

## האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה

הועדה לעדכון המלצות למעקב וטיפול בצהבת הילוד

**עדכון ההמלצות למעקב וטיפול בצהבת הילוד במועד ובשלהי הפגות**

חברי הועדה:

פרופ' מיכאל קפלן

ד"ר רבקה רגב

ד"ר אריה סימונדס

פרופ' שאול דולברג

## צהבת הילוד

צהבת הילוד הינה תופעה שכיחה, ותופיע בכ- 60% מכלל התינוקות ואפילו יותר בקרב היונקים. לרוב רמת הבילירובין תישאר בטווח הפיזיולוגי ולא תגרום כל נזק או סכנה לתינוק. לעיתים רחוקות, קצב יצירת הבילירובין עלול לעלות על יכולתו של הגוף לבצע קוניוגציה כדי להפריש את הבילירובין, ועלולה להופיע היפרבילירובינמיה. במקרים קיצוניים, ההיפרבילירובינמיה עלולה להגיע לרמות בילירובין גבוהות מאוד ולגרום לנזק מוחי, לעיתים בלתי הפיך (bilirubin encephalopathy, kernicterus). לדעת ה- American Academy of Pediatrics (AAP) רוב מקרי הקרניקטרוס ניתנים למניעה. ההנחיות בנייר זה מבוססות על הנייר של ה- AAP. אנו מקוים ששימוש בהנחיות אלה יפחית מקרים של היפרבילירובינמיה קיצונית ומסוכנת (רמת בילירובין מעל 25mg/dl) וימנעו מקרים של קרניקטרוס ככל שאפשר. הוועדה מציינת את מיעוט החומר המדעי הקיים לביסוס ההמלצות המובאות בנייר זה..

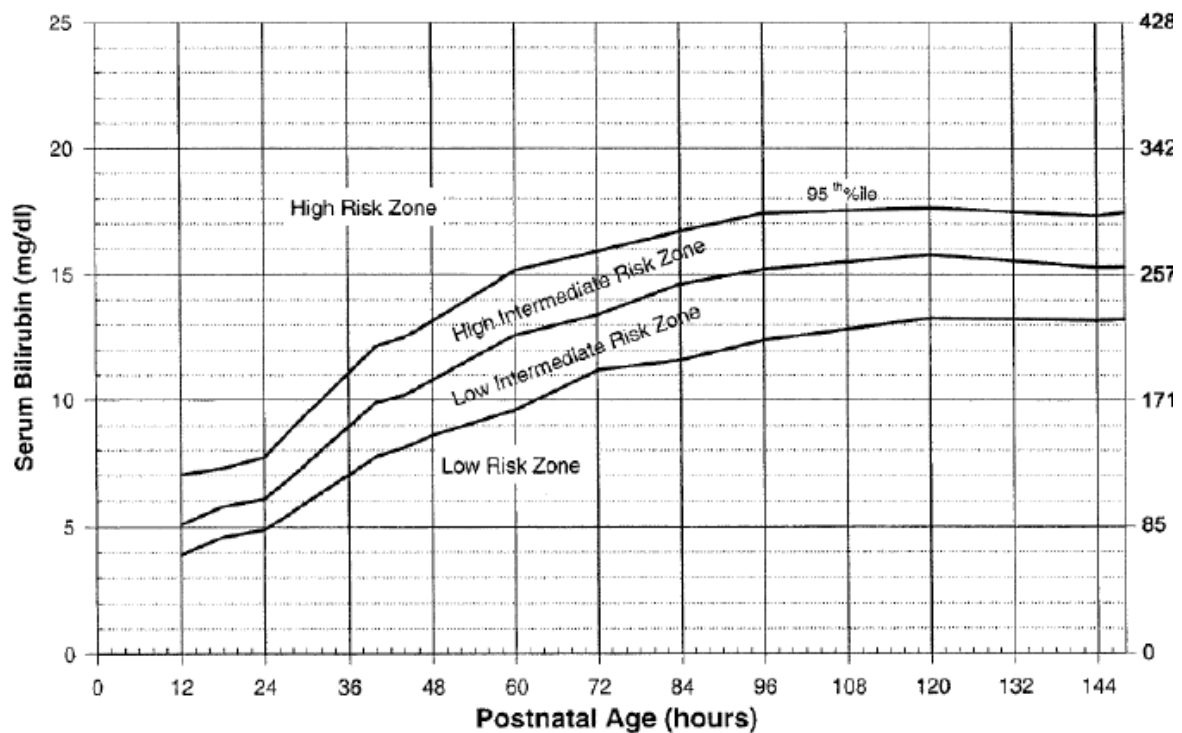
## מעקב אחר התפתחות צהבת קלינית

### טיפול ומעקב שוטף

- יש צורך במעקב שוטף אחרי התפתחות צהבת במשך כל תקופת האשפוז של התינוקות. בדיקה לבילירובין תעשה בבדיקת דם או במכשיר TcB מאושר. הוועדה ממליצה כי אם בקריאת TcB רמת הבילירובין נמצא < האחוזון ה-75 לגיל הילוד בשעות לפי עקומת בוטאני יילקח דם לבדיקת בילירובין. בנוכחות גורמי סיכון אפשר לבצע בדיקה בדם גם כאשר TcB פחות מאחוזון 75 על פי שיקול קליני.
1. עם קבלת תינוק לתינוקיה יש לוודא שגון עורו אינו צהבהב. במידה ואכן הוא כזה יש צורך מייד בבדיקת בילירובין.
  2. יש צורך בהערכה סיעודית ותיעוד לצבעו של התינוק לפחות פעם במשמרת. במידה ומופיעה צהבת הנראית לעין ב- 24 השעות הראשונות לחיים, יש צורך בבדיקת בילירובין
  3. מומלץ להעריך כל תשובת בילירובין ואת הסיכוי להיפרבילירובינמיה בהמשך, לפי מיקומה בעקומת האחוזונים לבילירובין לפי גיל התינוק בשעות (Fig. 1). במידה ורמת הבילירובין תהיה מעל האחוזון ה- 75 ובודאי מעל האחוזון ה- 95 (היפרבילירובינמיה), מומלץ להעריך תינוק זה באשר לנוכחות גורמי סיכון, ולבדוק אם הוא מתאים לקריטריונים לטיפול באור.
  4. הצוות הסיעודי רשאי להזמין/לבצע בדיקות בילירובין ללא צורך בהמתנה להוראות רופא, ועל פי שיקול דעתו
  5. מניסיון, סקר יומי של צהבת ע"י TCB עלול להוסיף מידע קליני רב.

**Fig. 1** - עקומת ערכי בילירובין על פי גיל התינוק בשעות, לפי Bhutani וחבריו. ניתן למצוא את הגרף

באינטרנט בין השאר גם ב: <http://newborns.stanford.edu/BhutaniNomogram.html>



## הערכת גורמי סיכון

אצל כל תינוק יש צורך לבדוק קיום גורמי סיכון להופעת צהבת.

### טבלה מספר 1 : גורמי סיכון עיקריים להיפרבילירובינמיה ונירוטוקסיסיות של בילירובין (מבוסס על AAP 2004)

רמת בילירובין - מעל אחוזון 95 (high risk zone)

- אחוזון 75-95 (intermediate high risk zone)

עדות להמוליזה (ראה טבלה מס' 2)

צהבת המופיעה ב-24 השעות הראשונות

המוליזה על רקע אימוני (DAT direct antibody titer חיובי)

חוסר באנזים G-6-PD

תשניק פרינטלי

גיל הריון  $37^{+6}$  שבועות או פחות.

היפואלבומינמיה (אלבומין מתחת 3 גר%)

תינוק במשפחה שטופל באור בעבר.

דימומים תת-עוריים נרחבים.

הנקה לא מספקת

ירידה ניכרת במשקל.

תינוק לאם סכרתית. (מקרוזומי)

מין זכר

### טבלה מס' 2: סימנים קליניים ומעבדתיים המצביעים על נוכחות המוליזה.

המוליזה מוכרת כגורם להיפרבילירובינמיה ניכרת, וגם כגורם נזירי טוקסי, לכן חשוב לזהות גורם זה מוקדם.

1. צהבת המופיעה תוך 24 השעות הראשונות.

2. בדיקת DAT ישיר חיובי. ירידה בהמוגלובין או המטוקריט, בשילוב עם עליה בספירת

הרטיקולוציטים, משטח דם טיפוזי להמוליזה. הנ"ל בשילוב עם עליה מהירה ברמת הבילירובין

בדם. יש לציין כי בילוד ספירת דם תקינה אינה שוללת בוודאות תהליך המוליטי במצבים של חסר

G6PD

3. חוסר באנזים G-6-PD בשילוב עם עליה מהירה של בילירובין בדם.
4. קצב עלית הבילירובין מהיר יותר מקצב העלייה המצופה בעקומה Fig.1 (חוצה עקומות).
5. במצב בו לאם סוג דם O ולתינוק סוג דם A או B, אבל בדיקת DAT שלילית, ובנוכחות עליה מהירה של רמת הבילירובין יחד עם ירידת המטוקריט אין אפשרות לשלול המוליזה ולטפל בהתאם.

### **בדיקות מעבדה שגרתיות**

כדי לאתר חלק מגורמי הסיכון, בטרם הופיעה היפרבילירובינמיה מומלץ לבצע את הבדיקות הבאות:

#### **1. סוג ו-DAT**

- a. Direct Antiglobulin Titer (Coombs) (DAT) לכל תינוק שלאמו סוג דם Rh-.
- b. יש אפשרות לבדוק סוג דם ו-DAT לכל התינוקות שלאמותיהם סוג דם O.
- c. במקרה היפרבילירובינמיה משמעותית אצל תינוק שלאמו סוג דם O יש לבדוק סוג דם ו-DAT לתינוק

2. **G-6-PD** – חוסר באנזים G-6-PD מגבירה את שכיחות ההיפרבילירובינמיה, ועלול לגרום לעליות פתאומיות של רמות הבילירובין לרמות מסוכנות (12,13). סקר ל-G6PD אינו כלול בסל הלידה, אבל הועדה ממליצה לשאוף להכנסת סקר זה לכל תינוק בכל בתי החולים, או לפחות אצל תינוקות בקבוצות סיכון מבחינת מוצא האם, ותינוקות עם צהבת לא מוסברת. יש לשאוף לקבל תוצאות הבדיקה לפני שחרור מביה"ח כדי להסביר להורים את הסכנה האפשרית ודרכי מניעה של עליה פתאומית ברמת הבילירובין. ע"י הסבר להורים אנו מקווים להגביר את המודעות לסכנת הצהבת ולזרז את הפניה לבית החולים במקרים בהם מופיעה צהבת. הוועדה מציינת שתוארו מקרים של קרניקטרוס גם אצל נקבות הטרוזיגוטיות עם רמת ביניים של G6PD ולכן דרושה התייחסות תואמת לקבוצה זאת.

חלוקה על פי בדיקה אנזימתית של G6PD (Algur et al, J Pediatr, 2012;161;197-200)

<b>זכר</b>	
חוסר	Hb > 7.0 גר' /U
תקין	Hb < 9.0 גר' /U
<b>נקבה</b>	
חסר	Hb > 7.0 גר' /U
Intermediate	Hb 7.0 – 9.4 גר' /U
תקין	Hb < 9.5 גר' /U

3. **בדיקות מעבדה נוספות** לתינוק אשר קיימת אצלו צהבת הדורשת טיפול או רמת בילירובין מעל האחוזון ה- 95 קיימת אפשרות לבצע ספירת דם עם רטיקולוציטים על פי שיקול קליני.

### **מידת בילירובין דרך העור (TcB) (Transcutaneous bilirubinometry)**

לאחרונה פותחו מכשירים המסוגלים לבצע הערכת בילירובין בצורה בלתי חודרנית ע"י מדידת הצבע הצהוב בעור התינוק. בדיקות אלו משקפות בצורה אמינה את רמת הבילירובין בסרום או פלזמה. יש להתייחס ל-TcB כאל בדיקת סינון. TcB אינו תחליף לבדיקת דם, אך יכול לספק הערכה כללית לגבי רמת הבילירובין.

כאשר הקריאה ב-TcB היא  $\leq 75\%$  בעקומת בוטאני (לפי גיל בשעות), מומלץ לבדוק בילירובין בסרום. כמוכן כדאי לבסס את ההחלטה לטיפול באור על בדיקת דם ולא TcB

### **תכנון שחרור והערכת הסיכון לפיתוח צהבת ביילוד.**

רוב התינוקות בארץ משתחררים מבית החולים סביב גיל 48 שעות. ישנם בתי חולים בארץ שמשתחררים אף מוקדם יותר. מכיוון שבגילאים אלה רמת הבילירובין בדם טרם הגיעה לשיאה, ישנה חשיבות רבה בהערכת הסיכון של התינוק לפתח צהבת לאחר השחרור.

הועדה ממליצה לבצע הערכת גורמי סיכון בשילוב עם בדיקת בילירובין לכל תינוק לקראת השחרור (TcB או בדם)

## בדיקת בילירובין לפני שחרור:

1. במקרים של ביצוע בדיקת בילירובין, מומלץ לסמן כל בדיקה על עקומת בילירובין לפי גיל התינוק בשעות (עקומת בוטאני Fig. 1).
2. ההנחיות בטבלה מספר 3 מתייחסות לבדיקת בילירובין בודדת.
3. כאשר בוצעו יותר מבדיקת בילירובין אחת – ניתן להתייחס למגמת העקומה בעת ההחלטה.
4. בכל מקרה מומלץ להעריך כל תינוק לפי גורמי סיכון (ראה טבלה), בשילוב עם בדיקת בילירובין (TcB או בסרום) לפי אחוזון.

### טבלה מספר 3 : תכנון שחרור לפי רמת הבילירובין בעת השחרור.

מעקב	אחוזון
<ul style="list-style-type: none"> <li>- שחרור ממעקב מבית החולים.</li> <li>- מומלצת בקורת קלינית בטיפת חלב או רופא ילדים תוך 2-3 ימים</li> </ul>	<b>&gt;אחוזון 40</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- בדיקה קלינית בטיפת חלב/ רופא ילד תוך 48 עד 72 שעות</li> <li>- בדיקת בילירובין לפי שיקול קליני</li> <li>- בדיקת בילירובין תוך 48 ש'</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>אחוזון 40-75</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- תינוק בשל ללא גורמי סיכון</li> <li>- תינוקת שנולדה בשבוע <math>&gt; 37+6</math> או נוכחות גורמי סיכון אחרים</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- בדיקת בילירובין תוך 24 ש'</li> </ul>	<b>אחוזון 75-95</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- טיפול באור במידה ומתאים לפי קריטריונים (ראה בהמשך).</li> <li>- במידה ולא מתאים לטיפול – מומלץ לחזור על בדיקת בילירובין תוך 6-12 ש' בבית החולים</li> </ul>	<b>&lt;אחוזון 95</b>

במידה וישנים גורמי סיכון נוספים, יש לבצע את הבדיקה במועד מוקדם יותר לפי שיקול קליני. מומלץ כי אם ערכי בילירובין מתייצבים על עקומה מסוימת ניתן לשקול ריווח תדירות המעקב.

## מעקב לאחר השחרור

צהבת עלולה להופיע גם בהעדר גורמי סיכון, בהעדר צהבת נראית לעין וכאשר רמת הבילירובין בעת השחרור פחות מאחוזון 75. לכן מומלץ להעריך כל תינוק ותינוק להופעת צהבת 2-3 ימים לאחר השחרור, אצל גורם רפואי כגון: טיפת חלב, רופא משפחה או רופא ילדים.

## הנחיות לטיפול באור:

כאשר תינוק נמצא בטיפול באור מומלץ לבצע בדיקות בילירובין לפחות פעמיים ביום או לעיתים קרובות יותר ע"פ שיקול רפואי

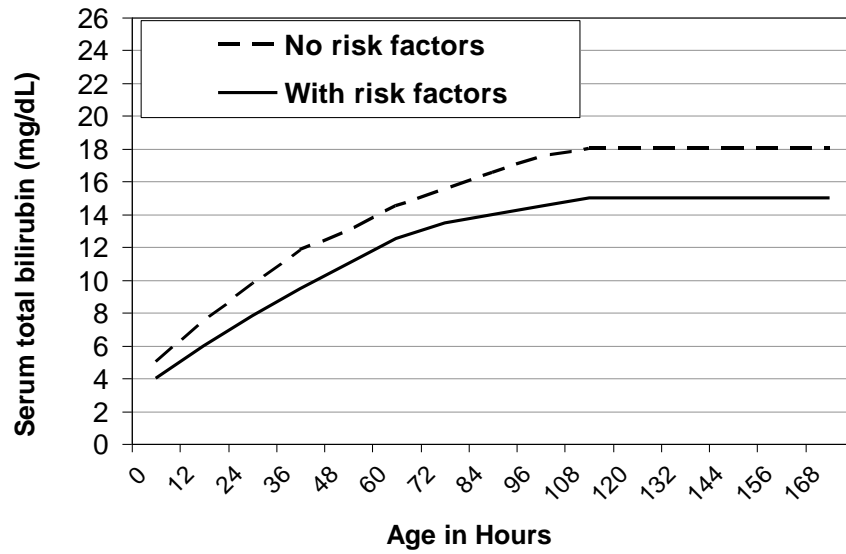
העקומות המצורפות המראות את רמות הבילירובין דומות לעקומות ה- AAP מ- 2004. ניתן להשתמש גם בעקומות המקוריות של ה- AAP.

1. ניתן להכניס תינוק לטיפול באור ע"פ שיקול קליני לפני שרמת הבילירובין מגיעה לסף טיפול
2. יש להתחשב בהחלטה גם בקצב עליית הבילירובין לפי העקומות.
3. מומלץ לעקוב אחרי רמת הבילירובין לפי עקומת הבילירובין (Fig.1), ולהפסיק הטיפול באור כשהרמה יורדת לאחוזונים 40 - 75 לפי בוטאני, או כאשר ערך הבילירובין נמצא 2 - 3 מג% מתחת סף הטיפול בפוטותרפיה לגיל התינוק בשעות.
4. בד"כ אין צורך בהפסקת ההנקה לתינוק המטופל באור.
5. במידה ואין תגובה לטיפול באור ניתן להגביר את עוצמת האור (עוצמה רצויה לפחות 30 מיקוואט/סמ<sup>2</sup>/נ"מ) ע"י תוספת יחידות אור, השכבת התינוק על מזרון אור או קירוב יחידות האור לתינוק (בתנאי ולא מדובר על יחידת הלוגן, העלולה לגרום לכוויה – ראה הוראות היצרן)
6. תחזוקת מכשירי פוטותרפיה ובדיקת עוצמת האור תעשה על פי ההנחיות של AAP 2004, ובאחריות הנדסה רפואית של בית החולים.

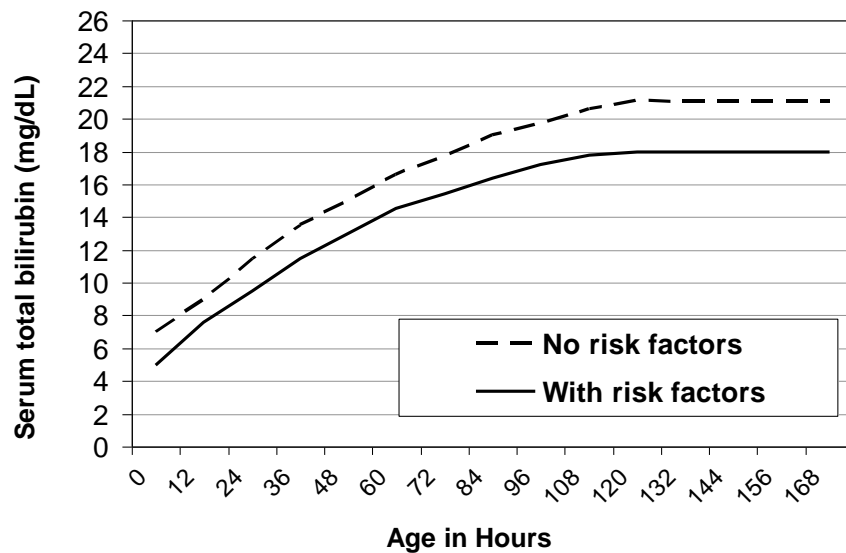


**Fig 2.**

**Indications for Phototherapy – Neonates 35<sup>0/7</sup>-37<sup>6/7</sup> weeks gestation**



**Indications for Phototherapy –  
Neonates  $\geq 38$  weeks gestation**



## מעקב לאחר הפסקת הטיפול באור

לאחרונה פורסמה עבודה שהעידה על rebound לרמת בילירובין 15mg/dL או יותר ב- 13% מתינוקות שטופלו באור. קבוצות בסיכון גבוה ל- rebound כוללים תינוקות עם בדיקת DAT חיובי, שבוע הריון פחות מ- 37 ותחילת טיפול באור בשלושת הימים הראשונים. לכן מומלץ לעקוב אחרי רמות הבילירובין לאחר הפסקת הטיפול באור.

כדי לאפשר מספיק זמן לעליית הבילירובין לאחר הפסקת הטיפול מומלץ להמתין 12-24 שעות לפני לקיחת הבדיקה. לרוב אין צורך לעכב את התינוק בבית חולים לשם מעקב.

1. במידה ותחול ירידה ברמת הבילירובין – ניתן לשחרר את התינוק ממעקב.
2. במידה ורמת הבילירובין עולה במקביל לעקומה – מעקב לפי טבלה מספר 3.
3. במידה והעלייה מהירה יותר מהעקומות – מעקב ב- 12-24 שעות לפי שיקול קליני.

חידוש טיפול באור: לפי הנחיות בעקומות המצורפות (Fig. 2) לפי הגיל החדש של

התינוק בשעות בזמן ההערכה המחודשת.

המלצות לטיפול באור בתינוקות term ו-Late preterm מבוססות על המלצות ה- AAP למטרת ההחלטה האם להתחיל טיפול באור, גורמי הסיכון כוללים:

1. אי התאמה של סוגי דם עם בדיקת Coombs ישיר חיובי, או עדות אחרת להמוליזה
2. חוסר באנזים G-6-PD,
3. צהבת מוקדמת המופיעה ב-24 השעות הראשונות אחרי הלידה,
4. עליה מהירה ברמת הבילירובין מעל המצופה מעקומת הבילירובין.

## טיפול ב- Intravenous Immune Globulin (IVIG)

על מנת למנוע החלפת דם (Exchange Transfusion) ניתן לשקול את השימוש ב- IVIG בתינוק עם היפרבילירובינמיה על רקע אימוני (בדיקת DAT חיובית ועדות להמוליזה). במקרים של עליה מהירה מאוד ברמת הבילירובין, במיוחד בנוכחות נוגדנים כגון: Anti-D, Anti-C, Anti-E ניתן להקדים את מתן IVIG לפי שיקול רפואי.

### **המלצות לשימוש (מתייחס ל- ABO Incompatibility או RH)**

במקרים רבים, במיוחד לתינוקות עם ABO Incompatibility, עליית הבילירובין תיעצר ע"י שימוש בטיפול באור אינטנסיבי. לכן הועדה ממליצה ניסיון טיפולי במשך 4 שעות טרם מתן ה-IVIG. יש לטפל ב- IVIG אם לאחר הניסיון הטיפולי באור רמת הבילירובין ממשיכה לעלות ומתקרבת ל- 2-3 מג' מתחת הרמה להחלפת דם.

אפשר לשקול שימוש ב- IVIG במצבים של אי התאמת סוגי דם וקומבס שלילי, כאשר קיימת עליה מהירה ברמת הבילירובין או אם אין תגובה לטיפול באור.

**מינון:** 0.5-1.0 gm /Kg/IVIG בהזלפה תוך ורידית במשך 2-4 שעות. ניתן לשקול מנה חוזרת אחרי 12 שעות לפי ההנחיות שלמעלה.

### **החלפת דם**

החלפת דם תבצע לרוב לאחר ניסיון של 3-4 שעות טיפול אור אינטנסיבי. בזמן ההכנה לעירוי חילופין יש לדאוג למתן פוטותרפיה אינטנסיבית. מומלץ לבצע את החלפת הדם ביחידה לטיפול נמרץ ע"י רופא בעל ניסיון בפעולה זו. ההמלצות ב- Fig 3 מבוססת על המלצות ה- AAP משנת 2004. ניתן גם להשתמש בעקומות המקוריות של ה- AAP.

בכל מקרה בו התינוק מגיע לערך בילירובין המתאים לעירוי חילופין יש לדאוג להזמנת דם לפעולה זו.

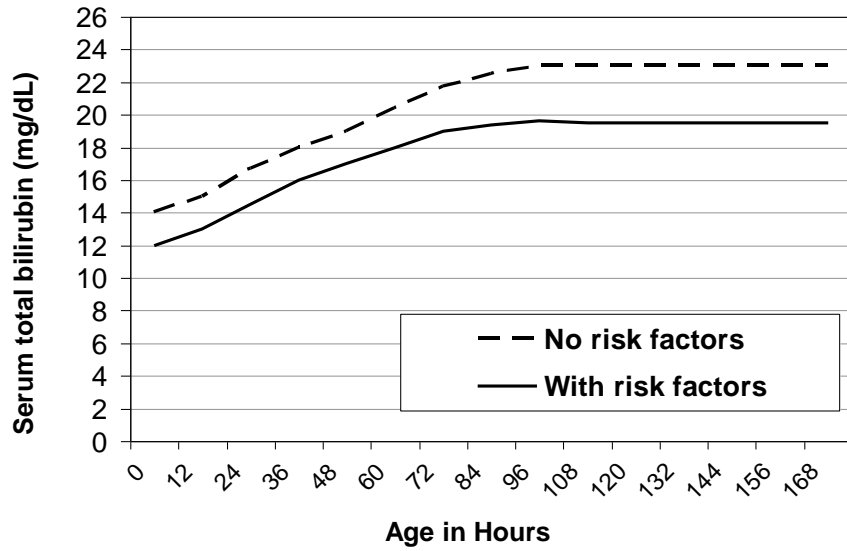
1. תינוק סימפטומטי – כאשר קיימים סימנים לנזק נוירולוגי כתוצאה מהיפרבילירובינמיה הועדה ממליצה לבצע עירוי חילופין באופן מיידי

2. תינוק אסימפטומטי –

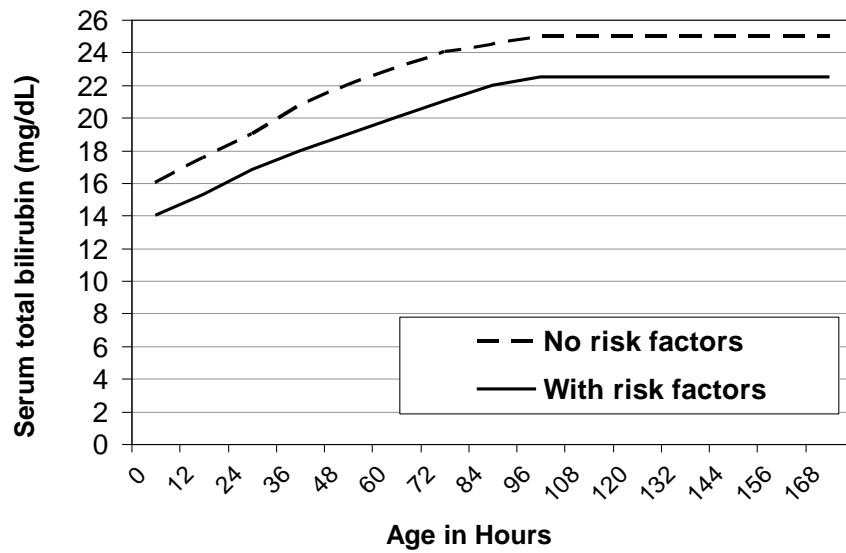
a. אם ערך הבילירובין תחת פוטותרפיה במשך 4 שעות ממשיך להיות 5 מג' מעל הערך לעירוי חילופין – יש לבצע החלפת דם.

b. כאשר תחת פוטותרפיה אינטנסיבית רמת הבילירובין יורדת באופן משמעותי אפשר לשקול המשך טיפול אינטנסיבי באור ומעקב קפדני אחרי ערך הבילירובין

Indications for Exchange Transfusion –  
Neonates 35<sup>0/7</sup>-37<sup>6/7</sup> weeks gestation



Indications for Exchange Transfusion –  
Neonates  $\geq 38$  weeks gestation



## **עקרונות המעקב במרפאה הקהילתית (טיפת חלב או מרפאת קופת חולים)**

יש לשאוף כי התינוקות יבדקו בקהילה באופן קליני תוך 2-3 ימים מהשחרור ע"י גורם רפואי (אחות טיפת חלב, רופא משפחה או רופא ילדים) להערכה אם מתפתחת צהבת משמעותית. גם בקהילה מומלץ שימוש בעקומת בילירובין לפי גיל בשעות (לפי בוטאני) במהלך השבוע הראשון לחיים. לפי הערכה זו קיימות 3 אפשרויות:

1. תינוקות צהובים במיוחד ישלחו לבדיקת בילירובין או למיון על פי שיקול קליני.
2. תינוקות עם צהבת בינונית יוזמנו לביקורת בעוד יום-יומיים.
3. תינוקות ללא צהבת או עם צהבת מינימאלית ישוחררו ויוזמנו למעקב שיגרתית.

כמו כן חשובה הערכה של הנקה טובה, וזו תיבדק ע"י עליה במשקל, מספר חיתולים רטובים ביממה ומספר יציאות רטובות ביממה. תינתן הדרכה לפי הצורך לאם לגבי ההנקה. לפי הנחיות ה-AAP אצל תינוק שמקבל כמות מספקת של חלב אם, הירידה במשקל בימיו הראשונים לא תעלה על 10% , יהיו 4-6 חיתולים רטובים ביממה ו-3 יציאות ביממה החל מהיום הרביעי לחיים. במידה ואין צהבת משמעותית, קיימת עליה במשקל ומצבו הכללי של התינוק טוב, אפשר לשחררו ולהזמין לבדיקה שיגרתית.

## **ברור ראשוני לתינוק בשל עם צהבת ממושכת (מעל 10-14 יום)**

לנחיות הקוראים, אנו מביאים גישה זו לבירור ראשוני לתינוק עם צהבת ממושכת.

1. הערכת אנמנזה כולל גיל הריון, סוג המזון (הנקה או תחליף חלב) הצלחת יניקה ועליה במשקל, הערכת צבע שתן ויציאות, ובדיקה פיזיקאלית.

2. סוגי דם, Coombs.

3. ספירת דם

4. בילירובין ישיר ובלתי ישיר.

5. תפקודי בלוטת התריס.

ניתן לשקול בדיקות שתן לכללית ותרבית, וחומרים מחזרים.

לרוב אין צורך בתפקודי כבד, פרט למקרים בהם רמת בילירובין הישיר גבוהה (מעל 20% מסך הבילירובין). במידה ותוצאות הבדיקות חריגות יש לבצע בירור בהקדם האפשרי.

הערכה דומה מומלצת אצל פגים בגיל 14-21 יום

### **References 2013**

Algur N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. *J Pediatr.* 2012 Aug;161:197-200.

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Clinical Practice Guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.

Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics.* 1999;103:6-14.

Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and severe neonatal hyperbilirubinemia: a complexity of interactions between genes and environment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:148-56.

Maisels MJ. Transcutaneous bilirubinometry. *NeoReviews* 2006;7:e217-e225.

Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics.* 2009;124:1193-8.

Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008;358:920-8.

Riskin A, Gery N, Kugelman A, Hemo M, Spevak I, Bader D. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline deficiency: association with neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* 2012;161:191-6.

Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:157-63.