زردی ، بیماری همولیتیك نوزادان و کرنیکتروس
وراههای پیشگیری از آن

مجله علمی نظام پزشکی
سال سوم ، شماره ۱ ، صفحه ۴۷ ، ۱۳۵۱

دکتر پروانه صفوی *

کرنیکتروس سندرمی است بالینی که از مجموعه علائم عصبی و گرفتاری قسمتهای خارج دستگاه عصبی دراثر یرقان دوره نوزادی بهرعلتی که باشد بوجود میآید (۱). ازآنجاکه جهت درمان این سندرم هنوز وسیله درمانی وجود ندارد ما بیشتر پیشرفتهای اخیری که در زمینه پیشگیری کرنیکتروس بعمل آمده دراین مقاله مورد بحث قرارمیدهیم . دربروز کرنیکتروس عوامل زیر مؤثرند که شناخت آنها جهت پیشگیری مسلماً لازمست.

الف ـ افزایش بیلیروبین غیرمستقیم، که خود معلول علل زیراست:

۱ـ بیماری همولیتیك نوزادان که دراثر ناسازگاری خون مادر وجنین در سیستمهای مختلفه گروه خونی مانند Rh و A.B.O و غیره بوجود میآید . البته درصورتیکه در ازدواج زن ومرد ناسازگاری گروه خونی وجود نداشته باشدمحققاً ازتعدادیرقانهای دورهٔ نوزادی کاسته شده ودر نتیجه موارد کرنیکتروس نیز کاهش فوق‌العاده‌ای مییابد، امامانعت از ازدواج افرادی که ناسازگاری گروه خونی دارند گرچه ازنظر تئوری لازم بنظر میرسد ولی از لحاظ عملی هرگز صلاح نیست . خوشبختانه درسالهای اخیر باکشف گاماگلوبولین اختصاصی ضد Rh نگرانی خانمهای Rh منفی که بامردان Rh مثبت ازدواج میکنند برطرف شده واساس کشف این گاماگلبولین برآن بوده که مشاهده کرده بودند در مواردی که ناسازگاری خون جنین و مادر در دو سیستم گروه خونی Rh و A.B.O است اگر چه در ظاهر انتظار میرفت که بیماری همولیتیك حاصله خیلی شدیدتر باشد ولی معمولاً نوزادان یرقان سبکتری داشتند و علت آن اینطور معلوم شد که گلبول جنین که وارد خون مادر میشود اگر ازلحاظ A.B.O با مادر ناسازگار باشد خیلی زود در جریان خون مادر ازبین رفته ودر نتیجه عیارآنتی کر مادر کمتر خواهد بود و بهمین علت یرقان نیز خفیف‌تر خواهد شد. باعلم به‌این موضوع برای اولین بار درانگلستان وبعداً درآمریکا (۲) بمادرانی که برای اولین دفعه حامله شده وسابقه تزریق خون نداشتند درمدت ۲۴ ساعت پس‌از زایمانشان، درصورتیکه نوزادشان Rh مثبت بوده، گاماگلبولین ضد Rh مثبت تزریق گردید. درنتیجه این‌عمل، گاماگلبولین به گلبولهای قرمز جنین که قبلا وارد خون مادر شده چسبیده وآنها راآگلوتینه کرده وازبین میبرد وبه‌این‌وسیله مانع‌ازبروز آنتی کورضد Rh مثبت درخون مادر ومانع از پیدایش یرقان در جنین بعدی Rh مثبت خواهد شد. بنابراین باکشف گاماگلبولین اختصاصی وتعمیم آن ، این امیدهست که اصولا یرقان دوره نوزادی دراثر اختلاف Rh ، بکلی از بین برود . البته درصورتیکه در خون مادر آنتی کرضد Rh یا بعلت سابقه تزریق خون یا بعلت حاملگی‌های قبلی وجود داشته باشد ، استعمال گاماگلبولین اختصاصی (Rhogam) ممانعت کامل نخواهدکرد. بنابراین نتیجه عملی که از این بحث گرفته میشود آنکه اولا ازتزریق خون Rh مثبت بدخترانیکه Rh منفی دارند جداً خودداری شود وثانیاً کلیه مادران حامله‌ای که RH منفی هستند و شوهر Rh مثبت دارند حتماً درماههای آخر حاملگی گاماگلبولین اختصاصی را تهیه کرده وبلافاصله پس‌اززایمان، خون بندناف نوزادمورد امتحان گروه خونی قرارگیرد و درصورتیکه نوزاد Rh مثبت باشد در همان ۱ـ۲ روز اول پس از زایمان به‌مادر گاماگلبولین تزریق شود . درماههای آخر حاملگی این آمپول تهیه ودرحرارت ۲ـ۸

* اصفهان ـ دانشکده پزشکی دانشگاه اصفهان .

درجه سانتی گراد نگهداری شود و برطبق توصیه بالاتزریق‌شود. ثالثاً برای ممانعت از افزایش عیارآنتی کرمادر، در مادرانیکه قبلا زایمان Rh مثبت داشته‌اند ولی به‌آنها گاماگلبولین‌تزریق نشده عده‌ای توصیه میکنند که به‌این دسته از مادران نیز در صورتیکه نوزادشان Rh مثبت باشد گاماگلبولین تزریق شود. بعلاوه درنوزادانی‌که مادرانشان‌در اثرعدم تجانس Rh حساسیت شدید دارند ودچار سقط میشوند ویابچه‌ناقص بدنیا میآورند با انجام ترانسفوزیون داخل رحمی‌خون به‌آنها، میتوان از بروز مرگ‌ومیروسقط‌جنین‌و کرنیکتروس‌پیشگیری کرد. متأسفانه‌جهت پیشگیری ازهیپربیلیروبین‌امی دراثر ناسازگاری سیستمA.B.O وسیله‌ای مانند فوق دردسترس نیست، زیرا آنتی‌ژن Bو A نه‌تنها درگلبولهای‌گروه Aو B هستند بلکه در خارج گلبول در عناصر دیگر حتی درپولن گیاهان نیز وجود دارد وبهمین جهت‌مادری که‌ازلحاظ A.B.O باجنین‌خوداختلاف‌داردقبلا برعلیه گلبولهای جنین آنتی‌کر ساخته است. بهمین دلیل است‌که یرقان در اثر ناسازگاریA.B.O بیشتردرنوزادان‌اول بوجود میآیددرحالیکه ناسازگاری Rh در زایمانهای دوم وسوم وچهارم شدیدترمیشود ولی خوشبختانه هیپربیلیروبین‌امی دراثر اختلاف گروهA.B.O کمتر شدید بوده و کرنیکتروس در این موارد بمراتب نادرتر ازمواردی است‌که دراثر اختلاف Rh باشد.

ب ـ علل غیر از ناسازگاری‌گروه خونی مادر وجنین‌که سبب کرنیکتروس میشوند عبارتند از:

۱ـ استعمال داروها، چه در مادر وچه در نوزاد، ممکنست از یکطرف به‌پروتئینهای نوزاد چسبیده ویاازطرف دیگرسبب‌پائین آوردن قدرت مقاومت سد بین مغز وخون شود ودر نتیجه بروز کرنیکتروس را تسریع مینماید. ازآنجمله است، گانتریزین، ویتامین K، سالیسیلاتها، نوبیوسین، هپارین، هماتین، اسیدهای چرب (۳).

استعمال ویتامین K حتی‌بمقادیر بیش از ۲ میلیگرم‌درحالیکه بیلیروبین خون کمتر از مقدار قراردادی خطرناك ۲۰میلیگرم درصد برسد سبب کرنیکتروس‌میشود. بنابراین‌برای پیشگیری‌از کرنیکتروس باید از استعمال داروهای فوق‌الذکر حتی‌المقدور خودداری کرد و درصورتیکه جهت پیشگیری و درمان بیماری خونریزی‌نوزادانHemorrhagic disease of the new borne لازم باشد باید از ترکیبات سنتتیك ویتامین K آنهم روزی یك‌میلیگرم وبیش از سه‌روز داده نشود. متأسفانه دربازاربعضی از فرآورده‌های تجارتی ویتامین K هستندکه مقدار ویتامین‌K آنها فوق‌العاده زیاد است و در استعمال آنها باید مقادیر ذکر شده را در نظر داشت. از آن جمله است سنکاویت روش که آمپولهای۱۰ میلی دارد وآمپول K ترومبیل که در هرسانتیمتر مکعب ۵۰ میلیگرم ویتامین K دارد.

۲ـ عوامل غیر داروئی، که در بروز کرنیکتروس مؤثرند عبارتند از:

الف ـ نارسی ـ نارسها بیش از نوزادان رسیده (فول‌ترم) دچار کرنیکتروس‌میشوند واینطورحدس‌زده‌میشودکه وجود چربی‌زیر پوست‌نوزادان رسیده وباوزن‌بیشترمقداری‌ازبیلیروبین‌غیرمستقیم خون را بخودمیگیرد ودر نتیجه مقدارکمتری ازبیلیروبین‌وارد مغز میشود، ازطرف‌دیگر سد بین مغزوخون درنوزادان نارس ضعیف‌تراست ودرنتیجه‌باعث‌میشودکه بیلیروبین باسهولت‌بیشتری وارد دستگاه عصبی شده وکرنیکتروس را بوجودآورد.

دلیل سوم نارسائی آنزیم‌کبدی است و بهمین علت است که در سالهای اخیر کاربرد تعویض خون جهت نوزادان نارس تغییر کرده است وبعضی از محققین توصیه میکنندکه در این دسته از نوزادان بخصوص آنهائیکه بیمار هستند باعیار بیلیروبین حتی ۱۵ میلیگرم درصد، عمل تعویض خون بعمل آید(۴و۵).

ب ـ آنوکسیـ آنوکسی بیشتر دربروز کرنیکتروس مؤثر است واز اینجهت‌برای‌پیشگیری کرنیکتروس مواظبتهای قبل‌اززایمان وبخصوص درمادرانیکه‌سابقه زایمان مشکل دارند مراقبت‌بیشتری درمراکز مجهز جهت زایمان آنها باید بعمل‌آید.

پ ـ هیپوگلیسمیـ ازآنجاکه بیلیروبین غیرمستقیم باید بوسیله آنزیم گلوکورونیداز کونژوگه‌شود تابصورت بیلیروبین‌غیرسمی دستگاه عصبی یعنی بیلیروبین مستقیم درآید و چون این آنزیم احتیاج مبرمی به‌گلوکزدارد، لذا درمواردی که گلوکز خون پائین باشد امکان ازدیاد بیلیروبین غیرمستقیم درخون‌ودرنتیجه بروزکرنیکتروس بیشتر میشود وبهمین دلیل است‌که در درمان یرقان نوزادان استعمال گلوکز توصیه میشود.

ت ـ نارسائی کبد ـ بیلیروبین غیرمستقیم همانطورکه اشاره شد تنهابیلیروبینی‌است‌که ایجادکرنیکتروس میکند واین‌بیلیروبین باید توسط آنزیم گلوکورونیداز سلولهای‌کبدکونژوگه شود. درنوزادان وبخصوص نارسها فعالیت این آنزیم کمتر از بالغین است. در سال ۱۹۶۶، در دانشگاه بوفالو، Yaffe (۶) متوجه شدکه استعمال فنوباربیتال‌سبب افزایش رتیکولوم آندوپلاسمیك سلولهای‌کبد شده ودرنتیجه فعالیت آنزیم گلوکورونیداز بیشتر میشود، ازآن هنگام به‌بعد استعمال فنوباربیتال دریرقانها، مورد بررسی قرارگرفت وامروزه توصیه میشودکه به‌نوزادان یرقانی

فنوباربیتال داده شود تافعالیت آنزیم کبد آنها بیشتر شود. البته باید در نظر داشت که نوزادی که بیلیروبینش در حدود یانزدیك حد خطر یعنی ۲۰ میلیگرم درصد است استعمال لومینال جایز نبوده وتنها راه درمان، تعویض خونست. فقط لومینال شاید جهت نوزادانی که یرقان خفیف دارند لزوم داشته باشد .

پیشرفت دیگری که درپیشگیری کرنیکتروس بعمل آمده استعمال فتوتراپی است. باوجودیکه قبلا میدانستند که بیمار یرقانی وقتی درمعرض تابش اشعه آفتاب قرار گیرد یرقانش زودتر تخفیف پیدا میکند ولی استعمال عمل فتوتراپی در یرقان نوزادان تنها در ۳ـ۴ سال گذشته متداول شده است وبرای این منظور چراغهای مخصوصی از نورآبی تهیه شده که بالای سر تخت نوزاد قرارداده ودرحالیکه چشم نوزاد بسته است نوزاد را تحت تأثیراین اشعه قرار میدهند وامروزه دربعضی از اطاقهای نوزادان وبطور عادی درنوزادان نارس ویانوزادانیکه امکان بروزیرقان درآنها پیش بینی میشود تحت اثر نور چراغ مخصوص بهاسم Bili lite (Olympic Surgical Company) میگذارند. تختها یکنفره ودونفره ساخته شده است وتابش اشعه آبی ازبروز هیپر بیلیروبین امی ودرحقیقت کرنیکتروس جلوگیری میکند. البته این عمل درمرحله تحقیقاتی است زیرا ماهنوز نمیدانیم که آیا پیش آگهی چنین نوزادانی در سالهای آتی چیست وآیا موادی که در اثر تجزیه بیلیروبین پس ازتابش اشعه آبی بوجود میآیند خود اثرات سمی نداشته باشند.

خلاصه

از آنجا که وسیله‌ای برای درمان کرنیکتروس وجود ندارد لذا پیشگیری از آن اهمیت زیادی دارد . جلوگیری از پیدایش کرنیکتروس باممانعت از ازدیاد بیلیروبین خون نوزاد امکان پذیر است. خوشبختانه در سالهای اخیر در زمینه جلوگیری از بروز یرقان نوزادان ودر نتیجه کرنیکتروس، بااستعمال گاماگلبولین ضد Rh در مادران Rh منفی که نوزاد Rh مثبت بدنیا میآورند پیشرفتهائی شده است ودر یرقانهای سبکتر تجویز فنوباربیتال وبکار بردن فتوتراپی تحت بررسی است .

در دورهٔ نوزادی از استعمال داروهائی که بروز کرنیکتروس را تسهیل وتسریع میکنند باید خودداری شود .

REFERENCES:

۱ـ دکتر باجغلی (م) ـ عوارض عصبی یرقان نوزادان ـ نامه دانشکده پزشکی تهران ـ شماره ۱۰ـ تیرماه ۱۳۴۵.

2- Freda V.J, et al : Prevention of Rh Isoimmunization, J. Amer. Med Assoc, 199: 390-394, 1967.

3- Nelson W.E, M.D, et al: Kernicterus, Tex Book of Pediatrics Ninth Edition P.P. 395, 1967.

4- Gartner, L.M, M.D, et al: Kernicterus, High Incidence in Premature Infants with low Serum Bilirubin Concentrations. Pediatrics, 45, 6; 1970.

5- Ackerman B. D, M. D, et al : Hyperbilirubinemia and Kernicterus in small Premature Infants Pediatrics. 45, 6, 1970.

6- Yaffe, New England Journal of Medicine 1969.