

بررسی تأثیر بیلی‌روبین بالای نوزادی بر دستگاه شنوایی

دکتر زهرا جعفری^۱ - سعید ملایری^۲ - دکتر مسعود متصدی زرنندی^۳

۱- مرکز تحقیقات سالمندی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، ایران

۲- مرکز توانبخشی شنوایی نیوشا، تهران، ایران

۳- بیمارستان امیراعلم، گروه گوش، گلو و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: بیلی‌روبین بالای بدو تولد، یکی از مهم‌ترین عوامل آسیب‌رسان به دستگاه شنوایی است که در صورت عدم‌درمان مناسب می‌تواند به آسیب مغزی منجر گردد. در مطالعه حاضر، وضعیت شنوایی گروهی از کودکان با سابقه‌ی زردی شدید نوزادی با استفاده از آزمایش‌های الکتروآکوستیک و الکتروفیزیولوژیک شنوایی بررسی شد.

روش بررسی: این مطالعه روی ۴۵ کودک با میانگین سنی $14/81 \pm 16/1$ ماه و درجه‌ی زردی 17 mg/dl و بالاتر صورت گرفت و آزمایش‌های گسیل‌های صوتی گذرای گوش، رفلکس صوتی، پاسخ شنوایی ساقه مغز و پاسخ برانگیخته پایدار شنوایی برای آنها انجام شد.

یافته‌ها: متوسط درجه‌ی زردی در کودکان $29/37 \pm 8/95 \text{ mg/dl}$ بود که در $22/2$ درصد موارد کمتر از 20 mg/dl ، در $24/4$ درصد بین 20 mg/dl تا 30 و در $48/0$ درصد موارد بالاتر از 30 mg/dl بود. $26/7$ درصد کودکان بدون درمان، $44/4$ درصد فتوتراپی و در $28/9$ درصد آنها تعویض خون انجام شده بود. کمبود اکسیژن در $48/9$ درصد موارد و تولد زودرس در $26/6$ درصد کودکان مشاهده شد. گسیل‌های صوتی گذرای گوش در $71/1$ درصد کودکان ثبت گردید و نتایج رفلکس صوتی، پاسخ شنوایی ساقه مغز و پاسخ برانگیخته پایدار شنوایی تنها در $11/1$ درصد کودکان طبیعی بود. مشخصات نوروپاتی/ناهمزمانی شنوایی در $57/7$ درصد کودکان مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: انجام آزمایش‌های شنوایی حساس به منطقه‌ی آسیب در زردی، برای آگاهی از تأثیرات عملکردی و شدت اختلال، ضروری است. با توجه به فراوانی بالای نوروپاتی/ناهمزمانی شنوایی در نوزادان با بیلی‌روبین بالا، برای شناسایی آنها لازم است وضعیت شنوایی حداقل با دو آزمایش گسیل‌های صوتی گوش و پاسخ شنوایی ساقه مغز مورد بررسی قرار گیرد.

واژگای کلیدی: بیلی‌روبین بالا، کرنیکتروس، گسیل‌های صوتی گذرای گوش، پاسخ شنوایی ساقه مغز، پاسخ برانگیخته پایدار شنوایی، نوروپاتی شنوایی

(وصول مقاله: ۸۶/۹/۲۴، پذیرش: ۸۷/۱/۲۷)

مقدمه

قاعده‌ای (basal ganglia) به ویژه هسته رنگ پریده (globus pallidus) و زیر قشری و همچنین هسته‌های ساقه مغز بالاخص هسته‌های شنوایی (هسته‌های حلزونی، کالیکولوس تحتانی (inferior colliculus)، مجموعه زیتون فوقانی (superior olivary complex)، حرکتی چشم و وستیبولار می‌گردد. از دیگر مناطق حساس به آسیب می‌توان به مخچه، به‌ویژه سلول‌های پورکنز (Purkinje) آن و هیپوکامپ بالاخص ناحیه CA2 اشاره نمود. درگیری هسته‌های قاعده‌ای مغز غالباً با اختلالات حرکتی از نوع دیستونی (اختلال در تونوس عضلانی) و آنتوتیید (حرکات مکرر غیرارادی) همراه است. آسیب هسته‌های ساقه مغز نیز به ناشنوایی، کم‌شنوایی، و یا نوروپاتی/ناهمزمانی شنوایی (AN/AD) منجر می‌گردد. آسیب هسته‌های حرکتی چشم در ساقه مغز نیز استرابیسم

علیرغم پیشرفت‌های اخیر در مراقبت از نوزادان مبتلا به زردی (Jaundice/ Kernicterus)، مسمومیت بیلی‌روبین همچنان به عنوان یکی از مشکلات عمده در سلامتی نوزادان مطرح است (۲۰). یافته‌های سال‌های اخیر در مطالعه کرنیکتروس در کشورهای مختلف (۷-۳) و گزارش‌های متعدد از مشاهده علائم نوروپاتی/ناهمزمانی شنوایی (Auditory Neuropathy/ Dys-synchrony: AN/AD) بدون همراهی دیگر علائم معمول کرنیکتروس (۱۱-۷)، بر ضرورت آگاهی و شناخت بیشتر علل، علائم و مکانیزم عملکرد این اختلال و علت مشاهده آن در بیش از ۶۰ درصد نوزادان که در برخی موارد به نقایص مغزی دائمی منجر می‌گردد تأکید دارد به ویژه به این دلیل که امکان پیشگیری از وقوع آن وجود دارد (۲). کرنیکتروس باعث بروز لکه‌های زردی در هسته‌های

اخیر، توجهات زیادی را به خود جلب کرده است. امروزه از این آزمایش بیشتر برای تخمین آستانه‌های شنوایی در نوزادان و کودکان استفاده شده و برای ثبت آن از محرک تن خالص با مدولاسیون دامنه و یا فرکانس استفاده می‌شود. مولدهای آناتومیک این پاسخ به نسبت مقدار مدولاسیون محرک، تغییر می‌کند (۱۴). شواهد بالینی ASSR در همراهی با یافته‌های پاسخ برانگیخته میان‌رس شنوایی (Auditory Middle Latency Response: AMLR) و پاسخ ۴۰ Hz از این فرض حمایت کرده است که در مقادیر پائین مدولاسیون دامنه (کمتر از ۸۰ هرتز)، کل دستگاه شنوایی به ویژه نواحی قشری در ثبت این پاسخ مشارکت دارند، در حالی که در مقادیر بالای مدولاسیون دامنه (بیشتر از ۸۰ هرتز)، مولدهای مغزی آن منحصرأً زیر قشری (ساقه مغز) است (۱۵).

اگرچه در سال‌های اخیر، در مقالات متعددی از ASSR برای برآورد آستانه‌های شنوایی در نوزادان و کودکان استفاده شده است، با این حال، درباره نتایج آن در موارد تأثیر بیلی‌روبین بر دستگاه شنوایی و مشاهده علائم AN/AD اطلاعات محدودی در دست است. بنابر محدود مطالعات انجام شده در مسمومیت‌های شدید بیلی‌روبین، با استفاده از روش‌ها و محرکات مختلف، در ASSR آستانه‌ای قابل ثبت نیست یا میزان کم‌شنوایی در حد شدید و عمیق می‌باشد. برای مثال در مطالعه Rance و همکاران (۷) روی ۲۰ نوزاد و کودک خردسال با علائم AN/AD، بین آستانه‌های شنوایی اندازه‌گیری شده با ASSR و آستانه‌های شنوایی رفتاری، تفاوت چشمگیری مشاهده شد. در مطالعه Han و همکاران (۱۶) و مطالعه Xu و همکاران (۱۷) نیز یافته مشابهی گزارش گردید. براساس بررسی‌های انجام شده، با توجه به همخوانی نتایج ASSR با ABR در بین مجموعه پتانسیل‌های برانگیخته شنوایی در افراد مبتلا به AN/AD، به نظر می‌رسد در مقادیر مدولاسیون بالا (۸۰-۱۱۰ هرتز) مولدهای آناتومیک این دو پاسخ، یکسان است (۱۸).

در مطالعه حاضر برای بررسی عملکرد شنوایی در گروهی از نوزادان و کودکان با سابقه زردی شدید، از پاسخ‌های الکترواکوستیک (OAEs و رفلکس صوتی) و الکتروفیزیولوژیک شنوایی (CM، ABR و ASSR) با مقدار مدولاسیون پائین استفاده شد. این مطالعه در نظر داشت نقش مجموعه آزمایش‌های فیزیولوژیک شنوایی را در بررسی جایگاه

ناهماهنگی عملکرد دو کره چشم به‌طوری که محورهای دید دو چشم نتوانند در محل شیء مورد نظر به یکدیگر برسند) و فلج نگاه خیره (gaze) به ویژه به سمت بالا را به دنبال دارد (۲۰).

در دستگاه شنوایی، بیلی‌روبین بر سلول‌های موئی حلزون تأثیری ندارد، اگرچه احتمال تأثیر آن بر جسم سلولی نورون‌های شنوایی در گانگلیون ماریچی گزارش شده است. به نظر می‌رسد، حساس‌ترین ناحیه از بعد تأثیرپذیری از بیلی‌روبین بالا، هسته‌های شنوایی ساقه مغز باشند و احتمالاً این اختلال بر راه‌های شنوایی در تالاموس و قشر مغز تأثیری ندارد (۱). در حال حاضر با تکیه بر روش‌های موجود، امکان تصویربرداری از این هسته‌ها وجود ندارد اما می‌توان با استفاده از ابزار الکتروفیزیولوژیک آنها را مورد مطالعه قرار داد. غالباً برای بررسی عملکرد سلول‌های موئی حلزون از ثبت گسیل‌های صوتی گوش (Otoacoustic Emissions: OAEs) و پتانسیل میکروفونی حلزون (Cochlear Microphonics: CM) استفاده می‌شود. گسیل‌های صوتی گوش، انرژی صوتی منشأ گرفته از حلزون می‌باشد که می‌توان آنها را در مجرای گوش ثبت نمود (۱۲). پتانسیل میکروفونی حلزون نیز نوعی پاسخ پیش عصبی و حاصل فعالیت هر دو سلول‌های موئی خارجی و داخلی است که مدت بسیار کوتاهی پس از ارائه محرک، از حلزون ثبت می‌گردد (۱۳). در نوزادان و کودکان با آسیب بیلی‌روبین، غالباً نتیجه ثبت هر دو OAEs و CM طبیعی است و در صورتی که در بررسی صحت عملکرد شنوایی تنها به آنها استناد شود، آسیب ساقه مغز، شناسایی نشده و احتمالاً نتیجه منفی کاذب خواهد بود. به همین دلیل ثبت پاسخ‌هایی نظیر رفلکس صوتی (حساس به عملکرد عصب شنوایی) و پاسخ ساقه مغز شنوایی (Auditory Brainstem Response: ABR ضروری است که در موارد تأثیر بیلی‌روبین بر دستگاه شنوایی، احتمال عدم ثبت پاسخ در اکثر موارد و گاهی اوقات ثبت پاسخ ناهنجار در آنها وجود دارد. بر این اساس، در نوزادان با آسیب شدید بیلی‌روبین، چهره بالینی نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی (ثبت OAEs و یا CM و عدم ثبت یا پاسخ کاملاً ناهنجار رفلکس صوتی و ABR) انتظار می‌رود.

از سوی دیگر، پاسخ برانگیخته پایدار شنوایی (Auditory Steady-State Response: ASSR) یکی از پاسخ‌های الکتروفیزیولوژیک شنوایی است که در سال‌های

آسیب و تشخیص افتراقی این اختلال، مورد مطالعه قرار دهد.

روش بررسی

مطالعه مقطعی حاضر، روی ۴۵ نوزاد و خردسال شامل ۱۹ دختر (۴۲/۲ درصد) و ۲۶ پسر (۵۷/۸ درصد) در محدوده سنی یک تا ۴۹ ماه (میانگین سن: $14/81 \pm 16/1$ ماه) با سابقه زردی در بدو تولد صورت گرفت که از سوی پزشک متخصص برای ارزیابی شنوایی ارجاع شده بودند. پیش از شروع آزمایش‌های شنوایی، برای هر کودک یک برگه تاریخچه‌گیری پزشکی از طریق مصاحبه با والدین تکمیل می‌شد که در آن کلیه عوامل در معرض خطر شنوایی در نظر گرفته شده بود. با توجه به این که در ۴۸ کودک با زردی در حد خفیف (درجه زردی کمتر از 15 mg/dl)، نتیجه آزمایش TEOAEs و ABR، سلامت عملکرد دستگاه شنوایی را نشان داد، تنها کودکان با زردی در حد شدید (درجه زردی 17 mg/dl و بالاتر) در مطالعه حاضر شرکت داده شدند (۴۵ مورد) و یافته‌های آنها مورد تحلیل قرار گرفت. این کودکان در سه گروه: (۱) زردی در حد شدید بدون درمان، (۲) زردی در حد شدید و فتوترایی، و (۳) زردی در حد شدید و تعویض خون، طبقه‌بندی شده (۱۹ و ۲۰) و برای آنها TEOAEs، ABR، رفلکس آکوستیک و ASSR در وضعیت خواب طبیعی یا با مصرف داروی خواب‌آور در هر گوش به طور جداگانه انجام شد.

TEOAEs با دستگاه OAE مدل V5 ILO OAE System 88 Dpi Otodynamics Ltd، با ارائه محرک کلیک غیرخطی در سطح شدت $86-80 \text{ dB peSPL}$ انجام شد و گسیل‌های صوتی در پاسخ به ارائه 260 محرک در پنجره زمانی ۲۰ میلی‌ثانیه میانگین ثبت گردید. ملاک OAEs طبیعی در محدوده زمانی $2/5$ تا ۲۰ میلی‌ثانیه پس از ارائه محرک، حداقل دامنه پاسخ 4 dB با تکرارپذیری پاسخ بیش از ۷۵ درصد در حداقل سه باند اکتاوی بود.

آزمایش ABR با دستگاه AEP مدل Bio-Logic System 580-NAVPRO به روش تک‌گوشی انجام شد. در حین انجام آزمایش، کودکان روی تخت به پشت با چشم‌های بسته در وضعیت خواب قرار داشتند. برای ارائه محرک از گوشی داخلی ER3 استفاده شد و امپدانس الکترودها زیر $5 \text{ K}\Omega$ حفظ گردید. (اختلاف امپدانس هیچ دو الکترودی از $2 \text{ K}\Omega$ بیشتر نبود) در ثبت ABR از روش الکتروگذاری یک کاناله (الکترو

غیرمعکوس روی پیشانی، الکترودهای معکوس روی ماستوئید گوش آزمایشی و الکترودهای زمین روی ماستوئید گوش مقابل)، پنجره زمانی صفر تا ۱۶ میلی‌ثانیه، میانگین پاسخ 2048 بار، فیلتر $3000-30$ هرتز و محرک کلیک 100 میکروثانیه با تعداد تحریک $21/1$ و یا $11/2$ بار در ثانیه و سطح شدت dB HL ۹۵ استفاده شد. برای ثبت ASSR نیز با حفظ شرایط ثبت و الکتروگذاری ABR، آستانه‌های شنوایی در ۵ فرکانس اکتاوی 250 ، 500 ، 1000 ، 2000 و 4000 هرتز به‌طور مجزا با ارائه محرک تن خالص با فرکانس مدولاسیون ۶۹ (گوش راست) و ۶۷ هرتز (گوش چپ) به نسبت ۱۰۰ درصد مدولاسیون دامنه و ۲۰ درصد مدولاسیون فرکانس، در هر گوش به‌طور جداگانه به دست آمد.

پاسخ CM از ابتدای بخش غیرعصبی ABR برداشته شد. برای تشخیص این پاسخ، آزمایش ABR با دو قطبیت مثبت و منفی انجام شد و از ویژگی 180 درجه معکوس‌شدن پاسخ CM با تغییر قطبیت، استفاده گردید. رفلکس صوتی با دستگاه امپدانس تشخیصی MAICO MI 26 به روش همان-سویی و دگرسویی در ۲ فرکانس اکتاوی 1000 و 2000 هرتز انجام شد. پیش از شروع طرح از کالیبراسیون و درستی عملکرد کلیه دستگاه‌های مورد استفاده، اطمینان حاصل گردید.

در پژوهش حاضر، دستورالعمل کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی رعایت گردید. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.12 در سطح معنی‌داری $\alpha=0/05$ صورت گرفت، و برای بررسی ارتباط بین وزن و درجه زردی، همچنین وزن و کمبود اکسیژن از آزمون آماری همبستگی پیرسون استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، متوسط درجه زردی در کل کودکان برابر $29/37 \pm 8/95 \text{ mg/dl}$ با دامنه 17 mg/dl تا 42 بود که در $27/6$ درصد موارد کمتر از 20 mg/dl ، در $24/4$ درصد بین 20 mg/dl تا 30 و در $48/0$ درصد موارد بالاتر از 30 mg/dl بود. در کل کودکان مورد بررسی، در ۱۲ مورد ($26/7$ درصد) با متوسط درجه زردی $21/10 \pm 6/11 \text{ mg/dl}$ درمانی انجام نشده بود. در ۲۰ نوزاد ($44/4$ درصد) با متوسط درجه زردی $28/31 \pm 8/31 \text{ mg/dl}$ فتوترایی با میانگین $8/30 \pm 5/27$ روز (دامنه ۲ تا ۲۰ روز) انجام شده بود و در ۱۳ مورد ($28/9$ درصد) با

جدول ۱- درصد ثبت پاسخ در سه آزمایش TEOAEs، رفلکس صوتی و ABR در کودکان مورد بررسی

آزمایش	میانگین دامنه (dB)		درصد ثبت پاسخ (فراوانی)
	گوش راست	گوش چپ	
TEOAEs	۱۴/۶۷ ± ۲/۲۸	۱۵/۰۸ ± ۲/۸۵	۷۱/۱ (۳)
رفلکس صوتی (همان سویی و دگر سویی)	-	-	۱۱/۰ (۵)
ABR	-	-	۳۳/۳ (۱۵)

شدید وجود داشت. در شکل ۱ نتایج آزمایش‌های شنوایی انجام شده در کودک ۷ ماهه‌ای مشکوک به AN/AD نشان داده شده است.

در جدول ۲ فراوانی (درصد) کودکان مورد مطالعه به نسبت نوع درمان و به تفکیک وضعیت شنوایی شامل هنجار، کم‌شنوایی متوسط تا عمیق و نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی مشاهده می‌شود.

متوسط وزن نوزادان در بدو تولد $۷۲۲/۶۱ \pm ۲۸۴۰/۵۵$ گرم (دامنه ۹۰۰ تا ۴۵۰۰ گرم) بود و کمبود اکسیژن یا خفگی در ۲۲ نفر (۴۸/۹ درصد) از کودکان گزارش گردید. با انجام آزمون آماری همبستگی پیرسون بین وزن و درجه زردی ($p=۰/۴۶۱$) و همچنین وزن و کمبود اکسیژن ($p=۰/۱۰$) ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید. ۳۳/۳ درصد نوزادان به‌طور طبیعی و ۶۶/۷ درصد با عمل سزارین به دنیا آمده بودند و در کل کودکان، ۲۰ مورد (۴۴/۴ درصد) زایمان به‌موقع و ۲۵ مورد (۵۶/۶ درصد) زایمان زودرس با متوسط زمان $۱۸/۷۶ \pm ۲۳/۴۰$ روز (دامنه ۷ تا ۹۰ روز) وجود داشت که در مجموع، در ۱۲ مورد (۲۶/۶ درصد)، تولد زودرس پیش از هفته سی و هفتم (تولد زود هنگام ۳ هفته یا بیشتر) صورت گرفته بود. ۲۳ نفر (۵۱/۱ درصد) از نوزادان با متوسط زمان $۱۲/۱۰ \pm ۸/۱۰$ روز (دامنه ۵ تا ۴۰ روز) در بخش مراقبت‌های ویژه بستری شده و ۷ نفر (۱۵/۵ درصد) از آنان با میانگین زمان $۱۷/۶۰ \pm ۷/۴۵$ روز (دامنه ۵ تا ۲۵ روز) در دستگاه انکیوباتور نگهداری شده بودند. تأخیر رشدی عمومی به صورت مشاهده اختلالات حرکتی و تعادلی و همچنین نقایص بینایی در ۱۵ نوزاد (۳۳/۳ درصد) وجود داشت و یک مورد ابتلای مادر به توکسوپلاسموز در ۳ ماه اول دوران بارداری نیز گزارش گردید.

بحث

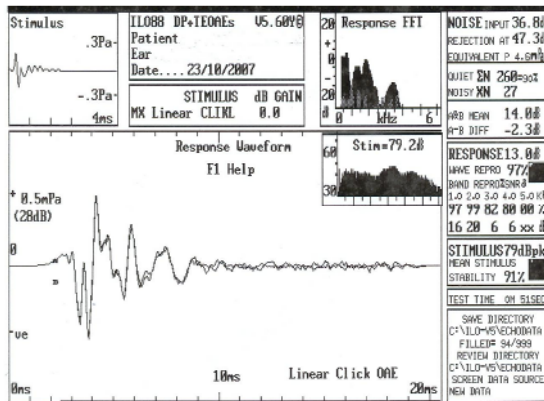
زردی که به آن بیلی‌روبین بالا نیز گفته می‌شود،

متوسط درجه زردی $۳۳/۷۵ \pm ۶/۹۰$ mg/dl تعویض خون بین یک (۷ مورد) تا دو (۶ مورد) مرتبه صورت گرفته بود. در جدول ۱، درصد ثبت پاسخ در سه آزمایش TEOAEs، رفلکس صوتی و ABR در کودکان مورد بررسی آورده شده است. یافته قابل توجه در ثبت TEOAEs، محدود بودن پاسخ به فرکانس‌های کمتر از ۲۰۰۰ هرتز در اکثر کودکان مورد مطالعه بود.

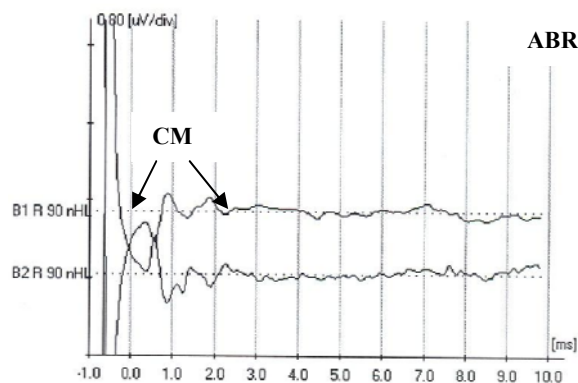
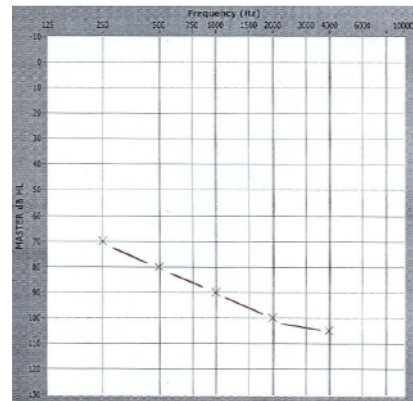
اگرچه در صورت وجود کم‌شنوایی نمی‌توان ثبت TEOAEs را انتظار داشت، در ۵۷/۸ درصد (۲۶ نفر) کودکان مطالعه‌ی حاضر علی‌رغم نبود رفلکس صوتی و عدم ثبت ABR، TEOAEs در محدوده طبیعی ثبت گردید. این یافته به وجود نوروپاتی یا ناهمزمانی عصب شنوایی (AN/AD) در نزدیک به ۶۰ درصد کودکان مورد بررسی اشاره دارد. همچنین در این کودکان با ثبت ABR با دو قطبیت منفی و مثبت، CM بارزی در میلی‌ثانیه‌های ابتدایی ABR قابل شناسایی بود که متوسط دامنه بزرگترین قله آن در گوش راست $۰/۲۲ \pm ۰/۰۷$ و در گوش چپ $۰/۲۴ \pm ۰/۰۸$ میکرو ولت به دست آمد.

نتایج به دست آمده در آزمایش ASSR نیز با یافته‌های آزمایش ABR همخوانی داشت. به طوری که در همان ۱۱/۰ درصد افراد با ABR طبیعی، ASSR نیز آستانه‌های شنوایی هنجار در ۵ فرکانس اکتاوی ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ هرتز را نشان داد. در کودکان با کم‌شنوایی حسی - عصبی در حد متوسط (۹/۰ درصد) و شدید (۱۳/۳ درصد) در آزمایش ABR، میانگین آستانه‌های شنوایی در ASSR نیز همین میزان کم‌شنوایی را تأیید نمود. در ۶۶/۷ درصد کودکان با نبود امواج ABR نیز میانگین کم‌شنوایی در حد عمیق در ASSR مشاهده شد. در کل با جمع‌بندی نتایج مجموعه آزمایش‌های شنوایی انجام شده، در مطالعه حاضر ۱۱/۱ درصد (۵ نفر) شنوایی هنجار، ۳۱/۱ درصد (۱۴ نفر) کم‌شنوایی حسی - عصبی در حد متوسط تا عمیق و ۵۷/۷ درصد (۲۶ نفر) نوروپاتی/ ناهمزمانی شنوایی در بین نوزادان و کودکان با زردی

TEOAEs



ASSR



شکل ۱- نتایج TEOAE، ABR و ASSR در گوش چپ کودک ۷ ماهه‌ای مشکوک به نوروپاتی/ناهمزمانی شنوایی

جدول ۲ مشاهده می‌شود، در این گروه هیچ موردی از شنوایی هنجار وجود نداشت و ۱۵/۵ درصد آنها کم‌شنوا و در ۱۱/۱ درصد آنها علائم AN/AD مشاهده شد. عدم برخورداری این کودکان از درمان مناسب می‌تواند از علل چندی ناشی شده باشد.

به‌طور کلی در دو دهه اخیر نسبت به دهه‌های گذشته، نوزادان زیادی با علائم زردی شدید شناسایی شده‌اند. بنابر مجموعه مطالعات انجام شده، عواملی چون کاهش نگرانی‌ها نسبت به زردی بدو تولد، ترخیص زودهنگام (پیش از ۴۸-۲۴ ساعت بدو تولد) و پی‌گیری ناکافی نوزادان مشکوک و اطلاعات ناکافی کادر پزشکی از علائم و تأثیرات مسمومیت بیلی‌روبین، در این فراوانی بالا نقش دارند (۲۲-۲۰). اگرچه همه نوزادان با علائم زردی به مراقبت و درمان ویژه نیاز ندارند، اما کلیه پزشکان و متخصصانی که با این نوزادان در ارتباطند باید نسبت به شناسایی و مداخله درمانی لازم، هوشیار و آگاه باشند. در مطالعه طولانی مدت Johnson و Bhutani که در طول سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۳ میلادی (۱۹) روی

شامل رنگدانه‌های زرد متمایل به سبزی است که در اثر افزایش تولید بیلی‌روبین یا نقص در دفع آن، روی سفیده چشم (صلبیه) و پوست مشاهده می‌گردد. بیلی‌روبین بالا و جلوگیری از تأثیرات آن یکی از مهم‌ترین مشکلات دوران نوزادی است. وضعیت وخیم این بیماری، مغز را درگیر کرده و با عنوان کرنیکتروس شناخته می‌شود. این اختلال که به نظر می‌رسید کنترل و معدوم شده است، امروزه علیرغم کنترل نقص Rh، در بیش از ۶۰ درصد نوزادان با تولد به‌موقع و ۸۰ درصد نوزادان با تولد زودرس، مشاهده می‌شود و به یک مشکل بالینی عمده در حیطه مراقبت از نوزادان بدل گشته است (۲۰ و ۲۱). معمولاً علائم زردی در ۷ تا ۱۰ روز اول تولد، تخفیف و بهبود می‌یابند. با این حال، در ۸ تا ۹ درصد نوزادان، نشانه‌های زردی در حد شدید ظاهر می‌شود، به‌طوری که در صورت عدم مراقبت و مداخله به‌موقع، به بالاتر از ۲۵ تا ۳۰ mg/dl رسیده و خطر وقوع آسیب مغزی (کرنیکتروس) را باعث می‌شود (۲۰). در مطالعه حاضر، در ۲۶/۶ درصد کودکان علیرغم درجه زردی بالای ۲۰ mg/dl، درمانی انجام نشده بود. همان‌طور که در

جدول ۲- فراوانی (درصد) کودکان مورد بررسی بر حسب نوع درمان انجام شده و وضعیت شنوایی

وضعیت شنوایی				نوع درمان
کل	نوروپاتی شنوایی	کم‌شنوا	هنجار	
۱۲ (۳۶/۶)	۵ (۱۱/۱)	۷ (۱۵/۵)	۰ (۰/۰)	زردی شدید و بدون درمان
۲۰ (۴۴/۴)	۱۱ (۲۴/۴)	۵ (۱۱/۱)	۴ (۸/۸)	زردی شدید و فتوتراپی
۱۳ (۲۸/۸)	۱۰ (۲۲/۲)	۲ (۴/۴)	۱ (۲/۲)	زردی شدید و تعویض خون
۴۵ (۱۰۰/۰)	۲۶ (۵۷/۷)	۱۴ (۳۱/۱)	۵ (۱۱/۱)	کل

در نزدیک به ۶۰ درصد کودکان مطالعه حاضر اشاره دارد. بر این اساس، ضعف اصلی آزمایش TEOAEs در بررسی سلامت شنوایی، از دست‌دادن کودکان مشکوک به AN/AD و مقادیر منفی کاذب بالاست که می‌تواند بهره‌مندی این کودکان از خدمات درمانی و توانبخشی را به تأخیر اندازد. اگرچه در بیلی-روبین بالا و کرنیکتروس، محل آسیب هسته‌های شنوایی ساقه مغز گزارش شده است، با این حال در این موارد نیز انجام کاشت حلزون در پیشبرد مهارت‌های ارتباط شفاهی، موفقیت آمیز بوده است (۲۶).

در بررسی حاضر بین نتایج ABR و ASSR در افراد با شنوایی هنجار و درجات مختلف کم‌شنوایی ارتباط نزدیکی مشاهده شد. برتری ASSR بر ABR از جنبه برخورداری از ویژگی فرکانسی و توانایی تعیین آستانه‌های شنوایی در فرکانس‌های مختلف بدون نیاز به همکاری فرد، کاربرد این آزمایش را در ارزیابی شنوایی نوزادان و افراد سخت‌آزمون مورد توجه قرار داده است. در کل افراد مشکوک به AN/AD در مطالعه حاضر، ABR حتی با تعداد تحریک پائین ثبت نگردید. در آزمایش ASSR نیز میانگین آستانه‌های شنوایی این کودکان در محدوده کم‌شنوایی عمیق قرار داشت. با این حال، بررسی‌ها نشان داده است صرف نظر از سطح شنوایی در افراد مبتلا به AN/AD غالباً آستانه‌های شنوایی با ASSR در حد شدید یا عمیق ردیابی می‌شود (۱۵). بنابراین در این بیماران، ASSR بیش از این که در تعیین آستانه‌های شنوایی کمک کننده باشد، در تشخیص افتراقی جایگاه آسیب و تأیید نتیجه ABR قابل استفاده است (۱۸).

در ۱۶ نفر از ۲۶ کودک با علائم نوروپاتی/ناهمزمانی شنوایی (AN/AD) در مطالعه حاضر، نشانه‌های در معرض خطر کم‌شنوایی وجود داشت. این یافته در ۱۳ کودک از ۲۰ کودک با نشانه‌های AN/AD در مطالعه Rance و

نوزادان با علائم زردی صورت گرفت، بیلی‌روبین 20 mg/dl و بالاتر از آن زیاده از حد و مقدار 30 mg/dl و بالاتر در حد آسیب‌رسان و خطرناک گزارش گردید. بر این اساس، در $77/8$ درصد کودکان مطالعه حاضر، درجه زردی در محدوده زیاده از حد (20 mg/dl) و بالاتر و در $48/0$ درصد کل کودکان در حد آسیب‌رسان و خطرناک (20 mg/dl) و بالاتر) بود. در مطالعات اخیر، ضرورت انجام فتوتراپی در زردی بالاتر از 17 mg/dl فتوتراپی و آمادگی برای تعویض خون در زردی بالای mg/dl ۲۵ و انجام تعویض خون برای زردی بالای 30 mg/dl توصیه شده است (۲۰، ۲۲، ۲۳).

در بررسی حاضر در بیش از دو سوم افراد مورد مطالعه TEOAEs ثبت گردید، اما در اکثر افراد، انرژی پاسخ به فرکانس‌های پائین محدود بود و در فرکانس‌های بالای 2000 هرتز پاسخی مشاهده نشد. در مطالعه شیخ‌الاسلامی و Kaga (۲۴) در گزارش ۳ مورد بیلی‌روبین بالا نیز همین یافته گزارش گردید. اگرچه در بیشتر مقالات به تأثیر بیلی‌روبین بالا بر ساقه مغز اشاره شده است، به نظر می‌رسد این اختلال بر حلزون حداقل بر عملکرد مناطق مرتبط با پردازش فرکانس‌های بالا تأثیر داشته باشد.

یافته‌های TEOAEs در مطالعه حاضر، به‌خوبی عدم کفایت این آزمایش در بررسی سلامت دستگاه شنوایی به تنهایی را نشان داد. در حالی که نتیجه این آزمایش در $71/1$ درصد کودکان در محدوده طبیعی بود، در $57/6$ درصد از کل کودکان علیرغم ثبت TEOAEs در رفلکس‌های صوتی و ABR پاسخی به دست نیامد که با نتایج مطالعات قبلی در این زمینه در توافق است (۲۴ و ۲۵). مشاهده پاسخ CM به عنوان یک پاسخ غیرعصبی در ابتدای ثبت ABR نیز عملکرد طبیعی حلزون در این کودکان را تأیید نمود. این یافته که تصویر بالینی AN/AD را پیش‌رو قرار می‌دهد، بر احتمال وجود این اختلال

تقریباً در ۱۰ درصد این کودکان گزارش شده است (۲۰).

نتیجه‌گیری

با وجود پیشرفت‌های علم پزشکی در سال‌های اخیر، مسمومیت بیلی‌روبین و تأثیرات آن بر دستگاه‌های مختلف حسی و حرکتی، هنوز هم از معضلات عمده در حوزه سلامت نوزادان به شمار می‌آید. با توجه به این که یکی از مهم‌ترین تأثیرات زردی بر هسته‌های شنوایی ساقه‌مغز است، انجام آزمایش‌های فیزیولوژیک حساس به منطقه آسیب با هدف آگاهی از تأثیرات عملکردی اختلال و شدت آن و همچنین اتخاذ روش‌های درمانی مناسب، ضروری است. با توجه به شیوع بالای علائم نوروپاتی / ناهمزمانی شنوایی در نوزادان با بیلی‌روبین بالا، برای شناسایی کودکان با این اختلال به ویژه در برنامه‌های غربالگری شنوایی، لازم است وضعیت شنوایی حداقل با دو آزمایش OAE و ABR مورد بررسی قرار گیرد.

مطالعه حاضر نیز نتایج مطالعات قبلی را تأیید نمود که اگرچه در کم‌شنوایی‌های حسی - عصبی، نتایج ABR و ASSR مؤید یکدیگر است. اما در موارد AN/AD در ASSR همواره آستانه‌های شنوایی در حد شدید و عمیق انتظار می‌رود. کمبود اکسیژن یا خفگی نیز که در نزدیک به نیمی از کودکان مطالعه حاضر گزارش شد، همانند زردی شدید از جمله عوامل شایعی است که در تاریخچه کودکان مبتلا به نوروپاتی شنوایی مشاهده می‌شود. با توجه به قابل پیشگیری و کنترل بودن این دو مشکل شایع بدو تولد، آموزش کادر پزشکی برای پیشگیری، شناسایی و مداخله به موقع و مناسب آنها امری ضروری است.

REFERENCES

- Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005;25 (1):54-9.
- Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2004;21(5):410-21.
- Maisels MJ, Baltz RD, Bhutani VK, Newman TB, Rosenfeld W, Stevenson DK, et al. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108(3):763-5.
- Johnson L, Bhutani VK. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 1998; 25(3):555-74.
- Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140(4):396-403.
- Watchko JF. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2001;90(9):1080.
- Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowell RC, King AM, et al. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. *Ear*

- young children with auditory neuropathy. *Ear Hear* 1999;20(3):238-52.
8. Deltenre P, Mansbach AL, Bozet C, Clercx A, Hecox KE. Auditory neuropathy: A report on three cases with early onsets and major neonatal illnesses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104(1):17-22.
 9. Simmons JL, Beauchaine KL. Auditory neuropathy: Case study with hyperbilirubinemia. *J Am Acad Audiol* 2000;11(6):337-47.
 10. Yilmaz Y, Degirmenci S, Akdas F, Kulekci S, Ciprut A, Yuksel S, et al. Prognostic value of auditory brainstem response for neurologic outcome in patients with neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2001;16(10):772-5.
 11. Stein L, Tremblay K, Pasternak J, Banerjee S, Lindemann K. Auditory brainstem neuropathy and elevated bilirubin levels. *Semin Hear* 1996;17(7):197-213.
 12. Rance G. Auditory neuropathy/ dys-synchrony and its perceptual consequences. *Trends Amplif* 2005;9(1):1-43.
 13. Sininger YS, Oba S. Patients with auditory neuropathy: who are they and what can they hear? In: Sininger YS, Starr A, editors. *Auditory Neuropathy: A New Perspective on Hearing Disorders*. 1st ed. San Diego: Singular-Thomson Learning; 2001. p.15- 36.
 14. Herdman AT, Lins O, Van Roon P, Stapells D, Scherg M, Picton T. Intracerebral source of human auditory steady-state responses. *Brain Topogr* 2002;15(2):69-86.
 15. Hall JW. *New Handbook of auditory evoked potentials*. 1st ed. Boston: Pearson Education, Inc; 2007. p.1-57.
 16. Han D, Mo L, Liu H, Chen J, Huang L. Threshold estimation in children using auditory steady-state responses to multiple simultaneous stimuli. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68(2):64-8.
 17. Xu ZM. Diagnosis in infants with hearing loss using auditory steady-state evoked potentials. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2005;40(9):648-52.[Chinese]
 18. Tapia Toca MC, Savio López G. Stable auditory evoked potentials in the study of two patients with auditory neuropathy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56(6):240-5.[Spanish]
 19. Vinod K, Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006;30(2):89-97.
 20. Smitherman H, Stark AR, Bhutani VK. Early recognition of neonatal hyperbilirubinemia and its emergent management. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(3):214-24.
 21. Colletti GE, Kothori S, Jackson DM, Kilgore KP, Barringer K. An emergency medicine approach to neonatal hyperbilirubinemia. *Emerg Med Clin N Am* 2007;25(4):1117-35.
 22. Hansen TWR. Kernicterus: an international perspective. *Semin Neonatol* 2002;7(2):103-9.
 23. Bhutani VK, Johnson LH, Keren R. Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: for a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(4):843-61.
 24. Sheykhholeslami K, Kaga K. Otoacoustic emissions and auditory brainstem responses after neonatal hyperbilirubinemia. In *J Pediatric Otolaryngol* 2000;52(1):65-73.
 25. Shallop JK, Peterson A, Facer LB, Driscoll CL. Cochlear implants in five cases of auditory neuropathy: postoperative findings and progress. *Laryngoscope* 2001;11(4 part 1):555- 62.
 26. Smith CM, Barnes GP, Jacobson CA, Oelberg DG. Auditory brainstem response detects early bilirubin neurotoxicity at low indirect bilirubin values. *J Perinatol* 2004;24(11):730-2.
 27. Starr A, Sininger YS, Pratt H. The varieties of auditory neuropathy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2000;11(3):215-30.
 28. Madden C, Rutter M, Hilbert L, Greinwald J, Choo D. Clinical and audiological features in auditory neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(9):1026-30.