

## زردی، بیماری همولیتیک نوزادان و کرونیکتروس وراههای پیشگیری از آن

مجله علمی نظام پزشکی

سال سوم، شماره ۱، صفحه ۴۷، ۱۳۵۱

دکتر پروانه صفوی \*

ناسازگار باشد خیلی زود در جریان خون مادر از بین رفته و در نتیجه عیار آنتی کر مادر کمتر خواهد بود و به همین علت یرقان نیز خفیف تر خواهد شد. با علم به این موضوع برای اولین بار در انگلستان و بعداً در آمریکا (۲) بمادرانی که برای اولین دفعه حامله شده و سابقه تزریق خون نداشتند در مدت ۲۴ ساعت پس از زایمانشان، در صورتیکه نوزادشان Rh مثبت بوده، گاما گلوبولین ضد Rh مثبت تزریق گردید. در نتیجه این عمل، گاما گلوبولین به گلوبولهای قرمز جنین که قبلاً وارد خون مادر شده چسبیده و آنها را آگلوتینه کرده و از بین میبرد و به این وسیله مانع از بروز آنتی کور ضد Rh مثبت در خون مادر و مانع از پیدایش یرقان در جنین بعدی Rh مثبت خواهد شد. بنابراین با کشف گاما گلوبولین اختصاصی و تعمیم آن، این امید هست که اصولاً یرقان دوره نوزادی در اثر اختلاف Rh، بکلی از بین برود. البته در صورتیکه در خون مادر آنتی کور ضد Rh یا بعلمت سابقه تزریق خون یا بعلمت حاملگی های قبلی وجود داشته باشد، استعمال گاما گلوبولین اختصاصی (Rhogam) ممانعت کامل نخواهد کرد. بنابراین نتیجه عملی که از این بحث گرفته میشود آنکه اولاً از تزریق خون Rh مثبت بدخترانیکه Rh منفی دارند جداً خودداری شود و ثانیاً کلیه مادران حامله ای که Rh منفی هستند و شوهر Rh مثبت دارند حتماً در ماههای آخر حاملگی گاما گلوبولین اختصاصی را تهیه کرده و بلافاصله پس از زایمان، خون بند ناف نوزاد مورد امتحان گروه خونی قرار گیرد و در صورتیکه نوزاد Rh مثبت باشد در همان ۱-۲ روز اول پس از زایمان به مادر گاما گلوبولین تزریق شود. در ماههای آخر حاملگی این آمپول تهیه و در حرارت ۲-۸

کرونیکتروس سندرمی است بالینی که از مجموعه علائم عصبی و گرفتاری قسمتهای خارج دستگاه عصبی در اثر یرقان دوره نوزادی بهر علتی که باشد بوجود میآید (۱). از آنجا که جهت درمان این سندرم هنوز وسیله درمانی وجود ندارد ما بیشتر پیشرفتهای اخیر که در زمینه پیشگیری کرونیکتروس بعمل آمده در این مقاله مورد بحث قرار میدهم. در بروز کرونیکتروس عوامل زیر مؤثرند که شناخت آنها جهت پیشگیری مسلماً لازمست.

الف - افزایش بیلیروبین غیر مستقیم، که خود معلول علل زیر است:  
۱- بیماری همولیتیک نوزادان که در اثر ناسازگاری خون مادر و جنین در سیستم های مختلفه گروه خونی مانند A.B.O و Rh و غیره بوجود میآید. البته در صورتیکه در ازدواج زن و مرد ناسازگاری گروه خونی وجود نداشته باشد محققاً از تعداد یرقانهای دوره نوزادی کاسته شده و در نتیجه موارد کرونیکتروس نیز کاهش فوق العاده ای مییابد. اما ممانعت از ازدواج افرادی که ناسازگاری گروه خونی دارند گرچه از نظر تئوری لازم بنظر میرسد ولی از لحاظ عملی هرگز صلاح نیست. خوشبختانه در سالهای اخیر با کشف گاما گلوبولین اختصاصی ضد Rh نگرانی خانمهای Rh منفی که با مردان Rh مثبت ازدواج میکنند برطرف شده و اساس کشف این گاما گلوبولین بر آن بوده که مشاهده کرده بودند در مواردی که ناسازگاری خون جنین و مادر در دو سیستم گروه خونی A.B.O و Rh است اگر چه در ظاهر انتظار میرفت که بیماری همولیتیک حاصله خیلی شدیدتر باشد ولی معمولاً نوزادان یرقان سبکتری داشتند و علت آن اینطور معلوم شد که گلوبول جنین که وارد خون مادر میشود اگر از لحاظ A.B.O با مادر

\* اصفهان - دانشکده پزشکی دانشگاه اصفهان.

شده را در نظر داشت. از آن جمله است سنکویت روش که آمپولهای ۱۰ میلی دارد و آه پول K ترومبیل که در هر سانتیمتر مکعب ۵۰ میلیگرم ویتامین K دارد.

۲- عوامل غیر دارویی، که در بروز کر نیکتروس مؤثرند عبارتند از:

الف - نارس - نارسها بیش از نوزادان رسیده (فول ترم) دچار کر نیکتروس میشوند و اینطور حدس زده میشود که وجود چربی زیر پوست نوزادان رسیده و با وزن بیشتر مقداری از بیلیروبین غیر مستقیم خون را بخود میگیرد و در نتیجه مقدار کمتری از بیلیروبین وارد مغز میشود، از طرف دیگر سد بین مغز و خون در نوزادان نارس ضعیف تر است و در نتیجه باعث میشود که بیلیروبین با سهولت بیشتری وارد دستگاه عصبی شده و کر نیکتروس را بوجود آورد.

دلیل سوم نارسائی آنزیم کبدی است و بهمین علت است که در سالهای اخیر کاربرد تعویض خون جهت نوزادان نارس تغییر کرده است و بعضی از محققین توصیه میکنند که در این دسته از نوزادان بخصوص آنهاییکه بیمار هستند با عیار بیلیروبین حتی ۱۵ میلیگرم درصد، عمل تعویض خون بعمل آید (۵۰۴).

ب - آنوکسی - آنوکسی بیشتر در بروز کر نیکتروس مؤثر است و از اینجهت برای پیشگیری کر نیکتروس مواظبتهای قبل از زایمان و بخصوص در مادرانیکه سابقه زایمان مشکل دارند مراقبت بیشتری در مراکز مجهز جهت زایمان آنها باید بعمل آید.

پ - هیپوگلیسمی - از آنجا که بیلیروبین غیر مستقیم باید بوسیله آنزیم گلوکوکورونیداز کونژوگ شود تا بصورت بیلیروبین غیر سمی دستگاه عصبی یعنی بیلیروبین مستقیم در آید و چون این آنزیم احتیاج مبرمی به گلوکز دارد، لذا در مواردی که گلوکز خون پائین باشد امکان ازدیاد بیلیروبین غیر مستقیم در خون و در نتیجه بروز کر نیکتروس بیشتر میشود و بهمین دلیل است که در درمان یرقان نوزادان استعمال گلوکز توصیه میشود.

ت - نارسائی کبد - بیلیروبین غیر مستقیم همانطور که اشاره شد تنها بیلیروبینی است که ایجاد کر نیکتروس میکند و این بیلیروبین باید توسط آنزیم گلوکوکورونیداز سلولهای کبد کونژوگ شود. در نوزادان و بخصوص نارسها فعالیت این آنزیم کمتر از بالغین است. در سال ۱۹۶۶، در دانشگاه بوفالو، Yaffe (۶) متوجه شد که استعمال فنوباربیتال سبب افزایش رتیکولوم آندوپلاسمیک سلولهای کبد شده و در نتیجه فعالیت آنزیم گلوکوکورونیداز بیشتر میشود، از آن هنگام به بعد استعمال فنوباربیتال در یرقانها، مورد بررسی قرار گرفت و امروزه توصیه میشود که به نوزادان یرقانی

درجه سانتی گراد نگهداری شود و بر طبق توصیه بالاتر تزریق شود. ثالثاً برای ممانعت از افزایش عیار آنتی کر مادر، در مادرانیکه قبلاً زایمان Rh مثبت داشته اند ولی به آنها گاما گلوبولین تزریق نشده عده ای توصیه میکنند که به این دسته از مادران نیز در صورتیکه نوزادشان Rh مثبت باشد گاما گلوبولین تزریق شود. بعلاوه در نوزادانی که مادرانشان در اثر عدم تجانس Rh حساسیت شدید دارند و دچار سقط میشوند و یا بچه ناقص بدنیا میآورند با انجام ترانسفوزیون داخل رحمی خون به آنها، میتوان از بروز مرگ و میر و سقط جنین و کر نیکتروس پیشگیری کرد. متأسفانه جهت پیشگیری از هپربیلیروبین امی در اثر ناسازگاری سیستم A.B.O و سیله ای مانند فوق در دسترس نیست، زیرا آنتی ژن A و B نه تنها در گلوبولهای گروه B و A هستند بلکه در خارج گلوبول در عناصر دیگر حتی در پلن گیاهان نیز وجود دارد و بهمین جهت مادری که از لحاظ A.B.O با جنین خود اختلاف دارد قبلاً بر علیه گلوبولهای جنین آنتی کر ساخته است. بهمین دلیل است که یرقان در اثر ناسازگاری A.B.O بیشتر در نوزادان اول بوجود میآید در حالیکه ناسازگاری Rh در زایمانهای دوم و سوم و چهارم شدیدتر میشود ولی خوشبختانه هپربیلیروبین امی در اثر اختلاف گروه A.B.O کمتر شدید بوده و کر نیکتروس در این موارد بمراتب نادرتر از مواردی است که در اثر اختلاف Rh باشد.

ب - علل غیر از ناسازگاری گروه خونی مسادر و جنین که سبب کر نیکتروس میشوند عبارتند از:

۱- استعمال داروها، چه در مادر و چه در نوزاد، ممکنست از یکطرف به پروتئینهای نوزاد چسبیده و یا از طرف دیگر سبب پائین آوردن قدرت مقاومت سد بین مغز و خون شود و در نتیجه بروز کر نیکتروس را تسریع مینماید. از آنجمله است، گانتیریزین، ویتامین K، سالیسیلاتها، نوویوسین، هپارین، همتاین، اسیدهای چرب (۳).

استعمال ویتامین K حتی به مقادیر بیش از ۲ میلیگرم در حالیکه بیلیروبین خون کمتر از مقدار قراردادی خطرناک ۲۰ میلیگرم درصد برسد سبب کر نیکتروس نمیشود. بنابراین برای پیشگیری از کر نیکتروس باید از استعمال داروهای فوق الذکر حتی المقدور خودداری کرد و در صورتیکه جهت پیشگیری و درمان بیماری خونریزی نوزادان Hemorrhagic disease of the new borne لازم باشد باید از ترکیبات سنتتیک ویتامین K آنهم روزی یک میلیگرم و بیش از سه روز داده نشود. متأسفانه در بازار بعضی از فرآورده های تجارتي ویتامین K هستند که مقدار ویتامین K آنها فوق العاده زیاد است و در استعمال آنها باید مقادیر ذکر

فئوباربیتال داده شود تا فعالیت آنزیم کبد آنها بیشتر شود. البته باید در نظر داشت که نوزادی که بیلیروبینش در حدود یا نزدیک حد خطر یعنی ۲۰ میلیگرم درصد است استعمال لومینال جایز نبوده و تنها راه درمان، تعویض خونیست. فقط لومینال شاید جهت نوزادانی که یرقان خفیف دارند لزوم داشته باشد.

پیشرفت دیگری که در پیشگیری کر نیکتروس بعمل آمده استعمال فتوتراپی است. با وجودیکه قبلاً میدانستند که بیمار یرقانی وقتی در معرض تابش اشعه آفتاب قرار گیرد یرقانش زودتر تخفیف پیدا میکند ولی استعمال عمل فتوتراپی در یرقان نوزادان تنها در ۳-۴ سال گذشته متداول شده است و برای این منظور چراغهای مخصوصی از نور آبی تهیه شده که بالای سر تخت نوزاد قرارداده و در حالیکه چشم نوزاد بسته است نوزاد را تحت تأثیر این اشعه قرار میدهند و امروزه در بعضی از اطاقهای نوزادان و بطور عادی در نوزادان نارس و یا نوزادانی که امکان بروز یرقان در آنها پیش بینی میشود تحت اثر نور چراغ مخصوص به اسم Bili lite (Olympic Surgical Company) میگذارند. تختهای یکنفره و دونفره ساخته

شده است و تابش اشعه آبی از بروز هیپر بیلیروبین امی و در حقیقت کر نیکتروس جلوگیری میکند. البته این عمل در مرحله تحقیقاتی است زیرا ماهنوز نمیدانیم که آیا پیش آگهی چنین نوزادانی در سالهای آتی چیست و آیا موادی که در اثر تجزیه بیلیروبین پس از تابش اشعه آبی بوجود میآیند خود اثرات سمی نداشته باشند.

#### خلاصه

از آنجا که وسیله ای برای درمان کر نیکتروس وجود ندارد لذا پیشگیری از آن اهمیت زیادی دارد. جلوگیری از پیدایش کر نیکتروس با ممانعت از ازدیاد بیلیروبین خون نوزاد امکان پذیر است. خوشبختانه در سالهای اخیر در زمینه جلوگیری از بروز یرقان نوزادان و در نتیجه کر نیکتروس، با استعمال گاما گلوبولین ضد Rh در مادران Rh منفی که نوزاد Rh مثبت بدنیا میآورند پیشرفتهائی شده است و در یرقانهای سبکتر تجویز فئوباربیتال و بکار بردن فتوتراپی تحت بررسی است. در دوره نوزادی از استعمال داروهائی که بروز کر نیکتروس را تسهیل و تسریع میکنند باید خودداری شود.

#### REFERENCES:

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