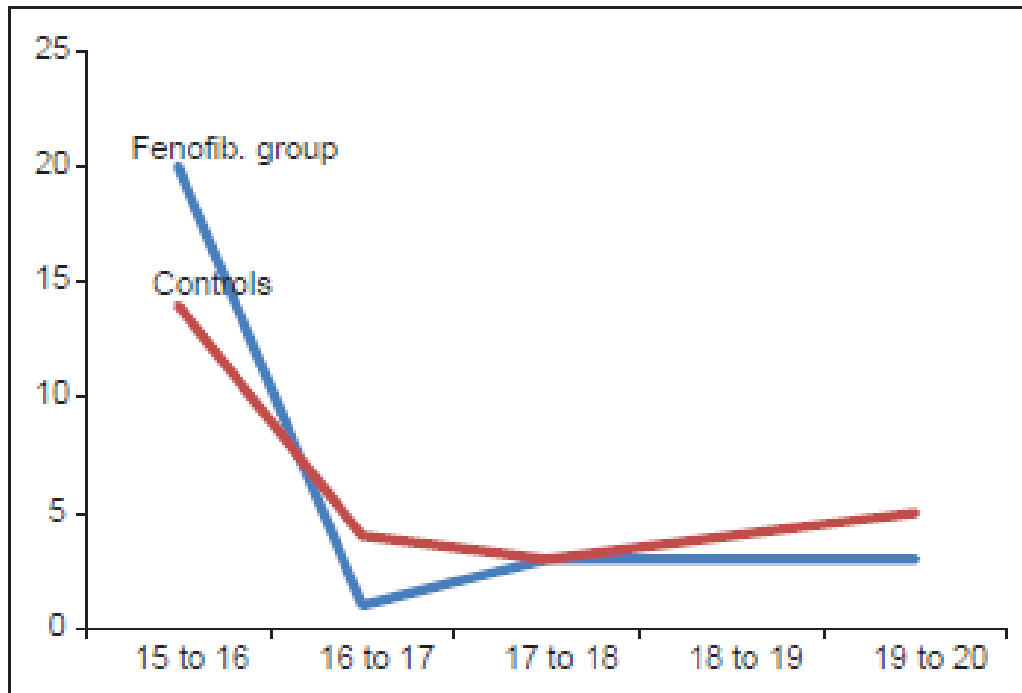


Figure 7: The highest level of total serum bilirubin reached during the course of treatment of the studied groups

أما الدراسة الأخيرة والتي أجريت حول نفس موضوع دراستنا ووصلت إلى نتائج تدعم ما قد وصلنا إليه فهي :

G. S Chaudhary , Oral fenofibrate in neonatal hyperbilirubinemia: A randomized controlled trial , Indian J Child Health , Vol 3 , Issue 1, Jan - Mar 2016

والنتائج المبينة فيما يلي هي خلاصة هذه الدراسة :

Table 2: Plasma total bilirubin values during treatment in fenofibrate and control group

Time in hours	TSB level in mg/dl		p value
	Fenofibrate group (A)	Control group (B)	
At admission (h)	18.54±1.50	18.91±1.32	0.36
24	15.86±1.44	16.36±1.56	0.27
36	13.23±1.43	15.12±1.50	<0.00001
48	11.11±1.41	13.76±1.50	<0.00001

TSB: Total serum bilirubin

قد وجدت دراسة وحيدة حول موضوعنا إلا أنها وخلافاً لما وصلنا إليه ولما وصلت إليه الدراسات المذكورة سابقاً، فإن هذه الدراسة خلصت إلى عدم فائدة تطبيق الفينوفبرات في تدبير فرط بيليروبين الدم لدى الولدان هذه الدراسة هي :

B.L Anantha Narayana Gowda et al , Efficacy of oral fenofibrate in the management of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates A prospective study , International Journal of Recent Trends in Science And Technology , Volume 13, Issue 2, 2014 pp 253-255

حيث نشرت هذه الدراسة النتائج التالية :

Table 1: Indirect and direct bilirubin levels among exposed and unexposed groups

Time since birth (hours)	Oral fenofibrate + Phototherapy	Only Phototherapy	P value*
At birth			
Indirect	19.82	23.06	0.35
Direct	1.57	1.60	0.69
12 hours			
Indirect	15.42	16.10	0.22
Direct	1.50	1.70	0.45
24 hours			
Indirect	12.50	13.37	0.08
Direct	1.50	1.51	0.88
48 hours			
Indirect	10.78	11.01	0.07
Direct	1.38	1.32	0.40

*Student Independent T-test

حيث نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فارق إحصائي هام بين قيم بيليروبين الدم في كل من مجموعة الدراسة ومجموعة الشاهد مما يعني عدم وجود تأثير للفينوفبرات في خفض بيليروبين الدم لدى الولدان وذلك بحسب هذه الدراسة .

سادساً : الخلاصة والتوصيات :

تبيين من خلال دراستنا ما يلي :

- الفينوفيبيرات ينقص المدة اللازمة للعلاج الضوئي لدى الولدان المصابين بفرط بيليروبين الدم اللامباشر, وبالتالي فهو يقلل من مدة الاستشفاء.
- الفينوفيبيرات دواء فعال وغالباً آمن لتدبير فرط بيليروبين الدم اللامباشر لدى الولدان المصابين به.
- إضافة إلى تأثيره في خفض مستوى بيليروبين الدم, الفينوفيبيرات أيضاً يسهم في تقليل الحاجة إلى تبديل الدم لدى الولدان المصابين بفرط البيليروبين.
- مع أنه لا توجد تأثيرات جانبية مذكورة بعد إعطاء جرعة وحيدة من الفينوفيبيرات لكن يجب إجراء دراسات أكثر تعمقاً ومتابعة لمدة أطول لإثبات أن الفينوفيبيرات علاج آمن لفرط بيليروبين الدم اللامباشر لدى الولدان .
- نشر الوعي الصحي فيما يتعلق ببرنامج الوليد على كافة المستويات مع التنبيه لضرورة كشف حالات فرط بيليروبين الدم عند الولدان باكراً ما أمكن .
- ضرورة تثقيف الأهل حول أهمية العلاج والعقابيل الخطيرة المحتملة بحال إهمال العلاج .
- يوصى بإعطاء الفينوفيبيرات فموياً بجرعة قدرها 10 ميليغرام لكل كيلو غرام من وزن الجسم لكل وليد مصاب بفرط بيليروبين الدم وبلغ حد العلاج الضوئي حيث يؤدي إلى خفض قيمة بيليروبين الدم بشكل أسرع مما يقلل من فترة المعالجة والاستشفاء وبالتالي يقلل الكلفة المادية لعلاج هؤلاء الولدان .
- إجراء دراسات لتأثير الفينوفيبيرات في خفض بيليروبين الدم دون إشراك معالجة ضوئية .

المراجع REFERENCES

تم ترتيب المراجع حسب الترتيب الأبجدي لأسماء المؤلفين وتم الاستعانة بها رقمياً حسب تواريخها بالنص.

1. AAP subcommittee on neonatal Hyperbilirubinemia: Neonatal jaundice and Kernicterus. Pediatrics 2001; 108 (3): 763-765.
2. Agarwal RK, Deorari AK. Neonatal jaundice. Indian pediatrics 1999; 36: 110-112.
3. Alpay, F, Sarici SU, Okutan, V, et la. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. Acta pediatrics 1999; 88: 216.
4. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: management of Hyperbilirubinemia in the healthy newborn. Pediatrics 2004; 94 (4 pt1): 558-565.
5. Assali NS: Pathophysiology of gestation, New York, 1972, Academic Press. Inc.
6. Bahl, Sharma J. Etiology of neonatal jaundice at Shimla. Indian Pediatrics 1994; 13: 1275-1278.
7. Behrman RE, Kliegman RM. Jenson HB. Eds. Jaundice and Hyperbilirubinemia in the newborn. Nelson text book of pediatrics 20th ed. Philadelphia: Saunders, 2000: 511-528.
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; 103-106-114.
9. Bhutani VK. Neonatal Hyperbilirubinemia and the potential risk of subtle neurological disfunction. Pediatrics 2001; 50:679.
10. Bonnet, RJ, Davis E, Hurst house MB. Structure of bilirubin nature 1976; 262: 326.
11. Cashore WJ. Bilirubin metabolism and toxicity in the newborn. In: fetal and neonatal physiology, 2nd ed. Eds polin RA, Fox WW. Philadelphia. W.B. Saunders company, 1998; pp 1493-1497.

12. Chowdhury, JR, Chowdhury, NR, WU. Bilirubin mono-and diglucuronide formation by human liver in vitro: assay by high-pressure liquid chromatography. *Hepatology* 1981; 1: 622.
13. Cocidnton, R.A. A guide to the use of phototherapy in the management of neonatal Hyperbilirubinemia, *J. of Pediatrics*, Vol 93, 2, 281-285.
14. De Carvalho M, Klaus MH, Merkat MB. Frequency of breastfeeding and serum bilirubin concentration. *Am J Dis Child*, 1982; 136: 747-748.
15. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*, 2001; 344: 581-590.
16. Efficacy of oral fenofibrate in the management of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates –A prospective study B L Anantha Narayana Gowda 1*, H M Viswanathakumar², Yamuna B N³, Arun Daniel J⁴. 1Assistant Professor, 2Professor & HOD, Department of Pediatrics, Sri Siddhartha Medical College & Research Center, Agalkote, Tumkur, Karnataka, INDIA. 3,4Post graduate, Department of Community Medicine, SS institute of Medical Sciences, Davangere, Karnataka, INDIA.
17. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK, DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996; 70: 69.
18. Hindawi Publishing Corporation. PPAR Research. Impact Factor 2.509.
19. Johnson LH, Bhtani VK, Brown AK. System-based Approach to management of neonatal jaundice and prevention of Kernicterus. *J Pediatrics* 2002; 140 (4): 396-403.
20. Kappas, A, Drummond, GS, Valaes, T.A single dose of sn-mesoporphyrin prevents development of severe Hyperbilirubinemia in glucose -6- phosphate dehydrogenase deficient newborns. *Pediatrics* 2001; 108: 25.
21. Knuds A, Ebbesen F. Cephalocodal Progression of jaundice in newborns admitted to neonatal intensive care units. *Biol neonate* 1997; 357-61.

22. Maisels MJ. Jaundice. In: neonatology: Pathophysiology and management of the newborn, 4th ed. Eds Avery GB, Fletcher MA, Macdonald MG. Philadelphia, G.B. Lippincott.
23. Maisels MJ, Kring E. Transcutaneous bilirubinometry decreases the need for measurements and saves money. Pediatrics 1997; 99: 599.
24. Maisels MJ. Neonatal Hyperbilirubinemia. In care of the high risk neonate, 5th ed, Klaus MH, Fanaroff AA (eds), WB Saunders, Philadelphia 2001, p.324.
25. Maisels MJ, Newman TB. Jaundice in full term and near term babies who leave the hospital within 36 hours: the pediatrician's nemesis. Clin Perinatol 1998; 295: 302-325.
26. Martinez JC, control of severe Hyperbilirubinemia in full term newborns with Sn-mesoporphyrin. Pediatrics 1999; 103: 1-5.
27. M Jeffery. Richard D, neonatal jaundice and Kernicterus. Pediatrics 2001; 108: 763.
28. Robertson A, Karp. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. Acta paediatrica scand 1991; 80: 1119.
29. Seidman DS, Moise J, Ergaz Z. A new blue light-emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. J Pediatrics 2000; 136: 771-774.
30. Stevenson DK, Vreman HJ, Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. Pediatrics. 1997;252:100.
31. 2004 - صافيتا - محاضرات الندوة العلمية حول يرقان الوليد - صافيتا - 2004