



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ &
ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ
ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Διερεύνηση της χρήσης διαδερμικής χολερυθρινομετρίας στον
προσυμπτωματικό έλεγχο και την πρόιμη μεταγεννητική διαχείριση της
υπερχολερυθριναιμίας σε τελειόμηνα νεογνά»**

Συγγραφέας

Αυδίκου Ελένη

ΑΜ: 21006

Επιβλέπουσα: Δάγλα Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,

Τμήματος Μαιευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA SCHOOL
SCHOOL OF HEALTH & WELFARE
SCIENCES DEPARTMENT OF
MIDWIFERY ADVANCED AND
DOCUMENTED OBSTETRIC CARE**

Diploma Thesis

"Investigation of the use of transcutaneous bilirubinometry in the screening and early postnatal management of hyperbilirubinemia in term neonates"

Student name and surname:

Avdikou Eleni

Registration Number: 21006

Supervisor name and surname:

Dagla Maria, Associate Professor,

Midwifery Department, University of West Attica, Greece

Athens, September 2023



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ &
ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΗΓΜΕΝΗ ΚΑΙ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

«Διερεύνηση της χρήσης διαδερμικής χολερυθρινομετρίας στον προσυμπτωματικό έλεγχο και την πρόιμη μεταγεννητική διαχείριση της υπερχολερυθριναιμίας σε τελειόμηνα νεογνά»

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Α/α	ΟΝΟΜΑΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Δάγλα Μαρία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής, Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	
2	Κύρκου Ιωάννα	Επίκουρη καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	
3	Παλάσκα Ερμιόνη	Επίκουρη καθηγήτρια Τμήματος Μαιευτικής Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Αυδίκου Ελένη του Ηλία, με αριθμό μητρώου 21006 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προηγμένη και Τεκμηριωμένη Μαιευτική Φροντίδα του Τμήματος Μαιευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου.

Ο/Η Δηλών/ούσα



Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής. Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κ. Δάγλα Μαρία, για την αμέριστη και σημαντική συμβολή της στην εκπόνηση και ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας. Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την μητέρα μου Αλεξάνδρα για την στήριξη της στην μέχρι τώρα πορεία μου, καθώς και τα παιδιά μου Στελίνα, Λεωνίδα και Ευθυμία, για την υπομονή και τη στήριξή τους στη διάρκεια αυτού του ταξιδιού. Η παρούσα εργασία είναι αφιερωμένη στη μητέρα μου και τα παιδιά μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	Σελ	9
Abstract		11
A) Γενικό μέρος		
Εισαγωγή		13
Κεφάλαιο 1. Φυσιολογικός ίκτερος		14
1.1. Μεταβολισμός της χολερυθρίνης		16
1.2. Έμμεση χολερυθρίνη		16
1.3. Άμεση χολερυθρίνη		17
1.4. Σύζευξη χολερυθρίνης		17
Κεφάλαιο 2. Παθολογικός ίκτερος- Αιτίες		18
2.1. Υπερχολερυθριναιμία από ασυμβατότητα Rhesus		19
2.2. Υπερχολερυθριναιμία από ασυμβατότητα ομάδας ABO		20
2.3. Υπερχολερυθριναιμία από ανεπάρκεια ενζύμου G6PD		21
2.4. Υπερχολερυθριναιμία από ασυμβατότητα ελάσσονων αντιγόνων		22
2.5. Παράγοντες κινδύνου		22
2.6. Συνέπειες υπερχολερυθριναιμίας		23
Κεφάλαιο 3. Ίκτερος και θηλασμός		24
3.1. Υποστήριξη του θηλασμού		25
3.2. Αλληλεπίδραση ικτέρου ασιτίας και ικτέρου μητρικού θηλασμού		26
3.3. Πρόληψη τοξικών συγκεντρώσεων χολερυθρίνης		

ορού για την αντιμετώπιση του ικτέρου	27
Κεφάλαιο 4. Διάγνωση έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας	28
4.1.Συστάσεις της Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας	29
4.2. Συστάσεις της Αμερικάνικης Ακαδημίας των Παιδιάτρων για την αντιμετώπιση της υπερχολερυθριναιμίας	30
4.3. Η χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου	31
Κεφάλαιο 5. Θεραπεία της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας	33
5.1. Φωτοθεραπεία	33
5.1.1. Φροντίδα νεογνού στη φωτοθεραπεία (Φ/Θ)	34
5.2. Αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ)	35
5.3. Φαρμακευτική θεραπεία	35
5.3.1. Χορήγηση γ-σφαιρίνης	36
5.3.2. Φαινορβαβιτάλη	36
B) Ειδικό μέρος	
Κεφάλαιο 6.Μεθοδολογία και σκοπός της έρευνας	37
6.1. Σκοπός	37
6.2. Επιμέρους στόχοι	38
6.3. Μεθοδολογία	38
6.4.Ηθική και δεοντολογία της έρευνας	39
6.5. Στατιστική ανάλυση	39
Κεφάλαιο 7. Αποτελέσματα	40
7.1.Μεταβολές διαδερμικής χολερυθρίνης	44
7.2.Μεταβολες χολερυθρίνης ανάλογα με τον τρόπο μέτρησης της	48
Κεφάλαιο 8. Συμπεράσματα	58
Βιβλιογραφία	61

Παράρτημα 1

67

Παράρτημα 2

68

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ. Η νεογνική υπερχολερυθριναιμία είναι ένα ιδιαίτερα συχνό κλινικό πρόβλημα στα νεογνά των πρώτων ημερών. Η έγκαιρη διάγνωση είναι το κλειδί για τη σωστή διαχείριση της σοβαρής νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Με τη χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου αποφεύγεται η επώδυνη αιμοληψία και έχουμε ένα γρήγορο και μη επεμβατικό αποτέλεσμα, που θα οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση χρόνου, γεγονός που κάνει τη μέθοδο ιδιαίτερα δημοφιλή μεταξύ των επαγγελματιών υγείας.

ΣΚΟΠΟΣ. Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσει τη συμβολή της χρήσης διαδερμικού χολερυθρινόμετρου σε σχέση με τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την πρόωπη διαχείριση της υπερχολερυθριναιμίας μεταγεννητικώς σε πληθυσμό τελειόμηνων νεογνών που θηλάζουν αποκλειστικά.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ. Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη που αφορά στη διαδερμική μέτρηση χολερυθρίνης σε θηλάζοντα τελειόμηνα νεογνά που γεννήθηκαν σε δημόσιο επαρχιακό νοσοκομείο κατά το χρονικό διάστημα από το Μάιο 2020 μέχρι και τον Οκτώβριο 2022. Το δείγμα αποτελείται από 180 νεογέννητα. Οι μετρήσεις διαδερμικής χολερυθρίνης πραγματοποιήθηκαν με το φορητό διαδερμικό χολερυθρινόμετρο MBJ20 Jaundice Meter και ακολουθήθηκαν οι συστάσεις σχετικά με τις μετρήσεις που έγιναν με τη συγκεκριμένη συσκευή. Επιπλέον έγινε καταγραφή ορισμένων χαρακτηριστικών του πληθυσμού μελέτης προκειμένου αυτά να συσχετιστούν με τις μετρήσεις.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ. Όσο αφορά τη φυσική πορεία των τιμών, η έρευνα έδειξε ότι τόσο οι μετρήσεις από το μέτωπο, όσο και από το στέρνο παρουσιάζουν μία σημαντική αύξηση ανά 12ωρο μετά τον τοκετό και διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στις 12, στις 24, στις 72, στις 84 και στις 96 ώρες. Στη συνέχεια έγινε συσχέτιση αυτών των μετρήσεων με κάποιες μεταβλητές όπως τον τρόπο τοκετού, το βάρος γέννησης των νεογνών, τον τρόπο σίτισης τους, την έναρξη του θηλασμού στο πρώτο ημίωρο και βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές τόσο για τις μετρήσεις από το μέτωπο, όσο και για τις μετρήσεις από το στέρνο. Στις μετρήσεις από το μέτωπο σχετικά με την ύπαρξη ή όχι ιστορικού ικτέρου, υπήρχε σημαντική αύξηση στο χρόνο για τα νεογνά με ιστορικό ικτέρου ($p=0,030$). Όσο αφορά τις μετρήσεις από το στέρνο, όσα νεογνά είχαν εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα παρουσίασαν σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης στο χρόνο ($p=0,028$). Ο βαθμός αύξησης της χολερυθρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος για τα νεογνά που χρειάστηκαν φωτοθεραπεία στις μετρήσεις από το μέτωπο και από το στέρνο. Στην παρούσα έρευνα δε φάνηκε να υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τον τρόπο σίτισης των νεογνών. Στη συνέχεια συσχετίστηκαν οι μεταβολές της χολερυθρίνης σε σχέση με απώλεια βάρους στα νεογνά. Από το στέρνο η μέτρηση χολερυθρίνης στις 48 ώρες σχετίζεται σημαντικά με την απώλεια βάρους το πρώτο 24ωρο ($p=0,030$). Όσο μεγαλύτερη ήταν η μέτρηση, τόσο μικρότερη ήταν η απώλεια βάρους. Επίσης η μέτρηση χολερυθρίνης από το στέρνο στις 96 ώρες σχετίζεται σημαντικά με την απώλεια βάρους το δεύτερο

24ωρο ($p=0,018$). Όσο μεγαλύτερη ήταν η μέτρηση, τόσο μεγαλύτερη ήταν η απώλεια βάρους. Οι μετρήσεις από το μέτωπο δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την απώλεια βάρους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ. Η μέτρηση της TcB αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο που αποφεύγει τα άσκοπα τρυπήματα στα νεογνά. Απαιτείται όμως περαιτέρω έρευνα που θα συσχετίσει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων αυτών με τις μετρήσεις TSB, προκειμένου να μπορέσει να γίνει καθολική χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου.

Abstract

INTRODUCTION. Neonatal hyperbilirubinemia is a particularly frequent clinical problem in newborns of the first days. Early diagnosis is the key to proper management of severe neonatal hyperbilirubinemia. By using the transcutaneous bilirubinometer, painful blood sampling is avoided and we have a quick and non-invasive result, which will lead to significant time savings, making the method particularly popular among health professionals.

PURPOSE. The aim of the present research is to investigate the contribution of the use of a transcutaneous bilirubinometer in relation to the screening and early management of hyperbilirubinemia postpartum in a population of full-term neonates who are exclusively breastfed.

METHODOLOGY. This is a retrospective study concerning the transcutaneous measurement of bilirubin in breastfed full-term newborns born in a public provincial hospital during the period from May 2020 to October 2022. The sample consists of 180 newborns. Transcutaneous bilirubin measurements were performed with the portable transcutaneous bilirubinometer MBJ20 Jaundice Meter and recommendations for measurements made with this device were followed. In addition, certain characteristics of the study population were recorded in order to correlate them with the measurements.

RESULTS. Regarding the natural course of the values, the research showed that both measurements from the forehead and from the sternum show a significant increase every 12 hours after delivery and are statistically significantly different at 12, 24, 72, 84 and 96 hours. These measurements were then correlated with some variables such as the method of delivery, the birth weight of the newborns, the way they were fed, the start of breastfeeding in the first half hour and it was found that there were no significant differences both for measurements from the forehead and for measurements from the sternum. In forehead measurements regarding the presence or absence of a history of jaundice, there was a significant increase in time for neonates with a history of jaundice ($p=0.030$). As for measurements from the sternum, those neonates with ecchymosis or cephalhemoma presented a significant increase in bilirubin over time ($p=0.028$). The degree of increase in bilirubin was statistically significantly increased for neonates who needed phototherapy in forehead and sternum measurements. In the present research, there did not seem to be any significant differences depending on the way the newborns were fed. Changes in bilirubin were then correlated with weight loss in the newborns. From the sternum, bilirubin measurement at 48 hours is significantly related to weight loss in the first 24 hours ($p=0.030$). The higher the measurement, the lower the weight loss. Also, the measurement of bilirubin from the sternum at 96 hours is significantly related to weight loss in the second 24 hours ($p=0.018$). The higher the measurement, the greater the weight loss. Forehead measurements were not found to be significantly associated with weight loss.

CONCLUSIONS. The measurement of TcB is a very useful tool that avoids unnecessary punctures in newborns. However, further research is needed that will correlate the reliability of these results with TSB measurements, in order to be able to make universal use of the transcutaneous bilirubinometer.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η νεογνική υπερχολερυθριναιμία είναι ένα ιδιαίτερα συχνό κλινικό πρόβλημα που παρουσιάζεται κατά τη νεογνική περίοδο και ιδιαίτερα την πρώτη εβδομάδα της ζωής. Ιδιοπαθή νεογνικό ίκτερο αναμένεται να παρουσιάσουν το 60%-80% των υγιών βρεφών. Ο νεογνικός ίκτερος χαρακτηρίζεται από την κίτρινη χροιά του δέρματος και του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών και των βλεννογόνων σε νεογνά και οφείλεται στη χολερυθρίνη. Είναι μία κατάσταση που μπορεί να δημιουργήσει ανησυχία στους επαγγελματίες υγείας και άγχος στους γονείς. Πρωτοεμφανίζεται στο πρόσωπο και όταν το επίπεδο της χολερυθρίνης αυξάνεται ,προχωρά στο σώμα και στα άκρα(Ullah S, 2016).

Ο ίκτερος εμφανίζεται στα περισσότερα νεογέννητα βρέφη. Οι περισσότεροι ίκτεροι είναι καλοήθεις αλλά λόγω της πιθανής τοξικότητας της χολερυθρίνης τα νεογέννητα θα πρέπει να παρακολουθούνται για να εντοπιστούν εκείνα που μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή υπερχολερυθριναιμία και σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσει σε οξεία εγκεφαλοπάθεια ή πυρηνικό ίκτερο (American Academy of Pediatrics, 2004).

Η χολερυθρίνη είναι το τελικό βιολογικό προϊόν του μεταβολισμού της αίμης. Τα επίπεδα της στο αίμα αντικατοπτρίζουν την ισορροπία μεταξύ παραγωγής, σύζευξης, απέκκρισης και εντεροηπατικής κυκλοφορίας (Μανταγου Λ, 2016). Βέβαια τα αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης μπορεί να είναι τοξικά για την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος με αποτέλεσμα να προκαλούνται συμπεριφορικές και νευρολογικές διαταραχές ακόμη και σε τελειόμηνα νεογέννητα. Ο νεογνικός ίκτερος μπορεί να επηρεάζεται από διάφορες παραμέτρους όπως το βάρος γεννήσεως , η ηλικία κύησης, η πρόωγη ρήξη υμένων, τα λοιμώδη νοσήματα της μητέρας ή άλλες ασθένειες κατά τη διάρκεια της κύησης. Η φυλή, οι γενετικοί πολυμορφισμοί, τα κληρονομικά και επίκτητα ελαττώματα, είναι οι κύριες αιτίες της αυξημένης χολερυθρίνης (Ullah S, 2016).

Στις μέρες μας η χολερυθρίνη δεν θεωρείται ότι είναι ένα άχρηστο προϊόν , γιατί σε χαμηλές συγκεντρώσεις έχει αντιοξειδωτική δράση. Από μελέτες που έγιναν τη δεκαετία του 1980 αποδείχτηκε ότι η χολερυθρίνη έχει αντιοξειδωτική δράση μεγαλύτερη από αυτή της βιταμίνης Ε στην υπεροξειδωση των λιπών. Υποστηρίζεται ότι παρέχει προστασία από υποξική-ισχαιμική βλάβη και πιθανόν να μειώνει τον κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας στα πρόωρα νεογνά. Σε ενήλικες με σύνδρομο Gilbert προστατεύει από καρδιαγγειακά επεισόδια, από αποφρακτική πνευμονοπάθεια γενικότερα υπάρχει μείωση στη συνολική θνητότητα. Βέβαια

χρειάζεται κατανόηση του ρόλου της υπερχολερυθριναιμίας κατά πόσο είναι αθώα ή ευεργετική (Μανταγού Λ, 2016).

Μερικά νεογνά παρουσιάζουν ραγδαία αυξανόμενα επίπεδα χολερυθρίνης που τα βάζει σε κίνδυνο. Όλα τα νεογνά που παρουσιάζουν υψηλή χολερυθρίνη οπού ή ραγδαίως αυξανόμενα επίπεδα χολερυθρίνης, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα για να αποφεύγεται η νευροτοξικότητα. Σε σπάνιες περιπτώσεις η σοβαρή υπερχολερυθριναιμία προκαλεί οξεία εγκεφαλική βλάβη , που στο 70% των περιπτώσεων είναι μία κατάσταση που δεν αναστρέφεται, γνωστή σαν πυρηνικός ίκτερος ή εγκεφαλοπάθεια από χολερυθρίνη (Mitra S, 2017)

Η πρόληψη, η ανίχνευση και η διαχείριση του ικτέρου σε τελειόμηνα και όψιμα πρόωρα νεογνά παραμένει μία πρόκληση. Το 60% των τελειόμηνων νεογνών αναπτύσσουν ίκτερο και το 2% υπερβαίνει τη συγκέντρωση TSBτων 340 μmol/L. Η συχνότητα εμφάνισης οξείας εγκεφαλοπάθειας είναι πολύ χαμηλότερη, τα πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν επίπτωση περίπου μία ανά 10.000 γεννήσεις ζώντων. Η συχνότητα της χρόνιας εγκεφαλοπάθειας έχει υπολογιστεί ότι είναι μεταξύ μία ανά 50.000 - 100.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Η οξεία εγκεφαλοπάθεια δεν εμφανίζεται σε τελειόμηνα βρέφη των οποίων η μέγιστη συγκέντρωση TSB παραμένει κάτω από 340μmol/L και είναι πολύ σπάνια εκτός αν η μέγιστη συγκέντρωση TSB υπερβαίνει το 425μmol/L. Πάνω από αυτό το επίπεδο , ο κίνδυνος τοξικότητας αυξάνεται προοδευτικά (Sánchez-Redondo, 2017).

Η έγκαιρη διάγνωση με τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης είναι το κλειδί για τη σωστή διαχείριση της σοβαρής νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας. Η οπτική εκτίμηση του ικτέρου είναι αναξιόπιστη. Ευτυχώς η διαδερμική μέτρηση χολερυθρίνης στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου των νεογέννητων βρεφών είναι συνήθως διαθέσιμη σε πολλά νοσοκομεία πλέον. Υπάρχουν βέβαια κάποιοι περιορισμοί στη χρήση τους, οι οποίοι δεν εμποδίζουν την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση του νεογνικού ίκτερου (Hulzebos CV,2021). Με τη χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου αποφεύγεται η επώδυνη αιμοληψία και έχουμε ένα γρήγορο και ταυτόχρονα μη επεμβατικό αποτέλεσμα. Το αποτέλεσμα της μέτρησης είναι διαθέσιμο άμεσα οδηγώντας σε σημαντική εξοικονόμηση χρόνου, γεγονός που κάνει τη μέθοδο ιδιαίτερα δημοφιλή μεταξύ των επαγγελματιών υγείας. Η καθολική και επιτυχής εφαρμογή του μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση των περιστατικών με σοβαρή νεογνική υπερχολερυθριναιμία παγκοσμίως (Ιωαννίδης, 2004).

Κεφάλαιο 1.Φυσιολογικός ίκτερος

Είναι ο πιο συχνός τύπος νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας, που δεν παρουσιάζει σοβαρές συνέπειες για το νεογνό. Η αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων έχει σαν αποτέλεσμα τον δπλασιασμό του φορτίου χολερυθρίνης που πρέπει να αποβάλλει ο οργανισμός. Επίσης η αδυναμία πρόσληψης της αυξημένης ποσότητας χολερυθρίνης από το ήπαρ ,σε συνδυασμό με την απουσία χλωρίδας του

εντέρου έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη ποσότητα χολερυθρίνης στην εντεροηπατική κυκλοφορία (Ullah S, 2016).

Στα νεογνά που γεννιούνται τελειόμηνα ο φυσιολογικός ίκτερος παρουσιάζει μία κλιμακούμενη αύξηση της ολικής χολερυθρίνης από 1-3 mg/dl στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Μεταξύ δεύτερης και τέταρτης ημέρας η ολική χολερυθρίνη κορυφώνεται στα 5-6 mg/dl και στη συνέχεια μεταξύ πέμπτης και έβδομης ημέρας παρουσιάζει πτώση κατώτερη από 2mg/dl. Σε σύνολο 6-7% των τελειόμηνων νεογμών τα επίπεδα της έμμεσης χολερυθρίνης είναι ανώτερα από 12,9mg/dl και σε λιγότερο από 3% παρουσιάζονται επίπεδα ανώτερα από 15mg/dl (Varvarigou A, 2009).

Οι τιμές της χολερυθρίνης είναι υψηλότερες στα μεγάλα πρόωρα νεογνά με κορύφωση την πέμπτη ημέρα ζωής τους στα 10-12mg/dl. Αυτό οφείλεται κυρίως στην καθυστερημένη ωρίμανση της δραστηριότητας της ηπατικής UGT στη γέννηση, η οποία όμως στη συνέχεια παρουσιάζει γρήγορη αύξηση. Σε πολλές περιπτώσεις όμως στα πρόωρα νεογνά μπορεί να μην φτάσουν σε φυσιολογικές τιμές ως το τέλος του πρώτου μήνα ζωής. Όσο αφορά τα μικρά πρόωρα, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η φυσιολογική άνοδος της χολερυθρίνης, διότι νοσηλεύονται σε MEN και ξεκινούν τη φωτοθεραπεία από πολύ χαμηλά επίπεδα. Μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρή υπερχολερυθριναιμία και πυρηνικό ίκτερο παρουσιάζουν τα όψιμα πρόωρα με ηλικία κύησης 35-37 εβδομάδες, λόγω της ηπατικής ανωριμότητας σύζευξης. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες μπορεί να είναι ο μητρικός θηλασμός, τα άρρενα νεογνά, τα μεγαλόσωμα για την ηλικία κύησης, η ανεπάρκεια G6PD κ.α. Συνήθως τα τελειόμηνα νεογνά που είναι μικρά για την ηλικία κύησης, παρουσιάζουν χαμηλό ή καθόλου φυσιολογικό ίκτερο. Επίσης τα νεογνά γυναικών που είναι χρήστες ηρωίνης, καθώς και αυτά των μητέρων που λαμβάνουν θεραπεία με φαινοβαρβιτάλη παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα φυσιολογικού ικτέρου (Fouzas S, 2010).

Για να θεωρηθεί φυσιολογικός ίκτερος θα πρέπει να υπάρχουν οι παρακάτω προϋποθέσεις:

1. Ο ίκτερος να εμφανιστεί μετά το πρώτο 24ωρο
2. Η αύξηση της ολικής χολερυθρίνης να είναι με ρυθμό μικρότερο από 5mg/dl ημερησίως
3. Η κορύφωση της τιμής της χολερυθρίνης να πραγματοποιείται σε 3-5 ημέρες από τη γέννηση στα τελειόμηνα νεογνά και σε 4-7 ημέρες στα πρόωρα.
4. Να πραγματοποιείται υποχώρηση του ικτέρου σε κλινικό επίπεδο στην πρώτη εβδομάδα στα τελειόμηνα και στις δύο εβδομάδες στα πρόωρα.
5. Οι τιμές να μην ξεπερνούν την 95 ΕΘ σε καμπύλες κατανομής των τιμών χολερυθρίνης που αντιστοιχεί σε υγιή νεογνά.

Όταν δεν υπάρχουν αυτές οι προϋποθέσεις ή σε περιπτώσεις που ο ίκτερος απαιτεί θεραπεία δεν μπορεί να χαρακτηριστεί σαν φυσιολογικός και χρειάζεται να

αξιολογηθεί βάσει του ιστορικού καθώς και των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων (Varvarigou A, 2009).

1.1.Μεταβολισμός της χολερυθρίνης

Η χολερυθρίνη είναι το προϊόν καταβολισμού της αίμης που κατά κύριο λόγο προέρχεται από την αιμοσφαιρίνη, και λιγότερο από καταλάσες και κυτοχρώματα. Η αίμη είναι μία πρωτεΐνη που είναι υπεύθυνη για την ανταλλαγή αερίων στα ερυθρά αιμοσφαίρια και βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη στο εσωτερικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η έκκρισή της γίνεται στη χολή και στα ούρα ,τα οποία έχουν και το χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα λόγω αυτού. Όταν υπάρχει αύξηση στις τιμές της παρουσιάζεται έντονο κίτρινο χρώμα , που είναι χαρακτηριστικό στους ασθενείς με ίκτερο (Ιωαννίδης, 2004).

Η χολερυθρίνη αποτελείται από μία αλυσίδα τεσσάρων πυρολικών δακτυλίων. Χαρακτηριστικό των χημικών ενώσεων που διαθέτουν πυρολικούς δακτύλιους είναι ότι όταν εκτίθενται στο φως ισομερίζονται. Σε αυτή την ιδιότητα της χολερυθρίνης βασίζεται η φωτοθεραπεία, που εφαρμόζεται θεραπευτικά για την αντιμετώπιση του νεογνικού ίκτερου στα νεογνίδια βρέφη (Ιωαννίδης, 2004).

Στο πρώτο στάδιο οξείδωσης της αίμης υπάρχει παραγωγή χολοπρασίνης με την επίδραση του ενζύμου οξυγενάση της αίμης, την απελευθέρωση σιδήρου και μονοξειδίου του άνθρακα. Ο σίδηρος ξαναχρησιμοποιείται και το μονοξείδιο αποβάλλεται από τους πνεύμονες και υπάρχει η δυνατότητα να μετρηθεί στην αναπνοή του ασθενούς έτσι ώστε να μετρηθεί την ποσότητα της παραγωγής χολερυθρίνης. Η υδατοδιαλυτή χολοπρασίνη μετατρέπεται σε χολερυθρίνη με τη βοήθεια της δράσης του ενζύμου ρεδοουκτάση της χολερυθρίνης. Ένα γραμμάριο Hb παράγει 34mg (600 μmol) χολερυθρίνης (Bartlett MG, 2011).

Στα νεογνά κατά τις πρώτες μέρες της ζωής τους ο ρυθμός που παράγεται η χολερυθρίνη είναι 8-10 mg /kg/ημερησίως, δηλαδή ποσότητα 2-3 φορές μεγαλύτερη από αυτή του ενήλικα. Αυτό συμβαίνει κατά κύριο λόγο γιατί τα ερυθρά αιμοσφαίρια στα νεογνά έχουν μεγαλύτερη μάζα (Hb=15-25 g/dl) και μικρότερη διάρκεια ζωής. Στα νεογνά η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων είναι 70-90 ημέρες, ενώ στον ενήλικα είναι 120 ημέρες. Επίσης υπάρχει μεγαλύτερη παραγωγή χολερυθρίνης προερχόμενη από άλλες πηγές, εκτός από τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια. Άλλος ένας σημαντικός παράγοντας είναι η ελαττωμένη μεταφορά χολερυθρίνης στο ήπαρ και την συνένωσή της με γλυκουρονικό οξύ που οφείλεται στην ελαττωμένη συγκέντρωση συνδετικών πρωτεϊνών. Τέλος στα νεογνά ο εντεροηπατικός κύκλος είναι αυξημένος και αυτό οφείλεται στο μειωμένο περισταλτισμό του εντέρου τους , στο μειωμένο αποικισμό από μικρόβια, καθώς και στην αυξημένη δραστηριότητα της β-γλυκουρονιδάσης (Kaplan M, 2003).

1.2.Έμμεση χολερυθρίνη

Τα ερυθροκύτταρα μεταφέρονται με το περιφερικό αίμα από το μυελό των οστών , όπου παράγονται στον σπλήνα και εκεί πεθαίνουν λόγω γήρατος ή βλάβης. Έτσι απελευθερώνεται η αιμοσφαιρίνη που βρίσκεται στο εσωτερικό τους, η οποία μετατρέπεται σε αίμη. Μετά στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα του σπλήνα η αίμη μετατρέπεται σε έμμεση χολερυθρίνη. Επειδή η έμμεση χολερυθρίνη δεν είναι διαλυτή στο νερό προσδένεται στην αλβουμίνη και έτσι κυκλοφορεί στο αίμα. Με την κυκλοφορία αυτή μεταφέρεται στο ήπαρ. Άλλες ονομασίες της έμμεσης χολερυθρίνης είναι μη-συζευγμένη χολερυθρίνη ή μη-γλυκουρονική χολερυθρίνη.

Σε κάποιες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η αιμολυτική αναιμία, υπάρχει καταστροφή ενός μεγάλου αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη ποσότητα της έμμεσης χολερυθρίνης, διότι αδυνατεί να απορροφηθεί από το παχύ έντερο όλη η ποσότητα. Συνεπώς αυξάνεται η έμμεση χολερυθρίνη στο αίμα (Ιωαννίδης, 2004).

1.3. Άμεση χολερυθρίνη

Η χολερυθρίνη συνδέεται στο ήπαρ με γλυκουρονικό οξύ. Αυτή η χολερυθρίνη έχει την ονομασία γλυκουρονική χολερυθρίνη ή συζευγμένη χολερυθρίνη ή άμεση χολερυθρίνη. Είναι υδατοδιαλυτή και διαλύεται και στα ούρα. Μεγάλη ποσότητα αυτής της χολερυθρίνης μεταφέρεται από το ήπαρ στη χολή και στη συνέχεια στο λεπτό έντερο και στο παχύ έντερο. Μέρος της μεταβολίζεται στο παχύ έντερο από τα εντεροβακτήρια , σε ουροχολιγόνο και μετά σε κοπροχολιγόνο , για να καταλήξει σε κοπροχολίνη. Το χαρακτηριστικό καφέ χρώμα των κοπράνων οφείλεται στην κοπροχολίνη. Το υπόλοιπο ουροχολιγόνο επανααρροφάται στην κυκλοφορία του αίματος και καταλήγει στα ούρα.

Η φυσιολογική ποσότητα άμεσης χολερυθρίνης που αποβάλλεται με τα ούρα είναι πολύ μικρή . Όταν όμως υπάρχει βλάβη στο ήπαρ ή υπάρχει απόφραξη των χοληφόρων οδών, το αποτέλεσμα είναι να διαρρέει επιπλέον ποσότητα άμεσης χολερυθρίνης εκτός των ηπατοκυττάρων και να μεταφέρεται στα ούρα, όπου και δίνει ένα σκούρο κεχριμπαρένιο (ικτερικό) χρώμα (Ιωαννίδης, 2004).

1.4. Σύζευξη χολερυθρίνης

Με την αποδόμηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων , απελευθερώνονται τα προϊόντα της αιμοσφαιρίνης. Ένα από αυτά τα προϊόντα είναι η χολερυθρίνη. Το ίδιο συμβαίνει και με τη μυοσφαιρίνη στα μυϊκά κύτταρα. Στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα γίνεται η αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης , η μετατροπή της σε χολερυθρίνη και η απελευθέρωσή της στη μη-συζευγμένη μορφή της. Η μη-συζευγμένη (έμμεση) χολερυθρίνη δεν διαλύεται και συνδέεται σε μεγάλη ποσότητα με τη λευκωματίνη που κυκλοφορεί και είναι μία πρωτεΐνη του πλάσματος. Η έμμεση χολερυθρίνη έχει τη δυνατότητα να εξέρχεται από το αγγειακό σύστημα και να εισέρχεται σε εξωαγγειακούς ιστούς , όπως είναι το δέρμα , οι σκληροί μήνιγγες και ο στοματικός βλεννογόνο. Έτσι σε περιπτώσεις που υπάρχει αυξημένη ποσότητα έμμεσης

χολερυθρίνης στον οργανισμό , το αποτέλεσμα είναι η κίτρινη χροιά του δέρματος που ονομάζεται ίκτερος.

Η συζευγμένη (άμεση) χολερυθρίνη είναι υδατοδιαλυτή και αποβάλλεται από τα κύτταρα του ήπατος ως συστατικό της χολής. Μέσω του συστήματος των χοληφόρων μαζί με τη χολή , μεταφέρεται στο δωδεκαδάκτυλο. Εκεί η χολερυθρίνη μεταβάλλεται σε ουροχολιγόνο και κοπροχολιγόνο για να απεκκριθεί στη συνέχεια με τα ούρα και τα κόπρανα. Το επίπεδο της ολικής χολερυθρίνης στον ορό προκύπτει από το άθροισμα της άμεσης και της έμμεσης χολερυθρίνης (Tidmarsh GF, 2014).

Κεφάλαιο 2. Παθολογικός ίκτερος

Ως παθολογικός ίκτερος περιγράφεται η απόκλιση των επιπέδων χολερυθρίνης από τα φυσιολογικά και που χρειάζεται παρέμβαση. Η παρουσία ικτέρου μέσα σε 24 ώρες από την αύξηση της χολερυθρίνης περισσότερο των 5mg/dl την ημέρα, τα υψηλότερα επίπεδα από το σύνηθες φυσιολογικό εύρος, η παρουσία του κλινικού ικτέρου ξεπερνά το χρονικό διάστημα των δύο εβδομάδων και η συζευγμένη χολερυθρίνη(που προκαλεί σκουρόχρωμα ούρα), είναι τα χαρακτηριστικά αυτού που ονομάζουμε παθολογικό ίκτερο (Ullah S, 2016).

Εργαστηριακή διερεύνηση χρειάζεται έτσι ώστε να τεθεί και η διάγνωση, στις παρακάτω περιπτώσεις:

- 1)Εμφάνιση στο πρώτο 24ωρο της ζωής του νεογνού
- 2) Η ολική χολερυθρίνη ξεπερνά τα 4mg/dl στον ομφάλιο λώρο
- 3)Η ολική χολερυθρίνη αυξάνεται με ρυθμό ανώτερο από 0,5mg/dl/ώρα για 4-8 ώρες
- 4)Η ολική χολερυθρίνη αυξάνεται περισσότερο από 5mg/dl ημερησίως
- 5)Σε τελειόμηνα και όψιμα πρόωρα που παρουσιάζουν ολική χολερυθρίνη ανώτερη από 15mg/dl κατά το 2^ο-3^ο 24ωρο ζωής
- 6)Αντιστοίχως σε πρόωρα που παρουσιάζουν 10mg/dl
- 7)Σε εμφανή κλινικά ίκτερο μετά από δύο εβδομάδες
- 8)Σε οποιαδήποτε στιγμή που η άμεση χολερυθρίνη είναι μεγαλύτερη από 1mg/dl
- 9)Όταν υπάρχει παρουσία άλλων συνοδών ευρημάτων.

Ωστόσο σε ένα πολύ μικρό ποσοστό νεογνών με παθολογικό ίκτερο διαπιστώνεται στον εργαστηριακό έλεγχο κάποιο παθολογικό αίτιο, καθώς και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί ο ίκτερος να οφείλεται σε παθολογικό αίτιο αλλά να έχει τα χαρακτηριστικά φυσιολογικού ικτέρου. Γι' αυτό το λόγο στη σύγχρονη βιβλιογραφία δεν χρησιμοποιούνται πλέον οι όροι φυσιολογικός και παθολογικός ίκτερος, και χρησιμοποιείται ο γενικότερη ονομασία νεογνική χολερυθριναιμία ή νεογνικός ίκτερος (Μανταγού Λ, 2016).

Τις πρώτες μέρες ζωής οι πιο συχνοί τύποι παθολογικού ίκτερου, με έμμεση υπερχολερυθριναιμία που εμφανίζονται είναι οι αιμολυτικοί. Αιμολυτική νόσος από ασυμβατότητα Rhesus και ομάδα αίματος και η ανεπάρκεια G6PD. Τα νεογνά με οξεία αιμόλυση αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου λόγω υπερχολερυθριναιμίας για την ανάπτυξη εγκεφαλικής βλάβης, σε σχέση με τα νεογνά που δεν παρουσιάζουν αιμόλυση (Sarici SU, 2004).

Θα πρέπει η πρόληψη της υπερχολερυθριναιμίας να ξεκινά στη διάρκεια της κύησης, με την αναγνώριση και τη θεραπεία στις γυναίκες που κινδυνεύουν να αναπτύξουν αντισώματα έναντι στα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που θα οδηγήσουν σε αιμολυτική νόσο του νεογνού. Αν δε συμβεί αυτό κατά τη διάρκεια της κύησης, θα πρέπει η αξιολόγηση και η θεραπεία να πραγματοποιηθούν λίγο μετά τον τοκετό. Η σύσταση προς τις έγκυες γυναίκες από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων είναι να ελέγχονται για τον προσδιορισμό της ομάδας αίματος και για το αντιγόνο Rhesus, καθώς επίσης να γίνεται εξέταση αντισωμάτων, προκειμένου να αξιολογηθεί η πιθανότητα για ισοάνοση αιμολυτική νόσο του εμβρύου ή του νεογνού (Kermer AR, 2022).

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ακαδημία Παιδιατρικής και συγκεκριμένα την Επιτροπή για την Υπερχολερυθριναιμία, ο ίκτερος που αναπτύσσεται το 1^ο 24ωρο της ζωής και οφείλεται σε ασυμβατότητα ομάδας αίματος με Coombs θετική και άλλες καταστάσεις όπως η ανεπάρκεια G6PD, που σχετίζονται με αυξημένη αιμόλυση, είναι υψηλός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας και προτείνει την έναρξη της φωτοθεραπείας ή την εκτέλεση αφαιμαξομετάγγισης σε πιο χαμηλά επίπεδα ολικής χολερυθρίνης σε αυτά τα νεογνά που παρουσιάζουν αυτές τις ενδείξεις. Αυτό βέβαια δε σημαίνει ότι ένα νεογνό με υψηλά επίπεδα χολερυθριναιμίας χωρίς εμφανή σημάδια αιμολυτικής κατάστασης δεν μπορεί να εμφανίσει εγκεφαλοπάθεια. Καθώς και δε θα πρέπει να υπάρχει η πεποίθηση ότι αν δεν υπάρχουν ενδείξεις ειδικής αιμολυτικής νόσου, δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί αιμόλυση. Έχει διαπιστωθεί αυξημένη αιμόλυση σε νεογνά με ίκτερο, ακόμα και σε νεογνά που δεν είχαν ενδείξεις αιμολυτικής νόσου (American Academy of Pediatrics, 2004).

Οι πιο συνηθισμένες αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν σε υπερχολερυθριναιμία λόγω κάποιας αιμολυτικής κατάστασης είναι:

- 1) αιμολυτική νόσος λόγω ασυμβατότητας Rhesus
- 2) ασυμβατότητας ομάδας ABO
- 3) ανεπάρκεια ενζύμου G6PD
- 4) ασυμβατότητα ελάσσονων αντιγόνων

2.1.Υπερχολερυθριναιμία από ασυμβατότητα Rhesus

Κάνει την εμφάνισή του σε νεογνά Rh(+), που γεννιούνται από μητέρες Rh(-) ήδη ευαισθητοποιημένες στον παράγοντα Rhesus. Πρόκειται για ένα παράγοντα, που ανακαλύφθηκε το 1940 και είναι αντιγόνο των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η παραγωγή τους ελέγχεται από τρία ζευγάρια γονιδίων τα Dd, Cc και Ee. Το θετικό και το αρνητικό Rh καθορίζεται από το αντιγόνο D που είναι το πιο ισχυρό (γονότυπο DD ή Dd για τα Rhesus θετικά άτομα, ενώ dd για τα Rhesus αρνητικά). Στη λευκή φυλή τα Rh θετικά άτομα είναι σε ποσοστό 85%. Έτσι λοιπόν η λευκή φυλή έχει το μεγαλύτερο ποσοστό Rh(-) ατόμων, 15-20%, σε αντίθεση με το 5-10% όσο αφορά τη μαύρη φυλή και λιγότερο από 5% των Κινέζων και των Ινδιάνων. Τα C και E γονίδια σπάνια προκαλούν ισοανοσοποίηση, ωστόσο κάποιες φορές μπορεί να είναι η αιτία σοβαρής αιμόλυσης και υπερχολερυθριναιμίας (Moise KJ Jr, 2012).

Η ανοσοποίηση ξεκινά όταν μία Rh αρνητική γυναίκα, συνήθως στο D, εκτεθεί σε αυτό το αντιγόνο. Αυτό μπορεί να συμβεί στον τοκετό, μετά από μία διακοπή κύησης ή μία αυτόματη αποβολή, σε εξωμήτρια κύηση, από αμνιοπαρακέντηση και σε μη συμβατή μετάγγιση. Μέσω του πλακούντα γίνεται μεταφορά εμβρυϊκών ερυθρών στην κυκλοφορία της μητέρας, που έχουν τον παράγοντα Rh και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ευαισθητοποίησή της και οδηγεί στην παραγωγή IgG αντισωμάτων. Τα τελευταία εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος του εμβρύου μέσω του πλακούντα, προσκολλώνται στα ερυθρά του εμβρύου και προκαλούν αιμόλυση. Στις επόμενες κυήσεις η ανοσολογική ανταπόκριση γίνεται σοβαρότερη και με μεγαλύτερη ταχύτητα. Ο αριθμός των ερυθρών που περνούν από τον πλακούντα το τελευταίο τρίμηνο και κυρίως την ώρα του τοκετού είναι πολύ μεγάλος, αν και η εμβρυομητρική μετάγγιση δια μέσω του πλακούντα έχει ξεκινήσει από την αρχή της κύησης σε μικρότερο βαθμό όμως. Σε επόμενη κύηση η μητέρα είναι ήδη ευαισθητοποιημένη οπότε η ανταπόκριση γίνεται νωρίτερα, με προοδευτική αύξηση του κινδύνου στις επόμενες κυήσεις (Rath ME, 2013).

Η αιμολυτική νόσος σε αυτά τα νεογνά εμφανίζεται από το 1^ο 24ωρο της ζωής τους, φτάνοντας σε πολύ υψηλά επίπεδα την 3^η-4^η μέρα. Αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως μπορεί να οδηγήσει σε πυρηνικό ίκτερο (Μανταγού Λ, 2016).

2.2.Υπερχολερυθριναιμία από ασυμβατότητα ομάδας ABO

Ο ίκτερος από ασυμβατότητα ομάδας ABO παρουσιάζεται πιο συχνά από αυτόν που προκαλείται από ασυμβατότητα Rhesus αλλά έχει πιο ήπια πορεία. Εμφανίζεται σε νεογνά με ομάδα αίματος A ή B, που γεννήθηκαν από μητέρες ομάδας O. Η συχνότητα είναι 15-20% όλων των κυήσεων. Η έναρξή του είναι συνήθως 24 ώρες μετά τον τοκετό (Ullah S, 2016).

Ο λόγος που ο ίκτερος αυτός είναι πιο ήπιος είναι γιατί: α) τα αντι-A και αντι-B αντισώματα είναι ασθενέστερα και β) τα A και B αντιγόνα του πλακούντα και των ιστών του εμβρύου εξουδετερώνουν τα μητρικά αντισώματα. Σε αυτή την ασυμβατότητα τα αντισώματα της μητέρας που δημιουργούν την αιμόλυση, υπάρχουν ήδη πριν από τη γέννηση. Συνεπώς δε χρειάζεται προηγούμενη ευαισθητοποίηση της

μητέρας για να προσβληθεί ακόμα και το πρώτο παιδί. Ο κίνδυνος για σοβαρή υπερχολερυθριναιμία με τις όποιες συνέπειες είναι ελάχιστος (Kaplan M , 2000).

Σε περιπτώσεις που συνυπάρχει ασυμβατότητα ABO και Rhesus το αντιγονικό ερέθισμα που προκαλεί την ευαισθητοποίηση της μητέρας εξασθενεί, γιατί καταστρέφονται τα Rh θετικά ερυθρά αιμοσφαίρια του εμβρύου από τα αντι-A και τα αντι-B αντισώματα της μητέρας, πριν αυτά μπορέσουν να δράσουν (Μανταγού Λ, 2016).

2.3.Υπερχολερυθριναιμία από ανεπάρκεια ενζύμου G6PD

Η ανεπάρκεια της γλυκοζο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G6PD) είναι η πιο γνωστή ανεπάρκεια ενζύμου παγκοσμίως. Είναι μία από τις σημαντικότερες αιτίες σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας που μπορεί να οδηγήσει σε πυρηνικό ίκτερο στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε όλο τον κόσμο (Kemper AR, 2022).

Πρόκειται για μία νόσο που συναντάται περισσότερο σε άτομα της Ασίας, Αφρικής, Μέσης Ανατολής και Μεσογείου. Το γονίδιο για την G6PD βρίσκεται στο χρωμόσωμα X και υπάρχουν διαφορετικοί βαθμοί βαρύτητας της νόσου. Το ένζυμο G6PD παίζει σπουδαίο ρόλο στην σταθεροποίηση της μεμβράνης του ερυθρού κυττάρου ενάντια στους οξειδωτικούς βλαπτικούς παράγοντες (Kemper AR, 2022).

Τα νεογέννητα με ανεπάρκεια ενζύμου G6PD έχουν αυξημένες πιθανότητες να λάβουν φωτοθεραπεία πριν την έξοδό τους από το νοσοκομείο εξαιτίας της υπερπαραγωγής χολερυθρίνης και της μειωμένης σύζευξης, και υπάρχουν περισσότερες πιθανότητες για εισαγωγή και πάλι στο νοσοκομείο. Η παρουσία σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας θα πρέπει να λάβουν την υπόνοια για ανεπάρκεια G6PD, έτσι ώστε να γίνει περαιτέρω έλεγχος. Ένα νεογνό με ανεπάρκεια G6PD μπορεί να παρουσιάσει ραγδαία αύξηση του TSB που θα οδηγήσει σε σοβαρό αιμολυτικό ίκτερο και θα είναι δύσκολο τόσο να προβλεφθεί, όσο και να αντιμετωπιστεί. Σε περιπτώσεις διαγνωσμένης ανεπάρκειας G6PD όλα δείχνουν ότι η μόνη διέξοδος και δραστική θεραπεία είναι η αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ). Επίσης για κανένα λόγο δε θα πρέπει να μειωθεί ο χρόνος παραμονής του νεογνού στο νοσοκομείο και τα follow up, θα πρέπει να γίνονται με συνέπεια στο χρόνο τους (Kemper AR, 2022) .

Η υπερχολερυθριναιμία που προέρχεται από την έλλειψη G6PD μπορεί να παρουσιαστεί με δύο τρόπους: α)σοβαρό ίκτερο που είναι αποτέλεσμα οξείας αιμόλυσης, β)σταδιακή εξέλιξη του ικτέρου. Κάποια νεογέννητα με έλλειψη G6PD παρουσιάζουν σοβαρή αιμόλυση που έχει σαν αποτέλεσμα την γρήγορη αύξηση των επιπέδων της ολικής χολερυθρίνης και με το ενδεχόμενο εμφάνισης πυρηνικού ικτέρου. Αντίθετα στην περίπτωση σταδιακής έναρξης του ικτέρου, ο κίνδυνος είναι

λιγότερο σοβαρός, γιατί η συγκέντρωση της ολικής χολερυθρίνης ορού γίνεται με πολύ αργό ρυθμό (Chee YY, 2018).

Σε κάποιες χώρες εφαρμόζεται προσυμπτωματικός έλεγχος στα νεογνά για την ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD, σε συνδυασμό με την εκπαίδευση των γονέων έτσι ώστε να αποφεύγουν τους γνωστούς παράγοντες που μπορεί να πυροδοτήσουν την αιμόλυση. Οι γονείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους του ικτέρου, έτσι ώστε να αποφεύγουν τους παράγοντες που μπορεί να πυροδοτήσουν την αιμόλυση (Chee YY, 2018). Στην Ελλάδα σε όλα τα μαιευτήρια εφαρμόζεται μέθοδος ανίχνευσης σε μαζικό επίπεδο της έλλειψης του ενζύμου με την κάρτα Gultirie. Κατόπιν ερευνών έχει διαπιστωθεί ότι έχουν ελαττωθεί αριθμητικά οι περιπτώσεις πυρηνικού ίκτερου μετά την εισαγωγή των προγραμμάτων του προσυμπτωματικού ελέγχου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες δεν υπάρχει σαν ρουτίνα ο νεογνικός προσυμπτωματικός έλεγχος για το G6PD, αν και είναι θέμα συζήτησης στους επιστημονικούς κύκλους για την αναγκαιότητα αυτού (Slusher TM, 1995).

2.4.Υπερχολερυθριναιμία από ασυμβατότητα ελάσσονων αντιγόνων

Είναι σχετικά σπάνιος ο αιμολυτικός ίκτερος που οφείλεται σε αντισώματα της μητέρας εκτός των αντι-A, αντι-B και αντι-D. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όμως που μπορεί να παρουσιαστεί σοβαρή υπερχολερυθριναιμία, σημαντική αιμόλυση, ακόμη και εμβρυϊκός ύδρωπας. Υπάρχουν πάνω από 50 αντιγόνα που μπορούν να προκαλέσουν αιμόλυση στα νεογνά. Τα συνηθέστερα από αυτά είναι τα αντι-c, αντι-Kell, αντι-Duffy, αντι-E. Η αντι-Kell ισοανοσοποίηση χρειάζεται προσοχή λόγω της ενδομήτριας αναιμίας που οφείλεται κυρίως στην καταστολή της ερυθροποίησης και στην αιμόλυση. Σε όλες τις αλλοανοσοποιημένες κήσεις θα πρέπει να ακολουθούνται τα πρωτόκολλα τόσο προγεννητικά, όσο και μετά τη γέννηση, που υπάρχουν για τη Rh ισοανοσοποίηση (Plackney DN, 2004).

2.5.Παράγοντες κινδύνου

Η παρουσία παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας σε κάποια νεογνά απαιτεί στενότερη παρακολούθηση σε αυτά. Οι παράγοντες αυτοί προκύπτουν από την εξέταση του νεογνού, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τη λήψη οικογενειακού ιστορικού.

Οι παράγοντες που ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο είναι:

-Η μικρή ηλικία κύησης. Αυξημένος κίνδυνος όσο η εβδομάδα κύησης είναι μικρότερη από τις 40 εβδομάδες.

-Η εμφάνιση ικτέρου τις πρώτες 24 ώρες μετά τον τοκετό

-Η συγκέντρωση ολικής χολερυθρίνης ορού (TSB) ή διαδερμικής χολερυθρίνης (TcB) στα όρια του χρειάζεται φωτοθεραπεία.

- Αιμόλυση που οφείλεται σε οποιοδήποτε αίτιο, είτε είναι γνωστό είτε όχι, με βάση ένα ταχύ ρυθμό αύξησης του TSB ή του TcB.

-Αν χρειαστεί φωτοθεραπεία πριν την έξοδο του νεογνού από το μαιευτήριο.

-Η ύπαρξη γονέα ή αδερφού που χρειάστηκε φωτοθεραπεία ή αφαιμαξομετάγγιση.

-Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ή γενετικής καταγωγής που προδιαθέτει κληρονομικές διαταραχές στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπως είναι η ανεπάρκεια G6PD.

-Ο αποκλειστικός θηλασμός που δεν γίνεται με ικανοποιητικό τρόπο, ώστε να λαμβάνει το νεογνό την ποσότητα υγρών που χρειάζεται.

-Η παρουσία κεφαλαιματώματος

-Το σύνδρομο Down

-Το μεγαλόσωμο νεογνό μιας μητέρας με σακχαρώδη διαβήτη (Kemper AR, 2022).

2.6.Συνέπειες υπερχολερυθριναιμίας

Θα μπορούσε να πει κανείς ότι η χολερυθρίνη σε χαμηλές συγκεντρώσεις είναι χρήσιμη εξαιτίας της αντιοξειδωτικής δράσης της. Όταν όμως παρουσιάζει υψηλή συγκέντρωση μπορεί να προκαλέσει ως και οξεία εγκεφαλοπάθεια, που πολλές φορές δεν μπορεί να αναστραφεί. Ο μηχανισμός τοξικότητας της χολερυθρίνης στα κύτταρα δεν είναι γνωστός. Όμως αν η ποσότητα της έμμεσης χολερυθρίνης ξεπερνάει τη διαθέσιμη αλβουμίνη, η μη συνδεδεμένη χολερυθρίνη εισέρχεται στον εγκέφαλο και προκαλεί βλάβες. Ο πυρηνικός ίκτερος σαν επακόλουθο της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας είχε σχεδόν εξαφανιστεί μέχρι τη δεκαετία του 1970 στα τελειόμηνα νεογνά, με την ανάπτυξη των εργαστηριακών μετρήσεων της TSB, τη φωτοθεραπεία, καθώς και την αφαιμαξομετάγγιση. Όμως τα τελευταία 10-15 χρόνια παρουσιάζεται επανεμφάνιση αυτής της διαταραχής, ιδιαίτερα στην Ευρώπη και στην Αμερική στις χώρες που τα νεογνά παίρνουν νωρίς εξιτήριο από το μαιευτήριο, την 1^η-2^η ημέρα ζωής τους (Eskobar GJ, 2005).

Η αιμολυτική νόσος ανεξάρτητα ποιος είναι ο παράγοντας που οφείλεται, είναι η κυριότερη αιτία του πυρηνικού ίκτερου. Όμως σε ένα ποσοστό νεογμών μπορεί να παρουσιαστεί πυρηνικός ίκτερος χωρίς να υπάρχει αιμολυτική νόσος ή κάποια άλλη αιτία ίκτερου (ιδιοπαθής πυρηνικός ίκτερος). Αυτό συμβαίνει συνήθως σε νεογνά που ήταν 35-36 εβδομάδες κατά τη γέννηση τους, όμως λόγω του ικανοποιητικού βάρους τους αντιμετωπίστηκαν ως τελειόμηνα. Στην πραγματικότητα ήταν ανώριμα και με δπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή υπερχολερυθριναιμία σε σύγκριση με τα τελειόμηνα 40-42 εβδομάδες. Στην Καλιφόρνια σε 18.089 νεογνά το 0,12% αυτών, ανέπτυξαν τιμές χολερυθρίνης που ξεπερνούσαν τα όρια της ΑΦΜ. Όλα αυτά τα νεογνά ήταν κάτω από 38 εβδομάδες (Flaherman VJ, 2011).

Υπάρχουν διαφορές στη συχνότητα της εμφάνισης πυρηνικού ίκτερου από χώρα σε χώρα. Επίσης Υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις αναπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες

χώρες. Στις αναπτυγμένες χώρες υπάρχει μία άνοδος της επίπτωσης του πυρηνικού ικτέρου τα τελευταία χρόνια, η οποία όμως παραμένει σε πολύ χαμηλά ποσοστά. Έτσι στις ΗΠΑ και συγκεκριμένα στην Καλιφόρνια αναφέρεται πτώση κατά 70% στον αριθμό των νεογνών που νοσηλεύτηκαν για πυρηνικό ίκτερο τα έτη 1988-2005 με επίπτωση 0,44/100.000 (Burke BL, 2009). Σε νεότερη έρευνα που διεξήχθη πάλι στις ΗΠΑ κατά τα έτη 2006-2016 μεταξύ 16.094.653 νεογνών που νοσηλεύτηκαν το 20,5% διαγνώστηκε με ίκτερο με συνολική επίπτωση στον πυρηνικό ίκτερο 0,5/100.000. (Parth Bhatt et al, 2022) Αντίθετα στις αναπτυσσόμενες χώρες που οι παροχές υγείας είναι ακόμη σε πολύ χαμηλό επίπεδο, υπάρχει μεγάλη συχνότητα ανεπάρκειας G6PD και είναι εμπόλεμες ζώνες, όπως η Αίγυπτος, το Ιράκ, η Τουρκία, η Νιγηρία και το Κουβέιτ τα ποσοστά της επίπτωσης του πυρηνικού ικτέρου είναι πολύ υψηλά (Hameed N.N, 2011).

Ο πυρηνικός ίκτερος χαρακτηρίζεται από την είσοδο της χολερυθρίνης στα εγκεφαλικά κύτταρα και τη χρώση αυτών. Η μη συζευγμένη χολερυθρίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει αυτό το αποτέλεσμα. Η τοξικότητα της χολερυθρίνης προκαλεί βλάβες στα βασικά γάγγλια και στους πυρήνες του εγκεφάλου. Τα συμπτώματα ξεκινούν το 2^ο με 6^ο 24ωρο της ζωής. Διακρίνονται σε τέσσερα στάδια:

-Στο 1^ο στάδιο εμφανίζεται λήθαργος, νωθρότητα, μειώνεται το αντανακλαστικό του θηλασμού καθώς και απώλεια άλλων αρχέγονων αντανακλαστικών.

-Στο 2^ο στάδιο εμφανίζεται σπαστικότητα, οπισθότονος και μπορεί να υπάρχει και πυρετός

-Στο 3^ο στάδιο εξαφανίζεται η σπαστικότητα αλλά παρουσιάζεται ένα υψίσυχο κλάμα και δυσκολίες στη σίτιση

-Στο 4^ο στάδιο, όσα νεογνά καταφέρουν να επιζήσουν και να φτάσουν σε αυτό θα εμφανίσουν τα κλασικά σημεία του πυρηνικού ικτέρου που είναι η χοριοαθετωσική παράλυση του εγκεφάλου, η παράλυση του βλέμματος, η απώλεια της ακοής και δυσπλασίες στα δόντια (Καραντανα Ε, 2006).

Η ικανότητα της σύνδεσης των λευκωμάτων με τη χολερυθρίνη εξαρτάται από το αν είναι το νεογνό πρόωρο ή τελειόμηνο και αν είναι υγιές ή πάσχον. Έτσι λοιπόν όταν το νεογνό είναι υγιές και τελειόμηνο παρουσιάζει υψηλή ικανότητα σύνδεσης της χολερυθρίνης με τα λευκώματα. Η σύνδεση εξαρτάται και από το αν υπάρχει κατάσταση οξέωσης. Συνεπώς συνυπάρχει μειωμένη σύνδεση με τα λευκώματα εξαιτίας του ανταγωνισμού της χολερυθρίνης με τα άλλα ιόντα (Καραντανα Ε, 2006).

Κεφάλαιο 3. Ίκτερος και θηλασμός

Υπάρχει στενή σύνδεση ανάμεσα στον αποκλειστικό θηλασμό και την υπερχολερυθριναιμία. Τα νεογνά που θηλάζουν και παρουσιάζουν ίκτερο χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το χρόνο εμφάνισής του. Οι δύο αυτοί τύποι ικτέρου θα πρέπει να διαφοροποιούνται μεταξύ τους, έτσι ώστε να δίνεται η κατάλληλη

καθοδήγηση σε κάθε περίπτωση. Ο πρώτος τύπος είναι ο ίκτερος μητρικού γάλακτος. Σε αυτόν ανήκουν νεογνά που θηλάζουν συχνά και έχουν μη συζευγμένη υπερχοληρυθριναιμία που εκτείνεται τη 2^η-3^η εβδομάδα ζωής, ενώ μπορεί να φτάσει και ως την 8^η-12^η εβδομάδα. Σχεδόν τα μισά θηλάζοντα βρέφη μπορεί να εμφανίσουν ελαφρύ ή μέτριο ίκτερο τη δεύτερη ή κάποια από τις επόμενες εβδομάδες ζωής τους. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος στον ίκτερο μητρικού γάλακτος και δεν συνδέεται με την άμεση ή συζευγμένη υπερχοληρυθριναιμία. Συνήθως αυτός ο τύπος ικτέρου δεν ξεπερνά τα 10mg/dl . Σε νεογνά που παραμένει μετά την τρίτη εβδομάδα σε επίπεδα υψηλότερα από 10mg/dl θα πρέπει να εξετάζονται για το ενδεχόμενο άλλης αιτίας παρατεταμένου ίκτερου. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η γενικότερη κατάσταση του νεογνού, δηλαδή αν παίρνει βάρος , αν είναι ζωηρό και η καλή υγεία του νεογνού. Η συμβουλή προς τις μητέρες αυτών των νεογνών θα πρέπει να είναι να κάνουν συχνότερους θηλασμούς, έτσι ώστε να μειωθούν σταδιακά τα επίπεδα χολερυθρίνης. Αν τα επίπεδα δεν υπερβαίνουν τα 20mg/dl δεν συνιστάται η διακοπή του θηλασμού (Kemper AR, 2022, Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee, 2010).

Ο δεύτερος τύπος που ονομάζεται ίκτερος από ασιτία και σχετίζεται με τη μη καλή πρόσληψη γάλακτος. Σχετίζεται με την υπερβολική απώλεια βάρους και κορυφώνεται την 3^η-5^η ημέρα μετά τη γέννηση. Τα νεογνά που θηλάζουν αποκλειστικά και χάνουν περισσότερο από το 10% του βάρους γέννησης παρουσιάζουν αύξηση της μη συζευγμένης χολερυθρίνης. Ο μητρικός θηλασμός λιγότερο από 8 φορές ημερησίως και η χαμηλή πρόσληψη θερμίδων έχουν σαν συνέπεια τη μειωμένη συχνότητα αποβολής κοπράνων, το οποίο οδηγεί στην αυξημένη εντεροηπατική κυκλοφορία της χολερυθρίνης. Σε αυτή την περίπτωση η ικανοποιητική σίτιση είναι η λύση στην πρόληψη της υπερχοληρυθριναιμίας. Ο ίκτερος από ασιτία εμφανίζεται κυρίως κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής του νεογνού, όταν δηλαδή ξεκινάει ο θηλασμός, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και αργότερα σε όλη τη διάρκεια της νεογνικής ηλικίας ή και στη βρεφική ηλικία. Φυσιολογικά υπάρχει αυξημένη εντερική απορρόφηση της χολερυθρίνης, η οποία ενισχύεται με την ασιτία και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τοξικές συγκεντρώσεις χολερυθρίνης (Kemper AR, 2022, Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee, 2010).

3.1.Υποστήριξη του θηλασμού

Τα νεογνά που θηλάζουν έχουν τρεις φορές περισσότερο πιθανότητα να έχουν επίπεδο TSB πάνω από 12mg/dl και έξι φορές αυξημένες πιθανότητες να έχουν επίπεδο πάνω από 15mg/dl. Ο μηχανισμός με τον οποίο επηρεάζει ο θηλασμός τον ίκτερο είναι άγνωστος αλλά μπορεί να περιλαμβάνει τη μειωμένη πρόσληψη θερμίδων, τη μειωμένη απέκκριση της χολερυθρίνης από το ήπαρ και την αυξημένη απορρόφηση της χολερυθρίνης από το έντερο. Σε μελέτη που έγινε φάνηκε ότι ο κίνδυνος υπερχοληρυθριναιμίας αυξάνει σημαντικά από τη στέρηση θερμίδων και όχι τόσο από τον τρόπο σίτισης και κατ' επέκταση από το θηλασμό. Η αύξηση της συχνότητας του θηλασμού οδηγεί στη μείωση της πιθανότητας σοβαρής υπερχοληρυθριναιμίας (Muchowski K.E, 2014). Η θηλάζουσα μητέρα θα πρέπει να

υποστηρίζεται και να ενθαρρύνεται από επαγγελματίες υγείας που έχουν γνώσεις και εμπειρία όσο αφορά το θηλασμό, έτσι ώστε να αυξάνει σταδιακά τη συχνότητα και τη διάρκεια του θηλασμού μέχρι να πετύχει η σίτιση του νεογνού να είναι επαρκής και ικανοποιητική. Θα πρέπει οι επαγγελματίες υγείας να προτρέπουν τη μητέρα για την έναρξη του θηλασμού από την πρώτη ώρα από τη γέννηση και ο θηλασμός να είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις του νεογνού. Ένας ικανοποιητικός αριθμός γευμάτων ημερησίως είναι τα 8 το 24ωρο. Σημάδια που αποδεικνύουν ότι η σίτιση είναι σε καλό επίπεδο είναι η ικανοποιητική αποβολή ούρων, οι μεταβατικές κενώσεις (αλλαγή στη σύσταση και την ποιότητα των κοπράνων), φυσιολογική απώλεια βάρους ανάλογα με τη μέρα ζωής και τον τρόπο τοκετού και η κατάποση του νεογνού να γίνεται αντιληπτή από τη μητέρα, καθώς αυξάνεται η ημερήσια ποσότητα γάλακτος που παράγει. Η μεγαλύτερη απώλεια βάρους συμβαίνει το 3^ο 24ωρο στα αποκλειστικά θηλάζοντα βρέφη και είναι κατά μέσο όρο 6%-8% του βάρους γέννησης. Όταν όμως αυτή η απώλεια ξεπερνά το 10% θα πρέπει να δοθεί όλη η προσοχή και η υποστήριξη που χρειάζεται στη μητέρα που θηλάζει για να βρεθεί λύση. Η χορήγηση συμπληρωματικών υγρών δεν θα αποτρέψει την υπερχολερυθριναιμία (Barrington KJ, 2007).

Οι μητέρες που θηλάζουν και τα νεογνά τους παρουσιάζουν ίκτερο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να διακόψουν πρόωρα το θηλασμό. Σε μελέτη που έγινε σε 209 νεογνά διαπιστώθηκε ότι ο διπλάσιος αριθμός μητέρων με νεογνά που παρουσίασαν ίκτερο διέκοψαν τον θηλασμό σε ένα μήνα σε σχέση με τις μητέρες που τα νεογνά τους δεν παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ικτέρου (Kemper K, 1989). Σε άλλη μελέτη έχει διαπιστωθεί η αλληλεπίδραση που υπάρχει ανάμεσα στη μητέρα και τους επαγγελματίες υγείας. Με τις οδηγίες που δίνουν στη μητέρα καθώς και με την ενθάρρυνση που της παρέχουν, αποτελούν τον πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για τη συνέχιση του θηλασμού στα νεογνά που παρουσιάζουν ίκτερο (Willis SK, 2002).

3.2.Αλληλεπίδραση ίκτερου ασιτίας και ίκτερου μητρικού γάλακτος

Όταν ο θηλασμός δεν είναι επαρκής και υπάρχει μειωμένη πρόσληψη θερμίδων στις πρώτες μέρες ζωής το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της εντερικής απορρόφησης της χολερυθρίνης εξαιτίας της σχετικής πείνας. Επίσης καθυστερεί η εκκένωση του μηκωνίου, όπου υπάρχει μία μεγάλη συγκέντρωση μη συζευγμένης χολερυθρίνης, η οποία μεταφέρεται από το μηκόνιο στην κυκλοφορία του νεογνού, με αποτέλεσμα να είναι οι συγκεντρώσεις μη συζευγμένης χολερυθρίνης ορού πιο υψηλές από τις κανονικές. Όταν εμφανίζεται το ώριμο γάλα στο τέλος της πρώτης εβδομάδας ζωής του νεογνού, ο παράγοντας που ενισχύει την απορρόφηση της χολερυθρίνης από το έντερο θα επιστρέψει ποσότητες χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το φυσιολογικό πίσω στην κυκλοφορία του. Συνεπώς ασυνήθιστα μεγάλες συγκεντρώσεις μη συζευγμένης χολερυθρίνης υπάρχουν στον ορό κατά τη 2^η και 3^η εβδομάδα ζωής και μετά που μπορεί να είναι δυνητικά τοξικές. Η προσοχή στη βελτίωση της διαχείρισης του θηλασμού μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη καθυστερημένων μεγάλων

συγκεντρώσεων χολερυθρίνης ορού (Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee, 2010)

3.3. Πρόληψη τοξικών συγκεντρώσεων χολερυθρίνης ορού για την αντιμετώπιση του ίκτερου

Στα νεογνά που θηλάζουν δεν μπορούν πάντα να προληφθούν οι αυξημένες συγκεντρώσεις μη συζευγμένης χολερυθρίνης αλλά η συνεχής παρακολούθηση του νεογνού που θηλάζει, ώστε να αποφευχθεί η υπερβολική απώλεια βάρους από τη γέννηση και να υπάρχει μία καλή πορεία στην αύξηση του βάρους κατά τον πρώτο μήνα, παρέχει μία ασφάλεια για την ανίχνευση και την παρέμβαση για να μην οδηγηθούμε σε τοξικές συγκεντρώσεις χολερυθρίνης ορού. Για να μπορούν να διατηρηθούν οι συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης στον ορό σε φυσιολογικά επίπεδα και ταυτόχρονα να διατηρηθεί ο θηλασμός θα πρέπει να ακολουθηθούν τα παρακάτω μέτρα:

-Έναρξη του θηλασμού από την πρώτη ώρα της ζωής του νεογνού ακόμη και στα νεογνά που γεννιούνται με καισαρική τομή.

-Δεν χρειάζεται να ελεγχθεί η ικανότητα κατάποσης του νεογνού. Η σίτισή του με οτιδήποτε άλλο πριν το ξεκίνημα του θηλασμού έχει σαν αποτέλεσμα να υπάρχει καθυστέρηση στην εδραίωση καλών πρακτικών, όσο αφορά το θηλασμό, από το βρέφος και αργεί η παραγωγή ικανοποιητικής παραγωγή γάλακτος που μπορεί να οδηγήσει σε ασιτία και σοβαρή υπερχολερυθριναιμία.

- Δεν θα πρέπει να χορηγούνται στα θηλάζοντα βρέφη συμπληρωματικά υγρά όπως νερό, ορός δεξτρόζης ή φόρμουλα, εκτός αν υπάρχει ιατρική ένδειξη. Αυτό μπορεί να συμβεί αν υπάρχουν ενδείξεις ανεπαρκούς πρόσληψης με βάση την απώλεια βάρους πάνω από 10% παρά τις προσπάθειες να ξεπεραστούν τα προβλήματα θηλασμού. Επίσης μπορεί να δοθεί ιατρική οδηγία για χορήγηση συμπληρωματικών υγρών όταν υπάρχουν ενδείξεις αφυδάτωσης που θα οδηγήσουν σε σοβαρές μεταβολές στους ηλεκτρολύτες. Έχει αποδειχτεί ότι τα σκευάσματα που έχουν σαν συστατικό το αγελαδινό γάλα προκαλούν αναστολή της απορρόφησης της χολερυθρίνης από το έντερο. Επομένως ακόμη και στις περιπτώσεις που ορίζεται η χορήγηση συμπληρώματος, η επιλογή μας θα πρέπει να είναι μητρικό γάλα και όχι φόρμουλα.

-Βελτίωση της διαχείρισης του θηλασμού από το ξεκίνημα. Εξασφάλιση μίας σωστής στάσης με τη βοήθεια ενός επαγγελματία υγείας εκπαιδευμένο πάνω στα ζητήματα του θηλασμού.

-Εκπαίδευση της μητέρας έτσι ώστε να αναγνωρίζει τα πρώιμα σημάδια πείνας. Η μητέρα θα πρέπει να μάθει να ανταποκρίνεται στα πρώτα σημάδια πείνας, για να μπορέσει να τοποθετηθεί στο στήθος πριν ξεκινήσει το κλάμα, που θα δυσκολέψει την καλή πρόσφυση του νεογνού στο μαστό.

- Αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου τόσο για μητέρες όσο και για νεογνά. Υπάρχουν κάποιοι παράγοντες υγείας τόσο για τις μητέρες (π.χ. σακχαρώδης

διαβήτη, ευαισθητοποίηση Rh) όσο και για το νεογνό (π.χ. προωρότητα, μώλωπες) που αυξάνουν τις πιθανότητες να εμφανίσει ένα νεογνό σοβαρή υπερχολερυθριναιμία. Ειδικά όταν οι παράγοντες αυτοί συνδυάζονται και με ίκτερο πείνας ή ίκτερο μητρικού γάλακτος το αποτέλεσμα είναι πολύ υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης. Όταν εντοπίζονται τέτοιοι παράγοντες κινδύνου, στόχος θα πρέπει να είναι η καλύτερη διαχείριση του θηλασμού με την κατάλληλη στήριξη από εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας.

-Ο κίνδυνος για σοβαρή υπερχολερυθριναιμία είναι λίγο αυξημένος στα όψιμα πρόωρα νεογνά επειδή αντιμετωπίζουν περισσότερες δυσκολίες στο θηλασμό και συχνά οδηγούνται σε ίκτερο πείνας. Αυτό σε συνδυασμό με τα ήδη υψηλότερα επίπεδα χολερυθρίνης εξαιτίας της καθυστέρησης της ωρίμανσης του ήπατος στη σύζευξη της χολερυθρίνης θέτει το νεογνό σε σοβαρό κίνδυνο. Εάν ένα νεογνό 35-37 εβδομάδες εμφανίσει κακή διαχείριση της πρακτικής του θηλασμού ή μεγάλη απώλεια βάρους, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο της χορήγησης μικρής ποσότητας γάλακτος δότριας ή φόρμουλας κάποιες φορές ημερησίως μέχρι να διαπιστωθεί από την αύξηση του βάρους ότι έχει αποφευχθεί ο ίκτερος πείνας (Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee, 2010).

Κεφάλαιο 4. Διάγνωση έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας

Η μέτρηση της ολικής χολερυθρίνης σε τελειόμηνα νεογνά και μετά το πρώτο 24ωρο σύμφωνα με την American Academy of Pediatrics (AAP) αλλά και την Ελληνική Νεογνολογική Εταιρία (ENE) θα πρέπει να γίνεται με τη χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου. Οι λόγοι είναι γιατί είναι εύχρηστο, αξιόπιστο και κυρίως αναίμακτο.

Η χρήση της φασματομετρικής μεθόδου, μέτρηση στο αίμα πρέπει να γίνεται:

- Όταν το νοσοκομείο δεν διαθέτει διαδερμικό χολερυθρινόμετρο
- Όταν αφού προηγηθεί μέτρηση ολικής χολερυθρίνης η τιμή είναι μεγαλύτερη από 15 mg/dl
- Στα νεογνά που εμφανίζουν ίκτερο από το 1^ο 24ωρο
- Στα νεογνά που λαμβάνουν ήδη φωτοθεραπεία
- Όταν η τιμή ολικής χολερυθρίνης είναι οριακή για να ξεκινήσει φωτοθεραπεία ή ΑΦΜ.

Εργαστηριακή διερεύνηση χρειάζεται όταν η ολική χολερυθρίνη :

- Είναι περισσότερο από 4 mg/dl στον ομφάλιο λώρο
- Έχει ρυθμό αύξησης μεγαλύτερο από 0,5 mg/dl την ώρα για 4-8 ώρες
- Έχει ρυθμό αύξησης μεγαλύτερο από 5mg/dl ημερησίως
- Είναι 13-15 mg/dl στα τελειόμηνα και 10 mg/dl στα πρόωρα
- Σε ίκτερο που είναι ακόμη κλινικά εμφανής μετά από 10-14 μέρες

Κάθε ίκτερος που εμφανίζεται από το 1^ο 24ωρο θεωρείται παθολογικός και η έναρξη της φωτοθεραπείας θα πρέπει να είναι άμεση καθώς και ο περαιτέρω έλεγχος. Σε αυτό τον έλεγχο σύμφωνα με τις οδηγίες της AAP και της ENE θα πρέπει να περιλαμβάνονται: 1)γενική αίματος και μορφολογία ερυθρών, 2) Δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) μητέρας και νεογνού, 3)μέτρηση ολικής και άμεσης χολερυθρίνης, 4)διερεύνηση ανεπάρκειας G6PD, 5)ομάδα αίματος και Rhesus νεογνού, 6)άμεση Coombs, 7)έλεγχος για παρουσία λοίμωξης.

Στα νεογνά που έχουν ξεκινήσει φωτοθεραπεία αλλά δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά ή σε νεογνά που τα επίπεδα ολικής χολερυθρίνης είναι στα όρια για την έναρξη ΑΦΜ, εκτός των προηγούμενων και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της AAP, θα πρέπει να γίνεται και μέτρηση του ETCO₂ (μετράει στον εκπνεόμενο αέρα τη συγκέντρωση CO₂).Είναι ένας πολύ καλός δείκτης για την αιμόλυση. Πριν την έναρξη της ΑΦΜ θα πρέπει να εκτιμηθούν τα επίπεδα της λευκοματίνης στον ορό και να γίνει υπολογισμός στη μοριακή αναλογία της χολερυθρίνης προς την αλβουμίνη. Επίσης αν από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση προκύψει η ανάγκη πρέπει να γίνει γενική και καλλιέργεια ούρων και έλεγχος λοίμωξης.

Σε τελειόμηνα υγιή νεογνά που παρουσιάζουν ήπια αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης, δεν χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος πέραν της μέτρησης ολικής χολερυθρίνης (O.X.).

4.1.Συστάσεις της Ελληνικής Νεογνολογικής Εταιρείας (ENE) για την αντιμετώπιση της νεογνικής υπερχολερυθριναιμία (Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία, 2012)

Η ENE προκειμένου να αποφευχθεί η εμφάνιση σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας, να αντιμετωπιστεί με καλύτερο δυνατό τρόπο ο ίκτερος, αλλά και να μην τεθεί σε κίνδυνο η διατήρηση του θηλασμού, συστήνει στους παιδίατρος, να ακολουθούν τις εξής κατευθυντήριες οδηγίες:

- Να προτρέπουν όλες τις μητέρες για μητρικό θηλασμό τουλάχιστον 8-12 φορές την ημέρα τις πρώτες ημέρες της ζωής (πρωτογενής πρόληψη)
- Να παρακολουθούν εάν τα νεογνά που θηλάζουν σιτίζονται επαρκώς, με τις ημερήσιες βρεγμένες πάνες (4-6), τις κενώσεις και την απώλεια βάρους. Εάν το μητρικό γάλα δεν επαρκεί να δίνεται συμπλήρωμα με ΜΓ προερχόμενο από άντληση ή τροποποιημένο γάλα αγελάδας, μόνο στις περιπτώσεις που η απώλεια βάρους είναι μεγαλύτερη από 10% και χωρίς να διακοπεί ο μητρικός θηλασμός.
- Να γίνεται έλεγχος σε όλες τις έγκυες γυναίκες για την ομάδα αίματος και τον παράγοντα Rhesus αλλά και έμμεση Coombs
- Σε όλα τα νεογνά που η μητέρα είναι Rhesus αρνητική ή δεν έχει γίνει έλεγχος για την ομάδα αίματος και Rhesus, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος στο ίδιο το νεογνό για ομάδα αίματος και Rhesus και άμεση Coombs από τον

ομφάλιο λώρο (δευτερογενής πρόληψη). Αυτός ο έλεγχος μπορεί να γίνεται και σε μητέρες που η ομάδα αίματος τους είναι O, αν το κρίνει ο παιδίατρος.

- Οπτικός έλεγχος για ίκτερο κατά τις πρώτες 72 ώρες, τουλάχιστον κάθε 12-24 ώρες σε όλα τα νεογνά
- Ο χώρος που θα γίνεται ο έλεγχος για ίκτερο θα πρέπει να είναι καλά φωτιζόμενος με φως ημέρας και το νεογνό να είναι γυμνό
- Να γίνεται μία τουλάχιστον μέτρηση O.X. σε όλα τα νεογνά που παρουσιάζουν ίκτερο, γιατί η οπτική εκτίμηση του ίκτερου δε παρέχει πάντα αξιοπιστία ιδιαίτερα μετά από φωτοθεραπεία και στα νεογνά με σκούρο δέρμα
- Όταν ένα νεογνό δεν παρουσιάζει οπτικά ίκτερο δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση O.X., εφόσον το παρακολουθεί καθημερινά ένας έμπειρος παιδίατρος στο μαιευτήριο. Μπορεί όμως να εφαρμόζει καθημερινά τη διαδερμική μέτρηση O.X. σε όλα τα νεογνά πριν την έξοδό τους είτε έχουν ίκτερο είτε όχι.

4.2.Συστάσεις της Αμερικάνικης Ακαδημίας των Παιδιάτρων για την αντιμετώπιση της υπερχολερυθριναιμίας (American Academy of Pediatrics, 2004)

Ο γενικός στόχος αυτών των συστάσεων είναι να μειωθεί η συχνότητα σοβαρής νεογνικής υπερχολερυθριναιμίας και της εγκεφαλοπάθειας ως επακόλουθο αυτής και να μειωθεί ο κίνδυνος για μη επιτυχημένο θηλασμό ή κάποια περιττή θεραπεία που θα έχει υπερβολικό κόστος. Αν οι επαγγελματίες υγείας ακολουθήσουν τις συστάσεις, ο πυρηνικός ίκτερος θα προληφθεί σε μεγάλο βαθμό. Θα πρέπει να τονιστεί η σημασία της καθολικής και συστηματικής αξιολόγησης για τον κίνδυνο σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας, καθώς και παρακολούθησης αλλά και της έγκαιρης παρέμβασης όταν αυτό κριθεί απαραίτητο. Οι παρακάτω συστάσεις ισχύουν για νεογνά στις 35 ή περισσότερες εβδομάδες κύησης.

Σύμφωνα λοιπόν με αυτές οι παιδίατροι θα πρέπει:

1. Να προωθούν και να υποστηρίζουν τον μητρικό θηλασμό
2. Να καθιερώσουν πρωτόκολλα στα μαιευτήρια, για τον τρόπο που θα αξιολογείται και θα αναγνωρίζεται η υπερχολερυθριναιμία.
3. Σε όλα τα νεογνά με ίκτερο του 1^{ου} 24ωρου να μετράται το επίπεδο της O.X. ορού (TSB) ή της διαδερμικής χολερυθρίνης (TcB).
4. Στα νεογνά με σκούρο δέρμα η αναγνώριση του ικτέρου μόνο με την οπτική εκτίμηση μπορεί να οδηγήσει σε λάθος συμπεράσματα.
5. Τα επίπεδα χολερυθρίνης θα πρέπει να ερμηνεύονται ανάλογα με την ηλικία του νεογνού σε ώρες.
6. Τα νεογνά με ηλικία κύησης μικρότερη από 38 εβδομάδες και κυρίως τα θηλάζοντα, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν υπερχολερυθριναιμία και συνεπώς χρειάζονται στενότερη παρακολούθηση.
7. Σε όλα τα νεογνά πριν από το εξιτήριο θα πρέπει να γίνει συστηματική αξιολόγηση για τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας

8. Στους γονείς θα πρέπει να δίνονται γραπτές και προφορικές πληροφορίες σχετικά με τον ίκτερο των νεογνών
9. Παροχή κατάλληλης παρακολούθησης ανάλογη με τους παράγοντες κινδύνου
10. Όταν υπάρχουν ενδείξεις αντιμετώπιση της υπερχολερυθριναιμίας με φωτοθεραπεία ή αφαιμαξομετάγγιση.

4.3. Η χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου

Το 1978 αποδείχθηκε τόσο από την ερευνητική ομάδα του Hannemann όσο και του Reeny ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία μη επεμβατική μέθοδος για τον προσδιορισμό του TSB, που βασίζεται στη ανάκλαση του φωτός του νεογνικού δέρματος. Το 1980 ο Yamanouchi με τους συνεργάτες του συσχέτισαν τη συγκέντρωση TSB με την ένταση της κιτρινωπής χρώσης του δέρματος σε νεογνά με χαμηλό βάρος σώματος. Η συσχέτιση αυτή αποτέλεσε τη βάση για τη δημιουργία μίας μη επεμβατικής συσκευής παρακολούθησης, που θα μπορούσε έστω εν μέρει να αντικαταστήσει τις επώδυνες μετρήσεις TSB (Hulzebos CV, 2021) .

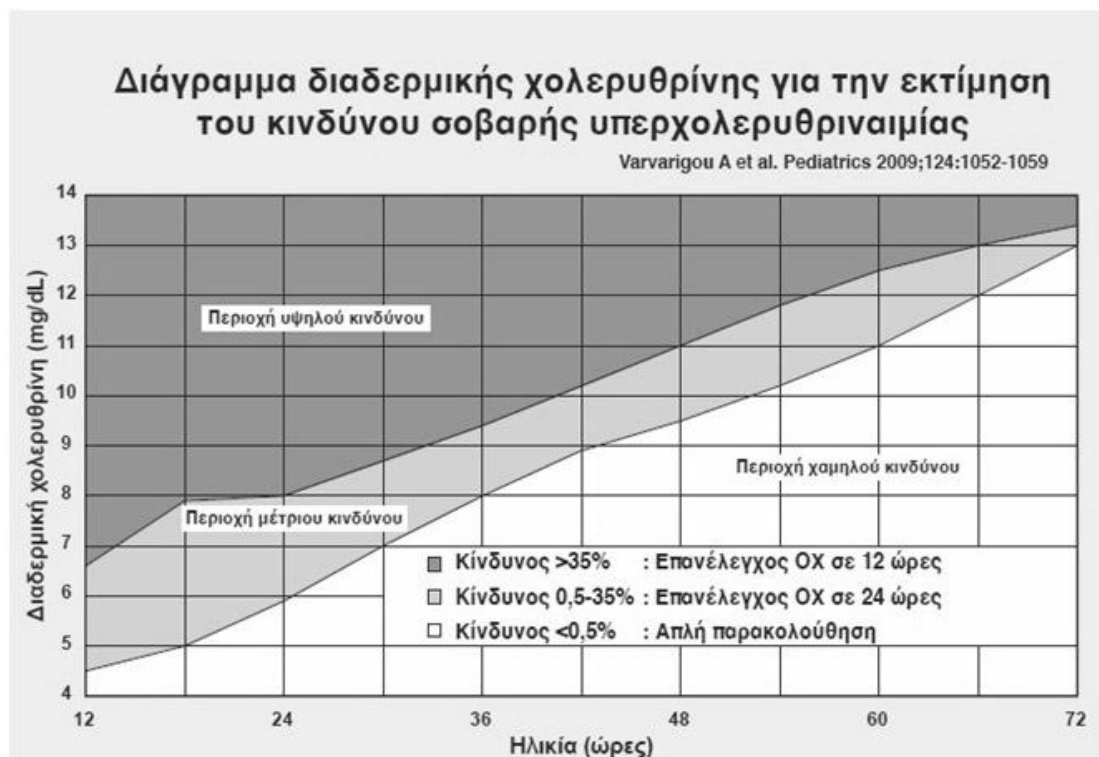
Αυτές οι συσκευές μετρούν τα επίπεδα συγκέντρωσης της χολερυθρίνης βασιζόμενες την κίτρινη χροιά του φωτός που ανακλάται, το οποίο μεταδίδεται από το δέρμα και το υποδόριο. Μετράται η διαφορά στις οπτικές πυκνότητες για ένα φως διαφορετικών μηκών κύματος και με τη χρήση ενός αλγόριθμου προβλέπεται το επίπεδο της TSB. Στα πιο σκουρόχρωμα δέρματα μπορεί να δημιουργηθεί σύγχυση στην ανάκλαση του φωτός, γι' αυτό και οι κατασκευαστές οργάνων TcB έχουν αναπτύξει διάφορες μεθόδους προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί αυτό (Hulzebos CV, 2021). Οι μετρήσεις TcB είναι έγκυρες και αξιόπιστες, παρόλο που δε μετρούν άμεσα τα επίπεδα χολερυθρίνης, όταν χρησιμοποιούνται στα πλαίσια του προληπτικού ελέγχου για τον εντοπισμό των νεογνών που θα χρειαστούν μέτρηση TSB. Συνεπώς υπάρχει μείωση στον αριθμό των αιμοληψιών. Σε γενικές γραμμές υπάρχει μία καλή συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων TSB και των μετρήσεων TcB. Διαφορές μπορεί να εντοπιστούν όταν υπάρχει μεγάλη συγκέντρωση μελανίνης στο δέρμα. Έτσι για παράδειγμα, τα όργανα BiliChek σε νεογνά που έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση μελανίνης, μπορεί να υποτιμήσουν το TSB σε υψηλά επίπεδα, δηλαδή πάνω από 15mg/dl. Αντιθέτως τα όργανα JM, στα νεογνά που έχουν μεγαλύτερη συγκέντρωση μελανίνης στο δέρμα τους, υπερεκτιμάται η TSB κατά μέσο όρο περίπου 0,7-2,5 mg/dl (Kemper AR, 2022).

Υπήρχε η θεωρία ότι οι μετρήσεις TcB μπορεί να έχουν επιρροή στη διάρκεια παραμονής του νεογνού στο μαιευτήριο, στην κλινική έκβαση αλλά και στα ποσοστά επανεισαγωγής των νεογνών. Σε μία αναδρομική μελέτη οι Peterson et al, όπου εξετάστηκαν 6603 νεογνά για μία χρονική περίοδο 8 μηνών πριν και μετά την εφαρμογή διαδερμικών μετρήσεων, βρέθηκε ότι η χρήση των μετρήσεων TcB δεν συσχετίζεται με τη μείωση της μέσης διάρκειας παραμονής στο μαιευτήριο για τα φυσιολογικά νεογνά, τον αριθμό των νεογνών με υπερχολερυθριναιμία και θα χρειαστούν φωτοθεραπεία πριν από την έξοδό τους από το μαιευτήριο ή τον αριθμό των ημερών φωτοθεραπείας. Ωστόσο σύμφωνα με την ίδια έρευνα υπήρξε σημαντική

μείωση στις επανεισαγωγές λόγω σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας από 4,5% σε 1,8% (Petersen JR, 2005)

Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί όσο αφορά τη διαδερμική χολερυθρινομετρία για τον εντοπισμό της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας. Αυτό συμβαίνει διότι οι κλίμακες μέτρησης των οργάνων TcB δεν έχουν ένδειξη για τιμές πάνω από 340μmol/L. Επίσης τα διαδερμικά χολερυθρινόμετρα δεν έχουν ικανοποιητική ευαισθησία τόσο στις πολύ χαμηλές τιμές, όσο και στις πολύ υψηλές (Hulzebos CV, 2021).

Πλέον οι συσκευές διαδερμικής μέτρησης χολερυθρίνης είναι διαθέσιμες για τους επαγγελματίες υγείας για την έγκαιρη διάγνωση της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας. Τις τελευταίες δεκαετίες και κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες οι συσκευές διαδερμικής μέτρησης χολερυθρίνης TcB είναι ένα εργαλείο ρουτίνας προσυμπτωματικού ελέγχου για τον νεογνικό ίκτερο. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι ότι είναι γρήγορη, εύκολη στην εκμάθηση και μη επεμβατική. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων TSB εκτός του ότι είναι μία επώδυνη εξέταση, υπάρχει ο κίνδυνος μόλυνσης και πιθανώς της οστεομυελίτιδας. Έτσι η χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου έχει σαν αποτέλεσμα τη διεξαγωγή λιγότερων αιματολογικών εξετάσεων για την παρακολούθηση και την αξιολόγηση της υπερχολερυθριναιμίας και χωρίς να βασίζεται η εξέταση του νεογνού από τους επαγγελματίες υγείας μόνο στην οπτική εκτίμηση του ικτέρου. (el-Beshbishy SN, 2009) Αν και με τις μετρήσεις TcB δεν αξιολογούνται άμεσα τα επίπεδα χολερυθρίνης, πρόκειται για συσκευές που είναι έγκυρες και αξιόπιστες σαν προληπτική μέθοδος εντοπισμού νεογνών που χρειάζεται να γίνει μέτρηση TSB. Έτσι υπάρχει μία σαφή μείωση των αιμοληψιών.

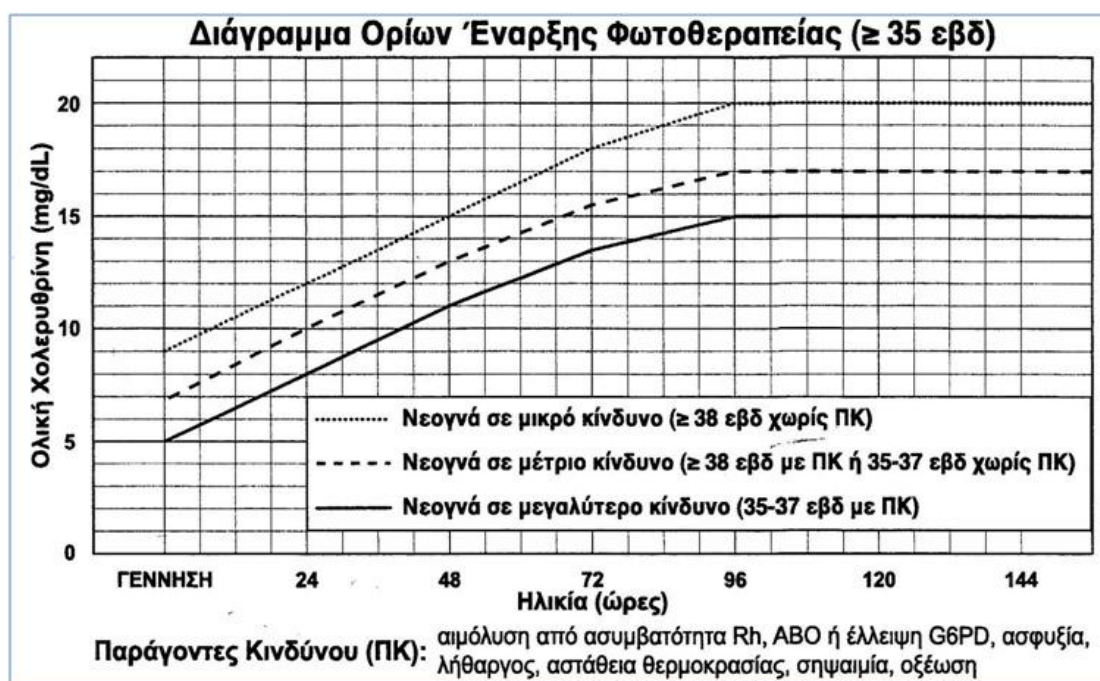


5.Θεραπεία της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας

Τα κυριότερα όπλα για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας είναι η φωτοθεραπεία (Φ/Θ) και η αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ). Κάποιο ρόλο παίζει και η φαρμακευτική θεραπεία όπως είναι η ενδοφλέβια χορήγηση γ-ανοσοσφαιρίνης και φαινοβαρβιτάλης.

5.1.Φωτοθεραπεία

Πρόκειται για τον πλέον διαδεδομένο τρόπο για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας, που εφαρμόζεται πολλές δεκαετίες παγκοσμίως. Είναι μία μέθοδος απλή στη χρήση, αλλά πολύ ασφαλής και αποτελεσματική. Σύμφωνα με το National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) τα νεογνά που έλαβαν φωτοθεραπεία (Φ/Θ) σπάνια χρειάστηκε να γίνει ΑΦΜ προκειμένου να ελεγχθεί η υπερχολερυθριναιμία. Επίσης η εμφάνιση πυρηνικού ίκτερου σε αυτά τα νεογνά που έλαβαν Φ/Θ είναι σπανιότερη, συγκριτικά με τα νεογνά που σαν θεραπεία έκαναν μόνο ΑΦΜ (Kuzniewicz M.W, 2009)



Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ENE συστήνεται η χρήση της συμβατικής Φ/Θ με μπλε φως σε τελειόμηνα νεογνά μεγαλύτερα από 37 εβδομάδες, σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, ενώ σε νεογνά μικρότερα από 37 εβδομάδες μπορεί να χρησιμοποιηθεί Φ/Θ οπτικών ινών.

Η χρήση των συσκευών Φ/Θ με λάμπες φθορισμού θα πρέπει να είναι πάντα σύμφωνα με τις προδιαγραφές λειτουργίας του κατασκευαστή. Οι λάμπες όταν περάσουν το όριο ζωής θα πρέπει να αλλάζονται. Η παροχή της Φ/Θ θα πρέπει να

γίνεται μέσα στη θερμοκοιτίδα ή σε κουνάκι το οποίο καλύπτεται με πλαστικό διάφανο κάλυμμα. Η απόσταση της φωτεινής πηγής από το νεογνό να είναι λιγότερο από 50 εκ.

Οι πιο αποτελεσματικές, εμπορικά διαθέσιμες φωτεινές πηγές είναι οι νέες διοδικές LED. Αυτές εκπέμπουν μπλε φως στενού φάσματος με μεγαλύτερη ακτινοβολία, που διεισδύει καλύτερα στο δέρμα και απορροφάται σε πιο μεγάλο βαθμό από τη χολερυθρίνη. Η απόσταση θα πρέπει ρυθμίζεται στα 10 cm από το σώμα του μωρού. Για αυτό το λόγο τα τελειόμηνα αλλά και τα πρόωρα θα πρέπει να τοποθετούνται σε ανοιχτή θερμοκοιτίδα ή κουνάκι, γιατί η οροφή της κλειστής εμποδίζει την τοποθέτηση της λάμπας στα 10 cm.

Αντιθέτως οι λάμπες αλογόνου που εκπέμπουν λευκό φως, χορηγούν πιο μεγάλη ακτινοβολία στο κέντρο και πιο λίγη στην περιφέρεια, είναι λιγότερο αποτελεσματικές και υπάρχει ο κίνδυνος να προκληθεί έγκαυμα εάν η απόσταση που θα τοποθετηθεί είναι μικρότερη από 50 cm από το σώμα του νεογνού.

Κατά τη διάρκεια χορήγησης Φ/Θ δε συστήνεται η έκθεση του νεογνού στον ήλιο. Να γίνονται επαναληπτικές μετρήσεις ΟΧ κάθε 8-12 ώρες από την έναρξη της Φ/Θ μέχρι να σταθεροποιηθεί. Ο μητρικός θηλασμός συνεχίζεται. Αν η ΟΧ υποχωρεί ή παραμένει σταθερή επαναλαμβάνουμε τη μέτρηση κάθε 24 ώρες μέχρι διακοπής της. Πιο συχνές μετρήσεις (κάθε 2-4 ώρες) δικαιολογούνται εφόσον είναι κοντά στα όρια για ΑΦΜ. Η διαλείπουσα Φ/Θ δεν συνιστάται.

Διακοπή της Φ/Θ θα πρέπει να γίνεται όταν η τιμή της ΟΧ έχει πέσει 3 mg κάτω από το όριο έναρξης της σύμφωνα με την καμπύλη έναρξης της Φ/Θ που αντιστοιχεί στην ημέρα και την ώρα ζωής του νεογνήνητου.

5.1.1.Φροντίδα του νεογνού στη Φ/Θ

Το νεογνό θα πρέπει να είναι σε ύπτια θέση με τα μάτια καλυμμένα. Αν πρόκειται για Φ/Θ οπτικών ιών δεν χρειάζεται να καλυφθούν τα μάτια. Η έκθεση θα πρέπει να γίνεται στη μέγιστη δυνατή επιφάνεια σώματος. Να ελέγχεται η θερμοκρασία ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Καθημερινός έλεγχος απώλειας βάρους (λιγότερο από το 10% του βάρους γέννησης). Συχνοί μητρικοί θηλασμοί. Η διακοπή της Φ/Θ για 30 λεπτά κάθε 2-4 ώρες προκειμένου να θηλάσει το νεογνό, δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της θεραπείας. Δεν είναι απαραίτητο να χορηγηθούν επιπλέον υγρά από το στόμα σε περίπτωση απλής Φ/Θ. σε νεογνά που παρουσιάζουν απώλεια βάρους μεγαλύτερη από 10% του ΒΓ και σε νεογνά που είναι σε εντατική Φ/Θ, μπορούν να χορηγηθούν επιπλέον γεύματα με γάλα που βγάξει η μητέρα ή φόρμουλα όταν δεν επαρκεί το μητρικό γάλα. Όταν τα επίπεδα ΟΧ πλησιάζουν τα όρια ΑΦΜ δεν γίνεται διακοπή της Φ/Θ προκειμένου να θηλάσει το νεογνό. Προτιμάται η *per os* σίτιση με μητρικό γάλα. Δεν συνιστάται η χορήγηση νερού ή διαλύματος δεξτρόζης. Στα τελειόμηνα νεογνά ή στα οριακά πρόωρα νεογνά δεν συνιστάται η ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία, 2012).

5.2. Αφαιμαξομετάγγιση

Η αφαιμαξομετάγγιση (ΑΦΜ) είναι ο μόνος αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας άμεσα, για να αποφευχθεί ο πυρηνικός ίκτερος και να διορθωθεί η αναιμία στην εμβρυική ερυθροβλάστωση. Δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερα πλέον λόγω της χορήγησης της anti-D ανοσοσφαιρίνης στις Rhesus αρνητικές έγκυες, καθώς και της χορήγησης IVIG σε περιπτώσεις ισοανοσοποίησης.

Με την ΑΦΜ απομακρύνονται τα ευαισθητοποιημένα ερυθροκύτταρα του νεογνού και τα αντισώματα της μητέρας από την κυκλοφορία, καθώς και διορθώνεται η αναιμία. Η ποσότητα αίματος που χρησιμοποιείται είναι διπλάσια από τον όγκο αίματος του νεογνού. Έτσι γίνεται αντικατάσταση του 85% των ερυθρών αιμοσφαιρίων που κυκλοφορούν στο αίμα του νεογνού και επιτυγχάνεται μείωση της χολερυθρίνης κατά 50%. Η διάρκειά της είναι 1-2 ώρες και η ποσότητα αίματος που αφαιρείται κάθε φορά, δε θα πρέπει να υπερβαίνει το 10% του ολικού όγκου αίματος (Μανταγού Λ, 2016).

Η διενέργεια της ΑΦΜ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και είναι μία εξατομικευμένη θεραπεία, ανάλογα με την ηλικία κύησης και τη σοβαρότητα της νόσου. Επιπλέον λαμβάνονται υπόψη και κάποιοι παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η ισοάνοση αιμολυτική νόσος, η ανεπάρκεια ενζύμου G6PD, η αστάθεια της θερμοκρασίας, η σηψαιμία και η οξέωση.

ΑΦΜ θα πρέπει να γίνεται όταν:

- Ξεπεραστούν τα όρια της Ο.Χ. παρά την εντατική Φ/Θ
- Υπάρχει μία συνεχιζόμενη άνοδος της Ο.Χ. 1-2 mg/dl κάθε 4-6 ώρες και αυτό συμβαίνει μετά τις 72 ώρες ζωής του νεογνού. Σε αυτή την περίπτωση γίνεται συστηματική παρακολούθηση της Hb ανά 12-24 ώρες.
- Η Ο.Χ. στο αίμα του ομφάλιου λώρου είναι μεγαλύτερη από 5mg/dl ή ο ρυθμός αύξησης Ο.Χ. είναι μεγαλύτερος από 0,5 mg/dl/ώρα.

Η Φ/Θ δε σταματάει κατά τη διάρκεια της ΑΦΜ, ενώ θα πρέπει να συνεχιστεί και μετά το πέρας αυτής. Διακοπή της Φ/Θ γίνεται αφού υπάρξουν δύο συνεχόμενες μετρήσεις Ο.Χ. και Hb κάτω από τα επίπεδα έναρξης της Φ/Θ. Σε ηλικία 4 εβδομάδων συστήνεται επανέλεγχος της Hb, Όταν ο λόγος για την ΑΦΜ είναι η ενεργός αιμόλυση. Σε βαριές περιπτώσεις με εμβρυικό ύδρωπα, η απόφαση για άμεση ΑΦΜ μετά τη γέννηση βασίζεται περισσότερο στην κλινική εικόνα και όχι στα εργαστηριακά δεδομένα. Η ΑΦΜ μπορεί να είναι σωτήρια για αυτά τα νεογνά, συνδυασμένη με την ελάττωση του όγκου του αίματος.

5.3. Φαρμακευτική θεραπεία

Η φωτοθεραπεία και η αφαιμαξομετάγγιση είναι τα σημαντικότερα όπλα για την αντιμετώπιση της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας, όμως και η φαρμακευτική

θεραπεία, χορήγηση γ-σφαιρίνης και φαινορβαβιτάλης, έχει κάποιο ρόλο στην αντιμετώπισή της.

5.3.1.Χορήγηση γ-σφαιρίνης

Έχει αποδειχθεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση της γ-σφαιρίνης (IVIg) σε μεγάλες δόσεις μειώνει τα επίπεδα χολερυθρίνης καθώς και την ανάγκη για ΑΦΜ στα νεογνά με Rh και ABO ισοάνοση αιμολυτική νόσο. Σε νεογνά με θετική Coombs όπου η Ο.Χ. αυξάνεται με ρυθμό $>0,5$ mg την ώρα και παρά την εντατική φωτοθεραπεία ή αν η Ο.Χ. είναι 2-3 mg/dl κάτω από τα όπια της ΑΦΜ απαιτείται η χορήγηση της IVIg. Σύμφωνα με μελέτες ή χορήγηση της γ-σφαιρίνης εμποδίζει αποτελεσματικότερα την ΑΦΜ σε ABO ασυμβατότητα από ότι σε αιμολυτική νόσο από Rh ισοανοσοποίηση (Smits-Wintjens VE, 2011).

5.3.2.Φαινορβαβιτάλη

Η χορήγηση της φαινορβαβιτάλης σε έγκυες και στα νεογνά τους με φυσιολογικό ίκτερο, οδήγησε σε μειωμένες τιμές της Ο.Χ. κατά 50%. Όμως αν χορηγηθεί ταυτόχρονα με την εμφάνιση του ικτέρου στο νεογνό ή κατευθείαν μετά τον τοκετό φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματική από την χορήγηση, τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν τον τοκετό στην έγκυο μητέρα. (Murki S, 2005) Έχει αποδειχθεί ότι το φάρμακο δεν ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό στα πρόωρα νεογνά, γι' αυτό και η προφυλακτική χορήγηση του φαρμάκου σε μεγάλο αριθμό εγκύων για μεγάλο χρονικό διάστημα δε συνιστάται, αφού δεν υπάρχει πρόβλεψη για το χρόνο τοκετού και δεν υπάρχουν οφέλη για τα πρόωρα νεογνά, που είναι ευαίσθητα στην τοξικότητα της χολερυθρίνης. (Denney PA, 2002). Δε συνιστάται η ευρεία χρήση της φαινορβαβιτάλης γιατί όπως όλα τα βαρβιτουρικά μπορεί να είναι εθιστική και να προκαλεί υπνηλία και νωθρότητα στο νεογέννητο. Συνεπώς περιορίζεται η χρήση του σε ειδικούς πληθυσμούς, υψηλού κινδύνου. Π.χ. Στον ελλαδικό χώρο, στη Λέσβο, είναι συχνός ο ίκτερος αγνώστου αιτιολογίας, μετά την καθολική χρήση της φαινορβαβιτάλης στις έγκυες στο τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, έχει μειωθεί σημαντικά η επίπτωση του πυρηνικού ικτέρου. Στην Κορέα έχει εφαρμοστεί παρόμοια θεραπευτική αγωγή με τα ανάλογα αποτελέσματα σε τελειόμηνα νεογνά (Μανταγού Λ, 2016).

B.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6. Σκοπός και μεθοδολογία της έρευνας

Η έγκαιρη διάγνωση με τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης είναι το κλειδί για τη σωστή αντιμετώπιση της σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας. Η οπτική εκτίμηση του ικτέρου έχει κριθεί αναξιόπιστη. Ευτυχώς η διαδερμική μέτρηση της χολερυθρίνης στα πλαίσια του προσυμπτωματικού ελέγχου στα νεογέννητα νεογνά είναι πλέον διαθέσιμη σε πολλά νοσοκομεία. Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στη χρήση, οι οποίοι όμως δεν εμποδίζουν την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση του νεογνικού ικτέρου (Huizebos CV, 2021).

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ΑΑΠ, η διαδερμική μέτρηση της χολερυθρίνης προτείνεται ως μία αξιόπιστη εναλλακτική μέτρηση από αυτή της χολερυθρίνης ορού στα πλαίσια του ελέγχου του νεογνικού ικτέρου τόσο στα φυσιολογικά τελειόμηνα, όσο και στα σχεδόν τελειόμηνα νεογνά. (American Academy of Pediatrics, 2004) Οι διαδερμικές μετρήσεις είναι μη επεμβατικές και το αποτέλεσμα της μέτρησης είναι άμεσα διαθέσιμο. Αυτό έχει σαν συνέπεια τη σημαντική εξοικονόμηση χρόνου. Λόγω όλων των παραπάνω η μέθοδος έγινε γρήγορα ιδιαίτερα δημοφιλής από τους επαγγελματίες υγείας που εμπλέκονται στη φροντίδα των νεογνών (el-Beshbishy SN, 2009).

Προκειμένου να διαδοθούν ακόμη περισσότερο οι διαδερμικές μετρήσεις στην καθημερινή πράξη, ορίστηκε μία σειρά από ωριαία διαγράμματα διαδερμικής χολερυθρίνης που έχουν παρουσιαστεί και αξιολογηθεί τα τελευταία χρόνια. Βέβαια μέσω διαφόρων μελετών ότι υπάρχει μία σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των τιμών χολερυθρίνης στα νεογνά που θα εκδηλώσουν σημαντική υπερχολερυθριναιμία και σε εκείνα που δε θα χρειαστούν καμία παρέμβαση. Αυτή η αλληλοεπικάλυψη είναι που μειώνει την ικανότητα πρόβλεψης των ωριαίων διαγραμμάτων κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 24-48 ωρών (Fouzas S, 2010).

Θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο λοιπόν να γίνει μία παρακολούθηση και ανάλυση της φυσικής πορείας των τιμών της χολερυθρίνης σε όλα τα νεογνά προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσο μπορεί να προβλεφθεί η ανάπτυξη σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας. Επίσης θα ήταν χρήσιμο να συνδυαστεί και με κάποια δημογραφικά στοιχεία του νεογνού που πιθανό να επιδρούν στην εκδήλωση σοβαρής υπερχολερυθριναιμίας.

6.1.Σκοπός

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσει τη συμβολή της χρήσης διαδερμικού χολερυθρινόμετρου σε σχέση με τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την πρώιμη διαχείριση της υπερχολερυθριναιμίας μεταγεννητικώς σε πληθυσμό τελειόμηνων νεογνών που θηλάζουν αποκλειστικά.

6.2.Επιμέρους στόχοι

-Να διερευνηθεί η φυσική πορεία των τιμών της διαδερμικής χολερυθρίνης σε τελειόμηνα νεογνά που εκδηλώνουν σημαντική υπερχολερυθριναιμία,

-Να διερευνηθεί η επίδραση της απώλειας βάρους των πρώτων 24ώρων ζωής, στο ρυθμό αύξησης της χολερυθρίνης σε αυτά τα νεογνά,

-Να διερευνηθεί αν ο τρόπος σίτισης των νεογνών επηρεάζει τον ρυθμό αύξησης της χολερυθρίνης των νεογνών που μετρήθηκαν,

-Να διερευνηθεί η επίδραση μιας σειράς δημογραφικών και περιγεννητικών παραγόντων στο ρυθμό αύξησης της χολερυθρίνης στα νεογνά.

6.3.Μεθοδολογία

Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη που αφορά στη διαδερμική μέτρηση χολερυθρίνης σε θηλάζοντα τελειόμηνα νεογνά που γεννήθηκαν σε δημόσιο επαρχιακό νοσοκομείο κατά το χρονικό διάστημα από το Μάιο 2020 μέχρι και τον Οκτώβριο 2022. Το δείγμα αποτελείται από 180 νεογέννητα. Η ηλικία κύησης των νεογνών ήταν μεγαλύτερη ή ίση με 36 εβδομάδες. Σε όλα τα νεογνά πραγματοποιήθηκαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις διαδερμικής χολερυθρίνης με μεσοδιαστήματα των 12+2 ωρών, ως την έναρξη της φωτοθεραπείας ή το πέρας της περιόδου παρακολούθησης. Στο νοσοκομείο που διενεργήθηκε η έρευνα τα υγιή νεογνά που γεννιούνται με φυσιολογικό τοκετό εξέρχονται μετά τις 72 ώρες ζωής, ενώ εκείνα που γεννιούνται με καισαρική τομή εξέρχονται μετά τις 96 ώρες.

Όσα νεογνά εκδήλωσαν σημαντική υπερχολερυθριναιμία κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο, έλαβαν φωτοθεραπεία στη Μαιευτική κλινική. Οι μετρήσεις διαδερμικής χολερυθρίνης μετά την έναρξη της φωτοθεραπείας δεν λήφθηκαν υπόψιν στην ανάλυση.

Οι μετρήσεις διαδερμικής χολερυθρίνης πραγματοποιήθηκαν με το φορητό διαδερμικό χολερυθρινόμετρο MBJ20 Jaundice Meter και ακολουθήθηκαν οι συστάσεις σχετικά με τις μετρήσεις που έγιναν με τη συγκεκριμένη συσκευή. Οι διαδερμικές μετρήσεις ακολουθούνταν από μετρήσεις χολερυθρίνης ορού όταν η διαδερμική μέτρηση ξεπερνούσε τα 15mg/dl ή όταν η διαδερμική μέτρηση ξεπερνούσε ή προσέγγιζε κατά 2 mg/dl το όριο φωτοθεραπείας ανάλογα την ώρα ζωής σύμφωνα με τις οδηγίες της ΑΑΠ (Αμερικάνικη Ακαδημία των Παιδιάτρων).

Επιπλέον έγινε καταγραφή ορισμένων χαρακτηριστικών του πληθυσμού μελέτης προκειμένου αυτά να συσχετιστούν με τις μετρήσεις. Οι παράγοντες που καταγράφηκαν ήταν: το φύλο του νεογνού, η ηλικία κύησης σε εβδομάδες, το βάρος γέννησης του, το είδος τοκετού και σε περιπτώσεις καισαρικής τομής το είδος της αναισθησίας, ο τρόπος σίτισης του νεογνού, το ποσοστό απώλειας του βάρους του ανά 24ωρο, το ιστορικό ικτέρου και η ύπαρξη ή όχι εκχυμώσεων ή κεφαλαιματώματος.

Προκειμένου να διεξαχθεί η έρευνα δημιουργήθηκε από την παιδιατρική κλινική του νοσοκομείου ένα ερωτηματολόγιο, που συμπεριλάμβανε όλα τα δημογραφικά στοιχεία των νεογνών, που ήταν απαραίτητα για την έρευνα, καθώς και οι μετρήσεις της διαδερμικής χολερυθριναιμίας. Σε κάθε ερωτηματολόγιο αναφέρονταν ο αύξοντος αριθμός του κάθε νεογνού χωρίς να αναφέρεται το όνομά του (παράρτημα1)

6.4.Ηθική και δεοντολογία της έρευνας

Η ηθική και δεοντολογία αποτελούν απαραίτητο κομμάτι της έρευνας, από την έκφραση ενός ερωτήματος έως τη καταγραφή των αποτελεσμάτων της. Η παρούσα έρευνα βασίστηκε στην χρήση των δεδομένων από τα αρχεία της Παιδιατρικής Κλινικής ενός επαρχιακού δημόσιου γενικού νοσοκομείου της χώρας. Κατόπιν αιτήματος προς το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου, χορηγήθηκε η έγκριση διερεύνησης των αρχείων και η διεξαγωγή της παρούσας έρευνας (αριθμ. πρωτοκ. Ε.Σ.2/11-01-2023) (παράρτημα2). Σε κάθε στάδιο διεξαγωγής της έρευνας διατηρήθηκε η ανωνυμία των νεογνών για τα οποία ελήφθησαν στοιχεία.

Στα ερωτηματολόγια δεν αναφέρονται και δεν χρησιμοποιούνται προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων. Τα νεογνά είναι καταγεγραμμένα με αύξοντα αριθμό και πουθενά δεν αναφέρονται τα προσωπικά τους στοιχεία. Η έρευνα βασίζεται στις μετρήσεις της χολερυθρίνης σε συγκεκριμένα χρονοδιαστήματα που αποτελούν μέρος της τακτικής διαχείρισης και φροντίδας των νεογνών στο νοσοκομείο. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε με απόλυτο σεβασμό στην επιστημονική αλήθεια, καθώς και στην ανθρώπινη αξιοπρέπεια και στην προστασία των προσωπικών δεδομένων και της ιδιωτικότητας των συμμετεχόντων.

6.5.Στατιστική ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (StandardDeviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartilerange) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Η διαφορά στις μετρήσεις από το μέτωπο και το στέρνο της διαδερμικής χολερυθρίνης ελέγχθηκε με Pairedt-test και η συσχέτιση των μετρήσεων της χολερυθρίνης με την απώλεια βάρους με τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Η μεταβολή της χολερυθρίνης στο χρόνο παρακολούθησης ελέγχθηκε με τη χρήση μεικτών γραμμικών μοντέλων (linearmixedmodels) από τα οποία προέκυψαν συντελεστές εξάρτησης (β) και τα τυπικά σφάλματά τους (standarderrors=SE). Ελέγχθηκε και η αλληλεπίδραση χρόνου και χολερυθρίνης. Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την αύξηση της χολερυθρίνης έγινε ανάλυση παλινδρόμησης (regressionanalysis)με τη διαδικασία διαδοχικής

ένταξης/αφαίρεσης (stepwise). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 26.0.

Κεφάλαιο 7.Αποτελέσματα

Το δείγμα αποτελείται από 180 νεογέννητα, για τα οποία η μέση ηλικία κύησης ήταν 38,3 εβδομάδες (SD=1,0εβδομάδα). Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία των νεογέννητων.

Πίνακας 1. Στοιχεία νεογνών

		N	%
Φύλο	Αγόρι	99	55,3
	Κορίτσι	80	44,7
Τόκος	1	67	37,2
	2	75	41,7
	3	19	10,6
	4	9	5,0
	5	7	3,9
	6	2	1,1
	11	1	0,6
Εθνικότητα	Ελληνική	129	72,9
	Άλλη	48	27,1
Είδος τοκετού	Φυσιολογικός	45	25,0
	Καισαρική τομή	135	75,0
Αναισθησία	Επισκληρίδιος	99	73,3
	Ολική	36	26,7
Βάρος γέννησης (gr), μέση τιμή (SD)		3139 (377)	
Τρόπος σίτισης	Μητρικός θηλασμός	140	78,2
	Τροποποιημένο γάλα	10	5,6
	Μεικτός	29	16,2
Μητρικός θηλασμός το πρώτο ημίωρο	Όχι	33	18,4
	Ναι	146	81,6
Ιστορικό ικτέρου	Όχι	168	93,9
	Ναι	11	6,1
Εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα.	Όχι	171	95,5
	Ναι	8	4,5

Το 55,3% των νεογνών ήταν αγόρια και το 72,9% των γυναικών είχαν ελληνική εθνικότητα. Επίσης, το 41,7% ήταν δευτερότοκες, το 75,0% γεννήθηκαν με καισαρική τομή και η αναισθησία που έγινε στη μητέρα ήταν επισκληρίδιος σε ποσοστό 73,3%. Το μέσο βάρος γέννησης σε γραμμάρια ήταν 3139 (SD=377 γραμμάρια) και τα περισσότερα τρέφονταν μέσω του μητρικού θηλασμού (78,2%). Το πρώτο κιόλας ημίωρο έγινε μητρικός θηλασμός για το 81,6%. Τέλος, το 93,9% δεν είχε ιστορικό για ίκτερο και το 95,5% δεν είχε εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα.

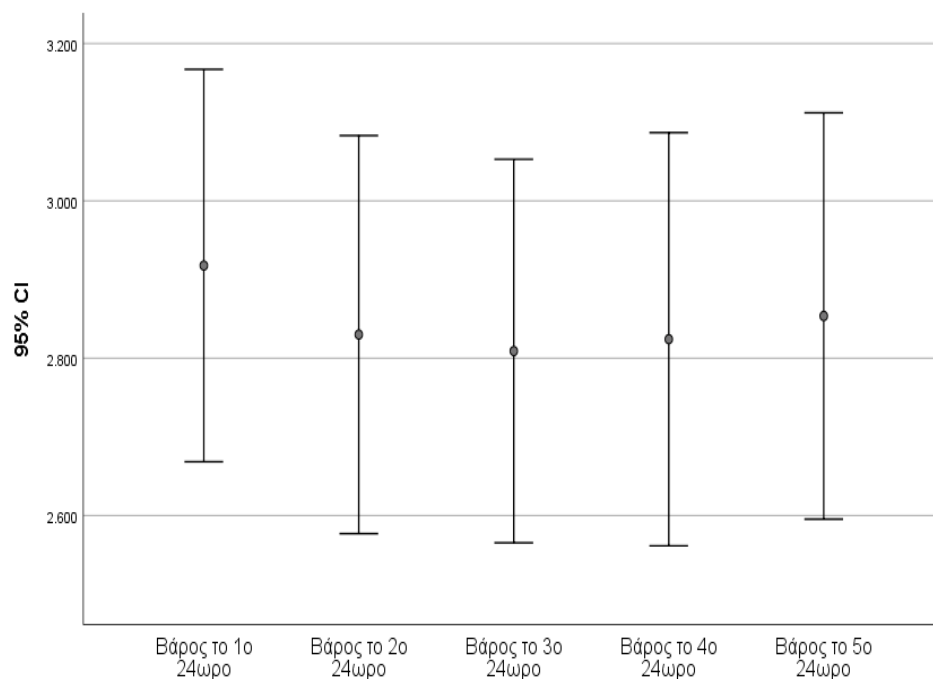
Ακολουθεί ο πίνακας με τα περιγραφικά στοιχεία για το βάρος των νεογνών.

Πίνακας 2. Βάρος νεογνών ανά 24ωρο

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Βάρος το 1ο 24ωρο	3009,9 (366,2)	3040 (2790 – 3260)
Βάρος το 2ο 24ωρο	2925,3 (352,9)	2970 (2720 – 3170)
Βάρος το 3ο 24ωρο	2923,8 (360,6)	2950 (2720 – 3160)
Βάρος το 4ο 24ωρο	2941,4 (389,3)	2980 (2745 – 3220)
Βάρος το 5ο 24ωρο	2794,2 (420,4)	2890 (2550 – 3105)

Δίνεται το γράφημα των μέσων τιμών του βάρους για κάθε 24ωρο μετά τη γέννηση.

Γράφημα 1. Μέσες τιμές του βάρους για κάθε 24ωρο



Ακολουθεί ο πίνακας με τα περιγραφικά στοιχεία για την % απώλεια βάρους των νεογέννητων.

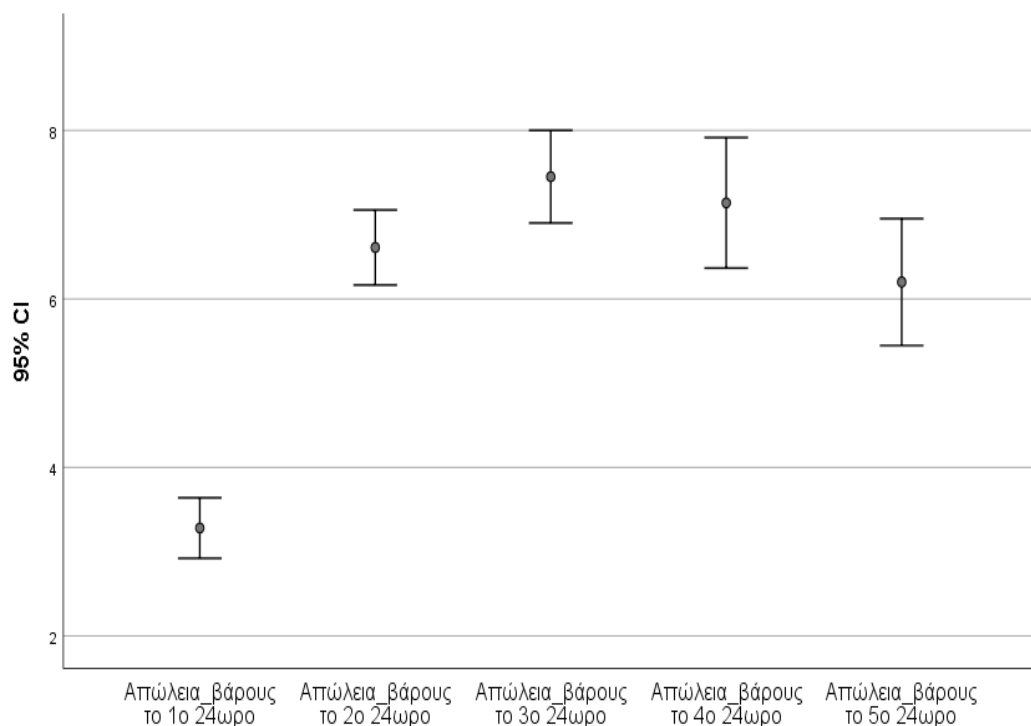
Πίνακας 3. Ποσοστό απώλειας βάρους νεογνών ανά 24ωρο

Απώλεια βάρους το 1ο 24ωρο %	4,3 (2)	4,3 (3,1 – 5,4)
Απώλεια βάρους το 2ο 24ωρο%	6,7 (2)	7 (5,5 – 8,1)
Απώλεια βάρους το 3ο 24ωρο%	6,6 (3)	6,6 (4,8 – 8,6)
Απώλεια βάρους το 4ο 24ωρο%	5,9 (3,6)	5,8 (3 – 8,6)
Απώλεια βάρους το 5ο 24ωρο%	6,4 (3,8)	6,9 (2,8 – 9,7)

Από τον πίνακα 3 προκύπτει ότι η απώλεια βάρους ανά 24ωρο κυμαίνεται από 2% του πρώτου 24ωρου, ως 3,8% του πέμπτου 24ωρου. Μεγαλύτερη τιμή απώλειας βάρους ανά 24ωρο, 9,7% .

Δίνεται το γράφημα των μέσων τιμών της απώλειας βάρους για κάθε 24ωρο μετά την γέννηση.

Γράφημα 2. Μέσες τιμές απώλειας βάρους για κάθε 24ωρο



Στον πίνακα 4 δίνονται τα ποσοστά σχετικά με την ανάγκη για φωτοθεραπεία. Ο αριθμός των νεογνών που χρειάστηκε φωτοθεραπεία ήταν 5 νεογνά.

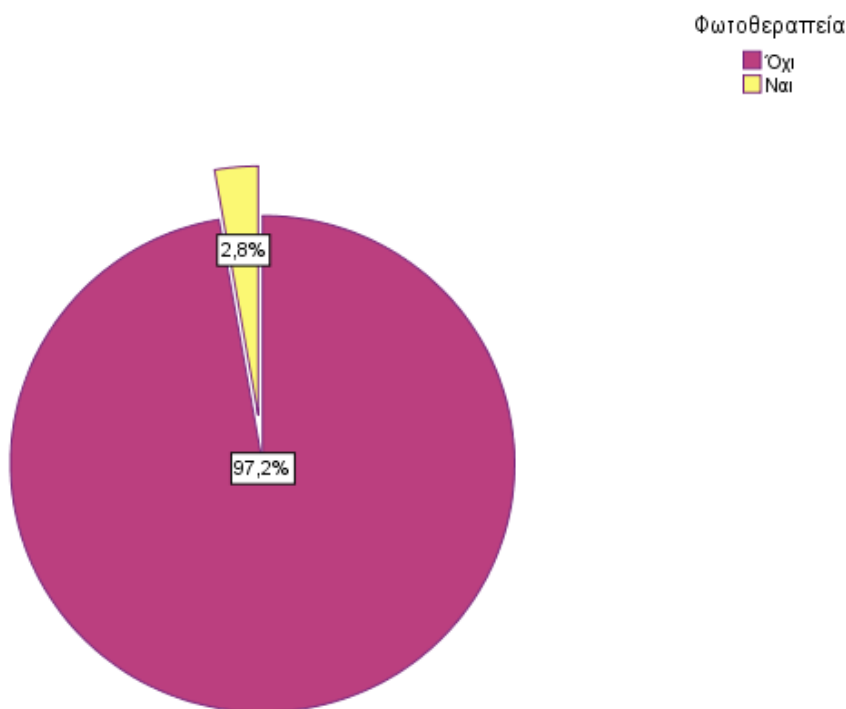
Πίνακας 4. Ποσοστά νεογνών που χρειάστηκαν φωτοθεραπεία

		N	%
Φωτοθεραπεία	Όχι	175	97,2%
	Ναι	5	2,8%

Το 2,8% χρειάστηκε φωτοθεραπεία.

Δίνεται και το αντίστοιχο γράφημα ποσοστών για όσους χρειάστηκαν ή όχι φωτοθεραπεία.

Γράφημα 3. Ποσοστά για τα νεογνά που χρειάστηκαν ή όχι φωτοθεραπεία



7.1.Μεταβολές διαδερμικής χολερυθρίνης

Η χολερυθρίνη μετρήθηκε διαδερμικά από το μέτωπο και το στέρνο.

Ακολουθεί ο πίνακας με τις μέσες μετρήσεις από το μέτωπο για τα πρώτα δέκα 12ωρα από τη γέννηση.

Πίνακας 5. Μέσες μετρήσεις στο μέτωπο των νεογνών

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	P
TcB μετώπου τις πρώτες 12 ώρες	3,7 (1,8)	3,6 (2,5 – 4,5)	
TcB μετώπου τις πρώτες 24 ώρες	6,1 (2)	6,1 (4,8 – 7,1)	<0,001+
TcB μετώπου τις πρώτες 36 ώρες	7,8 (2,3)	8 (6,7 – 9,2)	<0,001+
TcB μετώπου τις πρώτες 48 ώρες	9,5 (2,5)	9,8 (8 – 11,2)	<0,001+
TcB μετώπου τις πρώτες 60 ώρες	10,5 (2,9)	10,8 (9 – 12)	<0,001+
TcB μετώπου τις πρώτες 72 ώρες	11,4 (3,1)	11,6 (9,8 – 13,5)	<0,001+
TcB μετώπου τις πρώτες 84 ώρες	12,1 (3,4)	12,7 (10 – 14,1)	0,082+
TcB μετώπου τις πρώτες 96 ώρες	12,2 (2,9)	12,5 (11,1 – 14)	0,031+

ΤσΒ μετώπου τις πρώτες 108 ώρες	12,2 (2,3)	12 (10,9 – 13,2)	0,618+
ΤσΒ μετώπου τις πρώτες 120 ώρες	14,4 (2,2)	14,7 (13 – 15,8)	0,165+

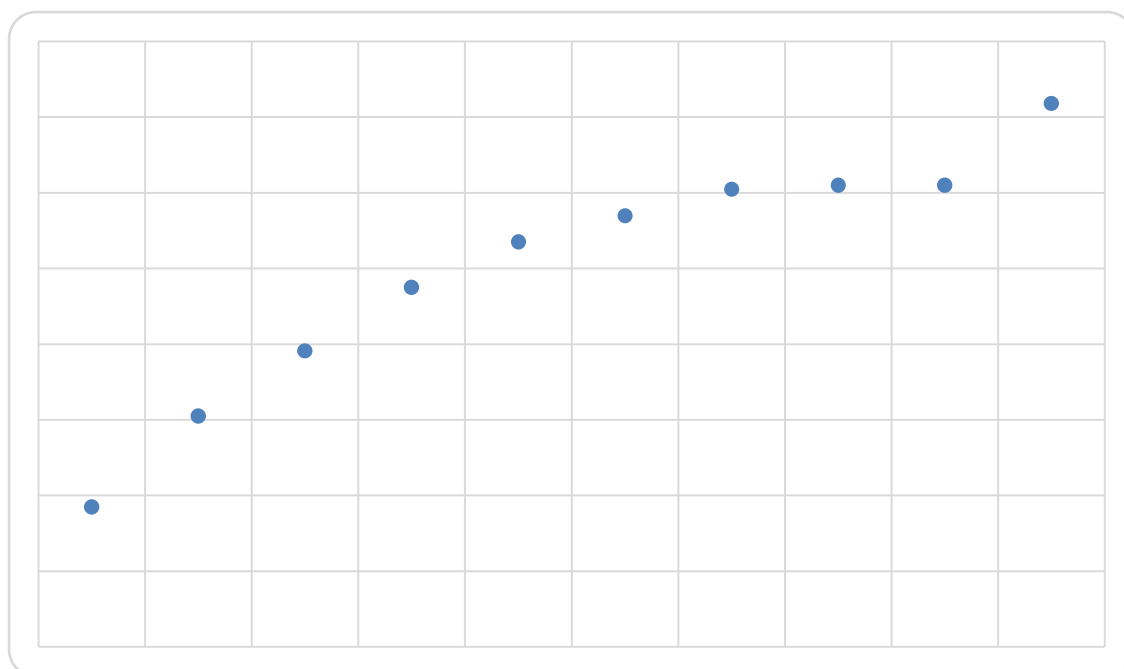
+Pairedt-test κάθε δωδεκάωρου με το προηγούμενο

Ανάμεσα στα πρώτα δέκα 12ωρα, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε δύο συνεχόμενα:

- Από τις 12 στις 24 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 3,7 σε 6,1 μονάδες.
- Από τις 24 στις 36 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 6,1 σε 7,8 μονάδες.
- Από τις 36 στις 48 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 7,8 σε 9,5 μονάδες.
- Από τις 48 στις 60 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 9,5 σε 10,5 μονάδες,
- Από τις 60 στις 72 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 9,5 σε 11,4 μονάδες.
- Από τις 84 στις 96 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 12,1 σε 12,2 μονάδες.

Δίνεται και το γράφημα των μέσων τιμών για τις μετρήσεις από το μέτωπο από τις 12 έως τις 120 ώρες.

Γράφημα 4. Μέσες τιμές μετρήσεων από το μέτωπο ανά 12ωρο



Ακολουθεί ο πίνακας με τις μέσες μετρήσεις από το στέρνο για τα πρώτα δέκα 12ωρα από τη γέννηση ως την έξοδο από το μαιευτήριο.

Πίνακας 6. Μέσες μετρήσεις στο στέρνο των νεογνών

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	P
TcB στέρνου τις πρώτες 12 ώρες	3,3 (1,7)	3 (2,2 – 4,1)	
TcB στέρνου τις πρώτες 24 ώρες	5,6 (1,9)	5,5 (4,5 – 6,5)	<0,001+
TcB στέρνου τις πρώτες 36 ώρες	7,2 (1,7)	7 (6,5 – 8)	<0,001+
TcB στέρνου τις πρώτες 48 ώρες	8,1 (2,9)	9 (7 – 10)	0,184+
TcB στέρνου τις πρώτες 60 ώρες	10,4 (2,7)	10,6 (8,8 – 12,2)	<0,001+
TcB στέρνου τις πρώτες 72 ώρες	11,1 (3,1)	11,3 (9,8 – 13,1)	<0,001+
TcB στέρνου τις πρώτες 84 ώρες	11,9 (3,2)	12,2 (10,2 – 14,3)	0,003+
TcB στέρνου τις πρώτες 96 ώρες	11,8 (2,8)	12,2 (10,2 – 13,8)	0,388+
TcB στέρνου τις πρώτες 108 ώρες	12,3 (1,9)	12 (10,9 – 13,3)	0,246+
TcB στέρνου τις πρώτες 120 ώρες	14,2 (2)	14,2 (14,1 – 14,7)	0,222+

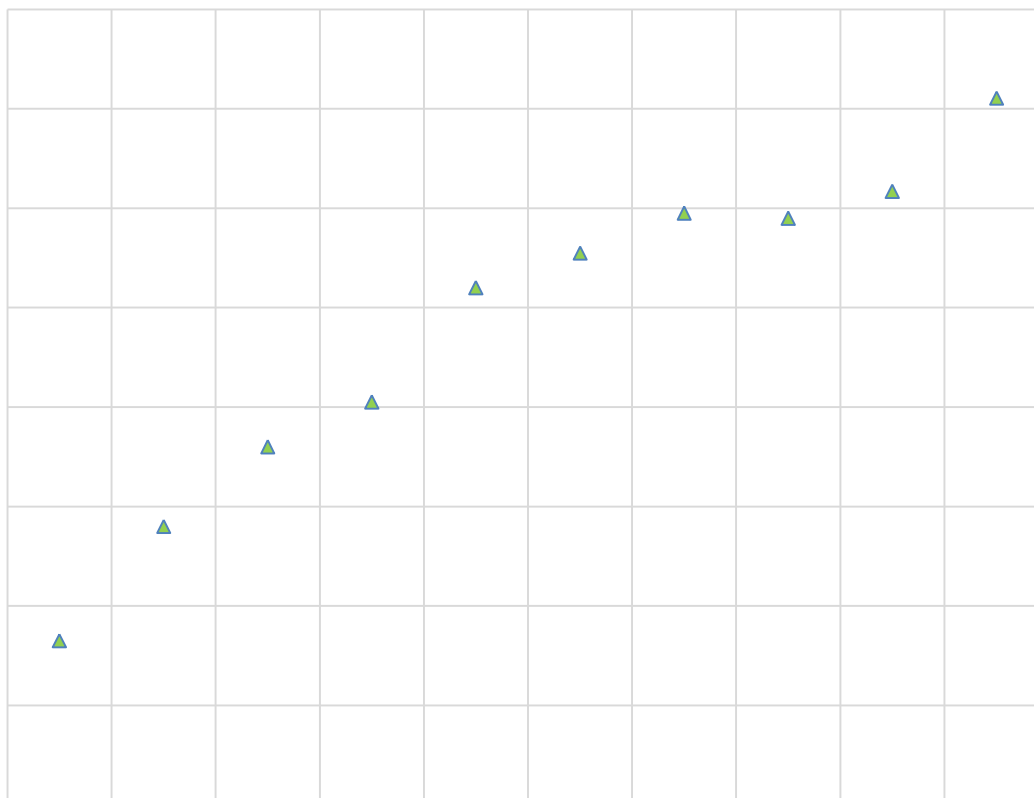
+Pairedt-test κάθε δωδεκάωρου με το προηγούμενο

Ανάμεσα στα πρώτα δέκα 12ωρα, στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε δύο συνεχόμενα παρατηρήθηκαν:

- Από τις 12 στις 24 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 3,3 σε 5,6 μονάδες.
- Από τις 24 στις 36 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 5,6 σε 7,2 μονάδες.
- Από τις 48 στις 60 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 8,1 σε 10,4 μονάδες,
- Από τις 60 στις 72 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 10,4 σε 11,1 μονάδες.
- Από τις 72 στις 84 ώρες υπήρξε σημαντικά αύξηση της μέσης μέτρησης από 11,1 σε 11,9 μονάδες.

Δίνεται και το γράφημα των μέσων τιμών για τις μετρήσεις από το στέρνο από τις 12 έως τις 120 ώρες.

Γράφημα 5. Μέσες τιμές μετρήσεων από το στέρνο ανά 12ωρο



Οι μεταβολές της διαδερμικής χολερυθρίνης ελέγχθηκαν με μετρήσεις που έγιναν στο μέτωπο και το στέρνο των νεογνών τα πρώτα δέκα 12ωρα της γέννησής τους.

Πίνακας 7. Διαφορά μετρήσεων μετώπου- στέρνου τα πρώτα 12ωρα της ζωής των νεογνών

	Διαφορά μετρήσεων (SD)	P	ICC	P
TcB μετώπου τις πρώτες 12 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 12 ώρες	0,5 (4,5)	<0,001	0,85	<0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 24 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 24 ώρες	0,6 (5,1)	<0,001	0,85	<0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 36 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 36 ώρες	0,5 (1,4)	0,174	0,81	<0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 48 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 48 ώρες	0,2 (0,6)	0,579	0,93	<0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 60 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 60 ώρες	0,1 (0,6)	0,549	0,94	<0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 72 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 72 ώρες	0,3 (2,7)	0,007	0,95	<0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 84 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 84 ώρες	0,3 (2,2)	0,03	0,96	<0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 96 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 96 ώρες	0,4 (2,8)	0,007	0,94	<0,001

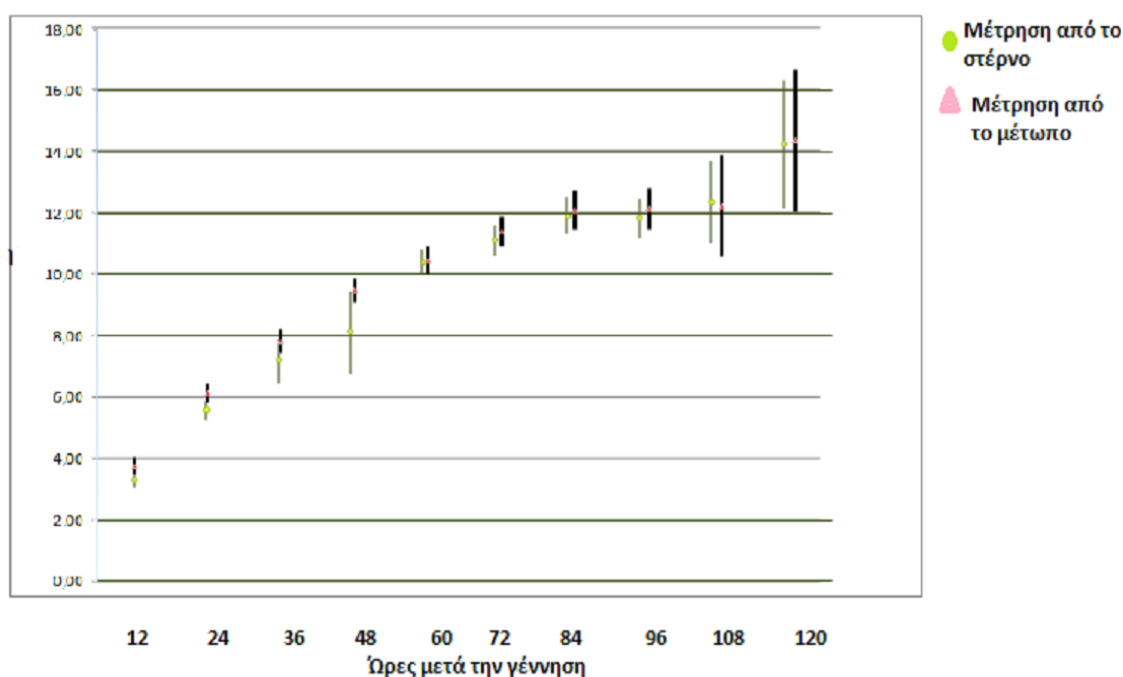
TcB μετώπου τις πρώτες 108 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 108 ώρες	-0,1 (-0,3)	0,786	0,90	0,001
TcB μετώπου τις πρώτες 120 ώρες - TcB στέρνου τις πρώτες 120 ώρες	0,2 (0,4)	0,709	0,95	0,003

+ Pairedt-test

Όπως παρατηρείται από τον πίνακα 7 οι μετρήσεις στο μέτωπο και το στέρνο διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στις 12 ώρες, στις 24, στις 72, στις 84 και στις 96 ώρες μετά τη γέννηση. Σε όλες αυτές τις στιγμές σημαντικά πιο υψηλή ήταν η μέτρηση της χολερυθρίνης που έγινε από το μέτωπο.

Ακολουθεί το γράφημα των μέσων τιμών για τις μετρήσεις από μέτωπο και στέρνο για τα πρώτα δέκα δωδεκάωρα μετά την γέννηση.

Γράφημα 6. Μέσες τιμές μετρήσεων μετώπου- στέρνου τα πρώτα 12ωρα της ζωής των νεογνών



7.2. Μεταβολές χολερυθρίνης ανάλογα με τον τρόπο μέτρησης της

Καταγράφηκαν οι μετρήσεις χολερυθρίνης που έγιναν είτε από το μέτωπο είτε από το στέρνο. Για να ελεγχθεί κατά πόσο οι μεταβολές της χολερυθρίνης στο χρόνο ήταν σημαντικές καθώς και αν οι μεταβολές διέφεραν σημαντικά ανάλογα με τον τρόπο τοκετού, το βάρος γέννησης των μωρών, τον τρόπο σίτισής τους, το αν θήλασαν το πρώτο τρίωρο μετά την γέννηση και αν είχαν ιστορικό ικτέρου, εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα, έγιναν μεικτά γραμμικά μοντέλα με εξαρτημένες μεταβλητές τις μετρήσεις της χολερυθρίνης για τα πρώτα δέκα 12ωρα μετά την γέννηση και ανεξάρτητες το χρόνο, τον τρόπο τοκετού, το βάρος γέννησης των μωρών, τον τρόπο

σίτισής τους, το αν θήλασαν το πρώτο τρίωρο μετά την γέννηση και αν είχαν ιστορικό ικτέρου, εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα.

Στους πίνακες που ακολουθούν δίνονται τα αποτελέσματα μεικτών γραμμικών μοντέλων, έχοντας σαν εξαρτημένες μεταβλητές τις μετρήσεις της χολερυθρίνης για τα πρώτα δέκα 12ωρα μετά την γέννηση, από το μέτωπο ή από το στέρνο.

Με εξαρτημένη τη μέτρηση χολερυθρίνης από το μέτωπο:

Πίνακας 8. Με εξαρτημένη τη μέτρηση χολερυθρίνης από το μέτωπο

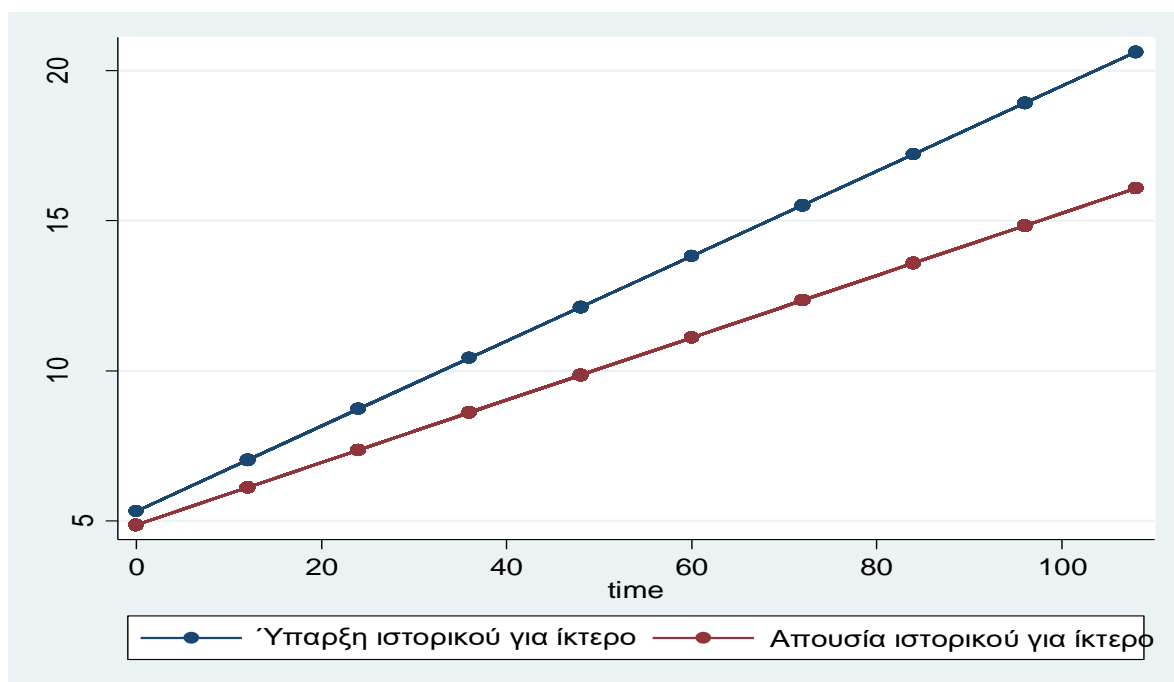
	β+	SE++	P
Χρόνος	0,1	0,01	<0,001
Είδος τοκετού			
Φυσιολογικός (αναφορά)			
Με καισαρική τομή	-0,16	0,31	0,620
Αλληλεπίδραση χρόνου-είδους τοκετού	0,01	0,15	0,350
Χρόνος	0,11	0,01	<0,001
Βάρος γέννησης			
Λιγότερο από 3175 gr (αναφορά)			
Περισσότερο από 3175 gr	-0,14	0,27	0,591
Αλληλεπίδραση χρόνου-βάρους γέννησης	-0,01	0,01	0,210
Χρόνος	0,10	0,01	<0,001
Σίτιση μόνο με μητρικό θηλασμό			
Ναι (αναφορά)			
Όχι	-0,21	0,32	0,520
Αλληλεπίδραση χρόνου-τρόπου σίτισης	0,004	0,01	0,633
Χρόνος	0,12	0,01	<0,001
Μητρικός θηλασμός το πρώτο τρίωρο			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	0,13	0,34	0,713
Αλληλεπίδραση χρόνου-μητρικός θηλασμός το πρώτο τρίωρο	-0,02	0,01	0,091
Χρόνος	0,10	0,004	<0,001
Ιστορικό ικτέρου			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	0,45	0,55	0,411
Αλληλεπίδραση χρόνου-ιστορικού ικτέρου	0,04	0,02	0,018
Χρόνος	0,10	0,004	<0,001
Εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα.			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	0,63	0,65	0,332
Αλληλεπίδραση χρόνου- Εκχυμώσεων ή κεφαλαιμάτωμα.	0,03	0,02	0,061
Χρόνος	0,11	0,004	<0,001
Ανάγκη για φωτοθεραπεία			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	2,46	0,90	0,006
Αλληλεπίδραση χρόνου- Ανάγκης για φωτοθεραπεία	0,07	0,13	0,006

+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα

Σύμφωνα με τον πίνακα 8 οι μετρήσεις της χολερυθρίνης από το μέτωπο ήταν παρόμοιες ανάμεσα στα επίπεδα των ανεξάρτητων μεταβλητών που ελέγχθηκαν. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τον τρόπο τοκετού, το βάρος γέννησης των μωρών, τον τρόπο σίτισής τους, το αν θήλασαν το πρώτο τρίωρο μετά την γέννηση και αν είχαν εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα.. Οι μετρήσεις αυτές αυξήθηκαν σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης, με τον ίδιο βαθμό και στις δύο υπό ομάδες κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής. Σχετικά με την ύπαρξη ή όχι ιστορικού ικτέρου, η χολερυθρίνη αυξήθηκε σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης μόνο στα νεογέννητα με ιστορικό ικτέρου. Η χολερυθρίνη, όπως αυτή μετρήθηκε από το μέτωπο, αυξήθηκε σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης και για όσους χρειάστηκαν και για όσους δεν χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, και μάλιστα ο βαθμός αύξησης στα νεογέννητα που χρειάστηκαν ήταν σημαντικά υψηλότερος.

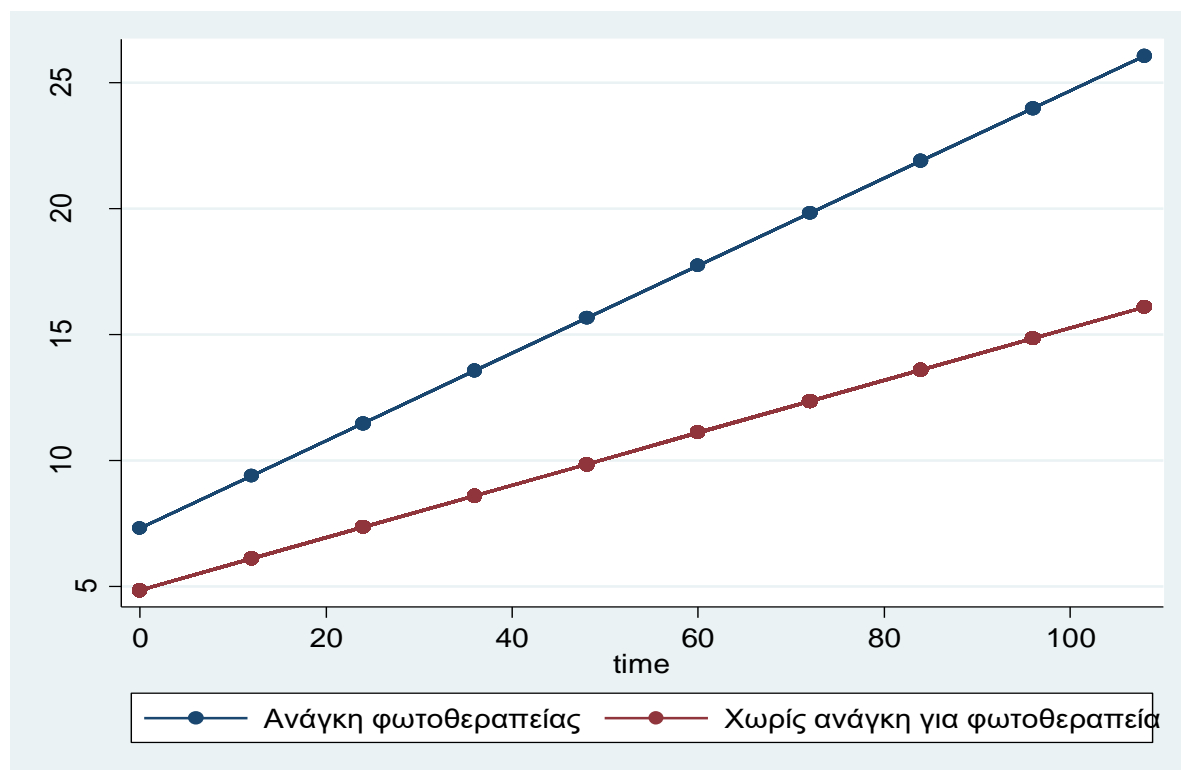
Δίνεται το γράφημα για τη μεταβολή μέτρησης της χολερυθρίνης από το μέτωπο ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ιστορικού για ίκτερο.

Γράφημα 7. Μέτρηση της χολερυθρίνης από το μέτωπο ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ιστορικού ικτέρου.



Δίνεται το γράφημα για τη μεταβολή μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο ανάλογα με την ανάγκη ή όχι φωτοθεραπείας.

Γράφημα 8. Μέτρηση της χολερυθρίνης από το στέρνο ανάλογα με την ανάγκη ή όχι φωτοθεραπείας



Για να βρεθούν ποιοι παράγοντες επηρεάζουν ανεξάρτητα την μεταβολή της χολερυθρίνης, όπως αυτή μετρήθηκε από το μέτωπο των νεογέννητων, έγιναν μεικτά γραμμικά μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή την μέτρηση της χολερυθρίνης από το μέτωπο τα πρώτα δέκα δωδεκάωρα μετά τη γέννηση των παιδιών και ανεξάρτητες το ιστορικό ικτέρου και την ανάγκη για φωτοθεραπεία ανάλυση έγινε με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwisemethod). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δίνονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9. Παράγοντες που επηρεάζουν ανεξάρτητα τη μεταβολή της χολερυθρίνης από το μέτωπο

Χρόνος	0,10	0,004	<0,001
Ιστορικό ικτέρου			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	0,094	0,55	0,865
Αλληλεπίδραση χρόνου-ιστορικού ικτέρου	0,03	0,02	0,030
Ανάγκη για φωτοθεραπεία			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	2,44	0,92	0,008
Αλληλεπίδραση χρόνου- Ανάγκης για φωτοθεραπεία	0,06	0,03	0,012

+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα

Από τα παραπάνω προκύπτουν τα εξής:

- Όσο αυξάνεται ο χρόνος αυξάνονται και οι μετρήσεις της χολερυθρίνης που έγιναν από το μέτωπο των νεογέννητων.
- Όσα νεογέννητα είχαν ιστορικό ικτέρου, από τα αδέρφια τους ή τους γονείς τους, είχαν σημαντικά αυξημένη χολερυθρίνη στο χρόνο παρακολούθησης,
- Όσα νεογέννητα χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, είχαν σημαντικά αυξημένη χολερυθρίνη στην πρώτη μέτρηση σε σχέση με όσα δεν χρειάστηκαν,
- Ο βαθμός αύξησης της χολερυθρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος για όσα νεογέννητα χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, σε σχέση με όσα δεν χρειάστηκαν.

Με εξαρτημένη τη μέτρηση χολερυθρίνης από το στέρνο:

Πίνακας 10.Με εξαρτημένη τη μέτρηση χολερυθρίνης από το στέρνο

	β+	SE++	P
Χρόνος	0,11	0,01	<0,001
Είδος τοκετού			
Φυσιολογικός (αναφορά)			
Με καισαρική τομή	-0,59	0,31	0,058
Αλληλεπίδραση χρόνου-είδους τοκετού	0,001	0,27	0,917
Χρόνος	0,12	0,01	<0,001
Βάρος γέννησης			
Λιγότερο από 3175 gr (αναφορά)			
Περισσότερο από 3175 gr	-0,16	0,27	0,550
Αλληλεπίδραση χρόνου-βάρους γέννησης	-0,01	0,01	0,392
Χρόνος	0,11	0,01	<0,001
Σίτιση μόνο με μητρικό θηλασμό			
Ναι (αναφορά)			
Όχι	0,12	0,32	0,718
Αλληλεπίδραση χρόνου-τρόπου σίτισης	0,004	0,01	0,664
Χρόνος	0,13	0,01	<0,001
Μητρικός θηλασμός το πρώτο τρίωρο			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	0,20	0,34	0,563
Αλληλεπίδραση χρόνου-μητρικός θηλασμός το πρώτο τρίωρο	-0,02	0,01	0,059
Χρόνος	0,11	0,004	<0,001
Ιστορικό ικτέρου			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	0,63	0,55	0,250
Αλληλεπίδραση χρόνου-ιστορικού ικτέρου	0,02	0,02	0,101

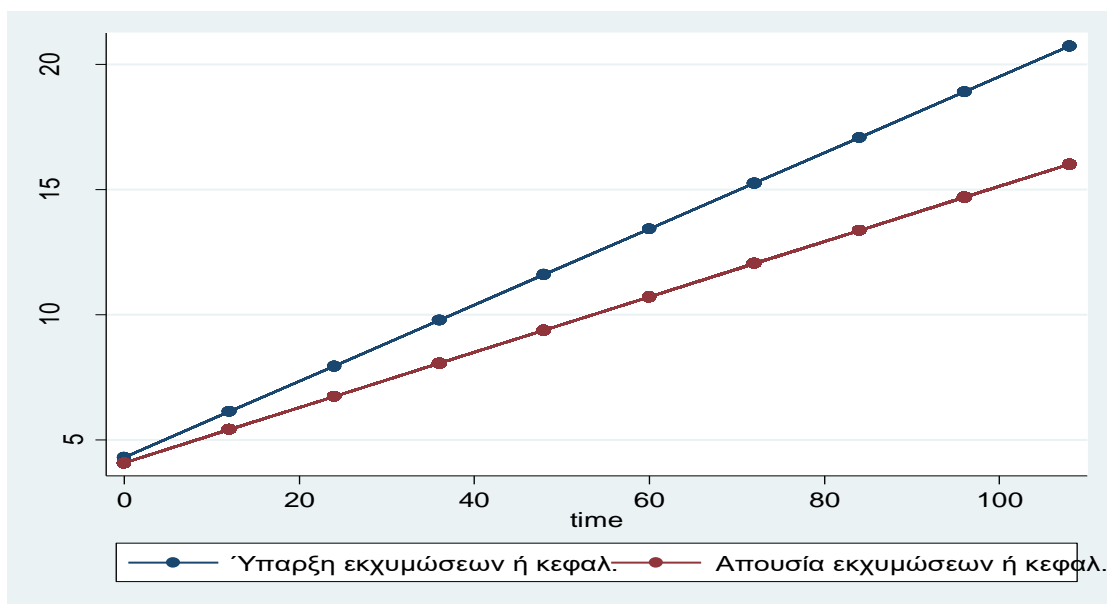
Χρόνος Εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα. Όχι (αναφορά)	0,11	0,004	<0,001
Ναι	0,21	0,65	0,744
Αλληλεπίδραση χρόνου- Εκχυμώσεων ή κεφαλαιμάτωμα.	0,04	0,02	0,013
Χρόνος Ανάγκη για φωτοθεραπεία Όχι (αναφορά)	0,11	0,003	<0,001
Ναι	2,13	0,90	0,016
Αλληλεπίδραση χρόνου- Ανάγκης για φωτοθεραπεία	0,06	0,13	0,018

+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα

Οι μετρήσεις της χολερυθρίνης από το στέρνο ήταν παρόμοιες ανάμεσα στα επίπεδα των ανεξάρτητων μεταβλητών που ελέγχθηκαν. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τον τρόπο τοκετού, το βάρος γέννησης των μωρών, τον τρόπο σίτισής τους, το αν θήλασαν το πρώτο τρίωρο μετά την γέννηση και αν είχαν ίκτερο ή όχι. Οι μετρήσεις αυτές αυξήθηκαν σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης, με τον ίδιο βαθμό και στις δύο υπό ομάδες κάθε ανεξάρτητης μεταβλητής. Σχετικά με την ύπαρξη ή όχι εκχυμώσεων ή κεφαλαιμάτωμα., η χολερυθρίνη αυξήθηκε σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης μόνο στα νεογέννητα με εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα.. Η χολερυθρίνη, όπως αυτή μετρήθηκε από το στέρνο, αυξήθηκε σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης και για όσους χρειάστηκαν και για όσους δεν χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, και μάλιστα ο βαθμός αύξησης στα νεογέννητα που χρειάστηκαν ήταν σημαντικά υψηλότερος.

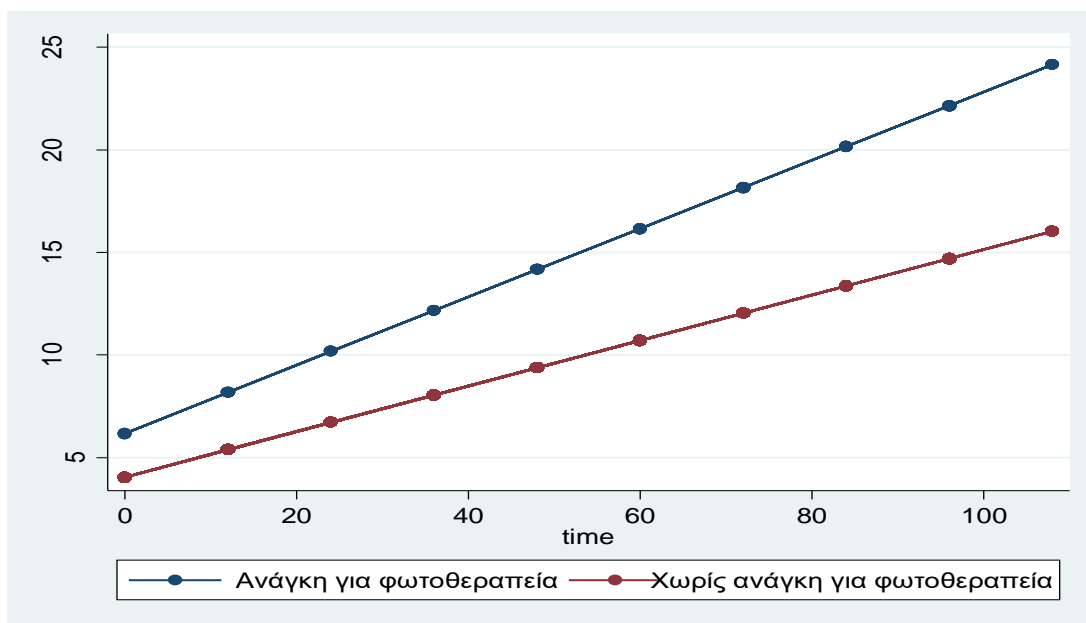
Δίνεται το γράφημα για τη μεταβολή μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι εκχυμώσεων ή κεφαλαιμάτωμα.

Γράφημα 9. Μεταβολή της χολερυθρίνης στο στέρνο σχετικά με την ύπαρξη ή όχι εκχυμώσεων ή κεφαλαιματώματος



Δίνεται το γράφημα για τη μεταβολή μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο ανάλογα με την ανάγκη ή όχι φωτοθεραπείας.

Γράφημα 10. Μεταβολή μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο ανάλογα με την ανάγκη ή όχι φωτοθεραπείας



Για να βρεθούν ποιοι παράγοντες επηρεάζουν ανεξάρτητα την μεταβολή της χολερυθρίνης, όπως αυτή μετρήθηκε από το στέρνο των νεογέννητων, έγιναν μεικτά γραμμικά μοντέλα με εξαρτημένη μεταβλητή την μέτρηση της χολερυθρίνης από το στέρνο τα πρώτα δέκα δωδεκάωρα μετά τη γέννηση των παιδιών και ανεξάρτητες την

ύπαρξη εκχυμώσεων ή κεφαλαιμάτωμα. και την ανάγκη για φωτοθεραπεία .Η ανάλυση έγινε με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης/ αφαίρεσης (stepwisemethod). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 11. Παράγοντες που επηρεάζουν ανεξάρτητα τη μεταβολή της χολερυθρίνης από το στέρνο.

	β+	SE++	P
Χρόνος	0,11	0,004	<0,001
Εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα.			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	-0.02	0,65	0,978
Αλληλεπίδραση χρόνου- Εκχυμώσεων ή κεφαλαιμάτωμα.	0,04	0,02	0,028
Ανάγκη για φωτοθεραπεία			
Όχι (αναφορά)			
Ναι	2,16	0,90	0,016
Αλληλεπίδραση χρόνου- Ανάγκης για φωτοθεραπεία	0,05	0,02	0,045

+συντελεστής εξάρτησης ++τυπικό σφάλμα

Από τα παραπάνω προκύπτουν τα εξής:

- Όσο αυξάνεται ο χρόνος αυξάνονται και οι μετρήσεις της χολερυθρίνης που έγιναν από το στέρνο των νεογέννητων.
- Όσα νεογέννητα είχαν εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα, είχαν σημαντικά αυξημένη χολερυθρίνη στο χρόνο παρακολούθησης
- Όσα νεογέννητα χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, είχαν σημαντικά αυξημένη χολερυθρίνη στην πρώτη μέτρηση σε σχέση με όσα δεν χρειάστηκαν,
- Ο βαθμός αύξησης της χολερυθρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος για όσα νεογέννητα χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, σε σχέση με όσα δεν χρειάστηκαν.

Στη συνέχεια ελέγχθηκε η συσχέτιση των μεταβολών της χολερυθρίνης , όπως αυτή μετρήθηκε είτε από το μέτωπο είτε από το στέρνο, με την μεταβολή της απώλειας βάρους των νεογέννητων για τα τέσσερα πρώτα 24ωρα της γέννησης τους.

Ακολουθεί ο πίνακας συσχετίσεων του Pearson.

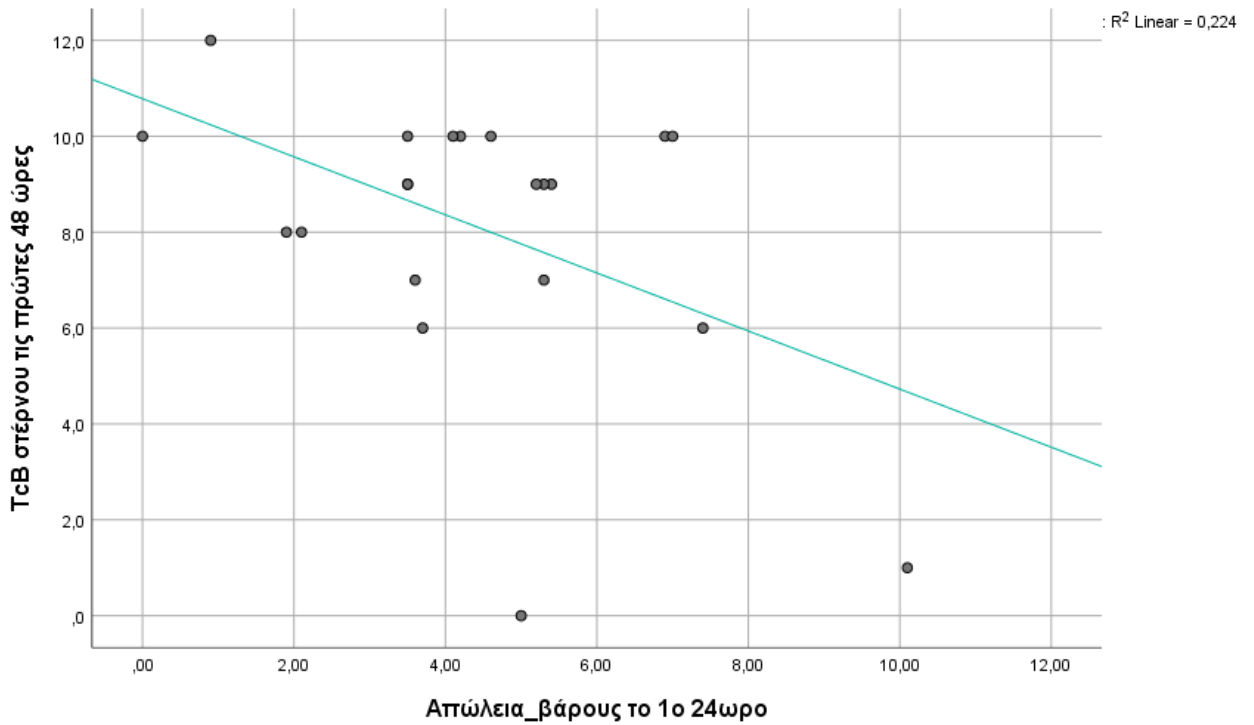
Πίνακας 12. Συσχέτιση μετρήσεων από μέτωπο ή από στέρνο σε σχέση με την απώλεια βάρους ανά 24ωρο κατά Pearson

		TcB μετώπ ου τις πρώτε ς 24 ώρες	TcB μετώπ ου τις πρώτε ς 48 ώρες	TcB μετώπ ου τις πρώτε ς 72 ώρες	TcB μετώπ ου τις πρώτε ς 96 ώρες	TcB στέρν ου τις πρώτ ες 24 ώρες	TcB στέρν ου τις πρώτ ες 48 ώρες	TcB στέρν ου τις πρώτ ες 72 ώρες	TcB στέ ρνο υ τις πρ ώτε ς 96 ώρε ς
Απώλεια βάρους το 1ο 24ωρο (%)	r +	-0,03	0,001	-0,04	0,13	-0,12	-0,47	-0,08	0,14
	P	0,745	0,989	0,655	0,270	0,133	0,030	0,301	0,214
Απώλεια βάρους το 2ο 24ωρο (%)	r +	-0,03	0,10	0,08	0,19	-0,06	-0,35	0,02	0,27
	P	0,725	0,184	0,342	0,090	0,423	0,117	0,806	0,018
Απώλεια βάρους το 3ο 24ωρο (%)	r +	-0,09	0,05	0,07	0,21	-0,13	-0,30	0,01	0,18
	P	0,264	0,521	0,371	0,069	0,098	0,206	0,895	0,111
Απώλεια βάρους το 4ο 24ωρο (%)	r +	-0,11	0,01	0,06	0,13	-0,19	-0,17	0,01	0,12
	P	0,261	0,895	0,544	0,296	0,072	0,641	0,941	0,343

Η μέτρηση της χολερυθρίνης από το στέρνο τις πρώτες 48 ώρες σχετίζεται σημαντικά με την απώλεια βάρους το πρώτο 24ωρο. Όσο μεγαλύτερη ήταν η μέτρηση, τόσο μικρότερη ήταν η απώλεια βάρους. Ομοίως, η μέτρηση της χολερυθρίνης από το στέρνο τις πρώτες 96 ώρες σχετίζεται σημαντικά με την απώλεια βάρους το δεύτερο 24ωρο. Όσο μεγαλύτερη ήταν η μέτρηση, τόσο μεγαλύτερη ήταν η απώλεια βάρους. Οι μετρήσεις από το μέτωπο δεν βρέθηκε να σχετίζονται σημαντικά με την απώλεια βάρους.

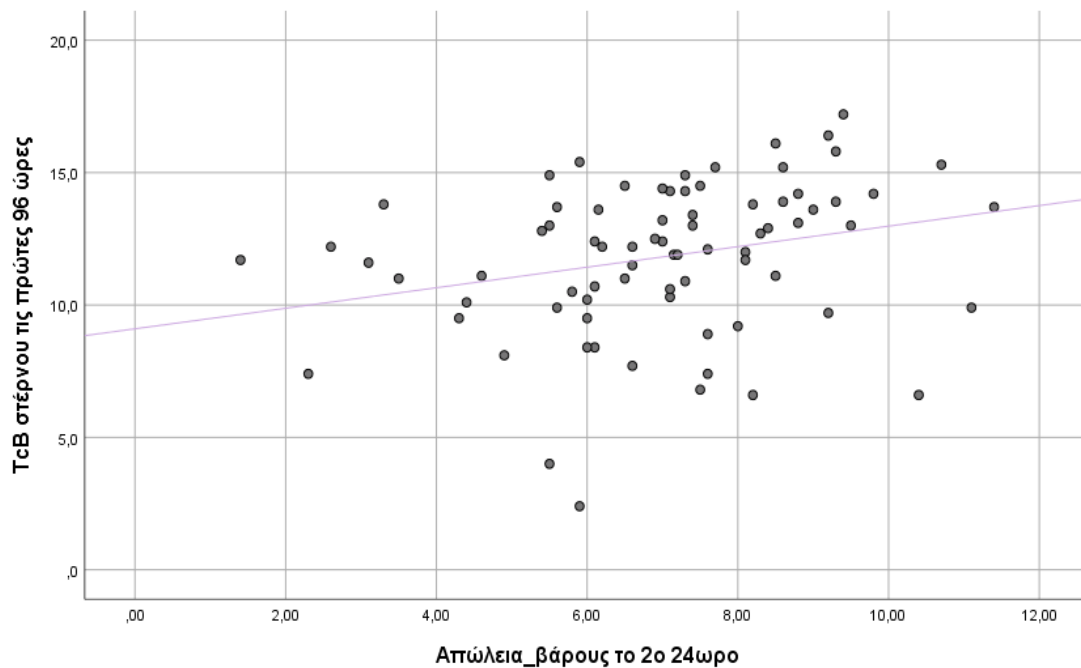
Δίνεται το γράφημα συσχέτισης της μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο τις πρώτες 48 ώρες με την απώλεια βάρους το πρώτο 24ωρο.

Γράφημα 11. Συσχέτιση της μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο τις πρώτες 48 ώρες με την απώλεια βάρους το πρώτο 24ωρο



Δίνεται το γράφημα συσχέτισης της μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο τις πρώτες 96 ώρες με την απώλεια βάρους το δεύτερο 24ωρο.

Γράφημα 13. Συσχέτιση της μέτρησης της χολερυθρίνης από το στέρνο τις πρώτες 96 ώρες με την απώλεια βάρους το δεύτερο 24ωρο



Κεφάλαιο 8.Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να διερευνήσει τη συμβολή της χρήσης διαδερμικού χολερυθρινόμετρου σε σχέση με τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την πρόωπη διαχείριση της υπερχολερυθριναιμίας μεταγεννητικώς σε πληθυσμό τελειόμηνων νεογνών που θηλάζουν αποκλειστικά. Όσο αφορά τη φυσική πορεία των τιμών, η έρευνα έδειξε ότι τόσο οι μετρήσεις από το μέτωπο, όσο και οι μετρήσεις από το στέρνο παρουσιάζουν μία σημαντική αύξηση ανά 12ωρο μετά τον τοκετό. Βρέθηκε ότι οι μετρήσεις στο μέτωπο και στο στέρνο διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στις 12 ώρες, στις 24, στις 72, στις 84 και στις 96 ώρες με p-value 0,001. Σε όλες αυτές τις χρονικές στιγμές σημαντικά πιο υψηλή ήταν η μέτρηση της χολερυθρίνης που έγινε από το μέτωπο. Η χολερυθρίνη αυξάνεται γραμμικά γρήγορα τις πρώτες 48 ώρες και λιγότερο γρήγορα από τις 48 στις 72 ώρες, ενώ η αύξηση είναι ασήμαντη από τις 72 έως τις 96 ώρες, γεγονός που παρατηρείται και σε άλλες παρόμοιες έρευνες (De Luca D, 2008, Mishra S, 2010).

Στη συνέχεια έγινε συσχέτιση αυτών των μετρήσεων με κάποιες μεταβλητές όπως τον τρόπο τοκετού, το βάρος γέννησης των νεογνών, τον τρόπο σίτισης τους, την έναρξη του θηλασμού στο πρώτο ημίωρο και αν υπήρχαν εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα. Με εξαρτημένη μεταβλητή τη μέτρηση χολερυθρίνης από το μέτωπο, βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές και οι μετρήσεις αυτές αυξήθηκαν σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης με τον ίδιο βαθμό και στις δύο υποομάδες κάθε ανεξάρτητης

μεταβλητής. Σχετικά με την ύπαρξη ή όχι ιστορικού ικτέρου στο νεογνό, υπήρχε σημαντική αύξηση στο χρόνο μόνο για τα νεογνά με ιστορικό ικτέρου ($p=0,030$). Η χολερυθρίνη, όπως αυτή μετρήθηκε από το μέτωπο, αυξήθηκε σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης και για όσους χρειάστηκαν και για όσους δεν χρειάστηκαν φωτοθεραπεία ($p=0,001$). Ο βαθμός αύξησης της χολερυθρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος για τα νεογνά που χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, σε σχέση με όσα δεν χρειάστηκαν (Varvarigou A, 2009).

Οι μετρήσεις χολερυθρίνης από το στέρνο ήταν παρόμοιες σε σχέση με τα επίπεδα των ανεξάρτητων μεταβλητών που ελέγχθηκαν. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τον τρόπο τοκετού, το βάρος γέννησης, τον τρόπο σίτισης των νεογνών, το θηλασμό στο πρώτο ημίωρο μετά τη γέννηση τους και την ύπαρξη ικτέρου. Οι μετρήσεις αυτές αυξήθηκαν σημαντικά στο χρόνο παρακολούθησης, με τον ίδιο βαθμό τόσο από το μέτωπο, όσο και από το στέρνο. Όσα νεογνά είχαν εκχυμώσεις ή κεφαλαιμάτωμα παρουσίασαν σημαντική αύξηση της χολερυθρίνης στο χρόνο παρακολούθησης ($p=0,028$). Τα νεογνά που χρειάστηκαν φωτοθεραπεία είχαν σημαντικά αυξημένη χολερυθρίνη στην πρώτη μέτρηση σε σχέση με αυτά που δε χρειάστηκαν. Ο βαθμός αύξησης της χολερυθρίνης ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος για όσα νεογνά χρειάστηκαν φωτοθεραπεία, σε σχέση με αυτά που δεν χρειάστηκαν (Kuzniewicz MW, 2009).

Στην παρούσα έρευνα δε φάνηκε να υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τον τρόπο σίτισης των νεογνών. Οι μετρήσεις αυτές αυξήθηκαν σημαντικά στο χρόνο τόσο στα νεογνά που σιτίστηκαν με αποκλειστικό θηλασμό, όσο και στα νεογνά που έλαβαν φόρμουλα. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με άλλες έρευνες που έδειξαν ότι τα νεογνά που σιτίζονται με θηλασμό έχουν 3-6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μέτριο ή σοβαρό ίκτερο, σε σχέση με τα νεογνά που λαμβάνουν φόρμουλα (Ullah S, 2016).

Στη συνέχεια ελέγχθηκε η συσχέτιση των μεταβολών της χολερυθρίνης σε σχέση με τη μεταβολή της απώλειας βάρους στα νεογνά, μετά από λήψη χολερυθρίνης από το μέτωπο και από το στέρνο, για τα πρώτα 24ωρα της ζωής των νεογνών. Από το στέρνο η μέτρηση χολερυθρίνης τις πρώτες 48 ώρες σχετίζεται σημαντικά με την απώλεια βάρους το πρώτο 24ωρο ($p=0,030$). Όσο μεγαλύτερη ήταν η μέτρηση, τόσο μικρότερη ήταν η απώλεια βάρους. Επίσης η μέτρηση χολερυθρίνης από το στέρνο τις πρώτες 96 ώρες σχετίζεται σημαντικά με την απώλεια βάρους το δεύτερο 24ωρο ($p=0,018$). Όσο μεγαλύτερη ήταν η μέτρηση, τόσο μεγαλύτερη ήταν η απώλεια

βάρους. Το συμπέρασμα αυτό συμπίπτει με τη μελέτη του Yang WC, 2013. Οι μετρήσεις από το μέτωπο δεν βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την απώλεια βάρους. Σύμφωνα με άλλες έρευνες βρέθηκε ότι η αύξηση της χολερυθρίνης στο αίμα σχετίζεται με τη μειωμένη πρόσληψη θερμίδων, που οδηγεί σε αύξηση της απώλειας βάρους (Bertini G, 2001).

Από την έρευνα προκύπτει πως οι διαδερμικές μετρήσεις στο στέρνο είναι πιο αξιόπιστες από τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στο μέτωπο, γεγονός που ταυτίζεται με παρόμοια έρευνα (Maisels M, 2004). Επίσης οι μετρήσεις στο στέρνο είναι περισσότερο ακριβείς γιατί το σημείο αυτό είναι λιγότερο πιθανό να εκτεθεί στο φως του ήλιου ή στο φως του περιβάλλοντος, ιδιαίτερα στα νεογνά που μετρούνται μετά την έξοδό τους από το μαιευτήριο (Holland L, 2009).

Η μέτρηση της TcB αποτελεί ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στα χέρια των επαγγελματιών υγείας, προκειμένου να αποφευχθούν τα άσκοπα τρυπήματα στα νεογνά. Η μέθοδος αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι είναι γρήγορη, εύκολη στην εκμάθηση και κυρίως μη επεμβατική. Έτσι με τη χρήση του διαδερμικού χολερυθρινόμετρου, το αποτέλεσμα είναι η διεξαγωγή λιγότερων αιματολογικών εξετάσεων. Απαιτείται όμως περαιτέρω έρευνα που θα συσχετίσει την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων με τις μετρήσεις TSB, προκειμένου να μπορέσει να γίνει καθολική χρήση αυτού.

Βιβλιογραφία

Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. (2010, April). ABM clinical protocol #22: guidelines for management of jaundice in the breastfeeding infant equal to or greater than 35 weeks' gestation. *Breastfeed Med* ,5(3):127-130

American Academy of Pediatrics. (2004). Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation . *Pediatrics* ,114:297-312

Barrington KJ, S. K. (2007). Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants. *Paediatr Child Health*,12(Supl B):1B-12B

Bartlett MG, G. G. (2011). Assessment of UGT polymorphisms and neonatal jaundice. *Semin Perinatol*, Jun, 35(3):127-33

Bertini G, T. M. (2001). Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *American Academy of Pediatrics* ,107(3):1-5

Bhutani VK, G. G. (2000). Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* ,106:e17

Bhutani VK, J. L. (2006). Kernicterus in the late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* ,30(2):89-97

Bhutani, VK. (2011). Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* ,128:e1046-e1052

Boskobadi H, Z. M. (2017). The correlation between frequency and duration of breastfeeding and the severity of neonatal hyperbilirubinemia. *Journal Maternal Fetal Neonatal Med* ,31:1-14

Bratid D, N. B. (2011). National guidelines for treatment of jaundice in the newborn. *Acta Paediatr* ,100(4):499-505

Burke BL, R. J. (2009, February). Trends in hospitalization for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics*

Chee YY, C. P. (2018, June). Jaundice in infants and children: causes, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J* ,24(3):285-292

Chen YJ, C. W. (2012). Risk factors for hyperbilirubinemia in breast-fed neonates. *Eur J Paediatr* ,Jan, 171(1):167-71

De Luca D, R. C. (2008, February). Skin bilirubin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multiwavelength transcutaneous bilirubinometry. *Acta Paediatr* ,97:146-150

- Dennery PA, P. A. (2002). Pharmacological interventions for the treatment of neonatal. *Semin Neonatol*, 7(2):111-9
- Dennery AP, S. S. (2011). Neonatal hyperbilirubinemia. *J Med* ,344(8):581-590
- Ebbesen F, A. C. (2005, January). Extreme hyperbilirubinemia in term and near-term infants in Denmark. *Acta Pediatr* ,94(1):59-64
- El-Beshbishi SN, S. K. (2009, May). Hyperbilirubinemia and transcutaneous bilirubinometry. *Clin Chem*, 55:1280-1287
- Engle WD, L. S. (2009). An hour-specific nomogram for transcutaneous bilirubin values in term and late preterm Hispanic neonates. *Am J Perinatol*, 26:425-430
- Engle WD, J. G. (2014, November). Transcutaneous bilirubinometry. *Semin perinatol*,38(7):438-51
- Eskobar GJ, G. J. (2005, February). Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* ,90:125-131
- Flaherman VJ, K. M. (2011, December). Total serum bilirubin exceeding exchange transfusion thresholds in the setting of universal screening. *J Pediatr* ,160(5):796-800.e1.
- Flaherman VJ, K. M. (2012). Total serum bilirubin exceeding exchange transfusion thresholds in the setting of universal screening. *J Pediatr*, 160(5):796-800.e1
- Fouzas S, K. A. (2010). Transcutaneous bilirubin levels in late preterm neonates. *J Pediatr* ,125:e52-e57
- Gartner LM, H. M. (2001). Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin* ,48(2):389-99
- Gotze T, B. H. (2015). Neonatal cholestasis- differential diagnoses, current diagnostic procedures and treatment. *Front Pediatr* ,3(43)
- Hafkamp AM, Nelisse-Haak Ret al. (2007, December). Orlistat treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Crigler-Najjar disease: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*, 62(6):725-30.
- Holland L, B. K. (2009, October). Implementing and validating transcutaneous bilirubinometry for neonates. *Am J Clin Pathol*, 132(4):555-61.
- Huang MJ, K. K. (2004). Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics Research* ,56(5):682-9
- Huizebos Christian V, e. a. (2021, august). Screening methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements and novel developments. *Pediatric Res*, 90(2):272-276

- Kaplan M, C. H. (2000, August). Gilbert's syndrome and hyperbilirubinaemia in ABO-incompatible neonates. *Lancet* ,356:652-653
- Kaplan M, H. C. (2003, April). Bilirubin genetics for the nongeneticist: Hereditary defects of neonatal bilirubin conjugation. *Pediatrics* ,111(4 Pt 1):886-93
- Kemper K, F. B. (1989). Jaundice, terminating breast-feeding, and the vulnerable child. *Pediatrics* ,84(5):773-8.
- Kemper AR et al. (2022, September). Clinical Practice Guideline Revision :Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* ,1;150(3):e2022058859
- Kern S, R. S. (2015, January). Neonatal hyperbilirubinemia: an update for South Dakota physicians. *S D Med* ,68(1):23-7
- Kundur AR, S. I. (2015, March). Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? *Atherosclerosis* ,239(1):73-84
- Kuzniewicz MW, E. G. (2008). Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *J Pediatr* ,153:234-240
- Kuzniewicz MW, E. G. (2009, October). Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. *Pediatrics* ,124(4):1031-9.
- Kuzniewicz MW, W. A. (2014, September). Incidence, etiology, and outcomes of hazardous hyperbilirubinemia in newborns. *Pediatrics* ,134(3):504-9
- Lawrence RA, L. R. (2011). Breastfeeding: A guide for the medical profession. Elsevier ,7th edition
- Mah MP, C. S. (2010). Reduction of severe hyperbilirubinemia after institution of predischarge bilirubin screening. *Pediatrics* , 125(5):e1143-8
- Maisels M, J. E. (2004, June). Evaluation of a new transcutaneous bilirubinometer. *Pediatrics* , 113(6):1628-35
- Maisels MJ, K. E. (2006). Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of 35 weeks gestation. *Pediatrics* , 117(4):1169-73
- Maisels MJ. (2006). What's in a name? Physiologic and pathologic jaundice: the conundrum of defining normal bilirubin levels in the newborn. *Pediatrics* ,118:805-807
- Maisels MJ, C. S. (2014, August). The natural history of jaundice in predominantly breast-fed infants. *Pediatrics* ,134(2):e340-5

- Moise KJ Jr, A. P. (2012, November). Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* ,120:1132-1139
- Muchowski, K. E. (2014, June). Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician* ,89(11):873-8
- Numan Nafie Hameed, et. al. (2011, January). Severe neonatal hyperbilirubinemia and adverse short-term consequences in Baghdad, Iraq. *Neonatology* ,100(1):57-63
- Okumura A, K. H. (2009). Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics* 123(6):e1052-8
- Parth Bhatt et al. (2022, June). Trends and Resource Use for Kernicterus Hospitalizations in the United States. *Hosp Pediatr*, 1;12(6):e185-e1
- Petersen JR, O. A. (2005). Association of transcutaneous bilirubin testing in hospital with decreased readmission rate for hyperbilirubinemia. . *Clin Chem*, 51(3):540-4.
- Plackney DN, K. E. (2004, January). Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. *Obstet Gynecol*, 103(1):24-30.
- Porter IM, D. I. (2002). Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American Family Physician* ,65(4):599-606
- Preer GL, P. B. (2011). Understanding and managing breast milk jaundice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* ,96:F461-F466
- Rath ME, S.-W. V. (2013, July). Postnatal outcome in neonates with severe Rhesus c compared to rhesus D hemolytic disease. *Transfusion* ,53:1580-1585
- Rodriguez-Capote K, K. K. (2009). Clinical implication of the difference between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin for the classification of newborns at risk of hyperbilirubinemia. *Clin Biochem* ,42:176-179
- Romagnoli C, T. E. (2012). Validation of transcutaneous bilirubin nomogram in identifying neonates not at risk of hyperbilirubinemia: a prospective, observation, multicenter study. *Early Hum Dev* ,88:51-55
- Mitra S, J. R. (2017, December). Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2;78(12):699-704
- Salas AA, S. J.-V. (2009). Significant weight loss in breastfeedterm infants readmitter for hyperbilirubinemia. *BMC Pediatrics* ,9:82
- Sana Ullah, K. R. (2016, May). Hyperbilirubinemia in Neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health* ,45(5):558-568

- Sánchez-Redondo, S.-G. M. (2017, November). Guidelines for prevention, detection and management of hyperbilirubinaemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. *An Pediatr (Barc)*, 87(5):294.e1-294.e8.
- Sarici SU, S. M. (2004, April). Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*,113(4):775-80
- Satish Mishra, D. C. (2010, January). Transcutaneous bilirubin levels in healthy term and late preterm Indian neonates. *Indian J Pediatr* ,77(1):45-50
- Sgro M, C. D. (2006). Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada. *CMAJ* ,175:587-590
- Slusher TM, V. H. (1995, June). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and carboxyhemoglobin concentrations associated with bilirubin-related morbidity and death in Nigerian infants. *J Pediatr* ,126(1):102-8
- Smits-Wintjens VE, e. a. (2011, April). Intravenous immunoglobulin in neonates with rhesus hemolytic disease: a randomized controlled. *Pediatrics* 127(4):680-6
- Soldi A, T. P. (2011). Neonatal jaundice and human milk. *Neonatal Medicine* ,24(1):85-87
- Srinivas Murki, S. D. (2005, May). A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of prophylactic oral phenobarbital to reduce the need for phototherapy in G6PD-deficient neonates. *J Perinatol* ,25(5):325-30
- Subhabrata Mitra, Janet Renne. (2017, December). Neonatal jaundice:aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond)* ,2;78(12):699-704
- Tidmarsh GF, W. R. (2014, August). End tidal carbon monoxide and hemolysis. *J. Perinatol* ,34(8):577-81
- Varvarigou A, F. S. (2009, October). Transcutaneous bilirubin nomogram for prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* ,124:1052-1059
- Watchko, J. (2009). Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin N Am* ,56:671-687
- Willis SK, H. P. (2002). The impact of the maternal experience with a jaundiced newborn on the breastfeeding relationship. . *J Fam Pract* , 51(5):465.
- Yang WC, Z. L. (2013, September). Bodyweight loss in predicting neonatal hyperbilirubinemia 72 hours after birth in term newborn infants. *Pediatr* , 21:13:145
- Yu ZB, D. X. (2011). Transcutaneous bilirubin nomogram for predicting neonatal hyperbilirubinemia in healthy term and late-preterm Chinese infants. *Eur J Pediatr* ,170:185-191

Ελληνική Νεογνολογική Εταιρεία. (2012, Ιούλιος -Δεκέμβριος). Κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της υπερχολερυθριναιμίας σε νεογνά με ηλικία κύησης ≥ 35 εβδομάδων. Παιδιατρική

Ιωαννίδης. (2004). Κλινική Χημεία. Θεσσαλονίκη: Γιαχούδη

Καραντανα Ε, Ε. Α. (2006, Μάρτιος). Νεογνικός ίκτερος. Ιατρικό Βήμα

Μανταγου Λ. (2016). Διαδερμική μέτρηση χολερυθρίνης στα νεογνά: στρατηγικές πρόγνωσης σημαντικής υπερχολερυθριναιμίας

Πάραρτημα 1

No

Ημερομηνία & ώρα γέννησης:

Ηλικία κύησης (εβδομάδες):
Τόκος:

Τρόπος τοκετού: Κολπικός τοκετός
Καισαρική τομή: Ολική αναισθησία
Επισκληρίδιος αναισθησία

Φύλο:
Εθνικότητα:

Βάρος γέννησης (γρ):

Σίτιση: ΜΘ
Τροποποιημένο γάλα
Συνδυασμός

Εναρξη ΜΘ το πρώτο ημίωρο μετά τη γέννηση:

Ιστορικό ικτέρου σε αδέρφια ή γονείς:

Εκχυμώσεις ή κεφαλαιματώματα:

Μετρήσεις

Τιμές διαδερμικής χολερυθρίνης (TcB) mg/dl

Ώρες	12±2	24±4	36±4	48±4	60±4	72±4	84±4	96±4	108±6	120±6
Μέτωπο										
Στέρνο										

Βάρος (γρ)

24ωρο	1°	2°	3°	4°	5°
Βάρος					
Απώλεια βάρους %					

(απώλεια βάρους % = (βαρος γέννησης-βάρος ελέγχου)×100 ÷ βάρος γέννησης)

Ανάγκη για φωτοθεραπεία:

Κατά την έναρξη φωτοθεραπείας: TcB

TB ορού

Ασυμβατότητα αίματος (ABO και Rhesus)

Αντίδραση Coombs

Ανεπάρκεια G6PD



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
6^η Υ.Πε. ΗΠΕΙΡΟΥ, ΙΟΝΙΩΝ ΝΗΣΩΝ,
ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ & ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

Πρέβεζα: 11-01-2023
Αρ. Πρωτ: Ε.Σ.2/11-01-2023

Γ. Ν. Π. ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΡΕΒΕΖΑΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΠΡΟΕΔΡΟΣ: ΚΟΡΔΕΛΛΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ
ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ: ΡΑΠΗΤΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ
Τηλ.: 2682 361337
E-mail: scientificoboard@prevezahospital.gr
Ταχ. Διεύθ.: Σελευκείας 2, 48100, Πρέβεζα

ΠΡΟΣ: κ. Αυδίκου Ελένη

Θέμα: «Έγκριση εκπόνησης Διπλωματικής εργασίας με χρήση ερευνητικών δεδομένων στο πλαίσιο διπλωματικής εργασίας της Αυδίκου Ελένης»

Στην υπ' αριθμ. 1η/11-01-2023 Έκτακτη Συνεδρίασή του το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου μας, ύστερα από την εξέταση του πρώτου(1^{ου}) θέματος «Αίτημα χορήγησης άδειας για συλλογή ερευνητικών δεδομένων στο πλαίσιο διπλωματικής εργασίας», εισηγείται θετικά και εγκρίνει ομόφωνα τη χρήση δεδομένων από τα αρχεία της Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου μας στην υπάλληλο του Νοσοκομείου μας κ. Αυδίκου Ελένη, μεταπτυχιακή φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής στα πλαίσια έρευνας για την εκπόνησης της Διπλωματικής Εργασίας της με τίτλο:

«Διερεύνηση της χρήσης διαδερμικής χολερυθρινομετρίας στον προσυμπτωματικό έλεγχο και την πρόωπη μεταγεννητική διαχείριση της υπερχολερυθριναιμίας σε τελειόμηνα νεογνά».

ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ:
Αναστάσιο Στύλο
Δ/ντή Ιατρικής Υπηρεσίας

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΡΕΒΕΖΑΣ
ΠΡΟΪΚΑΤΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑΡΚΟΤΙΚΟ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΠΡΕΒΕΖΑΣ
Η ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ Ε.Σ.
Βασιλική Κορδέλλα
Τηλ: 2682 361337
E-mail: scientificoboard@prevezahospital.gr