

العنوان:	معالجة فرط بيليروبين الدم عند الوليد
المؤلف الرئيسي:	حديد، خالد محمد
مؤلفين آخرين:	الحدادين، منذر الشيخ(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2006
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 101
رقم MD:	589216
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	أمراض الأطفال ، الأطفال حديثو الولادة ، أمراض الدم ، العلاج ، تشخيص الأمراض
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/589216

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مستشفى الأطفال

معالجة فرط بيليروبين الدم عند الوليد
Management of hyperbilirubinemia in newborn
بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

بإشراف
أ. د. منذر شيخ الحدادين

برئاسة
أ. د. عصام أنجق

إعداد
د. خالد محمد حديد

٢٠٠٦-٢٠٠٥

ABBREVIATIONS

AAP	:American Academy of pediatrics
ACD	:Acide Citrate Dextrose
ADP	:Adinosen diphosphate
ALB	:Albumin
ATP	: Adinosine triphosphate
B\A	: Bilirubin\Albumin ratio
BAER	:Brainstem auditory evoked responses
CBFV	:Cerebral blood flow velocity
CF	:Cystic fibrosis
CMV	: Cytomegalovirus
CO	: Carbon oxide
CPD	: Citrate phosphate Dextrose
CVP	:Central venous pressure
DIC	: Disseminate intravascular coagulation
3DPG	: 3-Diphosphoglycirate
ECG	: Electrocardiography
ETCO	: End Tidal Carbon Oxide
MOAT	: Multispecific Organic Anion Transporter
G6PD	:Glucose 6-phosphate dihydrogenase
HBV	: Hepatitis B virus
HDL	: High density lipoprotein
IGg	: Immunoglobulin G
IVIG	:Intravenous immunoglobulin
NICU	: Neonate intensive care unite
PK	: Pyruvate kinase
RH	: Rhesus factor
TCB	: Transcutaneous bilirubin
TP	: Total protein
TSB	: Total serum bilirubin
UDGT	:Uridinediphosphoglucuronyltransferas

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- الكلوفيرات Clofibrate
- 3- الغلوبولين المناعي الوريدي IVIG
- 4- البورفورينات المعدنية Metalloporphyrin
- 5- المعالجة الضوئية Phototherapy
- 6- تبادل الدم Exchange Transfusion

ثامناً.. بروتوكول معالجة فرط بيليروبين الدم :

- 1- الولدان تمام الحمل الأصحاء
- 2- فرط البيليروبين المرافق للداء الإتحالي
- 3- الخدج Preterm
- 4- مستوى الألبومين المصلي ونسبة B/A
- 5- المرافق للإرضاع الوالدي

تاسعاً.. اليرقان النووي Kernicterus :

- 1- سمية البيليروبين
- 2- عوامل الخطورة
- 3- التظاهرات السريرية
- 4- الإنذار
- 5- الوقاية

أولاً- مقدمة Introduction

فرط البيليروبين هو واحدة من أهم المشكلات التي تواجه طبيب الأطفال . ويُعرف فرط البيليروبين بأنه التلون الأصفر للجلد والصلبة والذي يكون بسبب توضع البيليروبين ضمن الأنسجة ، وهي حالة شائعة تصيب تقريباً ٧٠% من والدان تمام الحمل و ٨٠% من الخدج خلال الأسبوع الأول من الحياة(٤٢) .

- اليرقان الفيزيولوجي يكون عادة خفيف الشدة والحد الأعلى له يحدث نموذجياً بعمر ٧٢ - ٩٦ ساعة ، ولا يتجاوز عادة ١٧ - ١٨مغ/دل .

- الذروة قد لا تحدث حتى عمر ٧ أيام بالولدان الأسيويين أو الخدج ... المستويات الأعلى للبيليروبين تعتبر مرضية ، وتحصل في حالات زيادة الإنتاج أو نقص التخلص من البيليروبين خلال الأيام الأولى من الولادة .

- معايير المعالجة لفرط البيليروبين كانت مشتقة من دراسات أجريت عند ولدان لديهم داء إنحلالي، والتقارير والدراسات الحديثة حالياً تدعم استخدام معالجة أقل شدة عند الولدان تمام الحمل الأصحاء(٤١) .

ثانياً- استقلاب البيليروبين Bilirubin metabolism

١- تشكّل البيليروبين Bilirubin formation :

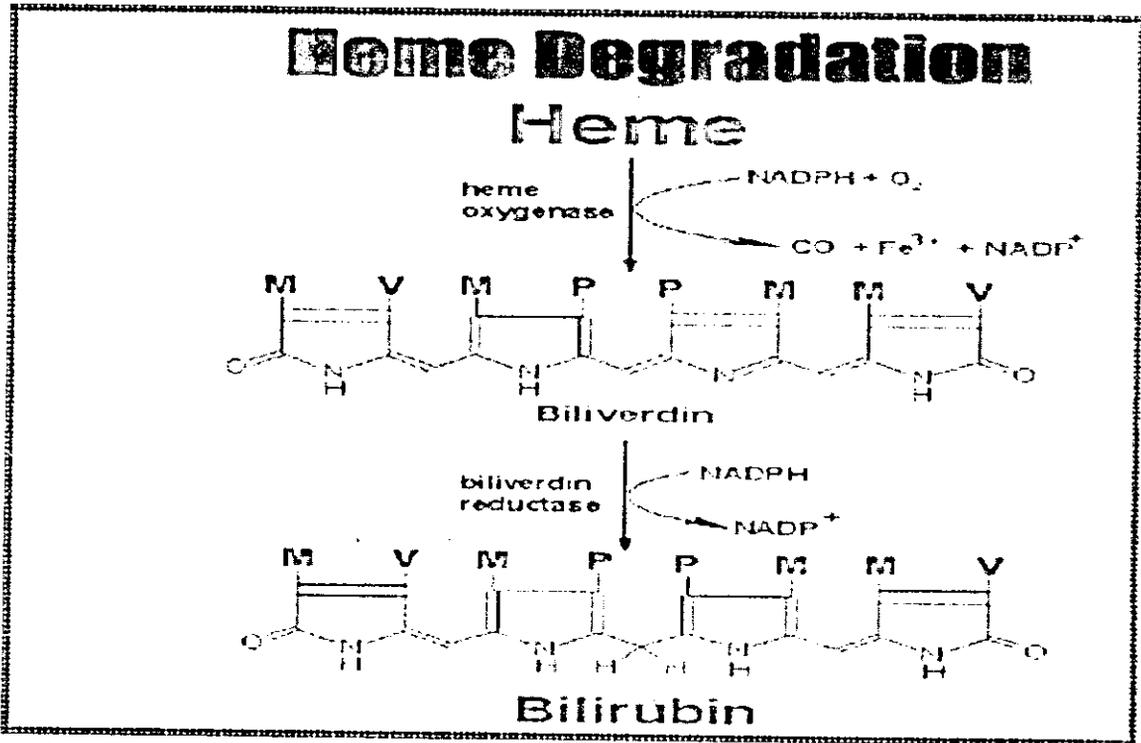
يتشكل البيليروبين من خلال تحطم الهيم الموجود في الهيموغلوبين ، الميوغلوبين ، السيوكروم ، الكاتالاز ، البيروكسيداز ، والتربتوفان بيرولاز . ٨٠% من الإنتاج اليومي للبيليروبين يشتق من الهيموغلوبين ، والباقي ٢٠% يأتي من بروتينات الهيم الأخرى، الإنتاج اليومي للبيليروبين يعادل ٦ - ٨ مغ/يوم، وهو يعادل ضعفي الإنتاج عند البالغين ويعود للمستوى الطبيعي خلال ١٠ - ١٤ يوم بعد الولادة(٣-١٣) .

- تحريض تشكيل البيليروبين يلاحظ في كل الحالات المترافقة مع زيادة تخرب الكريات الحمراء (مثل الإنحلال وغيرها) (٢١).

- يتألف الهيم من حلقة من ٤ مركبات بيرول ملتحمة مع بعضها بواسطة جسور كربون مع ذرة حديد مركزية ، يتشكل البيليروبين بواسطة التخريب المتعاقب بمجموعتين من الأنزيمات :

(١) الهيم أوكسيجيناز: يبدأ العملية بفتح حلقة البورفيرين الموجودة بالهيم من خلال تحطيم جسر الكربون α وهذا يؤدي إلى تشكل صباغ أخضر يدعى بيلفيردين، والذي يرجع بعد ذلك بواسطة (٢) بيلفيردين ريدوكتاز: إلى صباغ أصفر برتقالي (بيليروبين IXa) (٢٠).

← تتحرر ذرة الحديد من خلال هذه العملية ويتم التخلص من جسر الكربون على شكل CO (أول أكسيد الكربون) ويوضح ذلك بالشكل (١)



شكل رقم (١) - خطوات تدرج الهيم لتشكل البيليروبين (٢٠)

← إن قياس الإنتاج الحقيقي لـ CO يمكن أن يستخدم لتحديد كمية إنتاج البيليروبين (٥٣) .

← الهيم أوكسجيناز يوجد بتركيز عال في الخلايا الشبكية البطانية للطحال (وهو المكان الرئيسي لتحطم الكريات الحمراء) وفي خلايا كوبر بالكد ، وهو يُحرّض بواسطة الهيم (مثلا : بالحالات الإنحلالية)

- إن خميرة الهيم أوكسجيناز هي التي تحدد سرعة إنتاج البيليروبين ، وكمثال فإن التثبيط الدوائي لهذه الخميرة بواسطة مركبات البروتوبورفورين ينقص من إنتاج البيليروبين (٢٨) .

٢- نقل البيليروبين Transport of bilirubin:

إن الارتباط بالألبومين - وإلى درجة أقل بكثير بالليبوبروتين عالي الكثافة HDL- يحافظ على البيليروبين بشكل منحل في البلازما، و فقط جزء صغير من البيليروبين يكون بشكل حر في الدوران ...

- إن الارتباط بالليبوبروتين عالي الكثافة يصبح ذو أهمية في حالات نقص الألبومين الشديد (٤٢).

- إن الارتباط بالألبومين يحافظ على البيليروبين ضمن الحيز الوعائي وبذلك يمنع من الترسيب في النسيج خارج الكبد بما في ذلك الأنسجة الحساسة مثل الدماغ ، ويقلل من التصفية الكلوية له ، وكذلك ينقل البيليروبين إلى سطح الخلية الكبدية حيث يتم فصل الصباغ عن الألبومين ويدخل إلى الخلية الكبدية (٣٠) .

- البيليروبين الحر يمكن أن يسبب سمية دماغية عندما يزيد تركيز البيليروبين عن السعة الرابطة للألبومين (٤٧) ، ومن جهة أخرى فإن تركيز البيليروبين في البلازما يزداد بعد تسريب الألبومين بسبب هجرة الصباغ من المخازن بالنسج إلى المسافة الوعائية .

- العديد من العوامل الأخرى ترتبط بالألبومين في نفس موقع ارتباط البيليروبين وتتضمن (مركبات السلفوناميد - الوارفارين - مضادات الإلتهاب - مواد التصوير الظليلة) ، وهذه المواد يمكن لها أن تزيح البيليروبين من مكان ارتباطه بالألبومين وبذلك تؤهب لحدوث إعتلال دماغي بفرط البيليروبين عند الولدان بدون تغيّر في تركيز البيليروبين الكلي (٤٩) .

- العديد من المركبات الأخرى مثل الحموض الدسمة ترتبط في مكان مختلف مع الألبومين، ولكن يمكن لها في بعض الحالات أن تنقص من الارتباط الثابت للبيليروبين مع الألبومين .

- في غياب العوامل المنافسة للبيليروبين على الارتباط بالألبومين فإن غرام واحد من الألبومين يربط ٨,٣ مغ بيليروبين، وفي التركيز الطبيعي للألبومين والذي يعادل ٣,٥ غ/دل فإن السعة الرابطة القصوى هي ٢٩ مغ/دل من البيليروبين (٢١) .

صفات البيليروبين غير المقترن Unconjugated bilirubin :

- غير منحل بالماء وذوآب بالدم - يصبغ اللحف بلون أصفر برتقالي
- تفاعل فاندنبرغ غير مباشر - يعبر الحاجز الوعائي الدماغي ويتواجد في سوائل الجسم - لا يطرح عبر الكلية (٤٢).

- إن ارتباط البيليروبين بالألبومين هو عادة عكوس ، وعلى أية حال فإن الارتباط غير العكوس قد يحصل بحال وجود فرط بيليروبين مقترن مديد (مثلا خلال الإنسداد الصفراوي) حيث أن الجزء المرتبط بالألبومين بشكل غير عكوس (الذي يدعى البيليروبين دلتا Δ) لا يطرح بواسطة الكلية أو الكبد ، وبسبب نصف العمر الطويل للألبومين فإنه يبقى في البلازما ، وهذا يمكن أن يؤدي بالنتيجة إلى فرط بيليروبين بعد الإصلاح الجراحي أو التنظيري للإنسداد الصفراوي (٢٠) .

- وبسبب أن البيليروبين دلتا يعطى تفاعل ديازو (مباشر)، فإنه من الممكن أن يعطى إنطباع خاطئ باستمرار الإنسداد الصفراوي ، إن وجود بيليروبين دلتا يمكن أن نستدلّ عليه بغياب إفراز البيليروبين بالبول على الرغم من الوجود الواضح لفرط بيليروبين الدم المقترن ، ويمكن إثبات التشخيص بواسطة تحليل الطيف اللوني عالي الدقة للمصل :

High performance liquid chromatography

٣- اقتناص وتخزين البيليروبين ضمن الكبد Uptake of bilirubin :

في أشباه الجيوب الكبدية ينفصل معقد الألبومين بيليروبين ، ويدخل البيليروبين غير المقترن إلى داخل الخلية الكبدية بينما يبقى الألبومين ضمن الدوران، يتم أخذ البيليروبين من قبل الخلايا الكبدية بواسطة الإنتشار الميسر ، والذي هو غير مستهلك للطاقة ، وبالنتيجة فإن النقل لا يمكن أن يحدث ضد مدروج التركيز .

قبط البيليروبين في أشباه الجيوب يتم من قبل بروتين هيولي وهو البروتين y أو الليغاندين Ligandin والذي يعمل كناقل داخل خلوي و رابط للبيليروبين، وهناك بروتين هيولي آخر هو البروتين Z ، وهو يربط البيليروبين بشكل أقل أهمية (٢١-٢٢) .

٤- إقتران البيليروبين Bilirubin conjugation:

هي واحدة من أهم عمليات إزالة السمية بالجسم وتتم في الشبكة الهيولية الباطنة داخل الخلية الكبدية حيث تتوضع خميرة UDGT (uridinediphosphoglucuronyltransferas) حيث تنتقل هذه الخميرة جزيء من حمض الغلوكوروني إلى البيليروبين مشكلة البيليروبين أحادي الغلوكورونيل ، والذي يحوّل إلى ثنائي الغلوكورونيل بواسطة خميرة تنقل جزيء حمض غلوكوروني من بيليروبين أحادي الغلوكورونيل إلى آخر، حيث يتشكل بيليروبين ثنائي الغلوكورونيل وبيليروبين غير مقترن يعاد إلى الشبكة الهيولية ليعد اقترانه (٢٢) .

أهم صفات البيليروبين المقترن Conjugated bilirubin:

- كاره للدم ولا ينفذ عبر الأغشية الدسمة
- قابل للإطراح الكلوي
- متفاعل فاندنبرغ مباشر
- منحل بالماء
- يصنع اللحف بلون أصفر مخضر
- قابل للإطراح الكبدى مع الصفراء

- البيليروبين ثنائي الغلوكورونيل هو الصباغ المسيطر بالصفراء عند الإنسان الطبيعي ، حيث يشكل أكثر من ٨٠% من الصباغ ، في بعض الحالات التي يوجد فيها نقص في فعالية خميرة UDGT فإن جزء البيليروبين ثنائي الغلوكورونيل ينقص، وقد يشكل البيليروبين أحادي الغلوكورونيل أكثر من ٣٠% من البيليروبين المقترن بالصفراء (٢٢) .

← إن نقص فعالية الأنزيم إلى حوالي ٣٠% من الطبيعي يؤدي إلى فرط بيليروبين خفيف ولكن مميز (متلازمة جلبرت Gilbert) .

← إن العوامل المثبطة لهذه الخميرة قد تفرز مع الحليب عند بعض الأمهات (يرقان حليب الأم) ، وفي بعض الحالات الأخرى فإن العوامل المثبطة توجد في بلازما الأم وقد تنتقل أثناء الحمل عبر المشيمة إلى الجنين (متلازمة لوسي - دريسكول Lucey-Driscoll) (٢٦) .

← عوز خميرة UDGت كذلك قد يرى في التهابات الكبد المزمنة، وفي اضطرابات موروثة (كريغلر نجار نمط I و II ، جلبرت) .

ملاحظة : يتواجد البيليروبين بالمصل بأربعة أشكال :

١- البيليروبين اللامقترن المرتبط ارتباطاً عكوساً بألبومين المصل ، ويشكل الجزء الرئيسي للبيليروبين اللامقترن بالمصل.

٢- جزء صغير جداً من البيليروبين اللامقترن غير المرتبط بالألبومين المصلي (البيليروبين الحر Free bilirubin)

٣- البيليروبين المقترن (أحادي وثنائي الغلوكورونيل) الذي يفرغ بسرعة عبر الكبد والكلية.

٤- البيليروبين المقترن المرتبط ارتباطاً تساهمياً بالألبومين المصلي (البيليروبين دلتا δ) ومعدل تصفيته المصورية تماثل معدل تصفية الألبومين المصورية (٢٠).

والشكل رقم (٢) يوضح أجزاء البيليروبين بالتحليل الطيفي عالي الدقة :

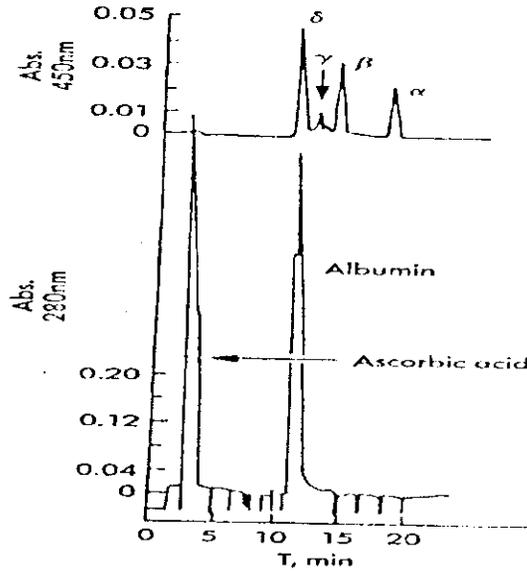


FIG. 45-3 Separation of serum bilirubin by high-performance liquid chromatography (HPLC). Upper trace: profile at 450 nm; lower trace: profile at 280 nm. α unconjugated bilirubin; β monoconjugated bilirubin; γ diconjugated bilirubin; δ delta fraction bilirubin; Abs, absorption. (From Wu TW: Clinical Biochemistry 17:221, 1984.)

شكل رقم (٢) - أجزاء البيليروبين بالتحليل الطيفي عالي الدقة

٥- إفراز البيليروبين المقترن Bilirubin Excretion:

بعد إقتران البيليروبين يفرز مع الصفراء بألية معتمدة على القدرة حيث يفرز معاكساً لممال تركيز عال قد يصل حتى ١ : ١٠٠٠ مما يقترح وجود ناقل فعال .

- من الأنماط الأربعة للنواقل القنوية فإن الـ (Multispecific Organic (MOAT (Anion Transporter يظهر أنه الناقل الأكثر أهمية للإفراز القنوي للبيليروبين، والعديد من الشوارد العضوية الأخرى ما عدا الحموض الصفراوية (١١.٥٨) .

- إن تحريض الجريان الصفراوي (مثلا بإعطاء الأملاح الصفراوية أو الفينوباربيتال) يزيد من السعة الإفرازية للعظمى للبيليروبين ، ومن ناحية أخرى فإن إفراز البيليروبين المقترن يضعف في عدد من الحالات المكتسبة (التهاب كبد فيروسي – ركودة صفراوية) والأمراض الموروثة (دوبن جونسون – متلازمة روتر – الركود الصفراوي الناكس السليم)، وكذلك قد يحصل بسبب مجموعة من الأدوية (السيترونيديات – الكلوربرومازين).

٦- الطور المعوي لإستقلاب البيليروبين Entro-hepatic circulation:

إن الصباغ الصفراوي هو بشكل أساسي (أكثر من ٩٨%) بيليروبين مقترن ، 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 المماتلاث الضوئية للبيليروبين .

- إن الإعطاء الفموي للفحم الفعال، الأغار ، أو الكولسترامين ، يمكن له أن يتداخل مع امتصاص البيليروبين ، وبالنتيجة تزداد فعالية المعالجة الضوئية (٢٧) .

- كميات كبيرة من البيليروبين تكون موجودة بالأمعاء ويعاد امتصاصها عند الولدان الذين لديهم إنسداد سبيل هضمي – صيام – تأخر مرور العقي، وهذا قد يزيد من شدة ومدة فرط البيليروبين عند الولدان .

- في الأمعاء الغليظة يتم إرجاع البيليروبين المقترن إلى عدد من الجزيئات تدعى اليوروبيلينوجينات ، وذلك بألية خمائرية جرثومية ، وتضم هذه اليوروبيلينوجينات بشكل

أساسي (اليوروبيلوجين - الستركوبيلوجين) والتي توجد بالبراز ،وهي عبارة عن مركبات عديمة اللون وتنقلب إلى لون أصفر برتقالي فقط بعد أكسدتها إلى يوروبيلين(٣٦) .
- تتشكل هذه المركبات فقط في الكولونات وبشكل أقل بالدقاق البعيد ويعاد امتصاص جزء ضئيل من هذه اليوروبيلوجينات من الكولون وعبر الدوران المعوي الكبدي ليعاد إفرازه من الكبد للأمعاء والباقي يفرز مع البول .

يوضح الشكل رقم (٣) سبيل تركيب ونقل واستقلاب البيليروبين

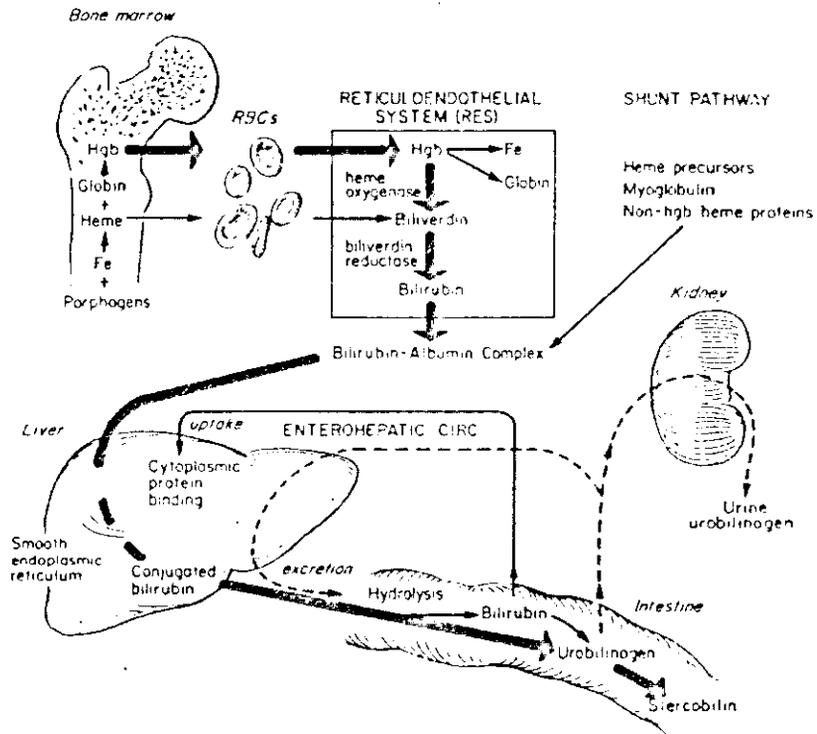


FIG. 45-2 The pathways of bilirubin synthesis, transport, and metabolism. (From Assali NS: Pathophysiology of gestation, New York, 1972, Academic Press, Inc.)

شكل رقم (٣) سبيل نقل واستقلاب وإفراز البيليروبين(١٢)

← إن الانسداد التام لمجرى الصفراء يؤدي للغياب التام لنظائر اليوروبيلين في البراز والبول .

ثالثاً : أسباب فرط البيليروبين غير المباشر عند الوليد

Causes of hyperbilirubinemia in neonate

(١)- اليرقان الفيزيولوجي الغريزي :Physiologic Jaundice

وهو يشير إلى فرط بيليروبين غير مقترن خفيف والذي يصيب تقريباً كل الولدان ويتلاشى خلال الأيام القليلة الأولى بعد الولادة .. وهذه الحالة تكون بسبب زيادة إنتاج البيليروبين- نقص تصفية البيليروبين - وزيادة الدورة المعوية الكبدية (٢٧) .

(والشكل ٤ يوضح سير اليرقان الفيزيولوجي عند الولدان) .

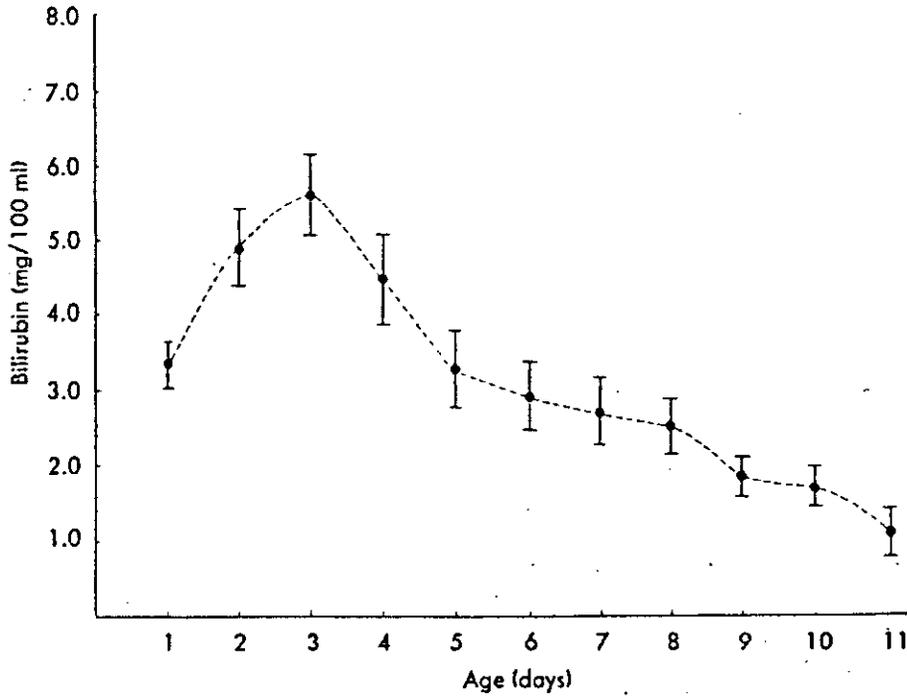


FIG. 45-7 Mean total serum bilirubin concentrations in 22 full-term normal white and black infants during the first 11 days of life. Vertical bars represent SEM. (From Gartner LM, et al: J Pediatr 90:513, 1977.)

شكل رقم(٤)- سير اليرقان الفيزيولوجي عند الولدان تمام الحمل(١٠)

إنتاج البيليروبين :

- عند الولادة تمام الحمل هو أكثر باثنتين أو ثلاثة أضعاف منه عند البالغين ، وزيادة الإنتاج هذه بسبب قصر عمر الكريات الحمراء وزيادة تخربها(٣) .

تصفية البيليروبين :

- تكون ناقصة عند الولادة تمام الحمل وبشكل رئيسي بسبب عوز UDGت حيث تكون فعالية خميرة UDGت عند الولادة تمام الحمل تعادل ١% مما هي عند البالغين.
(والشكل (٥) التالي يوضح النموذج التطوري لفعالية الخميرة الكبدية عند الإنسان)

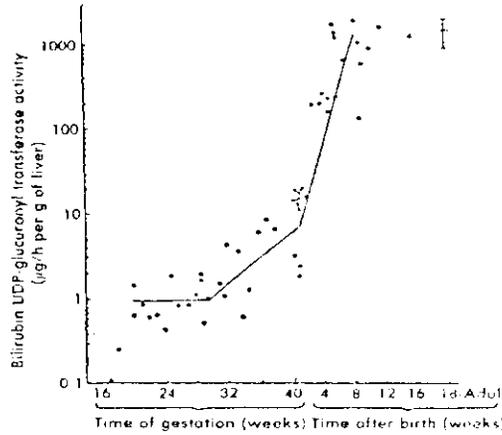


FIG. 45-8 Developmental pattern of hepatic bilirubin UDPGT activity in humans. (From Kawade N, et al: Biochem J 196:257, 1981. Reprinted by permission of The Biochemical Society, London, 1981)

شكل رقم (٥) - تطور فعالية الخميرة الكبدية عند الإنسان(٣٨)

زيادة الدورة المعوية الكبدية :

- يكون لدى الولادة جراثيم معوية أقل مما هي عند البالغين وهذا يؤدي إلى نقص إرجاع البيليروبين إلى يوروبيلينوجين، وإلى تراكيز بيليروبين عالية ضمن الأمعاء ، تزداد كذلك فعالية خميرة β غلوكورونيداز مؤدية إلى تحويل أكبر للبيليروبين المقترن إلى غير مقترن، حيث يعاد امتصاص البيليروبين غير المقترن عبر الدوران البابي الكبدي ليؤدي بالنتيجة إلى ارتفاع قيم البيليروبين المصلية(٤٢).

بعض العوامل الأخرى التي تلعب دوراً باليرقان الفيزيولوجي تتضمن اختلافات جينية
نوعية منها :

- إن الاختلافات في الجين المرمز لل-UDGT يساهم في الاختلافات العرقية، فمثلاً الاختلافات في عدد متواليات الثيامين - أدنين (TA) يختلف بين الأشخاص من منشأ آسيوي أو أفريقي أو القوقازيين ... وهذه الاختلافات تتداخل مع فعالية الأنزيم UDGت وبالتالي استقلاب البيليروبين .

← من الأسباب الأخرى للاختلاف العرقي لفرط البيليروبين الطفرة الشائعة في جينة UDGT (Gly 71 Arg) والتي تحدث عند الآسيويين، وهي تؤدي لزيادة حدوث اليرقان الشديد عند الولدان الآسيويين (حوالي ٢٠%) (٧).

(٢)- اليرقان المرضي Pathologic Jaundice :

يجب تمييز اليرقان المرضي عن اليرقان الفيزيولوجي .. والمظاهر التالية تقترح وجود سبب مرضي(٤٢) :

- (١) اليرقان خلال أول ٢٤ ساعة من العمر (عادة بسبب زيادة إنتاج البيليروبين)
- (٢) مستوى البيليروبين الكلي بالمصل < ٩٥% منوي على مخطط البيليروبين نسبة للعمر .
- (٣) معدل ارتفاع البيليروبين < ٠,٢ مغ/دل/ساعة أو < ٥ مغ/دل/يوم
- (٤) الولدان تمام الحمل الذين يتجاوز لديهم بيليروبين المصل ١٢,٩ مغ/دل بالإرضاع الصناعي أو ١٥ مغ/دل بالإرضاع الوالدي .
- (٥) الخدج الذين يتجاوز لديهم بيليروبين المصل ١٥ مغ/دل .
- (٦) اليرقان الذي يستمر أكثر من أسبوع عند الولدان تمام الحمل ،وأكثر من أسبوعين عند الخدج .
- (٧) مستوى البيليروبين المباشر (المقترن) < ٢مغ/دل أو < ١٥% من قيمة البيليروبين الكلية.

← معظم حالات اليرقان المرضية تنجم عن تعاضم الآليات التي تسبب يرقان فيزيولوجي

Causes of Unconjugated Hyperbilirubinemia

-
- Excessive production of bilirubin (hemolysis)
 - Blood group heterospecificity (incompatibility)
 - Rh
 - ABO
 - Minor blood groups
 - Red blood cell enzyme abnormalities
 - Glucose-6-phosphate dehydrogenase
 - Pyruvate kinase
 - Sepsis
 - Red blood cell membrane defects
 - Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, poikilocytosis
 - Extravascular blood
 - Polycythemia
 - Impaired conjugation or excretion
 - Hormonal deficiency
 - Hypothyroidism
 - Hypopituitarism
 - Disorders of bilirubin metabolism
 - Crigler-Najjar syndrome: Type I
 - Crigler-Najjar syndrome: Type II (Arias disease)
 - Gilbert disease
 - Lucey-Driscoll syndrome
 - Enhanced enterohepatic circulation
 - Intestinal obstruction, pyloric stenosis
 - Ileus, meconium plugs, cystic fibrosis
-

جدول رقم (١) - أسباب فرط البيليروبين اللامباشر عند الوليد (١٠).

وتتضمن هذه الأسباب:

زيادة الإنتاج: وهو السبب الأكثر شيوعاً عند الولدان ويتضمن:

* الاضطرابات الإنحلالية: - تمنيع مخالف أو مماثل إسوي (تنافر RH - تنافر ABO

- تنافر زمر فرعية).

- الإنحلال المناعي المحرض بالأدوية .

- الإنحلال المناعي المتعلق بأمراض المناعة الذاتية عند الأم

- العيوب الخلقية الشكلية للكريّة الحمراء (تكرور الكريات الوراثي)

- العيوب الإستقلابية بالكريّة الحمراء (عوز G6PD - PK)

- إعتلالات الخضاب (α تالاسيميا - β تالاسيميا)

- إنحلال مكتسب بسبب إنتان جهازى أو خلقى أو DIC

* إحصار الدم

* ولدان الأمهات السكريات العرطلين

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

نقص التصفية: - خلل مورثى في خميرة UDGت : • كريغلر نجار نمط I و II

• متلازمة جلبرت (جدول رقم ٢)

- أسباب استقلابية : - قصور درق خلقى

- قصور نخامى خلقى

- غالاكتوزيميا

Congenital Nonhemolytic Unconjugated Hyperbilirubinemia: Clinical Syndromes

Characteristics	Marked (Crigler-Najjar Type I)	Moderate (Arias disease, Crigler-Najjar Type II)	Mild (Gilbert Disease)
Steady-state serum bilirubin	>30 mg/dL	<20 mg/dL	<5 mg/dL
Range of bilirubin values	14-50 mg/dL	5.3-37.6 mg/dL	0.8-10 mg/dL
Total bilirubin in bile	<10 mg/dL (increased with phototherapy)	50-100 mg/dL	Normal
Conjugated bilirubin in bile	Absent	Present (only monoglucuronide)	Present (50% monoglucuronide)
Bilirubin-UDPG-T activity in vitro	None detected	None detected	20%-30% of normal
Bilirubin clearance	Extremely decreased	Markedly decreased	20%-30% of normal
Hepatic bilirubin uptake	Normal	Normal	Reduced
Glucuronide formation with other substrates	Decreased	Decreased	Decreased
Response to phenobarbital			
Plasma bilirubin	Unchanged	Decreased but remains above normal range	Within normal range
Bilirubin-UDPG-T activity	None detected	None detected	Within normal range
Glucuronidation of other substrates	Increased from previous subnormal levels	Increased from previous subnormal levels	Increased
Smooth endoplasmic reticulum	Hypertrophy	Hypertrophy	Hypertrophy
Bilirubin encephalopathy	Usually present	Uncommon. May occur only in the neonatal period	Not present
Genetics	Autosomal recessive. Parents often related, both demonstrate impairment of glucuronidation but have normal bilirubin levels.	Heterogeneity of defect distinctly possible.	Autosomal dominant (heterozygotes). Usually one of the parents demonstrates similar abnormality.

جدول رقم (٢) - المتلازمات السريرية لفرط البيليروبين اللامباشر الخلقى الغير إنحلالى (٦٠)

زيادة الدورة المعوية الكبدية: وتشمل الأسباب الرئيسية:

• نقص حركية الأمعاء : - بسبب وظيفي : علوص Ileus - داء كيسي ليفي

- أو بسبب تشريحي : تضيق بواب خلقى - انسداد أمعاء

• يرقان الإرضاع الوالدي Breastfeeding jaundice

• يرقان حليب الأم Breast milk jaundice

لا بد من التمييز بين يرقان الإرضاع الوالدي و يرقان حليب الأم :

- يرقان الإرضاع الوالدي : وهو عبارة عن تفاقم لليرقان الفيزيولوجي يحصل خلال الأيام الأولى بعد الولادة بسبب نقص الوارد الحروري ، حيث يؤدي ذلك لزيادة الدورة المعوية الكبدية المسؤولة عن زيادة البيليروبين ، وكذلك الولدان الذين يرضعون حليب والدتهم لديهم حجم براز أقل من ولدان الإرضاع الصناعي وذلك يساهم في زيادة امتصاص البيليروبين .
- أما يرقان حليب الأم : فهو يبدأ نمونجياً بعد الأيام الخمسة الأولى للولادة ويصل ذروته خلال أسبوعين من الولادة ثم يهبط للطبيعي خلال ٢ - ٣ أسابيع .

وكلا الحالتين تنجمان عن زيادة الدورة المعوية الكبدية، ويعتقد أن يرقان حليب الأم ينجم عن مادة في الحليب الوالدي تثبط استقلاب البيليروبين (٢٦) .

رابعاً - عوامل الخطورة لفرط البيليروبين

Risk factor for hyperbilirubinemia

إن الولدان الذين ليس لديهم عوامل خطورة نادراً ما ترتفع لديهم مستويات البيليروبين المصلية < ١٢ مغ/دل ، يوضح الجدول (رقم ٣) عوامل الخطورة المهمة والمترافقة مع ازدياد خطورة تطوّر فرط البيليروبين الشديد ، ولكن بسبب أن عوامل الخطورة هذه شائعة فإن هذه العوامل منفردة لها استخدام محدود كقيمة تنبؤية لفرط البيليروبين المهم، وبالمقابل إذا لم يوجد أي عامل خطورة فإن الخطر من فرط البيليروبين الشديد منخفض جداً ، وكلما وجدت عوامل خطورة أكثر، كلما ازداد خطر فرط البيليروبين الشديد .
- عوامل الخطورة الهامة الأكثر مصادفة والمترافقة مع فرط بيليروبين شديد هي الإرضاع الوالدي ، العمر الحملية > ٣٨ أسبوع ، فرط بيليروبين مهم عند أخ سابق - اليرقان الملاحظ قبل التخريج .

- الولدان < ٤٠ أسبوع حملي مع إرضاع صناعي هم في خطورة منخفضة جداً لتطویر فرط البيليروبين (١٠) .

والجدول التالي يبيّن عوامل الخطورة لتطویر فرط البيليروبين الشديد:

عوامل الخطورة الرئيسية	عوامل الخطورة الصغرى	نقص الخطورة
قيمة TSB أو TCB في منطقة الخطورة العالية (الشكل ٦) High risk zone	TSB أو TCB في منطقة الخطورة المتوسطة العالية High intermediate risk zone	TSB أو TCB في منطقة الخطورة المنخفضة Low risk zone
اليرقان الملاحظ خلال أول ٢٤ ساعة من العمر	عمر حملي ٣٧ - ٣٨ أسبوع	عمر حملي < ٤١ أسبوع
عدم توافق زمر دموية مع إيجابية تفاعل كومبس	اليرقان الملاحظ قبل التخريج	الإقتران على الإرضاع الصناعي
الأمراض الإنحلالية الأخرى (عوز G6PD)	سوابق أخ مصاب بيرقان	العرق الأسود
العمر الحملي ٣٥ - ٣٦ أسبوع	وليد أم سكرية	التخريج من المشفى بعد عمر ٧٢ ساعة
أخ سابق تلقى معالجة ضوئية	الجنس الذكري	
ورم دموي رأسي أو كدمات هامة	عمر الأم ≤ 25 سنة	
الأصل من شرق آسيا		
الإقتران على الإرضاع الوالدي		

جدول رقم (٣) عوامل الخطورة لتطور فرط البيليروبين الشديد

تقييم الخطورة قبل التخريج :

قبل التخريج يجب تقييم كل وليد من أجل خطورة تطوّر فرط بيليروبين شديد ، ويجب تزويد جميع الأمهات ببروتوكولات لتقييم هذه الخطورة وهذا هام بشكل خاص عند الولدان المتخرجين قبل عمر ٧٢ ساعة (٤٤) .

تنصح الأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال AAP بطريقتين تستخدمان معاً أو بشكل منفرد لتقييم الخطورة (١) :

- قياس مستوى TSB أو TCB قبل التخريج
- أو تقييم عوامل الخطورة السريرية ، و المتابعة المناسبة بعد التخريج هي أمر أساسي

* الطريقة الأفضل لتقييم خطورة فرط البيليروبين هي قياس TCB أو TSB، وإنزال القيمة على المخطط (الشكل ٦) .

الوليد الذي تكون عنده قيمة TSB قبل التخريج في منطقة الخطورة المنخفضة على المخطط هو في خطورة منخفضة جداً لتطویر فرط بيليروبين شديد(٤٥) .

• يجب تزويد الوالدين بمعلومات شفوية ومكتوبة وقت التخريج ، والتي يجب أن تتضمن شرح عن اليرقان والحاجة لمراقبة الوليد مع نصائح حول كيفية إتمام المراقبة .

• يجب فحص كل الولدان من قبل أخصائي خلال الأيام الأولى بعد التخريج لتقييم حالة الطفل بوجود أو غياب اليرقان ، وإن وقت ومكان هذا التقييم يجب أن يحدّد حسب غياب أو وجود عوامل الخطورة لفرط البيليروبين (جدول ٣) .

• يجب أن تتم المتابعة حسب الآتي(٤٥) :

وقت تخريج الطفل	يجب أن يشاهد بعمر
قبل عمر ٢٤ ساعة	٧٢ ساعة
٢٤ - ٤٧,٩ ساعة	٩٦ ساعة
٤٨ - ٧٢ ساعة	١٢٠ ساعة

• بالنسبة لبعض الولدان المتخرجين قبل عمر ٤٨ ساعة قد يتطلب الأمر زيارتين للمتابعة (الأولى بين ٢٤ و ٧٢ ساعة من العمر، والثانية بين ٧٢ و ١٢٠ ساعة من العمر)، يجب استخدام حكمة الطبيب لتحديد وقت المتابعة ، قد يتطلب الأمر مراجعة أبكر أو عدة مراجعات للولدان الذين لديهم عوامل خطورة لفرط البيليروبين (الجدول ٣)، بينما الولدان المتخرجين بدون عوامل خطورة فيمكن أن يشاهدوا بفترات متباعدة أطول(٩) .

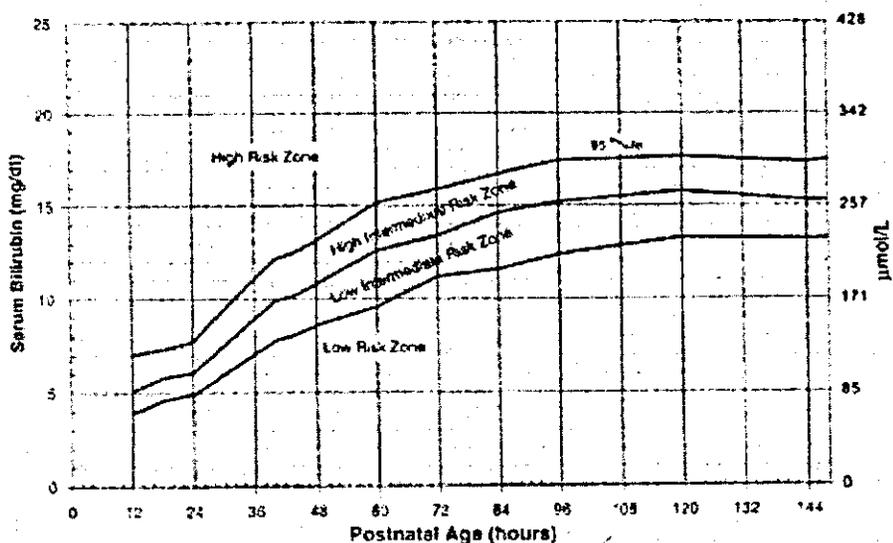
• بحال الشك بعدم إمكانية المتابعة و بوجود عدّة عوامل خطورة لتطور فرط بيليروبين شديد ، فقد يكون من الضروري تأخير تخريج الطفل إما حتى يتم التأكد من المتابعة المناسبة أو حتى مرور فترة الخطورة العظمى (٧٢ - ٩٦ ساعة) .

تقييم المتابعة Follow-up :

يجب أن يتضمن تقييم المتابعة وزن الوليد، ونسبة تغيّر الوزن منذ الولادة ، تواتر الإرضاع ونموذج التغطوط، ووجود أو غياب اليرقان ، يجب استخدام الحكمة لمعايرة البيليروبين ، إذا كان هناك أي شك حول درجة اليرقان فيجب قياس TSB وTCB ، التقييم البصري لمستوى البيليروبين قد يقود إلى أخطاء وخاصة عند ذوي البشرة الداكنة .

الولدان الذين طوروا لاحقاً TSB < 9.5% N (%)	الولدان (الكلبي 2840) (%) N	TSB (قبل التخريج)
٦٨ (39.5%)	١٧٢ (6%)	• منطقة الخطورة العالية
٤٦ (12.9%)	٣٥٦ (12.5%)	• منطقة الخطورة المتوسطة العالية
١٢ (2.26%)	٥٦٦ (19.5%)	• منطقة الخطورة المتوسطة المنخفضة
•	١٧٥٦ (61.8%)	• منطقة الخطورة المنخفضة

جدول (٤) - مناطق الخطورة للتنبؤ بفرط البيليروبين (١٧-١٨).



الشكل رقم (٦) مخطط بياني لتقييم الخطورة عند الولدان الأصحاء بعمر ٣٥ أسبوع أو أكثر مع وزن ولادة < ٢٥٠٠ غرام اعتماداً على قيمة البيليروبين المصلية النوعية بالساعة Hour specific serum bilirubin values ، تم الحصول على مستوى البيليروبين المصلي قبل التخريج ، وحسب موقع القيمة ضمن المنطقة (Zone) يتم التنبؤ بقيم البيليروبين المتتالية (١٨) .

خامساً- التقييم التشخيصي لفرط البيليروبين غير المباشر

جميع الولدان الذين لديهم معايير تنفي اليرقان الفيزيولوجي أو الذين وضع لهم معالجة ضوئية يتطلبون إجراء تقييم دقيق للسبب، ويتضمن ذلك بعض أو كل مما يلي(٣) :

• القصة الوالدية : - زمرة الدم - قصة حمل سابق أصيب بيرقان - مرض أثناء الحمل أو تناول أدوية أثناء الحمل - قصة فقر دم أو يرقان بالعائلة - قصة إصابة كبدية (داء كيسي ليفي CF - غالانكتوزيميا - تيروزينيميا - عوز α أنتي تربسين - متلازمة كريغلر نجار)

• 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 (تأخر البدء بالإرضاع - عدم كفاية الوارد الحروري - الإقياء - عدد مرات التغوط) .

• الفحص السريري : إن وجود اليرقان يمكن أن يحدد بالفحص في غرفة مضاءة بشكل جيد ، مع ضغط الجلد بالأصابع لإظهار لون النسيج تحت الجلد ، تقييم اليرقان يجب أن يجرى في ضوء طبيعي(٣٩) .

- عادة اليرقان عند الوليد يكون غير ملحوظ عند مستوى TSB > 4 مغ/دل .

- زيادة مستوى البيليروبين يترافق مع تطور رأسي ذيلي للون اليرقاني ، يبدأ من الوجه حتى الجذع والأطراف وأخيراً الراحيتين والأخصيين ، ويمكن أن نحدد بشكل تقريبي مستويات البيليروبين المصلية سريريا بواسطة درجة الإمتداد الذيلي ، ويبين ذلك من خلال الجدول (رقم ٥)(٣٩) :

منطقة الجسم	مستوى البيليروبين التقريبي (مغ/دل)
الوجه	٨ - ٤
الجزء العلوي للجذع	١٢ - ٥
الجزء السفلي للجذع والفخذين	١٦ - ٨
الذراعين والطرفين السفليين	١٨ - ١١
الراحتين والأخصمين	١٥ <

جدول رقم (٥) - "معايير تحديد اليرقان السريري" (١٣)

- إن التقييم البصري لمستويات البيليروبين المصلية وذلك من خلال درجة اليرقان قد يقود لحدوث أخطاء خاصة عند الرضع ذوي البشرة الداكنة، عند معظم الولدان مع $TSB > 15$ مغ/دل فإن أجهزة قياس البيليروبين عبر الجلد TCB غير الغازية يمكن أن تؤمن تقييم صحيح لمستوى البيليروبين المصلي (١) .

يجب أن يشمل الفحص السريري المظهر العام (الفعالية - البكاء - المص - التجفاف - الشحوب) بالإضافة للون اليرقاني ، وكذلك النزوف المحصورة (ورم دموي رأسي - كدمات شديدة) .

يجب أن نبحث عن ترافق اليرقان مع أعراض سريرية وتشوهات خلقية (١٣):

- شحوب ← أعراض إنحلالية - براز حواري مع بول غامق ← أعراض إنسدادية
- صغر حجم الرأس مع ضخامات حشوية وتشوهات خلقية - فرطريات ← إصابة خمجية
- تثبط عام مع ضعف رضاعة ، إقياءات ، اضطراب حرارة ← إصابة استقلابية أو إنتانية
- طيف اللون اليرقاني : - أصفر صافي أو مائل للبرتقالي ← إنحلالي (بيليروبين لا مباشر)
- أصفر رمادي أو مائل للأخضر ← إنسدادية (بيليروبين مباشر)

التقييم المخبري :

يجب قياس TSB أو TCB عند كل وليد يظهر لديه اليرقان خلال أول ٢٤ ساعة من العمر - إن الحاجة إلى وتوقيت إعادة TCB أو TSB سوف يعتمد على المنطقة (Zone) التي تقع فيها قيمة TSB ، وعمر الوليد ، وتطور فرط البيليروبين (الشكل رقم ٦).

يجب قياس TSB أو TCB إذا ظهر يرقان لا يتناسب (أكثر من) مع عمر الوليد ، إن التقييم العياني لمستوى البيليروبين من درجة اليرقان قد يقود إلى أخطاء وخاصة عند الولدان ذوي البشرة الداكنة (١).

- جميع مستويات البيليروبين يجب أن تقاطع حسب عمر الوليد بالساعات (١٨-٩).

- الأسباب المحتملة لليرقان يجب أن نفكر بها عند كل وليد يتلقى معالجة ضوئية أو أولئك الذين لديهم مستويات TSB مترقية بسرعة وغير مفسرة بالقصة والفحص السريري .

- الولدان الذين لديهم ارتفاع بيليروبين مباشر (مقترن) يجب أن يجرى لهم فحص وزرع بول ، التقييم المخبري الإضافي للإنتان يجب أن يجرى إذا كان هناك شك من خلال القصة والفحص السريري .

- الولدان الذين يستمر لديهم اليرقان ، أو يظهر بعد الأسبوع الثالث من العمر يجب أن يقاس لديهم البيليروبين الكلي والمباشر لتشخيص الركودة الصفراوية ، ويجب استقصاء وظيفة الدرق والغالاكتوزيميا (٢٧) .

- بحال ارتفاع البيليروبين المباشر (المقترن) يستطب إجراء تقييم إضافي لأسباب الركودة الصفراوية .

- يستطب قياس مستوى خميرة G6PD لدى الولدان الذين يتلقون معالجة ضوئية أو أولئك الذين تقترح القصة العائلية أو العرق لديهم احتمال وجود عوز G6PD ، وللولدان الذين تكون استجاباتهم للمعالجة الضوئية ناقصة (١) .

الجدول رقم ٦ يوضح التقييم المخبري لليرقان

التقييم	التظاهرة
قياس TSB مع أو / TCB	• يرقان خلال أول ٢٤ ساعة
قياس TSB مع أو / TCB	• يرقان يظهر زائدا نسبة لعمر الوليد
زمرة دم الطفل – زمرة دم الأم – اختبار كومبس تعداد دم كامل مع لطاخة محيطية قياس البيليروبين الكلي والمباشر (المقترن) إجراء شبكيات – G6PD ، ETCO (إذا كانت متوفرة) إعادة TSB خلال ٤ – ٢٤ ساعة اعتمادا على عمر الوليد ومستوى TSB	• وليد يطبق له معالجة ضوئية أو TSB يرتفع بسرعة وغير مفسر بالقصة والفحص الفيزيائي
- إجراء تعداد شبكيات – G6PD – ألبومين الدم ETCO إذا كان متوفرا .	• TSB إقترب من حد تبديل الدم ، أو عدم الإستجابة للمعالجة الضوئية
- فحص وزرع بول ، تقييم إنتاني إذا كان مستطبا من القصة والفحص السريري	• ارتفاع بيليروبين مباشر
DB-TB، بحال \uparrow DB تقييم لأسباب الركودة الصفراوية، (قصوردق – غالانوزيميا)	• استمرار اليرقان بعد عمر ٣ أسابيع

الجدول (٦) التقييم المخبري لليرقان (٩)

سادساً - التنبؤ بقيمة البيليروبين

في السنوات الماضية تم بذل الكثير من الجهد في محاولة للتنبؤ بالولدان المؤهبين لأن يطوّروا فرط بيليروبين هام ، حيث أنه بوجود مؤشر موثوق ، نستطيع أن نقصر مدة الاستشفاء للولدان الطبيعيين ، وكذلك نحدد الولدان عاليي الخطورة والمؤهبين لأن يطوّروا فرط بيليروبين مرضي ، حيث أن هؤلاء الولدان يحتاجون إلى مراقبة لصيقة ، ومن هذه الطرق نذكر مايلي :