

ارتباط افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم خون بر تغییرات شنوایی ساقه مغز (A.B.R) در

نوزادان مبتلا به زردی

دکتر سید حسین مجتبائی* - دکتر میر محمد جلالی* - دکتر امیرحسین جنابی** - لیلا سلجوقی

*استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی گیلان
**متخصص گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن
دانشجوی پزشکی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۱۰/۲۶

تاریخ پذیرش: ۸۶/۴/۲۵

چکیده

مقدمه: زردی در دوران نوزادی می‌تواند باعث کرن‌ایکتروس و اختلال شنوایی شود و علت شایع کری حسی-عصبی و عامل مهم کری کودکان است. هدف: بررسی تأثیر زردی نوزادی بر قاعده مغز و راه‌های شنوایی نوزادان بستری در بیمارستان‌های شهر رشت. مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی (cross-sectional) ۶۳ نوزاد که به علت افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم خون در بخش نوزادان بیمارستان‌های شهر رشت بستری شده بودند، پس از ترخیص برای اندازه‌گیری پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز (A.B.R) به بیمارستان امیرالمؤمنین معرفی شدند. متغیرهای بررسی پاسخ ساقه مغز شامل: نبود، تأخیر امواج (latency) و فاصله بین امواج (Inter-peak) بوده‌است. نوزادان دچار افزایش بیلی‌روبین مستقیم پره‌ترم و با وزن کم برای زمان حاملگی، همچنین نوزادان مبتلا به آسفیکسی و هیپراسمولالیتیه از مطالعه حذف شدند. آزمون آماری t-test-repeated measure بکار رفت.

نتایج: نوزادان براساس بیلی‌روبین خون به دو دسته ۲۰-۱۲ mg/dl و بالاتر از ۲۰ mg/dl تقسیم شدند. از ۶۳ نوزاد، در ۴۵ نفر (۷۱/۴٪) مقدار بیلی‌روبین ۲۰-۱۲ mg/dl و در ۱۸ نفر (۲۸/۵٪) بالای ۲۰ mg/dl بود. در هیچ‌یک از بیماران گروه اول تغییر A.B.R دیده‌نشد، اما در گروه دوم ۸ نفر (۴۴/۴٪) افزایش تأخیر بین‌قله‌ای امواج I تا V داشتند.

نتیجه‌گیری: افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم خون (بیش از ۲۰ mg/dl) باعث اختلال در شنوایی نوزاد می‌شود که با تعویض خون از آن جلوگیری می‌شود. پیشنهاد می‌کنیم در کلیه نوزادان دچار زردی شدید برای تشخیص زودرس عوارض سمی-عصبی بیلی‌روبین و اختلال شنوایی، غربالگری A.B.R انجام شود.

کلید واژه‌ها: بیلی‌روبین / ساقه مغز / شنوایی / یرقان نوزادی

مقدمه

عوامل دیگری مانند: نارسی، کاهش وزن، آسفیکسی و عفونت نیز دستگاه عصبی شیرخوار را در معرض خطر تأثیر بیلی‌روبین غیرمستقیم قرار می‌دهد.

عمده‌ترین سندرم عصبی در نوزادان دچار زردی کرن ایکتروس است که پیامد رسوب بیلی‌روبین غیرمستقیم در سلول‌های مغزی می‌باشد. بیلی‌روبین با آسیب غشای سلولی، مصرف اکسیژن بافت مغزی را دچار مشکل می‌کند.

زردی یک مشکل مهم بالینی در دوره نوزادی بویژه در آسیا و آسیای جنوب شرقی است. در حدود ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان نارس در هفته نخست زندگی دچار زردی می‌شوند (۱). با افزایش شدید بیلی‌روبین غیرمستقیم خون در صورت درمان‌نشدن، به علت محلول بودن آن در چربی، می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کرده و به داخل مغز انتشار یابد که این حالت برای دستگاه عصبی تأثیر بالقوه سمی دارد.

- موج II، مربوط به قسمت داخل جمجمه‌ای عصب هشتم نزدیک ساقه مغز (brain stem) و هسته حلزونی و پایه مغز (pons).

- موج III، مربوط به کمپلکس زیتونی فوقانی (superior olivary complex).

- موج IV، مربوط به قسمت میانی و فوقانی پایه مغز (pons).

- موج V، مربوط به lemniscus طرفی بالای پایه مغز (upper pons) و colliculus پایینی مغزیانی (۳).

در پاسخ شنوایی ساقه مغز و ثبت امواج I و III و V در A.B.R، تشخیص بر اساس اندازه‌گیری زمان تأخیر بین امواج I و III (interpeak latencies I - III) و امواج III و V (interpeak latencies III - V) و حساس‌ترین آزمایش برای تشخیص مشکلات شنوایی رتروکولنار است. از بین این دو، تأخیر امواج I و III حساسیت بیشتری دارد (۴).

مشخصات ظاهری و زمانی A.B.R به‌طور چشمگیر با سن تغییر می‌کند که نشانگر تکامل حلزون و مولدهای عصبی است. شکل دامنه زمان نرفتگی امواج نیز وابسته به سن است. این امر عمدتاً به میزان میلین‌دار شدن عصب ارتباط سیناپسی و بزرگ شدن جمجمه نسبت داده می‌شود. شروع امواج پاسخ ساقه مغز در انسان از سه ماهه سوم حاملگی و در نوزادان نارس اولین زمان ثبت آن در سن داخل رحمی ۲۵ هفتگی است (۴).

مطالعات مختلفی برای پی بردن به رابطه بین افزایش بیلی-روبین و تغییر پاسخ ساقه مغز به‌علت نوروٹوکسیسیته آن انجام شده‌است. در مطالعه‌ای توسط Gupta، اثر سمی بیلی-روبین بر راه شنوایی ساقه مغز در ۲۵ نوزاد دچار افزایش بیلی‌روبین خون با ۲۰ نوزاد سالم مقایسه شد. در ۵۶٪ نوزادان دچار هیپر بیلی‌روبینمی تغییراتی در A.B.R دیده شد که شامل کاهش دامنه امواج III و V و افزایش تأخیر بین امواج I و V بود (۵).

بیلی‌روبین غیرمستقیم به مقدار بیش از ۲۵mg/dl بر ضریب هوشی شیرخواران ترم و سالم تأثیر می‌گذارد (۱).

راه‌های شنوایی از حساس‌ترین قسمت‌های دستگاه سیستم عصبی در برابر اثر سمی بیلی‌روبین هستند. زردی نوزادی از علت‌های شایع کری زودرس حسی-عصبی و عامل مهم کری کودکان بویژه در کشورهای در حال توسعه است. بین افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم خون و همراهی کرن-ایکتروس با کاهش شنوایی حسی-عصبی نوزادان ارتباط وجود دارد که احتمالاً ناشی از عبور بیلی‌روبین غیرمستقیم از سد خونی-مغزی و رسوب آن در سلول‌های هسته و نتریکولار شنوایی باشد که موجب کاهش شنوایی حسی-عصبی می‌شود (۲). نشان داده شده که با افزایش بیلی‌روبین راه‌های شنوایی و حلزون یا هر دو و ساقه مغز آسیب‌دیده و باعث کاهش شنوایی می‌شود (۳).

در حال حاضر افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم در حد بیش از ۱۵mg/dl تا ۲۰mg/dl با فتوتراپی و بالاتر از آن با تعویض خون است (۱).

تحقیق نشان داده که پاسخ ساقه مغز (A.B.R) روشی حساس، مفید و مؤثر در تشخیص زودهنگام عوارض عصبی ناشی از افزایش بیلی‌روبین در نوزادان است (۳).

این آزمون کاملاً عینی است و تنها به ساکت ماندن بیمار در خلال آزمایش نیاز دارد و میزانی دقیق از عملکرد شنوایی به‌دست می‌دهد.

در این آزمون الکترودهای متصل به پوست سر و زائده ماستوئید، پاسخ الکتریکی فراخوانده‌شده توسط تحریک صوتی را ثبت می‌کنند. پاسخ‌ها در خلال ۱۰ میلی‌ثانیه اول پس از تحریک صوتی، ثبت می‌شوند.

پاسخ شنوایی ساقه مغز (A.B.R)، امواج مهم راه‌های شنوایی را بررسی می‌کنند که عبارتند از:

- موج I، مربوط به قسمت ابتدایی عصب شنوایی نزدیک حلزون.

براساس روش تثبیت سرم با کافئین و اسپکتروفوتومتری در ۵۴۰ نانومتر بود. تأخیر بین امواج پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز نوزادان برای امواج I - V به مقدار ۰/۵ ms طبیعی و بیش از آن غیرطبیعی در نظر گرفته شد. اطلاعات فرم‌ها با نرم‌افزار Spss10 تجزیه و تحلیل آماری (آزمون آماری t - test - repeated measure) شد.

نتایج

در این پژوهش ۶۳ نوزاد دچار زردی و بستری شده در بیمارستان‌های شهر رشت بررسی شدند. از این تعداد، ۳۸ نفر (۶۰/۳٪) پسر و ۲۵ نفر (۳۹/۶٪) دختر بودند. میانگین وزن زمان تولد آنها 3497 ± 247 گرم، سن داخل رحمی $39 \pm 1/5$ هفته و سن بستری $4/4 \pm 3/1$ روز بود. مقدار بیلی‌روبین در ۴۵ نفر بین $20 - 12$ mg/dl و در ۱۸ نفر بیش از 20 g/dl به ترتیب معادل ۷۱ و ۲۹/۵٪ از کل بیماران بود.

سپس، این نوزادان با A.B.R از نظر شنوایی بررسی شدند. از ۶۳ نوزاد، ۸ نفر (۱۲/۶۹٪) کاهش شنوایی به صورت افزایش تأخیر بین‌قله‌ای امواج I - V داشتند و همه آنها جزء گروه بیماران با بیلی‌روبین بالای 20 mg/dl بودند (۸ نفر از ۱۸ بیمار با بیلی‌روبین بالای 20 mg/dl) (نمودار ۱). ۴ نفر آن‌ها دختر و بقیه پسر بودند که معادل ۵۰٪ بیماران می‌شد. هیچ‌گونه افزایش تأخیر بین قله‌ای امواج I - V در نوزادان با بیلی‌روبین $20 - 12$ mg/dl دیده نشد.



پژوهشی دیگر توسط Rhee در کره انجام شد که در A.B.R ۴ نفر از ۱۱ نوزاد دچار افزایش بیلی‌روبین خون، امواجی ثبت نشد و یا آن‌که امواج غیرطبیعی بودند ولی سه ماه پس از تعویض خون، A.B.R آن‌ها طبیعی شد (۶).

Marry Cathrine Harris در سال ۲۰۰۱ در پژوهش دیگری، ۶ نوزاد دچار افزایش بیلی‌روبین خون به میزان 25 mg/dl را بررسی کردند تمام نوزادان A.B.R غیرطبیعی داشتند و ۱ نفر کاهش شنوایی حسی-عصبی داشت (۷). با توجه به موارد فوق و رابطه بین افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم و کاهش شنوایی حسی-عصبی، در این مطالعه تغییر در شنوایی حسی-عصبی نوزاد را برحسب میزان بیلی‌روبین غیرمستقیم خون بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها

این بررسی به صورت مقطعی (cross-sectional) انجام شده است. ۶۳ نوزاد که به علت افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم خون در سال ۱۳۸۴ در بخش نوزادان بیمارستان‌های شهر رشت بستری شده بودند، بعد از ترخیص برای اندازه‌گیری پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز (A.B.R) به بیمارستان امیرالمؤمنین فرستاده شدند. دستگاه ثبت پاسخ ساقه مغز از نوع charter dynamic بود. محرک از نوع click، پولاریده از نوع Alternative با تعداد 40 dB به شکل یک‌طرفه، براساس trials 1024 و زمان آنالیز 10 ms تنظیم شد. تمام نوزادان ترم و وزن آنها بیش از 2500 گرم و سن داخل رحمی آنها بیشتر از ۳۷ هفته بود. کلیه نوزادان بیش از ۴۸ ساعت از سن آنها گذشته بود و هیچ عامل خطر کری از قبیل سابقه کری خانوادگی و آسفیکسی نداشتند. ضمناً آپگار آنها بالاتر از ۷ بود و مادران آنها در دوره بارداری سابقه مصرف دارو نداشتند. حجم نمونه با در نظر گرفتن $P = 0/56$ ، ۶۳ نفر محاسبه شد.

نوزادان براساس میزان بیلی‌روبین خون به دو دسته کمتر و بالاتر از 20 mg/dl تقسیم شدند. اندازه‌گیری بیلی‌روبین

نمودار ۱: توزیع فراوانی مطلق نوزادان با سطح بیلی‌روبین بالای ۲۰ mg/dl برحسب وضعیت شنوایی

بحث و نتیجه‌گیری

هدف این مطالعه، بررسی رابطه بین افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم خون و شنوایی نوزادان بود. در افزایش شدید بیلی‌روبین غیرمستقیم خون بدون درمان، به علت خاصیت محلول بودن آن در چربی، قادر است از سد خونی-مغزی عبور کند و به داخل مغز انتشار یابد که به این ترتیب برای دستگاه عصبی خطری بالقوه محسوب می‌شود. یکی از عوارض عصبی در این بیماران، پیامد رسوب بیلی‌روبین در هسته‌های شنوایی و به دنبال آن کاهش شنوایی است.

نتایج ما بیشتر از همه، مشابه یافته‌های مطالعه Gupta و همکاران بود. در بررسی آنها بر ۲۵ نوزاد دچار افزایش بیلی‌روبین خون، مدت هدایت بین امواج I - V در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود (۵).

تعداد نمونه‌های ما تقریباً ۲/۵ برابر بود، از ۶۳ نوزاد دچار زردی، ۴۵ نفر در گروه بیلی‌روبین ۲۰-۱۲ mg/dl و ۱۸ نفر در گروه بالای ۲۰ mg/dl قرار گرفتند. ۴۴/۴۴٪ بیماران با بیلی‌روبین بالای ۲۰ mg/dl تغییراتی در A.B.R و به صورت مشخص، افزایش تأخیر بین‌قله‌ای امواج I - V وجود داشت. جالب آن‌که حتی در ۷ نفر از آنها به علت افزایش بسیار زیاد بیلی‌روبین غیرمستقیم خون تعویض خون انجام شد، ولی در هیچ یک از ۴۵ بیمار با سطح بیلی‌روبین ۲۰-۱۲ mg/dl تغییراتی در A.B.R و در نتیجه کاهش شنوایی دیده نشد. در بررسی ما با بالا رفتن میزان بیلی‌روبین خون، احتمال سمیت عصبی و به تبع آن کاهش شنوایی عصبی بیشتر می‌شد.

از ۸ بیمار فوق ۴ نفر دختر و ۴ نفر پسر بودند. زمان نهفتگی امواج در زنان نسبت به مردان کمتر است، که علت آن را بزرگی سر مردان و در نتیجه به‌طور ذاتی مسیرهای عصبی می‌دانند که زمان هدایت را طولانی‌تر می‌کند (۴). فاصله بین-قله‌ای امواج I تا V در مردان بیش از زنان است اما اختلاف زمان نهفتگی برحسب جنس در نوزادان دیده نمی‌شود و در مطالعه ما نیز افزایش فاصله بین‌قله‌ای امواج I تا V در نوزادان مذکر و مؤنث مساوی بود.

متوسط وزن نوزادان ۳۴۹۷ گرم بود و میانگین وزنی نوزادان دچار کاهش سطح شنوایی ۳۵۰۴ گرم می‌باشد که از نظر آماری معنی‌دار نیست.

پیشنهاد می‌کنیم در تمام نوزادان دچار زردی شدید (بیلی‌روبین بالای ۲۰ mg/dl) به منظور تشخیص عوارض سمی - عصبی بیلی‌روبین و اختلال شنوایی، آزمون غربالگری ABR انجام شود تا در صورت لزوم مداخله درمانی صورت گیرد.

چون موردی از اختلال شنوایی در گروه بیماران با بیلی‌روبین زیر ۲۰ mg/dl دیده نشد، بررسی شنوایی در این دسته از بیماران لزوم کمتری پیدا می‌کند. درمان سریع‌تر و قاطعانه‌تر افزایش بیلی‌روبین غیرمستقیم خون نوزادان با تعویض خون، اصلی‌ترین و عملی‌ترین روش

جلوگیری از عوارض آن بویژه در مورد کاهش شنوایی محسوب می‌شود. بهتر است در تمام بیماران با میزان بیلی‌روبین بالای ۲۰ mg/dl برای جلوگیری از عوارض آن تعویض خون صورت گیرد.

منابع

1. Behrman K G. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia; WB Saunders, 2004: 592- 98.
2. Ogun B, Serbetcioglu B, Duman N, et al. Long Term Outcome of Neonatal Hyperbilirubinemia.

Subjective and Objective Audiological Measures. Clin Otolaryngol 2003; 28 (6): 507b.

3. Abramovich. Electric Response Audiometry in Clinical Practice. 1st ed. Philadelphia; Churchill Livingstone, 1990: 13- 30.

4. Cumming CW, Feredrickson JM, Harkar LA. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 13 ed. Philadelphia; WB Saunders, 1998: 2803 –28.
5. Gupta Ak Rajh, Anand Nk. Auditory Brainstem Responses (A.B.R) In Neonates With Hyperbilirubinemia. Indian J Pediatric 1990; 57 (5): 705 – 11.
6. Rhee Ck, Park H, Jang Yj. Audiologic Evaluation Of Neonates With Severe Hyperbilirubinemia Using Transiently Evoked Otoacoustic Emissions And Auditory Brainstem Responses. Laryngoscope 1999; 109 (12): 2005- 8.
7. Marry Cathrine Harris, Judy C Bernbaum, Jessica R Polin, Development Follow Up of Breastfed Term Infant With Marked Hyperbilirubinemia. Pediatrics Evanston 2001; 107; 1075.

Relation between Indirect Hyperbilirubinemia and Auditory Brain

Response Abnormality Due To Neonatal Icter

Mojtabai S.H. (M.D) Jalali M.M.(M.D) Jenabi A.H(M.D) Saljoughi L.(M.S)

Abstract

Introduction: Neonatal hyperbilirubinemia is a very common problem in neonates that can lead to kernicterus and auditory disturbance.

Neonatal icter is a common cause of neuro-sensory hearing loss and an important factor for children deafness.

Objective Survey the relationship of neonatal icter on brain stem and auditory state of neonates that were admitted in hospitals of Rasht.

Materials and Methods: In this cross sectional, research we evaluated 63 neonates with increase of indirect hyperbilirubinemia that were admitted in the hospitals of Rasht for assessment of auditory state by A.B.R (Auditory Brain Response). The evaluated variation of A.B.R consisted of: Lack of wave, latency and inter-peak time of wave. The neonates with direct hyperbilirubinemia, preterm with LBW, asphyxia and hyperosmolarity were excluded of this study.

Results: The neonates have been divided into two groups based on the level of bilirubin (12-20 mg/dl & >20 mg/dl). From 63 patients the bilirubin level of 45 (%71/4) neonates was 12-20 mg/dl and 18 (%28/5) neonates were more than 20 mg/dl.

In the first group (bilirubin 12-20 mg/dl) A.B.R changes were not seen and the auditory state of these neonates was normal, however in the second group (bilirubin >20 mg/dl) inter-peak latency I – V was elevated in 8 (%44/4) neonates.

Conclusion: Increase the level of indirect bilirubin (>20 mg/dl) caused disorder on the auditory neonatal state, of that should be prevented by exchange transfusion. So we recommend A.B.R for screening and early detection of bilirubin ototoxicity and necessary audiological intervention in all cases of severe neonatal hyperbilirubinemia.

Key words: Bilirubin/ Brain Stem/ Hearing/ Jaundice, Neonatal