الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأطفال

عوامل الخطورة والإنذار لفرط بيليروبين الدم غير المباشر عند حديثي الولادة

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية
في طب الأطفال

إعداد طالب الدراسات العليا
د. أحمد يوسف القبلاوي

بإشراف:
أ.د. مطيع الكرم
أستاذ في قسم طب الأطفال ـ كلية الطب البشري
جامعة دمشق

2025 م

شكر وتقدير

لا يسعني في نهاية هذه المرحلة الدراسية إلا أن أتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى أساتذتي ومعلميّ وإلى كل من ساندني وكان عوناً لي في مسيرتي العلمية على مدى سنوات دراستي.

تلك القامات العلمية الجليلة الذين كان لملاحظاتهم وتوجيهاتهم خلال فترة الإقامة الفَضل الكبير في السعي الدائم للتطور والمثابرة والمضي قدمًا نحو الأفضل جزاهم الله عنا كل الخير ...

أساتذتي الكرام جميعًا ...

وأخص بالذكر:

الأستاذ الدكتور مطيع الكرم

الذي تكرم مشكوراً بالإشراف على هذه الرسالة وأعانني على إتمامها، والذي كان داعماً وراعياً لنا في طريقنا العلمي والعملي. لك منا أسمى آيات الشكر والعرفان.

كما وأتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان إلى جميع الأخصائيين في قسم طب الأطفال وإلى زملائي المقيمين.

كما وأتقدم بعظيم الشكر والعرفان إلى والديَ (أمي وأبي) على تضحياتهما ووقوفهما إلى جانبي خلال مسيرة حياتي العلمية.

فهرس المحتويات

الملخص باللغة العربية	
الجزء التمهيدي	1–3
.المشكلة العلمية لمشروع البحث	
.هدف مشروع البحث	
.تصميم البحث وطرائقه	
.مكان وزمان البحث	
.الدراسات المرجعية وخلاصتها	
.الاعتبارات الأخلاقية	
الباب الأوّل – الدراسة النظريّة	
الفصل الأول: فرط بيليروبين الدم	5
الفصل الثاني: مسببات فرط بيليروبين الدم غير المقترن	10
الفصل الثالث: تدبير فرط بيليروبين الدم غير المقترن	17
الباب الثاني – الدراسة العمليّة	
الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه	25
الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث	26
الفصل الثالث: الاستبيان	27
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية	28

الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج	43
الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية	45
الاستنتاجات والتوصيات	51
الملخص ABSTRACT باللغة الانكليزية	52
الباب الثالث – المراجع	

جدول الأشكال والمخططات والجداول

الأشكال	**الصفحة**
الشكل (1): فيزيولوجيا البيليروبين	6
الشكل (2): عبور البيليروبين غير المقترن للحاجز الدموي الدماغي والاعتلال العصبي	17
الشكل (3): العلاج الضوئي لفرط البيليروبين غير المقترن لدى الوليد	22
المخططات	**الصفحة**
المخطط (1): علاقة جنس الوليد بارتفاع البيلروبين	28
المخطط (2): علاقة الفئة العمرية للوليد بارتفاع البيلروبين	29
المخطط (3): علاقة العمر الحملي للوليد بارتفاع البيلروبين	30
المخطط (4): علاقة انخفاض وزن الولادة بارتفاع البيلروبين	31
المخطط (5): علاقة عمر الأم بتطور ارتفاع البيلروبين	32
المخطط (6): علاقة ارتفاع الضغط الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين	33
المخطط (7): علاقة الداء السكري الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين	34

المخطط (8): علاقة الإرضاع الوالدي بتطور ارتفاع البيلروبين	35
المخطط (9): علاقة نمط الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين	36
المخطط (10): علاقة وجود انتان حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين	37
المخطط (11): علاقة حدوث تنافر الزمر (ABO) بتطور ارتفاع البيلروبين	38
المخطط (12): علاقة حدوث تنافر الزمر (RH) بتطور ارتفاع البيلروبين	38
المخطط (13): علاقة حدوث شدة تنفسية حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين	39
المخطط (14): علاقة حدوث ورم دموي في الرأس بتطور ارتفاع البيلروبين	40
المخطط (15): علاقة وجود عوز G6PD بتطور ارتفاع البيلروبين	41
المخطط (16): دراسة إنذار ارتفاع البيلروبين لدى المرضى	42
الجداول	**الصفحة**
الجدول (1): علاقة جنس الوليد بارتفاع البيلروبين	28
الجدول (2): علاقة الفئة العمرية للوليد بارتفاع البيلروبين	29
الجدول (3): علاقة العمر الحملي للوليد بارتفاع البيلروبين	30
الجدول (4): علاقة انخفاض وزن الولادة بارتفاع البيلروبين	31
الجدول (5): علاقة عمر الأم بتطور ارتفاع البيلروبين	32
الجدول (6): علاقة ارتفاع الضغط الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين	33
الجدول (7): علاقة الداء السكري الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين	33
الجدول (8): علاقة الإرضاع الوالدي بتطور ارتفاع البيلروبين	34

الجدول (9): علاقة نمط الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين	35
الجدول (10): علاقة وجود انتان حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين	36
الجدول (11): علاقة حدوث تنافر الزمر بتطور ارتفاع البيلروبين	37
الجدول (12): علاقة حدوث شدة تنفسية حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين	38
الجدول (13): علاقة حدوث ورم دموي في الرأس بتطور ارتفاع البيلروبين	39
الجدول (14): علاقة وجود عوز G6PD بتطور ارتفاع البيلروبين	40
الجدول (15): دراسة إنذار ارتفاع البيلروبين لدى المرضى	41
الجدول (16): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة	46
الجدول (17): المقارنة حسب دور الجنس كعامل خطر	46
الجدول (18): المقارنة حسب دور عوامل الخطر المتعلقة بالأم	48
الجدول (19): المقارنة حسب دور عوامل الخطر المتعلقة بالوليد	50

الملخّص

مقدمة:

اليرقان الوليدي هو مظهر سريري لفرط بيليروبين الدم وهو السبب الأكثر شيوعاً للقبول المشفوي لدى الأطفال حديثي الولادة في جميع أنحاء العالم، ويتم تعريفه على أنه اصفرار لون الصلبة والجلد والأغشية المخاطية بسبب ترسب البيليروبين، ويحدث بشكل رئيسي خلال الأسبوع الأول من الحياة، تؤثر على ما يقارب من 60% و80% من الولدان تمام الحمل والخدج على التوالي، ويحدث عندما يتجاوز إجمالي مستويات البيليروبين في الدم 5 ملغ/دل، ويصنف اليرقان إلى نوعين: فيزيولوجي، ومرضي، وتتنوع عوامل الخطر التي تؤثر بشكل أو بآخر في تطور الشكل المرضي منه لدى حديثي الولادة.

هدف البحث:

دراسة عوامل خطر وإنذار فرط بيليروبين الدم غير المباشر عند حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في إثراء المحتوى الطبي العلمي بتسليط الضوء على عوامل الخطورة وإنذار فرط بيليروبين الدم غير المباشر عند حديثي الولادة للكشف المبكر والترصد المناسب عن المرض دون الوصول للعلاج الغازي مثل تبديل الدم وتجنيب حديثي الولادة من إصابتهم باليرقان النووي وما يترتب عليه من اختلاطات عصبية.

طريقة البحث:

تم جمع بيانات المرضى ودراسة مجموعة من المتغيرات (عمر الطفل، عمر الأم، الإرضاع الوالدي، الأمراض لدى الأم (فرط التوتر الشرياني، السكري)، الانتانات، نوع الولادة (طبيعية، قيصرية)، الزمرة الدموية للطفل والأم)، ودورها في الإمراضية.

النتائج:

- ✓ كان لوجود كل من الجنس المذكر، عمر حديثي الولادة الباكر، وجود الإرضاع الوالدي، حدوث انتان حول الولادة، وتنافر الزمر الدموية، وحدوث شدة تنفسية حول الولادة، ووجود عوز G6PD دور في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة كونها من أهم عوامل الخطر المؤهبة للحدوث، مع وجود فارق إحصائي هام.

الخاتمة:

عموماً، تلعب العديد من عوامل الخطر دوراً هاماً في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة بما فيها تلك المتعلقة بالوليد نفسه والأم.

الكلمات المفتاحية: عوامل، الخطورة، الإنذار، فرط، بيليروبين، الدم، غير، المباشر، حديثي، الولادة.

التمهيد

المشكلة العلمية لمشروع البحث:

- يمكن أن يُصاب المولود حديث الولادة بفرط بيليروبين الدم منذ اليوم الأول للولادة وقد يستمر لما بعد اليوم 14 من الولادة، يكون فرط بيليروبين الدم إما فيزيولوجي أو مرضي، على حساب البيليروبين المباشر أو غير المباشر، يتم تشخيص فرط بيليروبين الدم تبعاً للموجودات السريرية والمخبرية، سيتم دراسة عوامل الخطر لدى مرضى فرط بيليروبين الدم غير المباشر.

تساؤلات البحث:

- ما هي عوامل الخطورة التي تزيد معدل حدوث فرط بيليروبين الدم غير لمباشر عند حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق؟
- ما هي طبيعة الإنذار المترافق معها؟

هدف مشروع البحث:

دراسة عوامل خطر وإنذار فرط بيليروبين الدم غير المباشر عند حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

مبررات البحث:

تحديد عوامل الخطورة وإنذار فرط بيليروبين الدم غير المباشر ووضع الخطة المناسبة لدراسة الحالة وتدبيرها بشكل باكر مما يخفف نسبة الاختلاطات العصبية ويحسن من الإنذار.

محدوديات البحث:

- اقتصار العينة على المرضى المقبولين في المشفى.
- عدم توافر بعض التحاليل أثناء قبول المريض في المشفى.

تصميم البحث وطرائقه:

<u>تصميم الدراسة:</u>

دراسة حشدية مستقبلية.

<u>طريقة البحث:</u>

تم إجراء دراسة حشدية مستقبلية على الولدان المقبولين في قسم الخديج والوليد في مشفى الأطفال، بعمر أقل من 28 يوم، المشخص لديهم فرط بيليروبين الدم غير المباشر وذلك في الفترة الممتدة بين 1\3\2023 وحتى 1\3\2024.

وشملت متغيرات الدراسة: عمر الطفل، عمر الأم، الإرضاع الوالدي، الأمراض لدى الأم (فرط التوتر الشرياني، السكري)، الانتانات، نوع الولادة (طبيعية، قيصرية)، الزمرة الدموية للطفل والأم.

معايير القبول والاستبعاد من الدراسة:

شملت معايير القبول:

- الولدان تمام حمل بعمر أقل من 28 يوم.
- الخداج بعمر أقل من 28 يوم.
- الولدان ناقصي وزن الولادة.

وشملت معايير الاستبعاد:

- الولدان مع تشوهات كبرى.

الجمهرة:

حديثي الولادة المشخص لديهم فرط بيلروبين الدم غير المباشر والمقبولين في قسم الخديج والوليد في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

عينة الدراسة (مجموعة الدراسة):

حديثي الولادة المصابين بفرط بيليروبين الدم غير المباشر والمقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمستوفين لشروط القبول والاستبعاد في الفترة الممتدة بين 1\3\2023 وحتى 1\3\2024.

مكان وزمان الدراسة:

- المكان: العناية المشددة الخاصة بحديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.
- الزمان: الفترة الممتدة بين 1\3\2023 وحتى 1\3\2024.

الموارد المتاحة:

من موارد مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

الدراسات المرجعية:

تم الرجوع إلى دراسة تم إجراؤها في الهند[58] في كلية الطب الحكومية، كوزيكود، عام 2016 من قبل الطبيب بندو فيجاي كومار والكبيب سومنغال ديفي شملت 140 طفلاً حديث الولادة كانوا قد أصيبوا بفرط بيليروبين الدم تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين فرط بيليروبين الدم وارتفاع الضغط والسكري لدى الأم.

إضافة لدراسة تم إجراؤها في البحرين[60] في مجمع السلمانية الطبي، قسم الأطفال من قبل الطبيب حسان م عيسى وزملائه في عام 2022 شملت 405 طفل حديث ولادة لديهم فرط بيليروبين الدم (مع توأم تم حذفه)، 290 ذكر، 275 مريض من البحرين و129 مريض من خارج البحرين (55 من الهند، 14 من الباكستان، 11 من اليمن، 8 من بنغلادش والفلبين، 7 من مصر، 4 من الأردن، 3 من إيران، 2 في كل من المغرب، نيبال، السودان، سيريلانكا، 1 في كل من بوتان، أثيوبيا، اندونيسيا، كينيا، عمان، سوريا، الصومال، تايلاند، تركيا، و2 من دول أخرى غير محددة) نتج عنها أن عامل الخطورة الأكثر شيوعاً هو تنافر الزمر الدموية ABO بنسبة 37.6%، يتبعه عوز G6PD بنسبة 32.5%، وتبين أيضاً أن عمر الأم (أكثر من 25 سنة) كان عامل خطر شائع لفرط بيليروبين الدم إضافة إلى الولادة القيصرية مقارنة مع الولادة الطبيعية.

دراسة أخرى تم إجراؤها في تايوان[59] ضمن مشفى كاثاي العام من قبل الطبيب ماي جين هوانغ وزملاؤه عام 2004 تم التوصل إلى أن الإرضاع الوالدي عامل خطر لفرط بيليروبين الدم بالإضافة إلى عدم اعتبار انتان الدم عامل خطر.

خلاصة الدراسات المرجعية:

- إن معدل حدوث فرط بيليروبين الدم الوليدي أخذ في الارتفاع، هذا ما يدفع الأطباء لإجراء دراسة حول عوامل الخطر المحتملة والتي تزيد من نسبة الإصابة بفرط بيليروبين الدم، لم يتم العثور على تفسير واحد لوباء اليرقان، يبدو أنه يرجع جزئياً إلى التحول في توزيع أعمار الحمل حيث يولد عدد أكبر من الأطفال الآن قبل 40 أسبوعاً من الحمل، وتم العثور على عوامل خطر متعلقة بالأم مثل فرط الضغط الشرياني والداء السكري.
- كان تنافر الزمر الدموية ABO، عوز G6PD الفوال، عمر الأم أكبر من 25 سنة، من أكثر عوامل الاختطار الشائعة لدى الأطفال حديثي الولادة والأمهات لتطوير فرط بيليروبين الدم عند الوليد، بمساعدة طرق الفحص الحالية يمكن الكشف المبكر عن عوامل الخطورة هذه، هذا ضروري لمنع المضاعفات الخطيرة لفرط بيليروبين الدم عند الوليد.

الاعتبارات الأخلاقية:

- الفوائد: معرفة عوامل الخطر المحتملة لفرط بيليروبين الدم غير المباشر والوقاية من المخاطر المحتملة.
- المخاطر على المرضى: لا يوجد.
- كما تم أخذ موافقة إدارة مشفى الأطفال بدمشق على مراجعة أضابير المرضى المؤرشفة.

الباب الأول: القسم

النظري

الفصل الأول

فرط بيليروبين الدم

تمهيد:

فرط بيليروبين الدم غير المباشر العابر (IHB) هو حالة شبه عالمية عند حديثي الولادة، ويظهر IHB سريريًا على شكل يرقان، أو اصفرار الجلد والصلبة والأغشية المخاطية، ويُعرف IHB بيوكيميائيًا بزيادة البيليروبين الكلي في مصل الدم (TSB) نتيجة لارتفاع البيليروبين غير المباشر في المصل، وعلى الرغم من أن معظم حديثي الولادة يُظهرون IHB فيزيولوجيًا، وهو أمر طبيعي وسليم، فإن نسبة من المواليد ستُصاب بـ IHB شديد يتطلب علاجًا.

يتم تقييم ما يقارب 45,000 رضيع سنويًا في الولايات المتحدة في أقسام الطوارئ بسبب اليرقان[1]، كما أن 65% من جميع حالات إعادة الإدخال إلى المستشفى خلال الأسبوع الأول بعد الولادة، و8% من حالات الإعادة خلال الأسبوع الثاني، تعود إلى IHB الشديد[2].

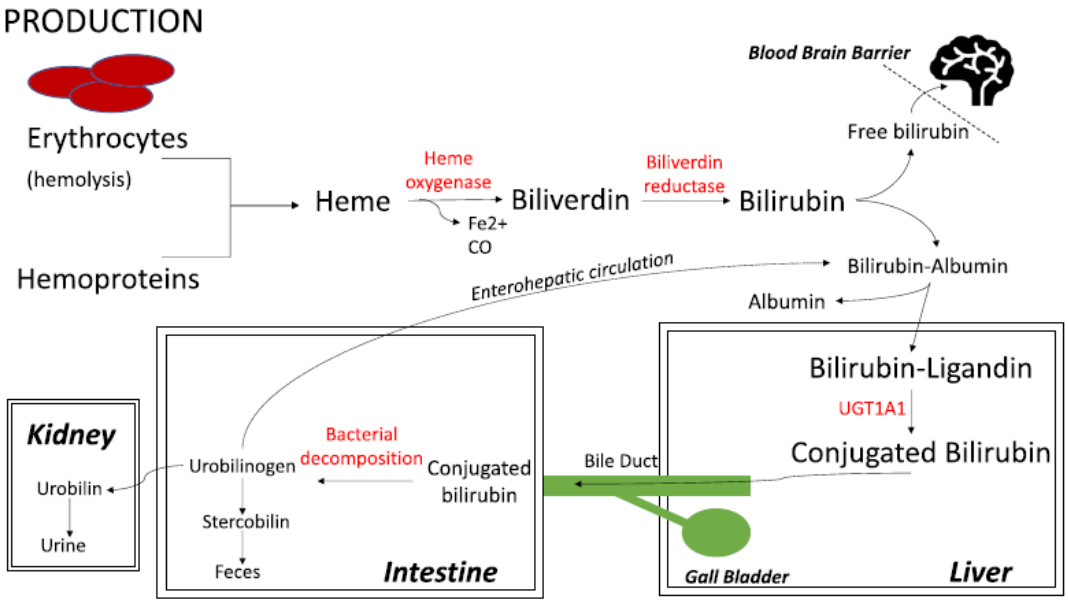
وفي الحالات الشديدة وغير المعالجة من IHB، يعبر البيليروبين الحر الحاجز الدموي الدماغي ويتسبب في إصابة دماغية، الأطفال الخدّج، والرضع المصابون بمتلازمة جيلبرت، أو بنقص إنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز–6–فوسفات (G6PD) هم عرضة بشكل خاص للإصابة بـ IHB الشديد واضطراب طيف اليرقان النووي KSD[3,4,5].

وعلى الرغم من زيادة الوعي، والعلاج بالضوء (PT)، لا يزال اضطراب طيف اليرقان النووي (KSD) يحدث حتى في الدول ذات الموارد العالية، ويرتبط بمعدل وفيات يبلغ 10% ومعدل إعاقة بنسبة 70%[6].

فيزيولوجياً:

ينتج البيليروبين من تحلل الهيم، والذي يُشتق أساسًا من الهيموغلوبين في خلايا الدم الحمراء (RBCs)، ويحدث تحلل الهيم داخل البالعات في الجهاز الشبكي البطاني، أثناء تحلل خلايا الدم الحمراء، يتم تفكيك الهيموغلوبين إلى الغلوبين والهيم، والذي يخضع لعملية أكسدة، منتجًا البيلفيردين وأحادي أكسيد الكربون بكميات متساوية، بالإضافة إلى Fe^{+2}. يمكن قياس أحادي أكسيد الكربون في الزفير ويُستخدم كمؤشر حيوي على الانحلال الدموي الوليدي أو زيادة إنتاج البيليروبين[7].

يُختزل البيلفيردين إلى البيليروبين غير المقترن، والذي يُطلق إلى الدورة الدموية، ونظرًا لأن البيليروبين غير قابل للذوبان في الماء، فإنه يُنقل في البلازما مرتبطًا بالألبومين، تتحدد قدرة الألبومين على ربط البيليروبين بتركيزات البيليروبين الكلي في المصل (TSB)، وسعة الألبومين، وألفته للارتباط بالبيليروبين.



الشكل (1): فيزيولوجيا البيليروبين

يكون البيليروبين ذو طبيعة دهنية ويعبر أغشية الفوسفوليبيد، هذه الطبيعة الدهنية للبيليروبين الحر غير المرتبط هي السبب في عبور البيليروبين غير المرتبط للحاجز الدموي الدماغي، وأثناء الحياة داخل الرحم، يعبر البيليروبين الحر غير المرتبط المشيمة ليتم التخلص منه عبر كبد الأم، وبدرجة أقل عبر الكليتين الأموميتين، وعلى عكس كبد البالغين، فإن الكبد الجنيني غير الناضج غير قادر على اقتران البيليروبين والتخلص منه عبر الإخراج الصفراوي.

بعد الولادة، ينتقل دور التخلص من البيليروبين من المشيمة إلى كبد الوليد، إذ ينفصل البيليروبين عن الألبومين ويتم التقاطه من قبل الكبد، وداخل الخلية الكبدية، يقوم إنزيم يوريدين ثنائي فوسفات غلوكورونوزيل ترانسفيراز (UGT1A1) باقتران البيليروبين مع حمض الغلوكورونيك، منتجًا مركبًا قابلاً للذوبان في الماء، يتم إفراز البيليروبين المقترن في الصفراء ثم إلى الأمعاء، حيث يتم تحليله واختزاله بواسطة البكتيريا، منتجًا يوروبيلينوجين.

يُؤكسد اليوروبيلينوجين بواسطة بكتيريا الأمعاء إلى يوروبيلين وستيركوبيلين، ويتم طرحهما في البول والبراز على التوالي، ويدخل جزء من اليوروبيلينوجين للدورة المعوية الكبدية، وهي عملية يُعاد فيها امتصاص البيليروبين، والأحماض الصفراوية، وبعض الأدوية من الأمعاء الدقيقة، ونقلها عبر الدورة البابية إلى الكبد، ثم إعادة إفرازها في الصفراء.

يصاب حديثو الولادة بـ IHB بسبب زيادة الحمل المسبق للبيليروبين وضعف قدرة التخلص منه، وبسبب قصر عمر خلايا الدم الحمراء لدى حديثي الولادة، وزيادة تكون الدم، والدورة المعوية الكبدية، فإن إنتاج البيليروبين لدى حديثي الولادة يعادل ضعفين إلى ثلاثة أضعاف إنتاجه لدى البالغين.

يتراوح عمر خلية الدم الحمراء لدى حديثي الولادة بين 70 إلى 90 يومًا، مقارنة بـ 120 يومًا لدى البالغين، وبالمقارنة مع الأطفال والبالغين، يتميز حديثو الولادة، وخاصة الخدج منهم بزيادة في تحلل الهيم من أنسجة تكون الدم الجنينية وزيادة في دوران السيتوكرومات.

إضافة إلى أن نشاط إنزيم UGT لدى حديثي الولادة لا يتعدى 1% من نشاطه لدى البالغين، ولا يصل إلى مستويات البالغين إلا بعد ثلاثة أشهر من العمر[8].

بالإضافة إلى ذلك، تكون الدورة المعوية الكبدية أكثر نشاطًا لدى حديثي الولادة، وذلك لأسباب عدة: أولًا، يحتوي العقي على تركيز عالٍ من البيليروبين، ثانيًا، بسبب زيادة نشاط إنزيم β–غلوكورونيداز في الأمعاء، يتم تحلل أحادي وغلوكورونيد البيليروبين الثنائي، مما يُطلق البيليروبين، ثالثًا، بسبب غياب الفلورا البكتيرية المعوية، تكون معدلات تحويل البيليروبين إلى يوروبيلينوجين منخفضة.

أسباب فرط بيليروبين الدم:

يُلاحظ اليرقان عادةً عند الرضيع عندما يتجاوز مستوى البيليروبين الكلي في المصل (TSB) قيمة 5 ملغ/دل (85.5 ميكرومول/لتر)، وغالبًا ما يكون السبب في ذلك هو فرط بيليروبين الدم غير المقترن (الغير مباشر)، وبشكل أقل شيوعًا فإن اليرقان الوليدي قد يكون ناتجًا عن فرط بيليروبين الدم المقترن (المباشر)، والمعروف أيضًا بالركود الصفراوي.

وعلى عكس فرط بيليروبين الدم غير المقترن، فإن فرط بيليروبين الدم المقترن يُعتبر دائمًا حالة مرضية ويستوجب التقييم والعلاج المناسبين في الوقت المناسب، ويُعرّف الركود الصفراوي تقليديًا على أنه تركيز بيليروبين مقترن يزيد عن 1.0 ملغ/دل (>17.1 ميكرومول/لتر) عندما يكون TSB أقل من أو يساوي 5 ملغ/دل (≤85.5 ميكرومول/لتر)، أو أكثر من 20% من TSB عندما يكون TSB أكبر من 5 ملغ/دل (>85.5 ميكرومول/لتر).

غالبًا ما يُصنف فرط بيليروبين الدم غير المقترن (IHB) على أنه فيزيولوجي أو مرضي:

اليرقان الفيزيولوجي يحدث نتيجة استقلاب البيليروبين الوليدي، ويظهر بعد مرور 24 ساعة من العمر، ويزول عادةً في غضون 2 إلى 3 أسابيع تقريبًا عند الرضع مكتملي النمو.

من جهة أخرى، يُعتبر **فرط بيليروبين الدم مرضيًا** إذا:

- ظهر اليرقان خلال أول 24 ساعة من العمر.
- كان مستوى البيليروبين في المصل أعلى من النسبة المئوية 95 للعمر بالساعات وفقًا لمخطط بياني خاص بمستوى البيليروبين حسب الساعات.
- كانت الزيادة في مستوى البيليروبين أكثر من 5 ملغ/دل (>85.5 ميكرومول/لتر) يوميًا أو أكثر من 0.2 ملغ/دل (>3.4 ميكرومول/لتر) في الساعة.
- استمر اليرقان لأكثر من 2 إلى 3 أسابيع من العمر عند الرضع مكتملي النمو[3].

يمكن تقسيم IHB إلى أربع فئات رئيسية:

- زيادة في الدورة المعوية الكبدية.
- زيادة في الإنتاج.
- انخفاض في التخلص (الإطراح).
- ضعف في الاقتران.

في معظم الحالات، تكون الأسباب متعددة العوامل، وتتناسب شدة وفرص حدوث IHB الشديد عكسيًا مع عمر الحمل[3,4].

نظرًا لعدم نضج الأجهزة المكونة للدم، والكبد، والجهاز الهضمي، وكذلك بسبب التأخر أو القصور في التغذية المعوية، فإن الرضع الخدج غالبًا ما يكون لديهم ذروة أعلى في تركيز TSB، ومسار مرضي أطول، وانحسار أبطأ لـ IHB.

عوامل الخطر لفرط بيليروبين الدم الشديد لدى حديثي الولادة والسمية العصبية[3]:

فرط بيليروبين الدم غير المباشر الشديد:

- ✓ مستوى فحص البيليروبين قبل التخريج في المنطقة عالية الخطورة أو متوسطة الخطورة لعمر الطفل الخداج (<38 أسبوعًا).
- ✓ الرضاعة الطبيعية الحصرية.
- ✓ الأمراض المناعية أو أمراض الدم الانحلالية الأخرى.
- ✓ وجود شقيق أكبر يعاني من اليرقان.
- ✓ ورم دموي في الرأس أو كدمات كبيرة.
- ✓ العرق الآسيوي الشرقي.

عوامل الخطورة للسمية العصبية:

- ✓ الأمراض المناعية الانحلالية للدم.
- ✓ نقص إنزيم جلوكوز–6–فوسفات ديهيدروجيناز.
- ✓ الاختناق.
- ✓ الخمول الشديد.
- ✓ عدم استقرار درجة الحرارة.
- ✓ انتان الدموي.
- ✓ الحماض.
- ✓ مستوى ألبومين أقل من 3 غ/دل (<30 غ/لتر).

الفصل الثاني

مسببات فرط بيليروبين الدم غير المقترن

زيادة الدورة المعوية الكبدية:

يرقان حليب الأم ويرقان الرضاعة الطبيعية هما حالتان مختلفتان، ويُعرّف يرقان حليب الأم بأنه استمرار اليرقان الفيزيولوجي عند رضيع مُرضع طبيعيًا ويكتسب الوزن بشكل طبيعي، مع نمط طبيعي في التغوط والتبول، ويحدث يرقان حليب الأم لدى ما يصل إلى 30% من الرضع الذين يتلقون الرضاعة الطبيعية.

يكون مسار TSB خلال الأيام الأربعة الأولى من العمر مشابهًا عند الرضع الذين يتغذون حصرًا على حليب الأم والرضع الذين يتلقون الحليب الصناعي.

بعد ذلك، بينما تنخفض تركيزات TSB في الرضع الذين يتغذون بالحليب الصناعي بعد اليوم الخامس من الولادة، تستمر تركيزات TSB في الارتفاع عند الرضع الذين يرضعون طبيعيًا، وتبلغ ذروتها عمومًا ما بين اليوم الخامس والخامس عشر بعد الولادة، ونادراً ما تتجاوز تركيزات TSB عند الرضع الذين يرضعون طبيعيًا 25 ملغ/دل (427.6 ميكرومول/لتر)، وقد يستمر IHB لأكثر من 4 أسابيع من العمر، وأحيانًا حتى 3 أشهر من العمر[9].

يُعتبر يرقان حليب الأم حالة حميدة في الغالب، ومن الآمن الاستمرار في الرضاعة الطبيعية، وقد يؤدي التوقف المؤقت عن الرضاعة الطبيعية إلى انخفاض إنتاج الحليب والتأثير سلبًا على استمرارية الرضاعة الطبيعية الحصرية، عموماً يبقى سبب يرقان حليب الأم غير واضح.

افترض العديد من الباحثين أن بعض المستقلبات في حليب الأم (مثل البروجسترون، بريغان–b20،3a–ديول) تقوم بتثبيط إنزيم UGT الكبدي، إلا أن هذه النظرية تم دحضها لاحقًا.

ويفترض آخرون أن الأحماض الدهنية الحرة في حليب الأم تُزيح البيليروبين من الألبومين، بينما يدّعي البعض أن التركيزات العالية من إنزيم β–غلوكورونيداز في حليب الأم تزيد من التحلل المعوي للبيليروبين مونوغلوكورونيد والبيليروبين ديغلوكورونيد.

في الدراسات الحيوانية، أظهرت الفئران التي تغذت على حليب الأم زيادة في إعادة الامتصاص المعوي للبيليروبين مقارنةً بالفئران التي تغذت على الحليب الصناعي، ولم تكن تركيزات الأحماض الدهنية الحرة أو نشاط إنزيم UGT مرتبطة بتركيزات TSB[10].

كما أظهرت دراسات أخرى أن إنزيم UGT1A المعوي يتم تحفيزه بواسطة الحليب الصناعي ولكنه يُثبَّط بواسطة حليب الأم[11].

تلعب العوامل الوراثية أيضًا دورًا في يرقان حليب الأم، إذ حوالي 50% من الرضع اليابانيين المصابين بيرقان حليب الأم لديهم طفرات محددة في جين UGT1A1، وكانت الطفرة الأكثر شيوعًا في UGT1A1 هي الشكل المرتبط بمتلازمة جيلبرت[12].

على النقيض من يرقان حليب الأم، فإن يرقان الرضاعة الطبيعية هو يرقان فيزيولوجي يتم تضخيمه بسبب الحرمان من السعرات الحرارية والجفاف، مما يؤدي إلى فقدان مفرط في الوزن نتيجة قلة إنتاج حليب الأم و/أو سوء ارتباط الطفل بالثدي، لذلك، فإن السبب ليس الرضاعة الطبيعية بحد ذاتها، بل الرضاعة غير الكافية، التي تؤدي إلى ما يُعرف بـ "يرقان الرضاعة الطبيعية".

يُعد يرقان الرضاعة الطبيعية حالة شائعة، وتبلغ ذروتها في نفس توقيت ذروة اليرقان الفيزيولوجي، وبسبب بطء حركة الأمعاء وتأخر خروج العقي، تزداد الدورة المعوية الكبدية.

يشمل التدبير زيادة وتيرة الرضاعة الطبيعية، والدعم بالحليب الطبيعي من خلال الزجاجة، بالإضافة إلى التكميل بالحليب الصناعي، وبعد الولادة، تُعد الرضعات المتكررة ودعم الإرضاع للأمهات من الأمور الأساسية للوقاية من يرقان الرضاعة الطبيعية[3].

زيادة إنتاج البيليروبين:

يمكن تقسيم الأسباب الانحلالية لليرقان غير المقترن الشديد (IHB) إلى أسباب مناعية وغير مناعية.

تُعد عدم توافق فصائل الدم، مثل عدم توافق ABO أو Rh، من الآليات المناعية الرئيسية التي تؤدي إلى زيادة إنتاج البيليروبين، مسببةً داء الانحلال الدموي للجنين وحديثي الولادة (HDFN).

في حالات HDFN الثانوية لعدم توافق ABO، تعبر الأجسام المضادة من نوع الغلوبولين المناعي G (IgG) للأم ضد مستضدات A أو B المشيمة وتدمّر كريات الدم الحمراء الجنينية.

ومع ذلك تحدث HDFN في حوالي 4% فقط من حديثي الولادة الذين يعانون من عدم توافق ABO[13]، وبما أن الأجسام المضادة IgG ضد A وB ترتبط أيضاً بمستضدات على أنسجة غير كريات الدم الحمراء، وبسبب عدم اكتمال تطور البروتينات السكرية لمستضدات A وB على كريات الدم الحمراء الجنينية، فإن اليرقان غير المقترن في هذه الحالات غالبًا ما يكون خفيفًا.

ويتميّز IHB لدى هؤلاء الرضع بفقر دم انحلالي معوّض خفيف، وكثرة الخلايا الشبكية، ووجود كريات دم حمراء صغيرة كروية الشكل (Microspherocytosis)، ويُعد اختبار التراص المباشر للمستضد (DAT)، أو اختبار كومبس، من الفحوصات الشائعة لتشخيص HDFN.

ومع ذلك، فإن حساسية وقيمة DAT التنبؤية الإيجابية في الحالات الشديدة من IHB منخفضة[14]، ويُعزى ذلك في الغالب إلى أن اختبار DAT يكشف فقط عن وجود أجسام مضادة على كريات الدم الحمراء، وليس عن القدرة الانحلالية لهذه الأجسام المضادة، ولذلك لا يُوصى بإجراء اختبار DAT بشكل روتيني للجميع[3].

تُعد مستضدات D عالية المناعية، ونتيجة لذلك فإن HDFN الثانوية لعدم توافق العامل الريزوسي (Rh) قد تكون شديدة وقد تؤدي إلى موه الجنين (Hydrops fetalis).

ويُعتبر اختبار زمرة دم الأم أثناء الحمل أمرًا بالغ الأهمية لتحديد النساء الحوامل السلبيات للعامل Rh، فإذا كان الجنين موجبًا للعامل Rh وتعرض دمه لدم الأم السالبة، تتكوّن الأجسام المضادة Rh لدى الأم، في البداية، تنتج الحامل أجسامًا مضادة من نوع IgM، والتي لا تعبر المشيمة، ولكن مع التعرضات اللاحقة، يتم إنتاج أجسام مضادة من نوع IgG، مما يؤدي إلى داء الأرومات الجنينية (Erythroblastosis fetalis)، وبالتالي، فإن خطر الإصابة بـ HDFN يزداد مع كل حمل لاحق بجنين موجب للعامل Rh، ولا تُلاحظ هذه الظاهرة في حالات عدم توافق ABO.

توصي الكلية الأمريكية لأطباء التوليد وأمراض النساء (ACOG) بإعطاء جميع النساء الحوامل السلبيات للعامل Rh، بغض النظر عن زمرة دم الجنين، الغلوبيولين المناعي RhD في الأسبوع 28 من الحمل، ومرة أخرى بعد الولادة إذا كان الطفل موجب العامل Rh أو إذا كانت حالته غير معروفة[15].

انخفضت نسبة التحسس المناعي للأمهات تجاه العامل Rh من 14% إلى 2% بعد تطبيق الوقاية المناعية بعد الولادة في عام 1970، ثم انخفضت أكثر إلى 0.1% بعد اعتماد الوقاية المناعية أثناء الحمل[16]، بعد الولادة، يمكن استخدام الغلوبيولين المناعي الوريدي (IVIG) لعلاج HDFN[3]، وقد أظهرت بعض الدراسات خاصةً في حالات HDFN الناتجة عن عدم توافق Rh، أن IVIG يُقلل من مدة العلاج بالضوء، وفترة البقاء في المستشفى، والحاجة إلى تبديل الدم[17,18]، ومع ذلك في دراسة تحليلية (Meta-analysis)، لم يكن علاج IVIG مرتبطًا بفائدة واضحة[18].

الأسباب غير المناعية لـ IHB متنوعة وتشمل عيوب كريات الدم الحمراء الوراثية، والعدوى، التوشظ (sequestration,)، وكثرة الكريات الحمر (Polycythemia).

تشمل عيوب كريات الدم الحمراء الوراثية: عيوب الإنزيمات، وعيوب الغشاء، واعتلالات الهيموغلوبين، وإن أكثر عيوب الإنزيمات شيوعًا هو نقص إنزيم G6PD، وهو مرض مرتبط بالكروموسوم X يصيب أكثر من 300 مليون شخص حول العالم[19].

يحوّل G6PD الجلوكوز–6–فوسفات إلى 6–فوسفوجلوكونات، وينقل شاردة الهيدروجين إلى نيكوتيناميد أدينين دينوكليوتيد فوسفات (NADP)، ويُعد NADP المُختزل ضروريًا للحفاظ على الجلوتاثيون، وهو مضاد أكسدة مهم، وقد تم تحديد أكثر من 200 طفرة في منطقة الترميز لإنزيم G6PD[20].

وهذه المتغيرات، والتي غالبًا ما تكون نتيجة استبدال حمض أميني مفرد، تؤدي إلى تراكم أنواع الأكسجين التفاعلية داخل كريات الدم الحمراء، مما يسبب عدم استقرارها وانحلالها، ويُعد نقص G6PD شائعًا بشكل مفرط لدى حديثي الولادة المصابين بـ IHB الشديد واعتلال الدماغ الناتج عن البيليروبين[5,19,21].

لدى الإناث، تم توثيق حالات IHB شديدة في كل من المتماثلات والغير متماثلات للجين المسؤول عن G6PD، خصوصًا عند وجود طفرة في جين UGT1A1 المرتبط بمتلازمة جيلبرت[5].

تعتمد القيم الحدية لاختبارات الإنزيم الخاصة بنقص G6PD على جنس الرضيع، ونوع الطفرة، وما إذا كان الرضيع متماثل أو غير متماثل للجين[21].

وتشمل عيوب غشاء كريات الدم الحمراء: تكور الكريات الحمراء الوراثي (Hereditary Spherocytosis) والكريات الإهليلجية الوراثي (Hereditary Elliptocytosis).

تكور الكريات الحمراء الوراثي: وهي العيب البنيوي الأكثر شيوعًا في كريات الدم الحمراء المسبب لـ IHB، تنتج عن طفرات متعددة في بروتينات غشاء كريات الدم الحمراء، وتشمل: سبكترين، أنكيرين، باند 3، بروتين 4.2 (باليدين)، وأكوابورين–1، و75% من هذه الطفرات موروثة بشكل سائد، و25% موروثة بطريقة متنحية[22].

أما الكريات الإهليلجية الوراثية: فتحدث بسبب عيوب في البروتينات الهيكلية (Cytoskeletal) لغشاء كريات الدم الحمراء، وأكثر الطفرات شيوعًا هي في α– وβ–سبكترين، وغالبًا ما تُورث الكريات الإهليلجية الوراثية بطريقة سائدة باستثناء نوع واحد متنحٍ يُعرف باسم الحُمّى الحمراء المشوهة الوراثية (Hereditary Pyropoikilocytosis).

ويشمل التقييم الأولي للعيب البنيوي في كريات الدم الحمراء كل من تعداد الدم الكامل مع الصيغة ولطاخة دموية محيطية.

في تكور الكريات الحمراء الوراثي تُظهر المسحة وجود كريات حمراء كروية الشكل بدون منطقة شحوب مركزية، أما في الكريات الإهليلجية الوراثية فتتميز بوجود كريات إهليلجية الشكل.

تقليديًا، يُستخدم اختبار الهشاشة التناضحية لتشخيص اضطرابات غشاء كريات الدم الحمراء، ولكن تحليل التدفق الخلوي (Flow Cytometry) أصبح يُستخدم حاليًا بشكل شائع لهذا الغرض.

بالنسبة لاعتلالات الهيموغلوبين فإنها تساهم بدرجة أقل في الإصابة بـ IHB عند حديثي الولادة، وذلك بسبب سيادة الهيموغلوبين الجنيني عند الولادة، وأكثر اعتلالات الهيموغلوبين شيوعًا والتي تُسهم في IHB عند حديثي الولادة هي الثلاسيميا.

وعلى الرغم من أن ظهورها في الفترة الوليدية نادر، يجب أخذ مرض الخلية المنجلية بعين الاعتبار في حالات اليرقان غير المفسّر لدى الرضع ذوي البشرة السمراء[23]، ويتم تضمين اعتلالات الهيموغلوبين في فحوصات حديثي الولادة القياسية، وتُؤكد عبر الرحلان الكهربائي للهيموغلوبين.

تُساهم كثرة الكريات الحمر (Polycythemia) أيضًا في IHB، وقد أظهرت الدراسات أن النقل المشيمي بعد الولادة يرتبط بانخفاض فقر الدم الوليدي وتحسن في النتائج التطورية لدى الأطفال مكتملي الحمل والخدج، وقد أدت هذه النتائج إلى شيوع ممارسة تأخير قطع الحبل السري و"استحلاب" الحبل السري milking[24,25].

في دراسة تحليلية شملت 7 تجارب قارنت بين القطع المبكر والمتأخر للحبل السري عند الرضع مكتملي الحمل، كان القطع المبكر للحبل السري مرتبطًا بانخفاض خطر الحاجة للعلاج بالضوء (PT)[24].

وعلى النقيض من ذلك، في تجربة عشوائية مُنضبطة شملت 1,570 رضيعًا خديجًا أعمارهم الحملية أقل من 30 أسبوعًا، لم يكن توقيت قطع الحبل السري مرتبطًا بزيادة خطر الحاجة لـ PT أو لتبديل الدم، لكن لوحظت زيادة بنسبة 2.7% في تركيز الهيماتوكريت لدى أولئك الذين خضعوا لتأخير قطع الحبل السري[26].

ونظرًا للفوائد المحتملة للنقل المشيمي، وتوافره الواسع، وانخفاض نسبة آثاره الجانبية عند استخدام (المعالجة بالضوء) PT، ويتفق الكثيرون على أن فوائد النقل المشيمي تفوق أي مخاطر محتملة أو نظرية.

ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أنه في إحدى الدراسات العشوائية المُنضبطة التي أُجريت على رُضّع خدج أعمارهم الحملية أقل من 32 أسبوعًا، وُجد أن "استحلاب" الحبل السري مقارنةً بتأخير قطعه مرتبط بزيادة كبيرة في خطر حدوث نزيف داخل البطين الحاد، وخصوصًا لدى الرضع الذين تقل أعمارهم الحملية عن 27 أسبوعًا[27].

انخفاض تصفية البيليروبين:

تؤثر متلازمة جيلبرت على 6% إلى 9% من السكان، ونتيجة لضعف امتصاص البيليروبين وانخفاض نشاط إنزيم UGT الكبدي، تقل تصفية البيليروبين، مما يؤدي إلى IHB مزمن، وتُورّث هذه الحالة المتنحية جسديًا، وتُعزى غالبًا إلى وجود تكرارات إضافية من تسلسل TA في المنطقة المحفزة (TATAA box) لجين UGT1A1.

يكون البروتين UGT1A1 طبيعيًا من الناحية البنيوية، لكن التعبير الجيني له يكون منخفضًا بسبب تأثير الطفرة على المنطقة غير المُشفِّرة المحفزة.

في السكان الآسيويين، غالبًا ما تتضمن الطفرات exon1 في جين UGT1A1، ويعتبر اليرقان الطفيف السمة المميزة لمتلازمة جيلبرت في أوقات التوتر، في غياب الانحلال الدموي أو خلل في وظائف الكبد.

في الفترة الوليدية، يكون المرضى المصابون بعوز G6PD والمتزامن مع متلازمة جيلبرت أو مرض التحلل الدموي الجنيني (HDFN) في خطر عالٍ للإصابة بـ IHB الحاد واعتلال الدماغ النوويKSD [5].

تورث متلازمة كريغلر–نجار النمط 1 بنمط متنحٍ جسدي وتؤدي إلى غياب تام لنشاط UGT، ويظهر اليرقان الشديد بعد الولادة مباشرة، ويُعد اعتلال الدماغ الناتج عن البيليروبين والضرر العصبي أمرًا شائعًا، ويشمل العلاج استخدام الفينوباربيتال، العلاج الضوئي الدوري (cyclic PT)، وتبديل الدم، يقل تأثير العلاج الضوئي مع مرور الوقت، ويُعتبر زرع الكبد العلاج الشافي الوحيد.

وبالمقابل، يتميز النمط 2 من متلازمة كريغلر–نجار بوراثة إما متنحية أو سائدة جسديًا، ويُعد أكثر شيوعًا من النمط 1، وفي النمط 2، يكون نشاط UGT منخفضًا إلى أقل من 10%–20% من وظيفته الطبيعية، ونادرًا ما يتجاوز تركيز البيليروبين الكلي (TSB) مستوى 20 ملغ/دل (342 ميكرومول/لتر)، ويُعتبر اعتلال الدماغ الناتج عن البيليروبين أمرًا نادرًا، يشمل العلاج استخدام العلاج الضوئي والفينوباربيتال.

يتم التفريق بين النمطين 1 و2 من متلازمة كريغلر–نجار اعتمادًا على التظاهرات السريرية، واستجابة الفينوباربيتال، والتقييم التشخيصي، تكون الصفراء شاحبة في مرضى النمط 1 بسبب الغياب التام لإنزيم UGT في نسيج الكبد، لكنها مصبوغة في مرضى النمط 2.

يمتلك الأطفال المصابون بالنمط 1 طفرات في exon 2,5 (النمط A1) أو في exon المخصص للبيليروبين A1 (النمط B1)، أما الأطفال المصابون بالنمط 2 فلديهم طفرات تتعلق بتبديل زوج قاعدي واحد فقط.

أسباب أخرى لفرط البيليروبين:

تشمل الأسباب الأخرى للـ IHB الوليدي ذات الآليات المعقدة كلًا من الداء السكري لدى الأم، تضيق البواب، الانسداد المعوي، وقصور الدرق الخلقي.

يكون الرضع المولودون لأمهات مصابات بداء السكري المعتمد على الأنسولين أكثر عرضة لخطر الإصابة بـ IHB الشديد[3]، وقد تبيّن أن كمية إنتاج البيليروبين في هؤلاء الرضع ترتبط بشكل مباشر بدرجة الضخامة الجسدية Macrosomia[28]، كما يعاني هؤلاء الرضع من زيادة في تكوّن الكريات الحمراء نتيجة لزيادة إنتاج الإريثروبويتين، وهم أكثر عرضة للولادة المبكرة مقارنةً بالرضع المولودين لأمهات غير مصابات بالسكري[29]، علاوة على ذلك، هناك بعض الأدلة التي تُظهر أن الأمهات المصابات بالسكري يُنتجن كمية أكبر من إنزيم بيتا–غلوكورونيداز في حليب الثدي مقارنةً بغير المصابات[30].

يُعد اليرقان شائعًا لدى الرضع المصابين بقصور الدرقية الخلقي والانسدادات الهضمية، مثل تضيق البواب، انفتال الأمعاء، أسواء دوران الأمعاء، رتوق الأمعاء، داء هيرشبرونغ، وعلوص العقي (Meconium ileus)، في حالة قصور الدرقية الخلقي، يساهم كل من ضعف امتصاص البيليروبين الكبدي، وانخفاض نشاط UGT، وبطء حركة الأمعاء في حدوث IHB، ومع ذلك، تبقى الآلية الدقيقة غير معروفة.

تؤدي الانسدادات المعوية إلى زيادة امتصاص البيليروبين نتيجة لغياب التغذية المعوية، والركودة المعوية، وإعادة تدوير البيليروبين عبر الدورة المعوية الكبدية.

يمكن للعوامل الدوائية أن تؤثر على ارتباط البيليروبين بالألبومين، إذ تعمل العديد من الأدوية كمزاحمات خارجية للبيليروبين[31]، ومن الجدير بالذكر أن الإيبوبروفين، وهو علاج دوائي لانسداد القناة الشريانية (PDA)، يمكن أن يزيح البيليروبين من الألبومين.

تشمل مصادر التعرض المحتملة للرضيع لمزاحمات البيليروبين: الأدوية التي تتناولها الأم خلال الحمل، حليب الثدي، والأدوية المُعطاة مباشرة للرضيع (مثل أدوية السلفا، الإيبوبروفين، والسيفازولين)، كما يمكن للأحماض الدهنية الحرة أن تعمل كمصدر داخلي لمزاحمات البيليروبين.

الرضع الخدّج، بخلاف الرضع كاملي النمو، لا يصفّون الأحماض الدهنية الحرة بشكل فعّال، وفي الرضع الخدّج للغاية، وُجد أن جرعة المستحلب الدهني الوريدي مرتبطة بمستوى البيليروبين الحر غير المرتبط، كما كانت الأحماض الدهنية الحرة مرتبطة عكسيًا بألفة الألبومين[32].

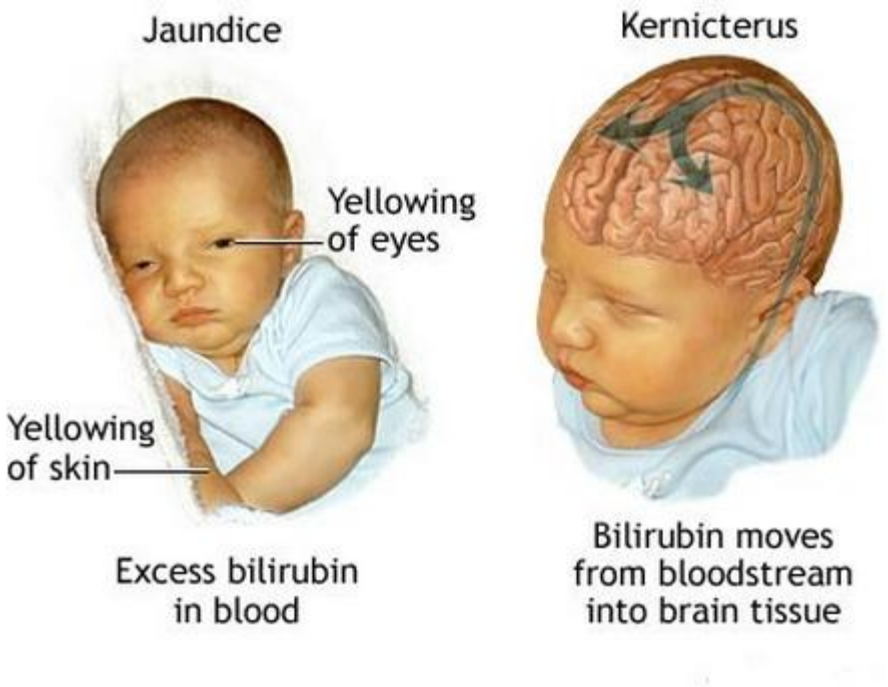
الفصل الثالث

تدبير فرط بيليروبين الدم غير المقترن

الاعتلال العصبي بالبيليروبين:

يمكن أن تتسبب تركيزات البيليروبين العالية في إغراق عمليات التمثيل الغذائي غير الناضجة للرضيع بسرعة، وتتفاوت نسبة حدوث الاعتلال العصبي بالبيليروبين (kernicterus) حسب التقارير (0.5–1.3 لكل 100,000 ولادة)[33].

أظهرت دراسة في السويد أن 85% من حالات الاعتلال العصبي بالبيليروبين كانت قابلة للوقاية وكان من الممكن تجنبها باستخدام الممارسات المبنية على الأدلة[33]، وتشمل المخاطر المرتبطة بالاعتلال العصبي بالبيليروبين تداخل البيليروبين مع الحاجز الدموي الدماغي الضعيف أو التالف، ويمكن أن يحدث ذلك في حالات الإختناق، الحماض، وانتان الدم[3].



الشكل (2): عبور البيليروبين غير المقترن للحاجز الدموي الدماغي واحداثه للاعتلال العصبي

يجب النظر في الاعتلال العصبي الحاد بالبيليروبين (ABE) إذا كانت مستويات البيليروبين الكلي في الدم (TSB) تزيد عن 25 ملغ/دل (427.6 ميكرومول/لتر) في أي رضيع مكتمل أو شبه مكتمل النمو. يكون الحاجز الدموي الدماغي في الرضع الخدّج أكثر نفاذية. بالإضافة إلى ذلك، يتميز الألبومين في الرضع الخدّج بانخفاض في الألفة

والسعة في الارتباط بالبيليروبين، ونتيجة لذلك يمكن للرضع الخدّج أن يصابوا بتسمم البيليروبين وتبعات عصبية طويلة الأمد عند مستويات أقل بكثير مقارنة بالرضع مكتملي أو شبه مكتملي النمو.

في دراسة راجعة شملت 2575 رضيعًا بوزن ولادة منخفض جدًا، كانت مستويات TSB في أول 14 يومًا بعد الولادة مرتبطة بشكل إيجابي بفقدان السمع والموت أو التأثيرات العصبية المتعلقة بالنمو في سن عامين[34].

لا يظهر الرضع الخدّج العلامات السريرية الكلاسيكية الأولية لـ ABE. لذا، يتطلب الأمر مراقبة دقيقة ودرجة عالية من الشك أثناء رعاية الرضع الخدّج، ويتمثل الاعتلال العصبي الحاد بالبيليروبين (ABE) المبكر، أو المرحلة الأولى، في ضعف المص، نقص التوتر، الخمول، والارتعاش، أما ABE المتوسط، أو المرحلة الثانية، فيشمل تراجع الرقبة، فرط التوتر، والتوتّر العضلي، تشمل ABE المتقدم، أو المرحلة الثالثة، العلامات المتوسطة بالإضافة إلى التشنجات، توقف التنفس، وربما الموت.

المرحلة الأولى قابلة للشفاء، في حين أن المرحلتين الثانية والثالثة قد تكونان قابلة للشفاء حسب توقيت العلاج، ويشير مصطلح "الاعتلال العصبي بالبيليروبين" تقليديًا إلى الأضرار العصبية الناتجة عن فرط البيليروبين.

تاريخيًا، كان يتم تشخيص الاعتلال العصبي بالبيليروبين بعد التشريح البشري مع نمط تلون أصفر في نوى جذع الدماغ والمخيخ، مع تحفيز الخلايا الميتة بواسطة البيليروبين وموت الخلايا العصبية، ويتطور الاعتلال العصبي بالبيليروبين المزمن تدريجيًا مع مرور الوقت، حيث يظهر معظم الرضع الأعراض السريرية خلال السنة الأولى من العمر.

يشمل الاعتلال العصبي بالبيليروبين المزمن مجموعة من التبعات العصبية الناتجة عن فرط البيليروبين، بما في ذلك ABE والاعتلال العصبي بالبيليروبين المزمن[35]، ومع ذلك يُستخدم مصطلح "الاعتلال العصبي بالبيليروبين" غالبًا للإشارة إلى الاعتلال العصبي بالبيليروبين المزمن.

يتضمن الاعتلال العصبي المزمن بالبيليروبين الكلاسيكي شلل دماغي كنعي رقصي (choreoathetoid)، حملقة للأعلى، فقدان السمع العصبي الحسي، وتغيرات في الأسنان اللبنية.

يمكن تشخيص الاعتلال العصبي بالبيليروبين الكلاسيكي لدى الرضع الذين لديهم قصة لارتفاع البيليروبين ويظهرون نقصًا في التوتر عند الفحص البدني، استجابة الدماغ السمعية التشخيصية العصبية للأذنين (دليل على الاعتلال العصبي السمعي أو التزامن غير السليم)، وتلف مزدوج في النوى القاعدية على التصوير بالرنين المغناطيسي[36].

تظل وظيفة الإدراك سليمة نسبيًا في الاعتلال العصبي بالبيليروبين المزمن، لكن قد يتم تصوّر هؤلاء المرضى على أنهم أكثر ضعفًا إدراكيًا بسبب اضطرابات الحركات الهرمية والفقدان السمعي، من المعروف الآن على نطاق واسع أن

هناك حالات أكثر دقة للاعتلال العصبي بالبيليروبين المزمن، مثل الاضطرابات السمعية، التعلم، والسلوكية، والتنسيق الحركي الدقيق والمعقد.

مسح اليرقان الوليدي:

توصي الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال (AAP) بإجراء فحص شامل للبيليروبين لجميع المواليد الجدد خلال الـ 72 ساعة الأولى من العمر باستخدام قياس TSB أو البيليروبين عبر الجلد[3]، وقد أدى تطبيق إرشادات الفحص إلى تقليص نسبة حدوث اليرقان الحاد في الولايات المتحدة ودول أخرى[33,37]، عند قياس TSB في جناح حديثي الولادة، يجب الحصول على قياس للبيليروبين المباشر أو المقترن، عندما تم مقارنة الرضع الذين تم تشخيصهم لاحقًا بالرتق الصفراوي (Biliary atresia) مع الرضع الأصحاء مكتملي النمو، كانت مستويات البيليروبين المباشر أو المقترن لدى الرضع المصابين بالانسداد الصفراوي أعلى في أول 24 إلى 48 ساعة بعد الولادة[38].

يتم قياس البيليروبين في الغالب باستخدام طريقة (diazo)، إذ توفر هذه الطريقة قياسين نوعيين، هما إجمالي البيليروبين ومستوى "البيليروبين المباشر"، ويتم حساب "البيليروبين غير المباشر" بطرح البيليروبين المباشر من الإجمالي.

ويعتبر مستوى البيليروبين المباشر تقديرًا لمستوى البيليروبين المقترن، ولكن يمكن أن يبالغ في تقدير مستوى البيليروبين المقترن الحقيقي لأن كاشف الدياز يتفاعل مع كل من البيليروبين المقترن والبيليروبين المرتبط بالألبومين (د–بيليروبين)، بالمثل يعتبر البيليروبين غير المباشر تقديرًا للبيليروبين غير المقترن، ولكنه يميل إلى التقليل من تقدير البيليروبين غير المقترن لأن جزءًا من البيليروبين غير المقترن يتفاعل مع كاشف الدياز. لذلك، تعتبر الأساليب الكمية مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، والطيفية المباشرة، والاختبارات الإنزيمية أكثر دقة[39].

نظرًا لتغير قدرة ارتباط البيليروبين بالألبومين في الرضع الخدّج، قد يكون البيليروبين غير المرتبط أكثر حساسية ودقة في التنبؤ باعتلال البيليروبين العصبي[40]، ويمكن قياس البيليروبين غير المرتبط باستخدام طريقة البيروكسيداز المعدلة.

تشمل الأدوات غير الجراحية لقياس البيليروبين جهاز قياس البيليروبين عبر الجلد باستخدام (pulse oximetry) أو مقياس الطيف الضوئي، وتشمل التقنيات الجديدة الناشئة طيفية أول أكسيد الكربون المستنشق والتصوير العيني للملتحمة.

في الرضع الخدّج والمتأخرين، تعد قياسات TCB سريعة ودقيقة، وتوفر تقديرًا غير مؤلم لـ TSB، وترتبط بأخذ عينات دم أقل وتقليل حدوث فقر الدم، خاصة في الرضع ذوي الوزن المنخفض جدًا عند الولادة[41,42]، تتأثر قياسات TCB بالجهاز المستخدم لقياس TCB، والعمر الحملي، وTSB، والعمر بعد الولادة، والعرق، وموقع القياس[41,42,43]، بما أن TCB يقلل من تقدير TSB في الرضع الخدّج، توصي الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال بقياس TSB عند النظر في التدخل العلاجي إذا:

1) كانت قراءة TCB 70% من مستوى TSB الموصى به للرضع الخدّج.

2) كانت قراءة TCB فوق الـ 75 بالمئة على رسم بياني بوتاني (Bhutani nomogram).

3) كانت قيمة TCB بعد الخروج أعلى من 13 ملغ/دل (222.3 ميكرومول/لتر)[4].

في الرضع ذوي الوزن المنخفض جدًا عند الولادة، يعد قياس TCB تقديرًا موثوقًا لـ TSB؛ حيث أن الفرق بين قيم TSB وTCB صغير وتكون معاملات الارتباط عالية[41,42,43,44]، أثناء فترة العلاج بالضوء (PT)، يزيد الفرق بين TSB وTCB، وبما أن العلاج بالضوء يفتح البشرة، فإن تغطية بقعة صغيرة من الجلد باستخدام رقعة مقاومة للضوء أو وسائل أخرى يحسن دقة قياس TCB[42,44].

علاج اليرقان الوليدي غير المقترن:

الهدف النهائي من التعرف على علاج اليرقان الوليدي غير المقترن (IHB) هو منع الاعتلال العصبي الناتج عن البيليروبين، وقدمت الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال (AAP) في عامي 2004 و2009 إرشادات مستندة إلى الأدلة لتقليل حدوث اليرقان الحاد واعتلال الدماغ الناتج عن البيليروبين في الرضع ذوي العمر الحملي البالغ أو أكبر من 35 أسبوعًا[3,4]، تتضمن الإرشادات رسمًا بيانيًا للبيليروبين حسب الساعة لتقييم خطر اليرقان الوليدي غير المقترن، وتوصيات العلاج بالضوء (PT) للحدود العلاجية حسب الساعة[45]، تم إنشاء حاسبات عبر الإنترنت، مثل BiliToolTM، استنادًا إلى هذه الإرشادات[46] تم استبعاد الرضع ذوي الوزن المنخفض عند الولادة والخدّج من إرشادات AAP لعام 2004 بسبب قلة الأدلة، ومع ذلك، تم نشر نهج قائم على الإجماع لعلاج اليرقان الوليدي غير المقترن في الرضع الذين يقل عمرهم الحملي عن 35 أسبوعًا في عام 2012، ويتضمن توصيات لبدء العلاج بالضوء (PT) وعمليات تبديل الدم استنادًا إلى العمر الحملي ومستوى TSB [47] مشابهًا لـ BiliTool، تم إنشاء حاسبات عبر الإنترنت استنادًا إلى هذه التوصيات، مثل توصيات Stanford University للرضع الخدّج PremieBiliRecs[48].

العلاج بالضوء:

يقلل العلاج بالضوء (PT) من مستوى البيليروبين في الدم بشكل رئيسي عن طريق التحويل الهندسي (geometric) (غير قابل للعكس) للبيليروبين غير المقترن إلى لوميروبين، وهي مادة قابلة للذوبان في الماء يتم التخلص منها عبر الصفراء والبول دون الحاجة إلى الاقتران، كما يساهم التفاعل الضوئي (Photoisomerization) (القابل للعكس) والأكسدة الضوئية للبيليروبين أيضًا في تأثير العلاج.

يُوصى بالعلاج بالضوء عندما يقترب مستوى البيليروبين من النطاق السام المحتمل، ويمتص البيليروبين الضوء بشكل أكثر فعالية في منطقة الطيف الأزرق (460–490 نانومتر)، وقد أظهرت المنابع الباعثة للضوء عالية الكثافة أنها أكثر مصادر الضوء فعالية لتحلل البيليروبين، وتتراوح شدة الإضاءة في العلاج التقليدي والعلاج المكثف بالضوء بين 6 إلى 12 مللي واط/سم² لكل نانومتر، و30 مللي واط/سم² لكل نانومتر على التوالي.

تأثر "جرعة" العلاج بالضوء بتباعد الرضيع عن مصدر الضوء، بالإضافة إلى المساحة السطحية المعرضة، والمسافة الموصى بها بين الرضيع ومصدر الضوء هي من 12 إلى 16 بوصة (30 إلى 40 سم)، كما يجب تعظيم تعرض الجلد للضوء بتوفير إضاءة فوق وتحت الرضيع، الذي يجب أن يكون عاريًا (باستثناء الحفاضة) في حاضنة خاضعة للتحكم في درجة الحرارة. يمكن رفع الرضيع عن الضوء لإرضاعه.

يجب بدء العلاج بالضوء عندما يكون مستوى TSB عند أو فوق الحد العلاجي المعتمد على عمر الرضيع وعوامل الخطر، ويجب النظر فيه عندما يكون مستوى البيليروبين ضمن نقطتين إلى ثلاث نقاط من الحد العلاجي، وعادة يُتوقع أن ينخفض مستوى TSB بنحو 0.5 ملغ/دل (8.5 ميكرومول/لتر) في الساعات الأربع إلى الثماني الأولى من العلاج.

رغم أن الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال (AAP) لا تقدم توصيات بشأن مراقبة مستوى البيليروبين أثناء العلاج بالضوء أو موعد التوقف عن العلاج، فإن المعهد الوطني للصحة والرعاية السريرية في المملكة المتحدة يوصي بالتحقق من مستويات TSB بعد 4 إلى 6 ساعات من بدء العلاج بالضوء، وكل 6 إلى 12 ساعة بعد استقرار أو انخفاض مستوى TSB[49]، لا يوجد توافق عالمي بشأن موعد التوقف عن العلاج بالضوء، ومع ذلك عندما يكون مستوى TSB أقل من 3 نقاط عن مستوى الضوء أو يقل عن أو يساوي 14 ملغ/دل (239.4 ميكرومول/لتر)، يكون خطر الإصابة باليرقان الوليدي غير المقترن الشديد الذي يتطلب العلاج بالضوء نادرًا[50,51]، ولا يبدو أن فائدة قياسات مستوى TSB المتزايدة، أو قياسات TSB بعد التوقف عن العلاج بالضوء، لها أي قيمة بالنسبة للرضع الكاملين أو الخدّج المتأخرين[50]، نظرًا لأن الرضع الخدّج والرضع المصابين بـ HDFN (الداء الانحلالي للجنين والوليد) لديهم خطر مرتفع لليرقان المتزايد بعد العلاج بالضوء، فإن هؤلاء الرضع يتطلبون مراقبة إضافية.

يعتبر العلاج بالضوء جزء أساسي من تدبير اليرقان الوليدي غير المقترن، لكنه ليس غير ضار تمامًا، رغم أن التركيزات العالية من البيليروبين الحر غير المقترن تسبب موت الخلايا العصبية، إلا أن المستويات المرتفعة قليلاً من البيليروبين غير المقترن لها خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات.

في الرضع، ارتبطت بعض الدراسات بالعلاج بالضوء مع زيادة طفيفة في خطر الإصابة بالسرطان في الطفولة[52]، قد يتسبب العلاج بالضوء في إصابة تأكسدية للأغشية الخلوية والحمض النووي، خصوصًا في الرضع ذوي الوزن المنخفض

عند الولادة والذين لديهم جلد شفاف للغاية[53]، لهذه الأسباب، يتم البحث المستمر في استراتيجيات بديلة للعلاج بالضوء، بما في ذلك شدة الإضاءة الأقل والعلاج بالضوء الدوري للرضع الخدّج جدًا[54].

العلاج بالضوء "المفرط Aggressive"، أو العلاج الوقائي بالضوء، غالبًا ما يُستخدم للرضع المعرضين لخطر الإصابة بـ HDFN (الداء الانحلالي للجنين والوليد)، ويشير العلاج بالضوء المفرط إلى بدء أو استمرارية العلاج بالضوء عند حدود بيليروبين منخفضة أو بدء العلاج بالضوء دون قياس البيليروبين، من ناحية أخرى، يشير العلاج بالضوء "المحافظ"، أو العلاج التقليدي بالضوء، إلى بدء العلاج بالضوء عند حدود البيليروبين القياسية.

في دراسة اختبار واحدة، تم تعيين الرضع الكاملين المصابين بتوافق ABO وDAT إيجابي عشوائيًا إما للعلاج الوقائي بالضوء الذي يبدأ في أول 4 ساعات من العمر أو العلاج بالضوء الروتيني، وعندما تم مقارنة الرضع الذين تلقوا العلاج الوقائي بالضوء مع الرضع الذين تلقوا الرعاية القياسية، كان الرضع الذين تلقوا العلاج الوقائي بالضوء لديهم فترات إقامة أطول في المستشفى دون أي فائدة سريرية[55]، لذلك، يجب النظر بعناية في الفوائد والمخاطر المحتملة للعلاج بالضوء في جميع الرضع.

رغم أن الدراسات الحيوانية تشير إلى أن العلاج بالضوء قد يسبب ضررًا للشبكية، فإن المخاطر على البشر غير معروفة، على أي حال، يجب ارتداء واقيات العين.

الشكل (3): العلاج الضوئي لفرط البيليروبين غير المقترن لدى الوليد

"متلازمة الطفل البرونزي" تُرى في الرضع المصابين باليرقان المقترن الذين يتلقون العلاج بالضوء، إذ يتحول البول والجلد إلى اللون البرونزي بسبب التخريب الضوئي للبورفيرينات النحاسية، وعادة ما تكون هذه المتلازمة غير ضارة، يُمنع العلاج بالضوء في حالة البورفيريا الخلقية المكونة للحمر (Congenital Erythropoietic Porphyria)، وهو مرض نادر يتسبب فيه التعرض للضوء عالي الكثافة في حدوث تقرحات شديدة قد تؤدي إلى الوفاة.

تبديل الدم:

يُعتبر تبديل الدم موجهًا لأي رضيع يعاني من اعتلال الدم الانحلالي، ويجب النظر فيه عندما يتجاوز مستوى TSB حد نقل الدم بالتبادل[3]، الزيادة المستمرة في مستوى TSB رغم العلاج بالضوء غالبًا ما تشير إلى عملية انحلال دموي مستمرة، إذا كان يُنظر في إجراء تبديل للدم، يجب قياس تركيز الألبومين بالتزامن مع مستوى TSB، إذ تعمل نسب البيليروبين/الألبومين كبديل للبيليروبين الحر، وترتبط نسب البيليروبين/الألبومين العالية بوظائف عصبية غير طبيعية[3].

يتم إجراء تبديل الدم باستخدام عملية الفصادة (.apheresis)، حيث تتضمن العملية سحب دم المريض، ثم فصله وإزالة خلايا الدم الحمراء، مما يزيل البيليروبين المتداول والأجسام المضادة الأمومية، ويتم استبدال خلايا الدم الحمراء المزالة بنفس الكمية من خلايا الدم الحمراء من متبرع، خالية من الأجسام المضادة الأمومية. تستبدل هذه العملية حوالي 85% من خلايا الدم الحمراء المتداولة وتقلل مستوى البيليروبين بنسبة حوالي 50%.

لا يخلو تبديل الدم من المخاطر، بما في ذلك العدوى، قلة الصفيحات الدموية، اضطرابات التخثر، مرض الطعم ضد المضيف، التهاب الأمعاء الناخر، تخثر الأوردة البابية، اضطرابات الشوارد، اضطرابات نظم القلب، ومعدل وفيات يقدر بحوالي 0.5% إلى 2%[56].

العلاج الدوائي:

تشمل الطرق الدوائية المحتملة للوقاية أو لعلاج اليرقان الدموي الانحلالي (IHB) الفينوباربيتال .Metalloporphyrins، ويعمل الفينوباربيتال على زيادة امتصاص الكبد للبيليروبين وارتباطه، ومع ذلك، لم يعد يُوصى باستخدام الفينوباربيتال كعلاج لليرقان الدموي الانحلالي الشديد بسبب تأثيراته الجانبي.

أما المعدنيات البورفيرينية، مثل الميسوبورفيرين، فتعمل على تثبيط إنتاج الهيموكسجيناز وتبدو كعلاج واعد، وقد يساعد الميسوبورفيرين في الوقاية من دخول المستشفى والعلاج بالضوء (PT) وتبديل الدم في حالات اليرقان الدموي الانحلالي الشديد[57].

ويمكن الإجمال بأن البيليروبين هو منتج تحلل الهيم من عملية استقلاب الهيم، ويُوجد بمستويات عالية بشكل طبيعي في حديثي الولادة، يمكن أن يؤدي اليرقان الدموي الانحلالي الشديد وغير المعالج إلى اعتلال دماغي حاد (KSD)، وهي مضاعفة قابلة للوقاية، ومن الضروري أن يكون المتخصصون في الرعاية الصحية قادرين على التعرف على الأطفال الرضع المعرضين لخطر اليرقان الدموي الانحلالي الشديد وKSD، هذا وإن الكفاءة في فحص اليرقان الدموي الانحلالي، والوقاية منه، وعلاجه أمر حاسم في رعاية المواليد الجدد وتحسين نتائجهم الصحية.

الباب الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: أهمية البحث وأهدافه

❖ المقدمة:

اليرقان الوليدي هو مظهر سريري لفرط بيليروبين الدم وهو السبب الأكثر شيوعاً للقبول المشفوي لدى الأطفال حديثي الولادة في جميع أنحاء العالم، ويتم تعريفه على أنه اصفرار لون الصلبة والجلد والأغشية المخاطية بسبب ترسب البيليروبين، ويحدث بشكل رئيسي خلال الأسبوع الأول من الحياة، تؤثر على ما يقارب من 60% و80% من الولدان تمام الحمل والخدج على التوالي، ويحدث عندما يتجاوز إجمالي مستويات البيليروبين في الدم 5 ملغ/دل، ويصنف اليرقان إلى نوعين: فيزيولوجي، ومرضي، وتتنوع عوامل الخطر التي تؤثر بشكل أو بآخر في تطور الشكل المرضي منه لدى حديثي الولادة.

❖ هدف البحث:

دراسة عوامل خطر وإنذار فرط بيليروبين الدم غير المباشر عند حديثي الولادة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

❖ أهمية البحث:

تكمن أهمية البحث في إثراء المحتوى الطبي العلمي بتسليط الضوء على عوامل الخطورة وإنذار فرط بيليروبين الدم غير المباشر عند حديثي الولادة للكشف المبكر والترصد المناسب عن المرض دون الوصول للعلاج الغازي مثل تبديل الدم وتجنيب حديثي الولادة من إصابتهم باليرقان النووي وما يترتب عليه من اختلاطات عصبية.

الفصل الثاني: المرضى وطرق البحث

نمط الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية، وذلك على حديثي الولادة المصابين بفرط بيليروبين الدم غير المباشر والمقبولين في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق والمستوفين لشروط القبول والاستبعاد في الفترة الممتدة بين 1\3\2023 وحتى 1\3\2024.

طريقة البحث:

تم إجراء دراسة حشدية مستقبلية على الولدان المقبولين في قسم الخديج والوليد في مشفى الأطفال، بعمر أقل من 28 يوم، المشخص لديهم فرط بيليروبين الدم غير المباشر وتم دراسة مجموعة من المتغيرات (عمر الطفل، عمر الأم، الإرضاع الوالدي، الأمراض لدى الأم (فرط التوتر الشرياني، السكري)، الانتانات، نوع الولادة (طبيعية، قيصرية)، الزمرة الدموية للطفل والأم)، ودورها في الإمراضية.

استمارة البحث: تم اعتماد استمارة البحث المرفقة مع هيكل البحث لجمع البيانات.

معايير القبول والاستبعاد:

شملت معايير القبول:

- الولدان تمام حمل بعمر أقل من 28 يوم.
- الخداج بعمر أقل من 28 يوم.
- الولدان ناقصي وزن الولادة.

وشملت معايير الاستبعاد:

- الولدان مع تشوهات كبرى.

الفصل الثالث: استبيان البحث

البيانات الشخصية لحديث الولادة			
الاسم:		تاريخ القبول:	
الجنس:		تاريخ التخريج:	
تاريخ الولادة:		رقم العينة:	
العمر الحملي:		العنوان:	
رقم الإضبارة:		الهاتف:	
معلومات الأم			
عمر الأم:	السكري عند الأم:	ارتفاع الضغط لدى الأم:	
القصة المرضية			
تاريخ بدء الأعراض:	نوع الولادة:	نوع الإرضاع:	
الزمرة الدموية الرئيسة والريزوس لدى (الأم:.....\الوليد: .....)			
الموجودات المخبرية			
HB:	PLT:	CRP:	TB:
WBC:	N:	L:	DB:
شبكيات:	كومبس:	G6PD:	IDB:
اللطاخة الدموية			
الإنذار			
تحسن		عدم تحسن	

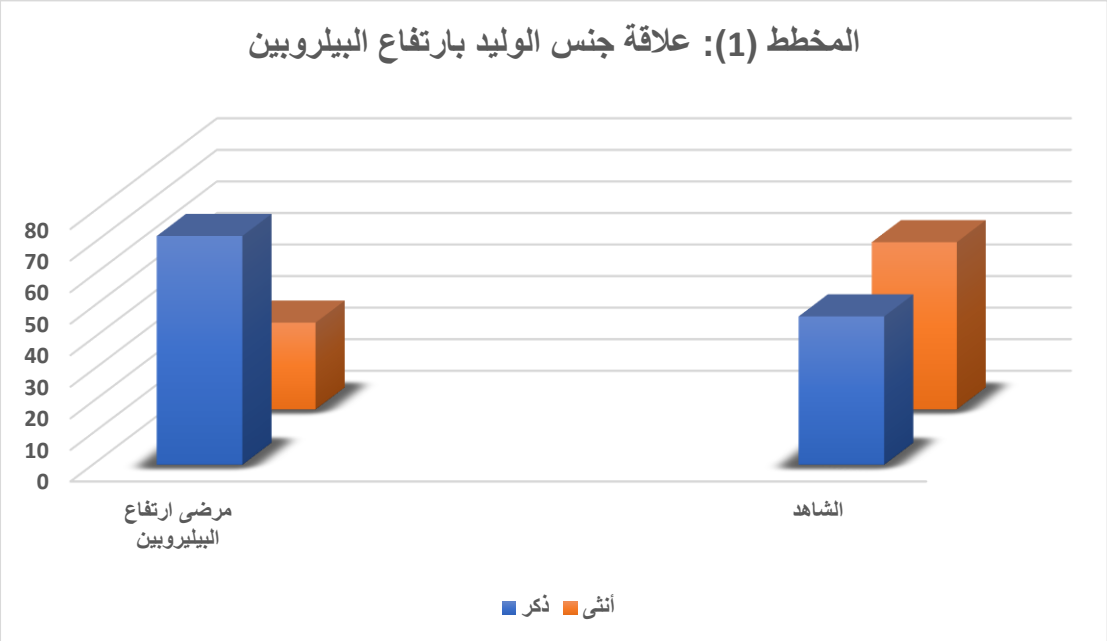
الفصل الرابع: الدراسة الإحصائية

بلغ عدد حالات الدراسة 120 حالة من حديثي الولادة المصابين بارتفاع البيليروبين غير المباشر وتم تحري عوامل الخطر لديهم من خلال مقارنتهم مع 100 من حديثي الولادة الطبيعيين (دون ارتفاع البيليروبين غير المباشر) كعينة شاهد.

1-علاقة جنس الوليد بارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة وجود ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة أعلى لدى الذكور حيث بلغت 72.5% مقابل 27.5% للإناث المصابات، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (1): علاقة جنس الوليد بارتفاع البيلروبين		
الجنس	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
ذكر	87 (72.5%)	47 (47%)
أنثى	33 (27.5%)	53 (53%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P-Value	0.00011	

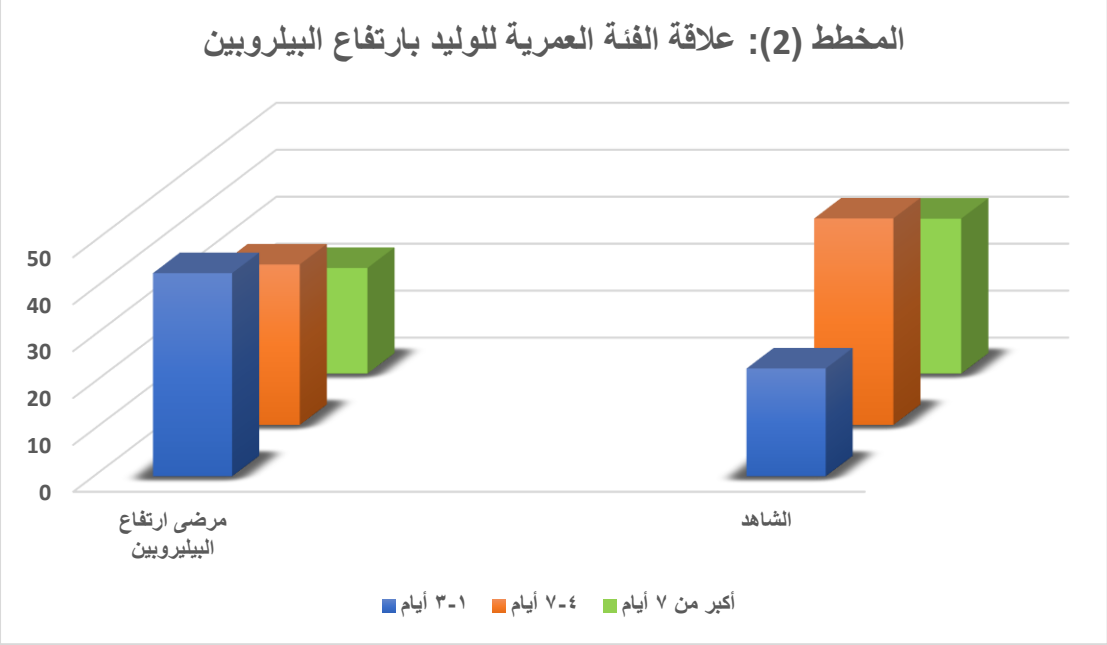


2–علاقة الفئة العمرية للوليد بارتفاع البيلروبين:

عموماً تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 1 و25 يوماً، وبلغ المتوسط 4.4 يوماً، فيما تراوحت أعمار حالات الشاهد بين 1 و28 يوماً، وبلغ المتوسط 7.2 يوماً، وكانت الفئة العمرية (1–3 أيام) هي الأشيع لمرضى ارتفاع البيليروبين غير المباشر حيث بلغت النسبة 43.3% تلاها الفئة العمرية (4–7 أيام) بنسبة 34.2% في حين كانت الفئة العمرية (أكبر من 7 أيام) الأقل شيوعاً وذلك بنسبة 22.5% من الحالات، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (2): علاقة الفئة العمرية للوليد بارتفاع البيلروبين		
الفئة العمرية	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
1–3 أيام	52 (43.3%)	23 (23%)
4–7 أيام	41 (34.2%)	44 (44%)
أكبر من 7 أيام	27 (22.5%)	33 (33%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
المتوسط (يوم)\SD	4.4±1.3	7.2±1.8
P–Value	0.0061	

الانحراف المعياري:SD

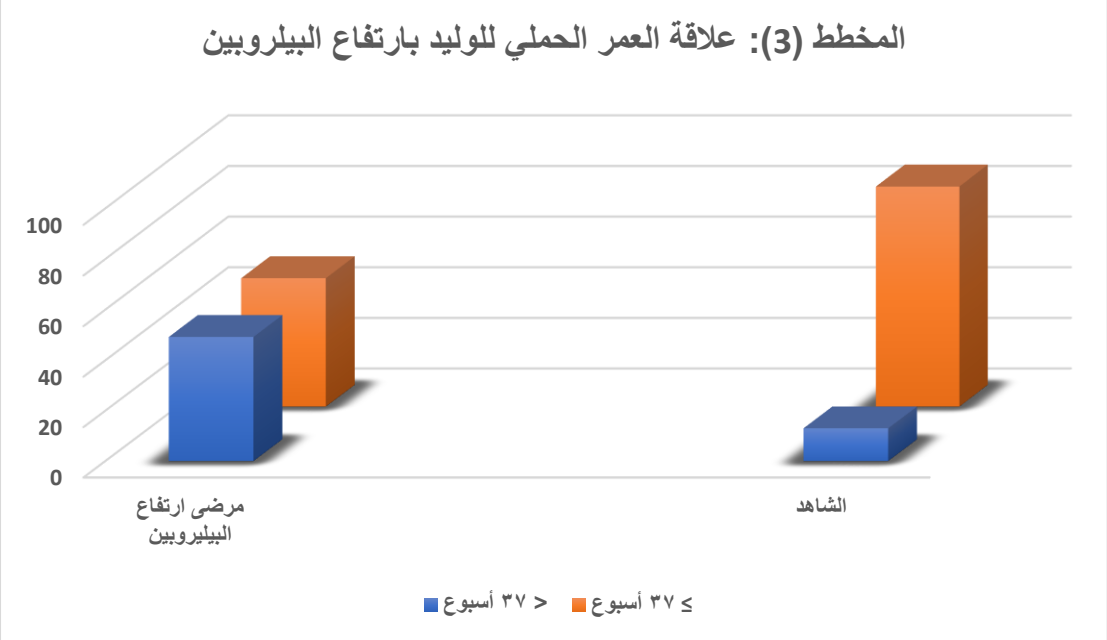


3–علاقة العمر الحملي للوليد بارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة وجود خداجة (العمر الحملي أقل من 37 أسبوعاً) أعلى لدى مرضى ارتفاع البيليروبين حيث بلغت 49.2% مقابل 13% لعينة الشاهد، وبلغ المتوسط 38.2 أسبوع لمجموعة المرضى مقابل 39.7 لعينة الشاهد، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (3): علاقة العمر الحملي للوليد بارتفاع البيلروبين		
العمر الحملي	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
< 37 أسبوع	59 (49.2%)	13 (13%)
≤ 37 أسبوع	61 (50.8%)	87 (87%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
المتوسط (أسبوع)\SD	38.2±0.88	39.7±0.9
P–Value	< 0.00001	

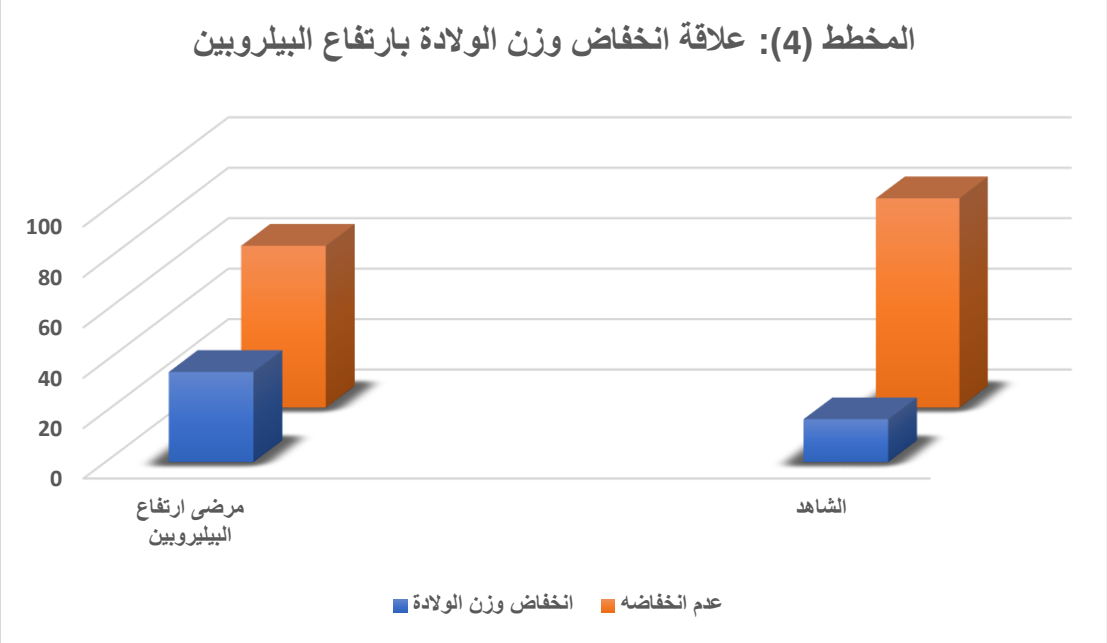
الانحراف المعياري:SD



4–علاقة انخفاض وزن الولادة بارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة وجود انخفاض وزن الولادة أعلى لدى مرضى ارتفاع البيليروبين حيث بلغت 35.8% مقابل 17% لعينة الشاهد، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (4): علاقة انخفاض وزن الولادة بارتفاع البيلروبين		
انخفاض وزن الولادة	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	43 (35.8%)	17 (17%)
لا	77 (64.2%)	83 (83%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.0017	



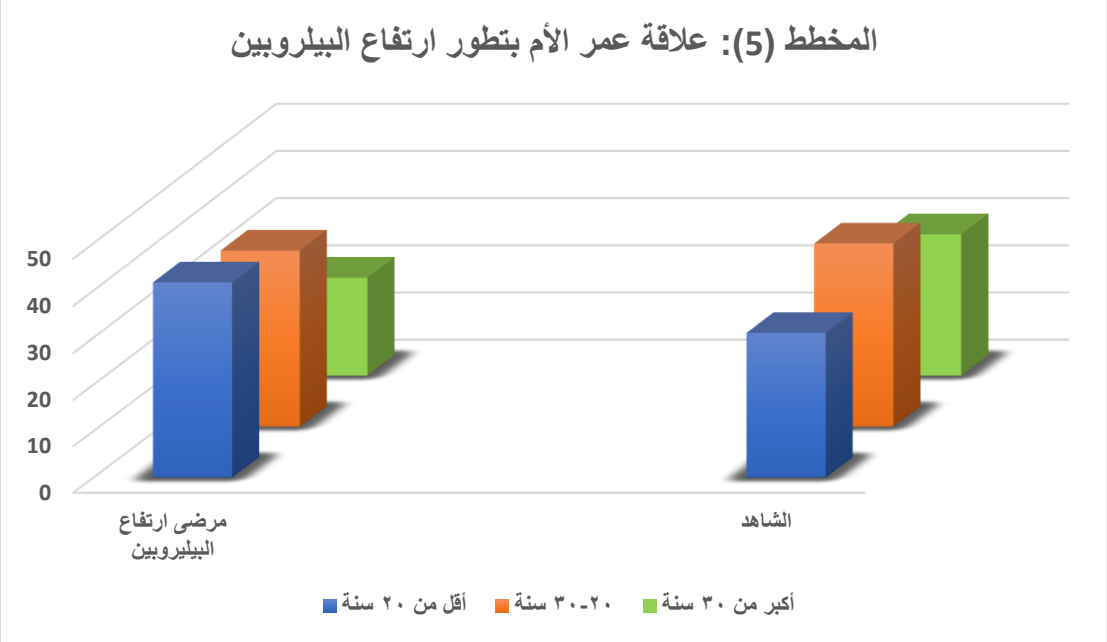
5–علاقة عمر الأم بتطور ارتفاع البيلروبين:

عموماً تراوحت أعمار أمهات المرضى بين 18 و38 سنة، وبلغ المتوسط 24.6 سنة، فيما تراوحت أعمار أمهات عينة الشاهد بين 19 و35 سنة، وبلغ المتوسط 27.2 سنة، وكانت الفئة العمرية (أقل من 20 سنة) هي الأشيع لأمهات مرضى ارتفاع البيليروبين غير المباشر حيث بلغت النسبة 41.7% تلاها الفئة العمرية (20–30 سنة) بنسبة

37.5% في حين كانت الفئة العمرية (أكبر من 30 سنة) الأقل شيوعاً وذلك بنسبة 20.8% من الحالات، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (5): علاقة عمر الأم بتطور ارتفاع البيلروبين		
عمر الأم	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
أقل من 20 سنة	50 (41.7%)	31 (31%)
20–30 سنة	45 (37.5%)	39 (39%)
أكبر من 30 سنة	25 (20.8%)	30 (30%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
المتوسط (سنة)\SD	24.6±2.1	27.2±2.4
P–Value	0.16	

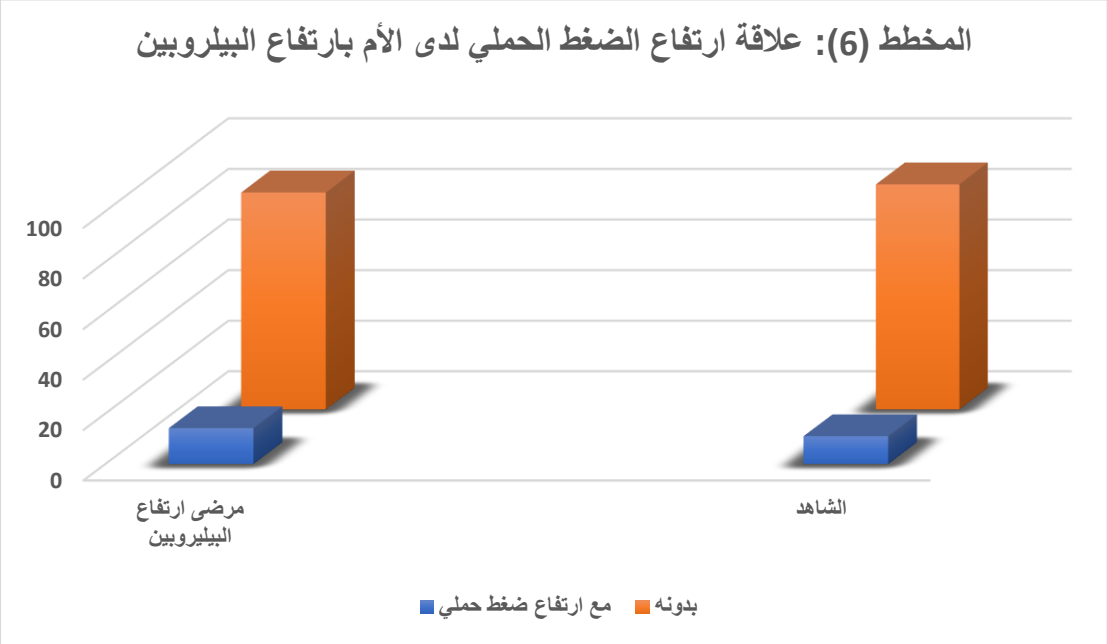
الانحراف المعياري:SD



6–علاقة ارتفاع الضغط الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة وجود ارتفاع ضغط حملي لدى الأم أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 14.2% مقابل 11%، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (6): علاقة ارتفاع الضغط الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين		
وجود ارتفاع الضغط الحملي	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	17 (14.2%)	11 (11%)
لا	103 (85.8%)	89 (89%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.48	

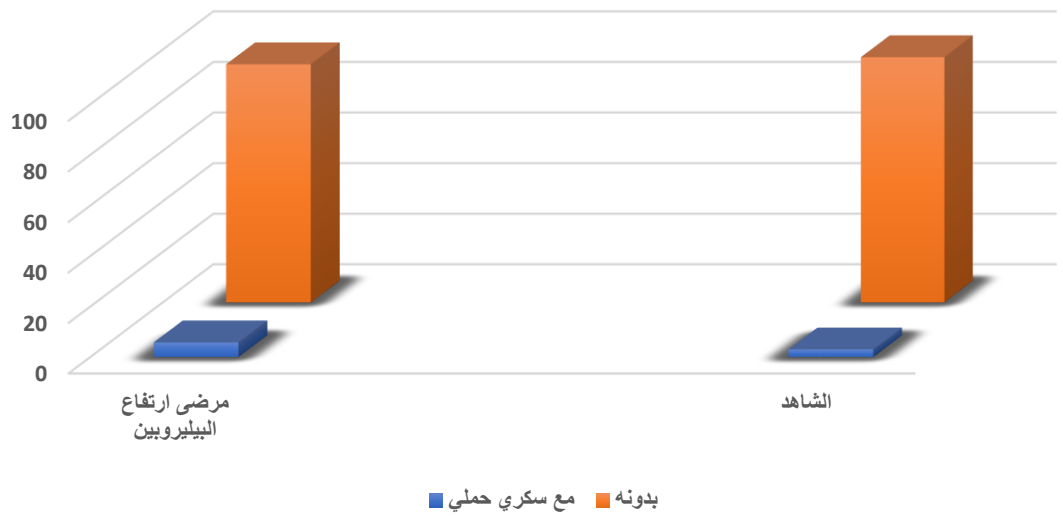


7–علاقة الداء السكري الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة وجود سكر حملي لدى الأم أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 5.8% مقابل 3%، دون وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (7): علاقة الداء السكري الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين		
وجود سكري حملي	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	7 (5.8%)	3 (3%)
لا	113 (94.2%)	97 (97%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.31	

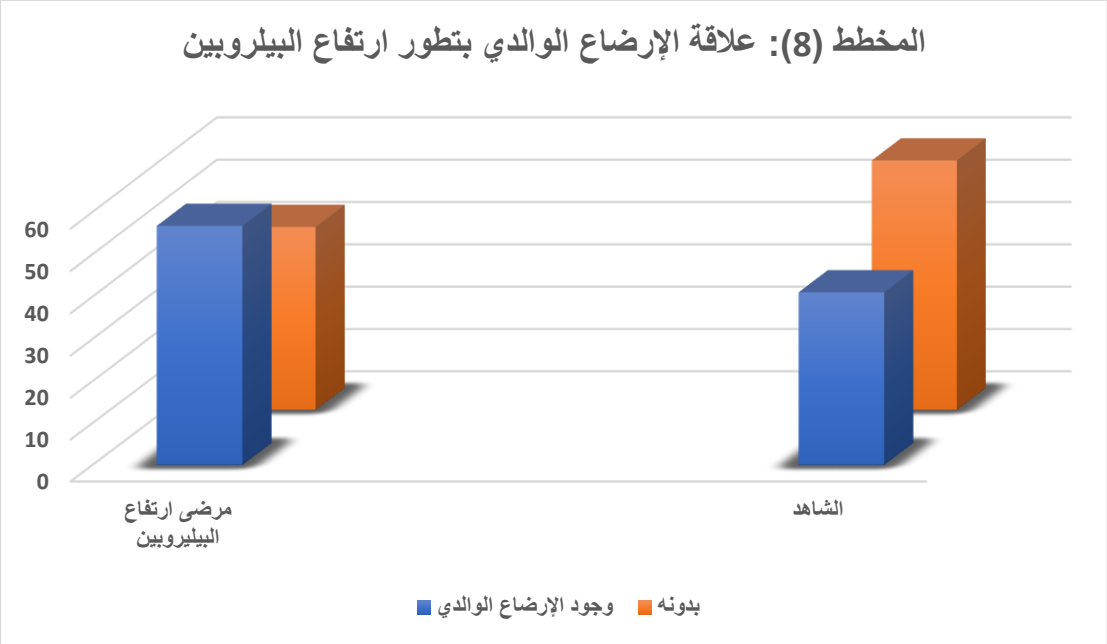
المخطط (7): علاقة الداء السكري الحملي لدى الأم بارتفاع البيلروبين



8–علاقة الإرضاع الوالدي بتطور ارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة وجود الإرضاع الوالدي أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 56.7% مقابل 41%، مع وجود فارق إحصائي هام.

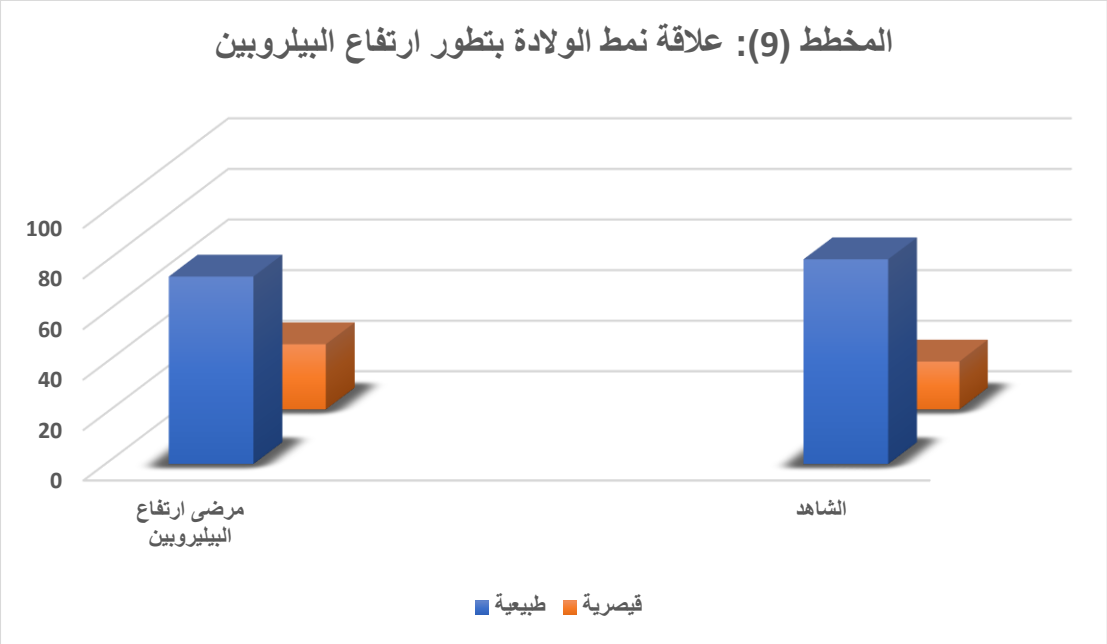
الجدول (8): علاقة الإرضاع الوالدي بتطور ارتفاع البيلروبين		
الإرضاع الوالدي	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	68 (56.7%)	41 (41%)
لا	52 (43.3%)	59 (59%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.02	



9-علاقة نمط الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة أعلى في الولادة الطبيعية حيث بلغت 74.2% مقابل 25.8% للولادة القيصرية، دون وجود فارق إحصائي هام.

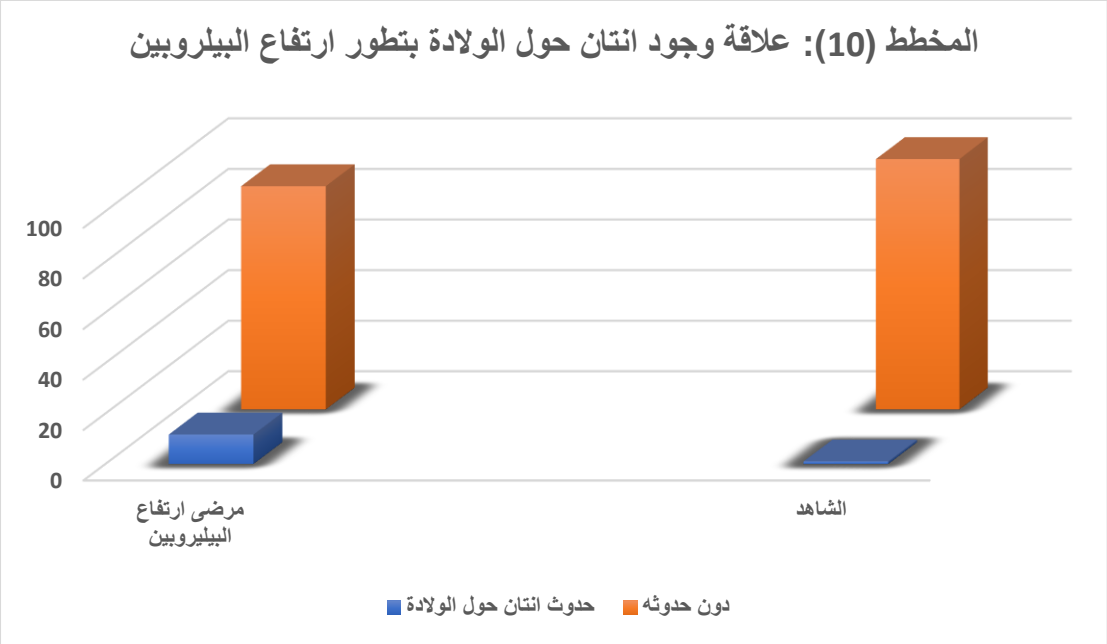
الجدول (9): علاقة نمط الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين		
نمط الولادة	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
طبيعية	89 (74.2%)	81 (81%)
قيصرية	31 (25.8%)	19 (19%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P-Value	0.22	



10–علاقة وجود انتان حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة حدوث انتان حول الولادة أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 11.7% مقابل 1%، مع وجود فارق إحصائي هام.

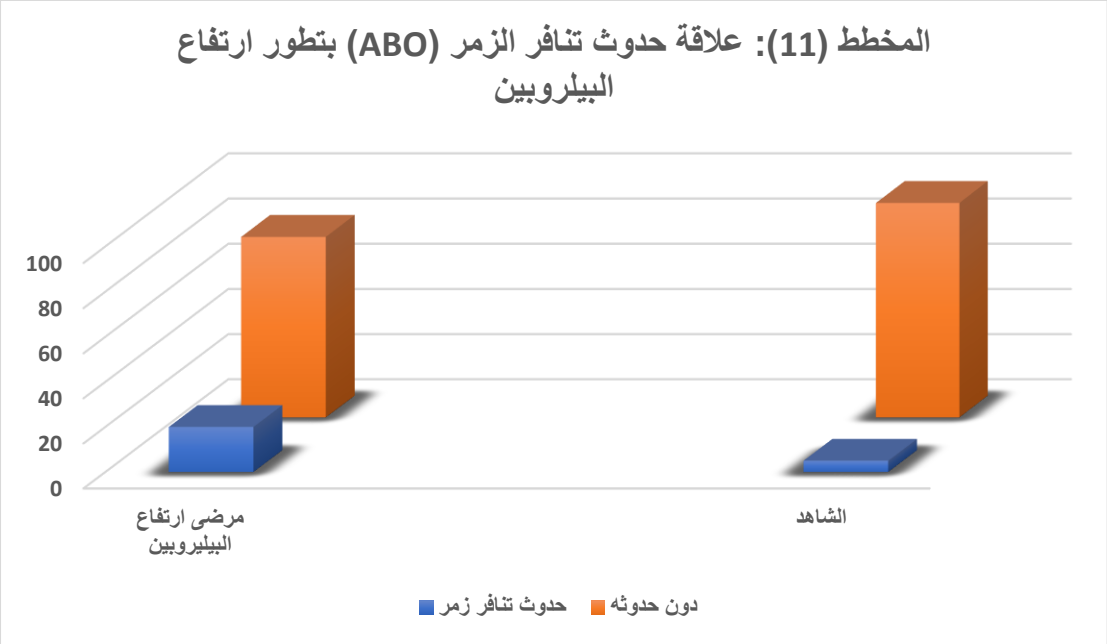
الجدول (10): علاقة وجود انتان حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين		
انتان حول الولادة	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	14 (11.7%)	1 (1%)
لا	106 (88.3%)	99 (99%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.0017	

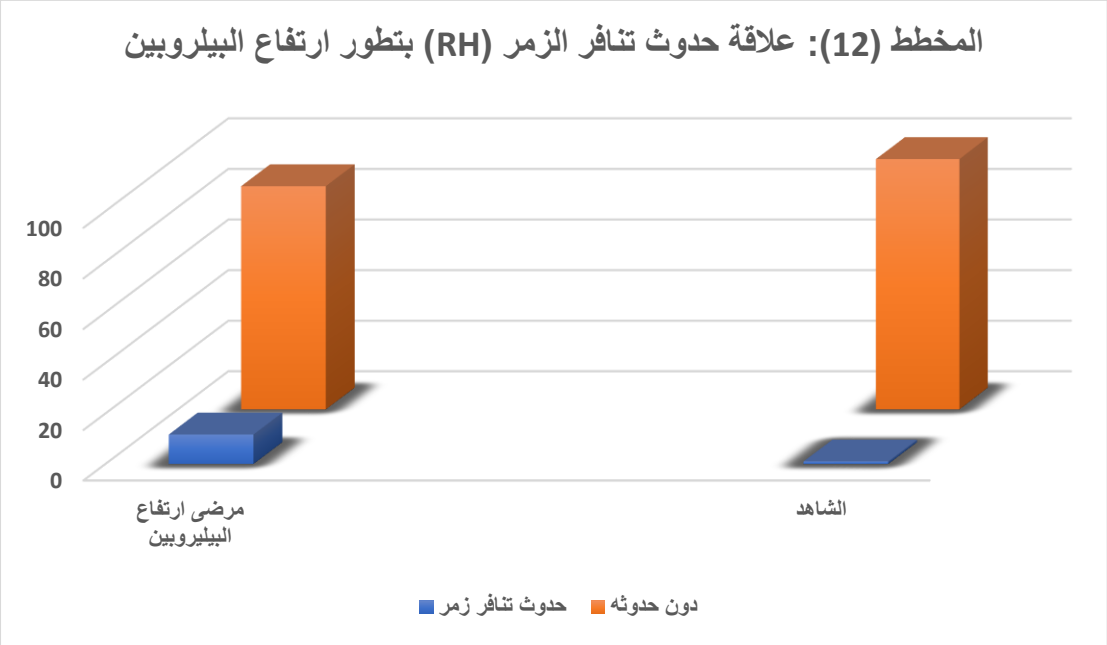


11–علاقة حدوث تنافر الزمر بتطور ارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة حدوث تنافر الزمر الدموية (ABO) أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 20% مقابل 5%، مع وجود فارق إحصائي هام، كذلك كانت نسبة حدوث التنافر بعامل الريزوس أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 11.7% مقابل 1%، مع وجود فارق إحصائي هام.

الجدول (11): علاقة حدوث تنافر الزمر بتطور ارتفاع البيلروبين		
تنافر الزمر (ABO)	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	24 (20%)	5 (5%)
لا	96 (80%)	95 (95%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.001	
تنافر الريزوس (RH)	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	14 (11.7%)	1 (1%)
لا	106 (88.3%)	99 (99%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.0017	

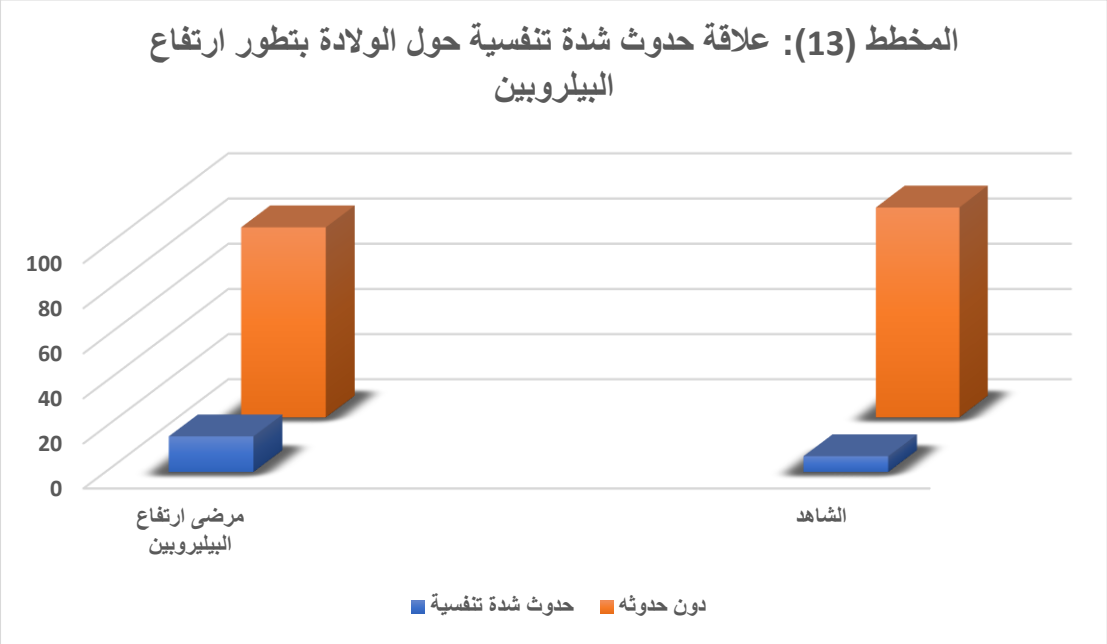




12–علاقة حدوث شدة تنفسية حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة حدوث شدة تنفسية حول الولادة (مختلفة الأسباب) أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 15.8% مقابل 7%، مع وجود فارق إحصائي هام.

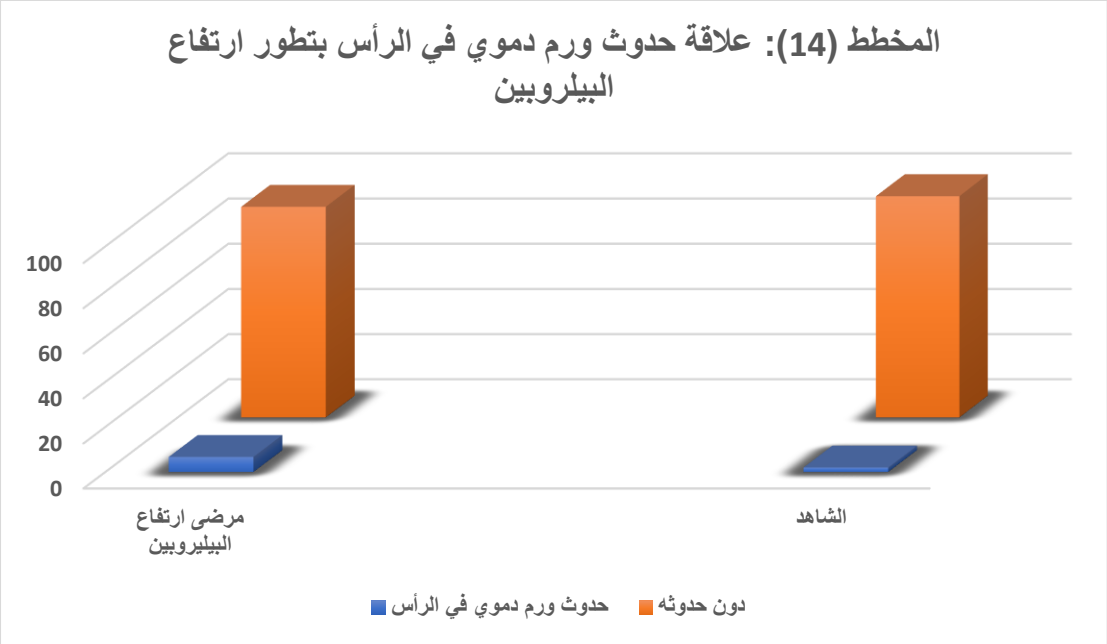
الجدول (12): علاقة حدوث شدة تنفسية حول الولادة بتطور ارتفاع البيلروبين		
حدوث شدة تنفسية	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	19 (15.8%)	7 (7%)
لا	101 (84.2%)	93 (93%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.043	



13–علاقة حدوث ورم دموي في الرأس بتطور ارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة حدوث ورم دموي في الرأس أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 6.7% مقابل 2%، دون وجود فارق إحصائي هام.

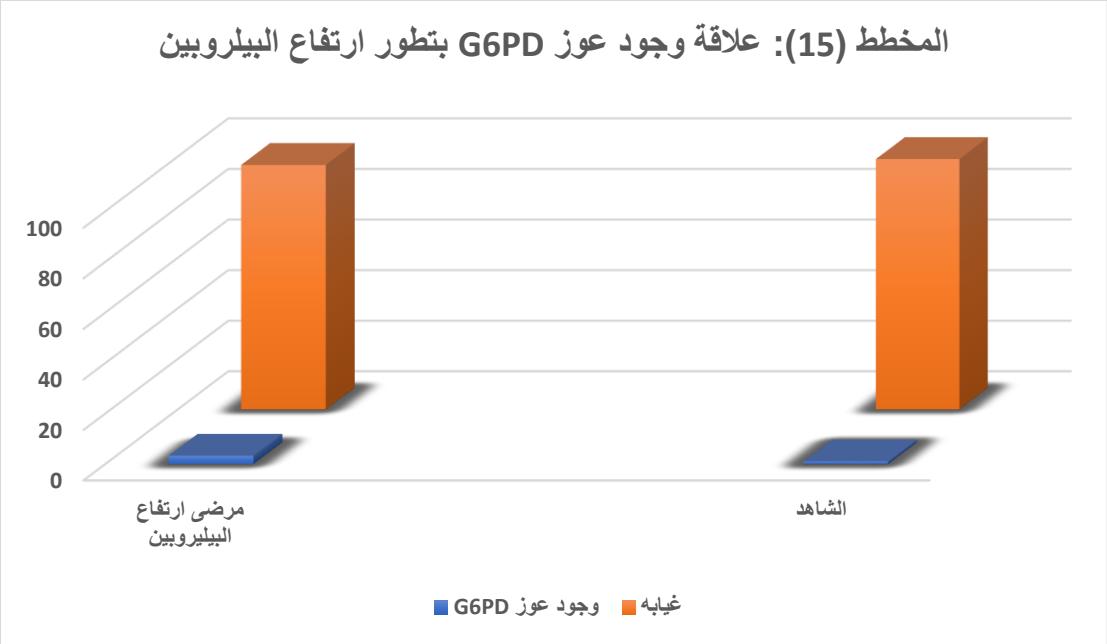
الجدول (13): علاقة حدوث ورم دموي في الرأس بتطور ارتفاع البيلروبين		
حدوث ورم دموي في الرأس	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	8 (6.7%)	2 (2%)
لا	112 (93.3%)	98 (98%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.098	



14–علاقة وجود عوز G6PD بتطور ارتفاع البيلروبين:

كانت نسبة وجود عوز G6PD أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 3.3% مقابل 1%، دون وجود فارق إحصائي هام.

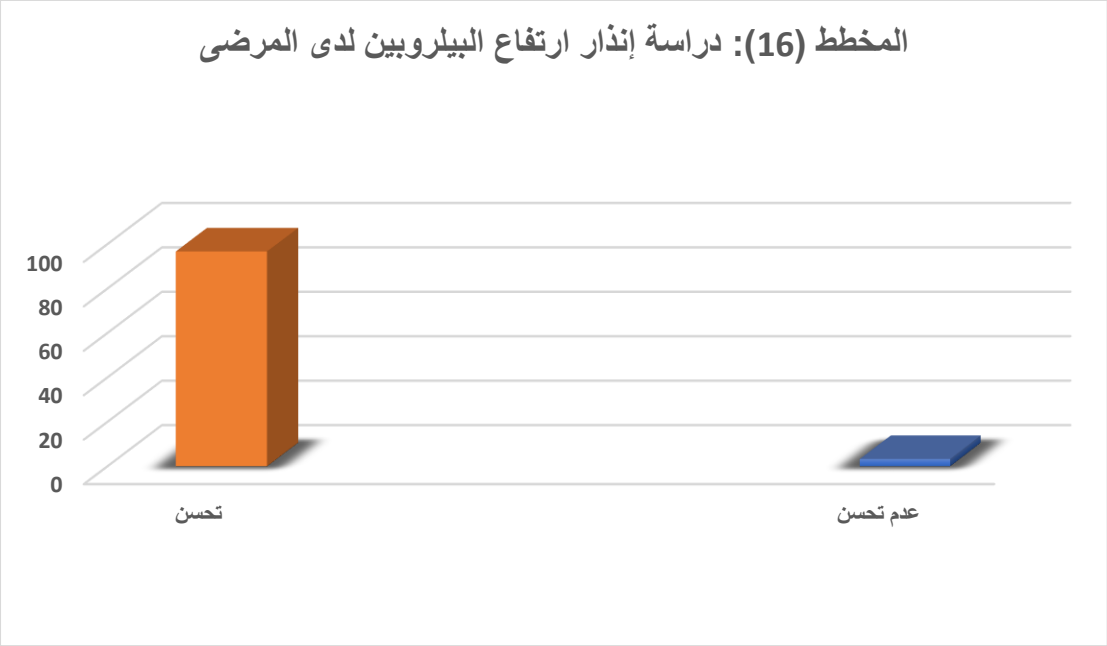
الجدول (14): علاقة وجود عوز G6PD بتطور ارتفاع البيلروبين		
وجود عوز G6PD	مرضى ارتفاع البيليروبين	الشاهد
نعم	4 (3.3%)	1 (1%)
لا	116 (96.7%)	99 (99%)
المجموع	120 (100%)	100 (100%)
P–Value	0.24	



15–دراسة إنذار ارتفاع البيلروبين لدى المرضى:

حدث التحسن بشكل تال للمعالجة لدى معظم الحالات وذلك بنسبة 96.7%، مقابل 3.3% للحالات التي لم تتحسن (حيث حدث اعتلال عصبي لدى 4 حالات بنسبة 3.3%، وتوفي 2 منهم بنسبة 1.7%) من مجمل الحالات.

الجدول (15): دراسة إنذار ارتفاع البيلروبين لدى المرضى	
الإنذار	مرضى ارتفاع البيليروبين
تحسن	111 (96.7%)
عدم تحسن	4 (3.3%)
المجموع	120 (100%)


المخطط (16): دراسة إنذار ارتفاع البيلروبين لدى المرضى
100
80
60
40
20
0
تحسن
عدم تحسن

الفصل الخامس: المناقشة وتحليل النتائج

- بلغ عدد حالات الدراسة 120 حالة من حديثي الولادة المصابين بارتفاع البيليروبين غير المباشر وتم تحري عوامل الخطر لديهم من خلال مقارنتهم مع 100 من حديثي الولادة الطبيعيين (دون ارتفاع البيليروبين غير المباشر) كعينة شاهد.
- كانت نسبة وجود ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة أعلى لدى الذكور حيث بلغت 72.5% مقابل 27.5% للإناث المصابات، مع وجود فارق إحصائي هام.
- تراوحت أعمار مرضى الدراسة بين 1 و25 يوماً، وبلغ المتوسط 4.4 يوماً، فيما تراوحت أعمار حالات الشاهد بين 1 و28 يوماً، وبلغ المتوسط 7.2 يوماً، وكانت الفئة العمرية (1–3 أيام) هي الأشيع لمرضى ارتفاع البيليروبين غير المباشر حيث بلغت النسبة 43.3% تلاها الفئة العمرية (4–7 أيام) بنسبة 34.2% في حين كانت الفئة العمرية (أكبر من 7 أيام) الأقل شيوعاً وذلك بنسبة 22.5% من الحالات، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة وجود خداجة (العمر الحملي أقل من 37 أسبوعاً) أعلى لدى مرضى ارتفاع البيليروبين حيث بلغت 49.2% مقابل 13% لعينة الشاهد، وبلغ المتوسط 38.2 أسبوع لمجموعة المرضى مقابل 39.7 لعينة الشاهد، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة وجود انخفاض وزن الولادة أعلى لدى مرضى ارتفاع البيليروبين حيث بلغت 35.8% مقابل 17% لعينة الشاهد، مع وجود فارق إحصائي هام.
- تراوحت أعمار أمهات المرضى بين 18 و38 سنة، وبلغ المتوسط 24.6 سنة، فيما تراوحت أعمار أمهات عينة الشاهد بين 19 و35 سنة، وبلغ المتوسط 27.2 سنة، وكانت الفئة العمرية (أقل من 20 سنة) هي الأشيع لأمهات مرضى ارتفاع البيليروبين غير المباشر حيث بلغت النسبة 41.7% تلاها الفئة العمرية (20–30 سنة) بنسبة 37.5% في حين كانت الفئة العمرية (أكبر من 30 سنة) الأقل شيوعاً وذلك بنسبة 20.8% من الحالات، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة وجود ارتفاع ضغط حملي لدى الأم أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 14.2% مقابل 11%، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة وجود سكر حملي لدى الأم أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 5.8% مقابل 3%، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة وجود الإرضاع الوالدي أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 56.7% مقابل 41%، مع وجود فارق إحصائي هام.

- كانت نسبة ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة أعلى في الولادة الطبيعية حيث بلغت 74.2% مقابل 25.8% للولادة القيصرية، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث انتان حول الولادة أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 11.7% مقابل 1%، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث تنافر الزمر الدموية (ABO) أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 20% مقابل 5%، مع وجود فارق إحصائي هام، كذلك كانت نسبة حدوث التنافر بعامل الريزوس أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 11.7% مقابل 1%، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث شدة تنفسية حول الولادة أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 15.8% مقابل 7%، مع وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة حدوث ورم دموي في الرأس أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 6.7% مقابل 2%، دون وجود فارق إحصائي هام.
- كانت نسبة وجود عوز G6PD أعلى في حالات ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة مقارنة مع الشاهد حيث بلغت 3.3% مقابل 1%، دون وجود فارق إحصائي هام.
- حدث التحسن بشكل تال للمعالجة لدى معظم الحالات وذلك بنسبة 96.7%، مقابل 3.3% للحالات التي لم تتحسن (حيث حدث اعتلال عصبي لدى 4 حالات بنسبة 3.3%، وتوفي 2 منهم بنسبة 1.7%) من مجمل الحالات.

الفصل السادس: المقارنة مع الدراسات العالمية

تمت مقارنة دراستنا مع نتائج دراستين عالميتين.

الدراسة الأولى: وهي دراسة هندية قام بها Sumangala Devi[58] وزملاؤه في الهند، ونشرت في مجلة International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology عام 2017 بعنوان:

Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia: a case control study

الدراسة الثانية: وهي دراسة تايوانية قام بها May-Jen Huang[59] وزملاؤه في تايوان، ونشرت في مجلة International Pediatric Research Foundation عام 2004 بعنوان:

Risk Factors for Severe Hyperbilirubinemia in Neonates

1–المقارنة حسب عدد حالات الدراسة:

ضمت دراستنا عدد أكبر من الحالات حيث اشتملت على 120 حالة من حديثي الولادة المصابين بارتفاع البيليروبين غير المباشر (تمت مقارنتهم مع 100 حالة من حديثي الولادة الطبيعيين كعينة شاهد) مقابل 72 حالة في دراسة Huang (تمت مقارنتهم مع 100 حالة من حديثي الولادة الطبيعيين كعينة شاهد)، في حين ضمت دراسة Devi عدد أقل من الحالات حيث اشتملت على 70 مريضاً (تمت مقارنتهم مع 70 حالة من حديثي الولادة الطبيعيين كعينة شاهد).

الجدول (16): المقارنة حسب عدد حالات الدراسة			
عدد الحالات الإجمالي	دراستنا	Devi	Huang
	220	140	172
مرضى ارتفاع البيليروبين	120 (54.5%)	70 (50%)	72 (41.9%)
الشاهد	100 (45.5%)	70 (50%)	100 (58.1%)

2–المقارنة حسب دور الجنس كعامل خطر:

تشابهت دراستنا مع دراسة Devi ودراسة Huang من حيث أن معظم حديثي الولادة المصابين بارتفاع البيليروبين غير المباشر كانوا من الذكور مع رجحان لدراستنا وذلك بنسبة 72.5% مقابل 57.1% للذكور في دراسة Devi ونسبة 51.4% للذكور في دراسة Huang، مع وجود فارق إحصائي هام في دراستنا ودراسة Devi فقط.

الجدول (17): المقارنة حسب دور الجنس كعامل خطر						
الجنس	دراستنا		Devi		Huang	
	حالة	شاهد	حالة	شاهد	حالة	شاهد
ذكر	87 (72.5%)	47 (47%)	40 (57.1%)	25 (35.7%)	37 (51.4%)	50 (50%)
أنثى	33 (27.5%)	53 (53%)	30 (42.9%)	35 (64.3%)	35 (48.6%)	50 (50%)
P–Value	0.0001		0.011		> 0.05	

3–المقارنة حسب دور عوامل الخطر المتعلقة بالأم:

تشابهت دراستنا مع دراسة Devi من حيث أنه لم يكن لعمر الأم دور كعامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث كان عمر الأم في معظم الحالات لدى المصابين (30 سنة وأقل) مع كون الفئة العمرية (أقل من 20 سنة) أشيع في دراستنا بنسبة 41.7% والفئة العمرية (20–30 سنة) أشيع في دراسة Devi بنسبة 87.1%، دون وجود فارق إحصائي هام.

كذلك تشابهت دراستنا مع دراسة Devi من حيث أن أمراض الأم (ارتفاع الضغط الحملي، الداء السكري الحملي) لعبت دور كعامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث كان كل منهما موجوداً بنسبة أعلى في مجموعة الحالات مقارنة مع مجموعة الشاهد، مع وجود فارق إحصائي هام في دراسة Devi فقط.

كما تشابهت دراستنا مع دراسة Devi من حيث أنه لم يكن لنمط الولادة دور كعامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث كانت الولادة الطبيعية أشيع من القيصرية لدى المصابين بارتفاع البيليروبين غير المباشر، دون وجود فارق إحصائي هام.

(ولم تُدرس هذه المتغيرات في دراسة Huang).

الجدول (18): المقارنة حسب دور عوامل الخطر المتعلقة بالأم							
المتغير		دراستنا		Devi		Huang	
		حالة	شاهد	حالة	شاهد	حالة	شاهد
عمر الأم	< 20 سنة	50 (41.7%)	31 (31%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	–	–
	30–20 سنة	45 (37.5%)	39 (39%)	61 (87.1%)	60 (85.7%)	–	–
	> 30 سنة	25 (20.8%)	30 (30%)	7 (10%)	7 (10%)	–	–
P–Value		0.16		> 0.05		–	
ارتفاع الضغط الحملي للأم	نعم	17 (14.2%)	11 (11%)	14 (20%)	8 (12%)	–	–
	لا	103 (85.8%)	89 (89%)	56 (80%)	62 (88%)	–	–
P–Value		0.48		< 0.05		–	
السكري الحملي	نعم	7 (5.8%)	3 (3%)	10 (14%)	2 (3%)	–	–
	لا	113 (94.2%)	97 (97%)	60 (86%)	68 (97%)	–	–
P–Value		0.31		< 0.05		–	
نمط الولادة	طبيعية	89 (74.2%)	81 (81%)	53 (75%)	46 (66%)	–	–
	قيصرية	31 (25.8%)	19 (19%)	17 (25%)	24 (34%)	–	–
P–Value		0.22		> 0.05		–	

4–المقارنة حسب دور عوامل الخطر المتعلقة بالوليد:

تشابهت دراستنا مع دراسة Huang من حيث أن الإرضاع الوالدي كان عامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث أنه كان موجوداً لدى معظم الحالات المصابة وبنسبة أعلى مما هي عليه في الشاهد حيث بلغت النسبة 56.7% في دراستنا ونسبة 65.3% في دراسة Huang، مع وجود فارق إحصائي هام.

اختلفت دراستنا مع دراسة Huang من حيث دور الانتان حول الولادة كعامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث في دراستنا كان موجوداً بنسبة أعلى لدى المرضى مقارنة مع الشاهد على عكس دراسة Huang، مع وجود فارق إحصائي هام في دراستنا فقط.

اختلفت دراستنا مع دراسة Huang من حيث دور الشدة التنفسية حول الولادة كعامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث في دراستنا كان موجوداً بنسبة أعلى لدى المرضى مقارنة مع الشاهد على عكس دراسة Huang، مع وجود فارق إحصائي هام في دراستنا فقط.

تشابهت دراستنا مع دراسة Huang من حيث أن تطور ورم دموي في رأس الوليد كان عامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث أنه كان موجوداً بنسبة أعلى لدى المرضى مقارنة مع الشاهد حيث بلغت النسبة 6.7% في دراستنا ونسبة 6.9% في دراسة Huang، دون وجود فارق إحصائي هام.

تشابهت دراستنا مع دراسة Huang من حيث أن حدوث تنافر زمر كان عامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث أنه كان موجوداً بنسبة أعلى لدى المرضى مقارنة مع الشاهد حيث بلغت النسبة 20% في دراستنا ونسبة 25% في دراسة Huang، مع وجود فارق إحصائي هام في دراستنا فقط.

تشابهت دراستنا مع دراسة Huang من حيث أن وجود عوز G6PD كان عامل خطر في تطور ارتفاع البيليروبين غير المباشر لدى حديثي الولادة، حيث أنه كان موجوداً بنسبة أعلى لدى المرضى مقارنة مع الشاهد حيث بلغت النسبة 3.3% في دراستنا ونسبة 4.2% في دراسة Huang، دون وجود فارق إحصائي هام.

(ولم تُدرس هذه المتغيرات في دراسة Devi).

الجدول (19): المقارنة حسب دور عوامل الخطر المتعلقة بالوليد							
المتغير		دراستنا		Devi		Huang	
		حالة	شاهد	حالة	شاهد	حالة	شاهد
الإرضاع الوالدي	نعم	68 (56.7%)	41 (41%)	–	–	47 (65.3%)	29 (29%)
	لا	52 (43.3%)	59 (59%)	–	–	25 (34.7%)	71 (71%)
P–Value		0.02		–		< 0.001	
انتان حول الولادة	نعم	14 (11.7%)	1 (1%)	–	–	4 (5.6%)	6 (6%)
	لا	106 (88.3%)	99 (99%)	–	–	68 (94.4%)	94 (94%)
P–Value		0.0017		–		0.9	
شدة تنفسية حول الولادة	نعم	19 (15.8%)	7 (7%)	–	–	1 (1.4%)	4 (4%)
	لا	101 (84.2%)	93 (93%)	–	–	71 (98.6%)	96 (96%)
P–Value		0.043		–		0.337	
ورم دموي في الرأس	نعم	8 (6.7%)	2 (2%)	–	–	5 (6.9%)	1 (1%)
	لا	112 (93.3%)	98 (98%)	–	–	67 (93.1%)	99 (99%)
P–Value		0.098		–		0.071	
تنافر زمر	نعم	24 (20%)	5 (5%)	–	–	18 (25%)	16 (16%)
	لا	96 (80%)	95 (95%)	–	–	54 (75%)	84 (84%)
P–Value		0.001		–		0.4	
عوز G6PD	نعم	4 (3.3%)	1 (1%)	–	–	3 (4.2%)	1 (1%)
	لا	116 (96.7%)	99 (99%)	–	–	69 (95.8%)	99 (99%)
P–Value		0.24		–		0.21	

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة الذكور مقارنة مع الإناث.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة الأصغر سناً مقارنة مع الأكبر سناً منهم.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة الخدج مقارنة مع تامي الحمل.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة ناقصي وزن الولادة مقارنة مع طبيعي وزن الولادة.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة من أمهات مصابات بارتفاع التوتر الشرياني الحملي مقارنة مع غير المصابات.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة من أمهات مصابات بالداء السكري الحملي مقارنة مع غير المصابات.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة المعتمدين على الإرضاع الوالدي مقارنة مع غير المعتمدين عليه.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة مع حدوث انتان حول الولادة.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة مع حدوث تنافر زمر دموية بين الوليد والأم.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة مع حدوث شدة تنفسية حول الولادة.
- شيوع تطور فرط بيليروبين الدم غير المباشر لدى حديثي الولادة مع وجود عوز G6PD عنده.

التوصيات:

ضمن ظروف ومعطيات دراستنا فإننا نوصي بما يلي:

- ضرورة تحري عوامل الخطر الأمومية والوليدة المؤهبة لتطور فرط بيليروبين الدم والعمل على تعديل ما يمكن تعديله منها بغية تقليل المراضة.
- المتابعة اللصيقة لقيم البيليروبين لدى حديثي الولادة المصابين بفرط بيليروبين الدم لوضع خطة العلاج المناسبة بناء على تلك القيم.
- ضرورة المتابعة الأمومية خلال فترة الحمل بحثاً عن الأمراض التي قد تتطور خلال الحمل والتي لها دور في حدوث فرط بيليروبين الدم للوليد كارتفاع الضغط والسكري الحملي.

Abstract

Introduction:

Neonatal jaundice is a clinical manifestation of hyperbilirubinemia and is the most common cause of hospital admission in newborns worldwide, it is defined as yellowing of the sclera, skin, and mucous membranes due to bilirubin deposition, and occurs mainly during the first week of life, it affects approximately 60% and 80% of full-term and premature newborns, respectively, and occurs when total bilirubin levels in the blood exceed 5 mg/dL, Jaundice is classified into two types: physiological and pathological, and there are various risk factors that influence the development of the pathological form of jaundice in newborns

Aim:

To study the risk factors and Prognosis of indirect hyperbilirubinemia in newborns at Damascus University Children's Hospital.

Importance:

The importance of this research lies in enriching scientific medical content by shedding light on the risk factors and prognosis for indirect hyperbilirubinemia in newborns, enabling early detection and appropriate monitoring of the disease without resorting to invasive treatment such as blood exchange, and preventing newborns from developing kernicterus and the resulting neurological complications.

Patients and methods:

Patient data were collected and a set of variables (child's age, mother's age, breastfeeding, maternal diseases (hypertension, diabetes), infections, type of delivery (natural, cesarean section), blood group of child and mother) were studied, and their role in pathogenesis.

Results:

- ✓ Male gender, early neonatal age, breastfeeding, perinatal infection, blood group incompatibility, perinatal respiratory distress, and G6PD deficiency were all important risk factors for the development of neonatal hyperbilirubinemia, with statistical significant.

Conclusion:

In general, several risk factors play an important role in the development of indirect hyperbilirubinemia in newborns, including those related to the newborn himself and the mother.

Key words: Risk, Factors, Prognosis, Indirect, Hyperbilirubinemia, Neonates.

REFERENCES

المراجع

1. Burgos AE, Schmitt SK, Stevenson DK, Phibbs CS. Readmission for neonatal jaundice in California, 1991-2000: trends and implications. Pediatrics. 2008;121(4):e864–e869.

2. Madan A, Huntsinger K, Burgos A, Benitz WE. Readmission for newborn jaundice: the value of the Coombs' test in predicting the need for phototherapy. Clin Pediatr (Phila). 2004;43(1):63–68.

3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114(1):297–316.

4. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR,Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or ¼35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics.2009;124(4):1193–1198.

5. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. Proc Natl Acad Sci USA.1997;94(22):12128–12132.

6. Ip S, Chung M, Kulig J, et al; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia.Pediatrics. 2004;114(1):e130–e153.

7. Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive, direct ABO blood group heterospecific neonates. J Pediatr.2010;157(5):772–777.

8. Miyagi SJ, Collier AC. The development of UDPglucuronosyltransferases 1A1 and 1A6 in the pediatric liver. Drug Metab Dispos. 2011;39(5):912–919.

9. Flaherman VJ, Maisels MJ; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant 35 weeks or more of gestation-revised 2017. Breastfeed Med. 2017;12(5):250–257.

10. Alonso EM, Whitington PF, Whitington SH, Rivard WA, Given G. Enterohepatic circulation of nonconjugated bilirubin in rats fed with human milk. J Pediatr. 1991;118(3):425–430.

11. Chen S, Tukey RH. Humanized UGT1 mice, regulation of UGT1A1, and the role of the intestinal tract in neonatal hyperbilirubinemia and breast milk-induced jaundice. Drug Metab Dispos.2018;46(11):1745–1755.

12. Maruo Y, Morioka Y, Fujito H, et al. Bilirubin uridine diphosphateglucuronosyltransferase variation is a genetic basis of breast milk jaundice. J Pediatr. 2014;165(1):36–41 e1.

13. Desjardins L, Blajchman MA, Chintu C, Gent M, Zipursky A. The spectrum of ABO hemolytic disease of the newborn infant. J Pediatr. 1979;95(3):447–449.

14. Shahid R, Graba S. Outcome and cost analysis of implementing selective Coombs testing in the newborn nursery. J Perinatol.2012;32(12):966–969.

15. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Prevention of Rh D alloimmunization. Number 4, May 1999 (replaces educational bulletin Number 147, October 1990). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Int J Gynaecol Obstet. 1999;66(1):63–70.

16. Liumbruno GM, D'Alessandro A, Rea F, et al. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh(D) alloimmunisation. Blood Transfus. 2010;8(1):8–16.

17. Gottstein R, Cooke RW. Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88(1):F6–F10.

18. Louis D, More K, Oberoi S, Shah PS. Intravenous immunoglobulin in isoimmune haemolytic disease of newborn: an updated systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014;99(4):F325–F331.

19. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis. 2009;42(3):267–278.

20. Gómez-Manzo S,Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: update and analysis of new mutations around the world. Int J Mol Sci. 2016;17(12):2069.

21. Fu C, Luo S, Li Q, et al. Newborn screening of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangxi, China: determination of optimal cutoff value to identify heterozygous female neonates. Sci Rep. 2018;8(1):833.

22. Lee SH, George TI. The International Journal of Laboratory Hematology: 2007 to 2019. Int J Lab Hematol. 2019;41(suppl 1):4–5.

23. Karayalcin G. Sickle cell anemia in the neonatal period. SouthMed J. 1979;72(4):492–493.

24. McDonald SJ,Middleton P,Dowswell T,Morris PS. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2013; (7):CD004074.

25. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(1):1–18.

26. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, et al; Australian Placental Transfusion Study Collaborative Group. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. N Engl J Med.2017;377(25):2445–2455.

27. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical cord milking versus delayed cord clamping in preterm infants. Pediatrics. 2015;136(1):61–69.

28. Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, Hertzberg V, Valuck J. Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. Pediatrics. 1989;83(6):1029–1034.

29. Widness JA, Susa JB, Garcia JF, et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. J Clin Invest. 1981;67(3):637–642.

30. Sirota L, Ferrera M, Lerer N, Dulitzky F. Beta glucuronidase and hyperbilirubinaemia in breast fed infants of diabetic mothers. Arch Dis Child. 1992;67(1):120–121.

31. Amin SB. Clinical assessment of bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. Semin Perinatol. 2004;28(5):340–347.

32. Amin SB, Harte T, Scholer L, Wang H. Intravenous lipid and bilirubin-albumin binding variables in premature infants.Pediatrics. 2009;124(1):211–217.

33. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of extreme neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus in children and adherence to national guidelines for screening, diagnosis, and treatment in Sweden. JAMA Netw Open.2019;2(3):e190858.

34. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. Pediatrics.2003;112(4):773–779.

35. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The neurological sequelae of neonatal hyperbilirubinemia: definitions, diagnosis and treatment of the kernicterus spectrum disorders (KSDs). Curr Pediatr Rev. 2017;13(3):199–209.

36. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). J Perinatol. 2005;25(1):54–59.

37. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. Pediatrics. 2009;124(4):1031–1039.

38. Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth. Pediatrics. 2011;128(6):e1428–e1433.

39. Doumas BT, Wu TW. The measurement of bilirubin fractions in serum. Crit Rev Clin Lab Sci. 1991;28(5-6):415–445.

40. Amin SB, Ahlfors CE. Bilirubin-binding capacity in premature infants. Pediatrics. 2008;121(4):872–873, author reply 873.

41. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. Pediatrics. 2001;107(6):1264–1271.

42. Fonseca R, Kyralessa R, MalloyM, Richardson J, Jain SK.Covered skin transcutaneous bilirubin estimation is comparablewith serum bilirubin during and after phototherapy. J Perinatol. 2012;32(2):129–131.

43. 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. Pediatrics. 2000;106(2):E17.

44. Nagar G, Vandermeer B, Campbell S, Kumar M. Reliability of transcutaneous bilirubin devices in preterm infants: a systematic review. Pediatrics. 2013;132(5):871–881.

45. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999;103(1):6–14.

46. BiliTool. Available at: http://bilitool.org. Accessed August 4, 2020.

47. Maisels MJ, Watchko JF, Bhutani VK, Stevenson DK. An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatol. 2012;32(9):660–664.

48. Premie BiliRecs. Available at: https://pbr.stanfordchildrens.org. Accessed August 4, 2020.

49. Amos RC, Jacob H, Leith W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98). Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2017;102(4):207–209.

50. Berkwitt A, Osborn R, Grossman M. The utility of inpatient rebound bilirubin levels in infants readmitted after birth hospitalization for hyperbilirubinemia. Hosp Pediatr. 2015;5(2):74–78.

51. Barak M, Berger I, Dollberg S, Mimouni FB, Mandel D. When should phototherapy be stopped? A pilot study comparing two targets of serum bilirubin concentration. Acta Paediatr.2009;98(2):277–281.

52. Wickremasinghe AC, KuzniewiczMW, Grimes BA, McCulloch CE, Newman TB. Neonatal phototherapy and infantile cancer. Pediatrics. 2016;137(6):e20151353.

53. Tozzi E, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Giulio A, et al. In vitro and in vivo effects of erythrocyte phototherapy on newborns. Biol Neonate. 1989;56(4):204–209.

54. Arnold C, Pedroza C, Tyson JE. Phototherapy in ELBW newborns: does it work? Is it safe? The evidence from randomized clinical trials. Semin Perinatol. 2014;38(7):452–464.

55. Yaseen H, Khalaf M, Rashid N, Darwich M. Does prophylactic phototherapy prevent hyperbilirubinemia in neonates with ABO incompatibility and positive Coombs' test?J Perinatol. 2005;25(9):590–594.

56. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohamed F. In: Tricia Lacy Gomella M, ed. Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. 8th ed. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division;2020.

57. Suresh GK, Martin CL, Soll RF. Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (2):CD004207.

58. Sumangala Devi, Bindu Vijaykumar. 2017-Risk factors for neonatal hyperbilirubinemia: a case control study. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology, 6 (1), P: 198-201.

59. May-Jen Huang, Ka-Em Kua, Hsiu-Chen Teng, et al. 2004-Risk Factors for Severe Hyperbilirubinemia in Neonates. International Pediatric Research Foundation, 56 (5), P: 682-688.

60. Hasan M. Isa, Noor Y. AlBuainain, Fatema Y. Bunajem, et al. 2022-Neonatal and Maternal Risk Factors for Indirect Hyperbilirubinemia: A Cross-Sectional Study from Bahrain. International Journal of Pediatrics, P: 1-7.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pediatrics

The Risk Factors and the Prognosis of Indirect Hyperbilirubinemia in Neonates

Thesis for Master Degree in Pediatric Medicine

Submitted by:

Dr. Ahmed Youssef Al Qablawi

Supervisor:

Prof. Dr. Motia AlKaram

Professor in Department of Pediatric Medicine

Faculty of Medicine-Damascus University

2025 AD