

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



**NGUYỄN BÍCH HOÀNG**

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG  
VÀ ĐÁNH GIÁ SỰ PHÁT TRIỂN Ở TRẺ  
SƠ SINH ĐỦ THÁNG VÀNG DA PHẢI THAY MÁU**

**Chuyên ngành: Nhi khoa  
Mã số: 62720135**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2015**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS KHU THỊ KHÁNH DUNG**
- 2. PGS.TS NGUYỄN PHÚ ĐẠT**

Phản biện 1:.....

Phản biện 2:.....

Phản biện 3:.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án  
cấp Trường học tại Trường Đại học Y Hà Nội.  
Vào hồi        giờ        ngày        tháng        năm

**LIST OF PUBLICATION RELATED TO THE DISSERTATION**

- 1. Nguyễn Bích Hoàng, Nguyễn Thành Trung** (2012). “Kernicterus in neonatal hyperbilirubinemia required exchangetransfusion and some risk factors that influence”, Journal of Practical Medicine, 844, p. 191-196.
- 2. Nguyễn Bích Hoàng, Khu Thị Khánh Dung** (2014). “Aetiologyand Clinical Presentations of Acute Bilirubin Encephalopathy in In-term Infants”, Journal Pediatric, 7(1), p. 7-11.
- 3. Nguyễn Bích Hoàng, Nguyễn Phú Đạt** (2014). “Post-treatment Following up of Acute Bilirubin Encephalopathy in In-term Neonates”, Journal Pediatric, 7(2), p. 18-22.

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia;
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội;
- Thư viện thông tin Y học Trung ương.

## RECOMMENDATION

1. Examination and screening neonatal hyperbilirubinemia all of term newborn should be performed before discharge from the hospital. Guiding to discovery neonatal jaundice at home and the medical facility should be issued. Treatment protocol should be followed American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia “Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation”.

2. Following up should be done in all of babies, who neonatal hyperbilirubinemia was performed exchange transfusion, development of physical, mental and motor to minimize sequelae.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp là một hiện tượng thường gặp ở trẻ sơ sinh, có thể chiếm 85% số trẻ sơ sinh sống, do đặc điểm về chuyển hóa bilirubin của trẻ trong những ngày đầu sau sinh. Tuy nhiên, có một tỷ lệ nhất định trẻ sơ sinh bị vàng da nặng, có thể gây tổn thương hệ thần kinh dẫn đến tử vong trong giai đoạn cấp hoặc để lại di chứng nặng nề, ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động của trẻ. Do đó, bệnh cần được phát hiện sớm và điều trị kịp thời.

Tỷ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý trẻ sơ sinh ở các nước Châu Âu và Hoa Kỳ chiếm khoảng 4 - 5% tổng số trẻ sơ sinh, ở Châu Á khoảng 14 - 16%.

Thay máu là phương pháp điều trị cấp cứu khi chiếu đèn không hiệu quả, hoặc khi nồng độ bilirubin gián tiếp tăng quá cao có nguy cơ tổn thương não. Ở nhiều nước phát triển, việc phát hiện sớm và điều trị kịp thời đã làm giảm đáng kể tỷ lệ vàng da nhân, chỉ có từ 0,4 đến 2,7 trường hợp trên 100.000 trẻ sơ sinh sống. Các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam, tỷ lệ thay máu và di chứng vàng da nhân còn cao. Trong thập niên gần đây, tần suất vàng da sơ sinh nặng ở trẻ sơ sinh đủ tháng có xu hướng tăng, có lẽ do các trẻ sơ sinh đủ tháng thường được xuất viện sớm và sau đó lại không được giám sát về vàng da. Điều này lý giải vì sao vàng da nhân nhẽ ra thường gặp ở trẻ sơ sinh non tháng, nhưng hiện nay vẫn còn xảy ra ở trẻ sơ sinh đủ tháng.

Nghiên cứu các biện pháp giúp phát hiện và điều trị sớm vàng da ở trẻ sơ sinh đủ tháng, nhằm giảm tỷ lệ phải thay máu và giảm di chứng là cần thiết. Trẻ sơ sinh vàng da đã được thay máu, tương lai sẽ phát triển về thể chất, tâm thần và vận động như thế nào, đồng thời tìm hiểu các biện pháp để giảm thiểu các di chứng. Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về lĩnh vực này, chưa có nghiên cứu nào đánh giá sự phát triển của trẻ sơ sinh đủ tháng sau thay máu do vàng da. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài, với ba mục tiêu cụ thể sau:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.**
- 2. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.**
- 3. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu đời.**

## NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Công trình nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam, đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động và một số yếu tố ảnh hưởng trong hai năm đầu đời ở trẻ sơ sinh đủ tháng sau thay máu do vàng da tăng bilirubin gián tiếp.

2. Nghiên cứu đã phân loại được mức độ bệnh não cấp do bilirubin và một số yếu tố liên quan ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

3. Nghiên cứu đã mô tả được đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phân loại mức độ và một số yếu tố liên quan đến bệnh não mạn tính do bilirubin (vàng da nhân).

## CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Phần chính của luận án dài 131 trang, bao gồm các phần sau:

Đặt vấn đề: 2 trang

Chương 1 - Tổng quan: 31 trang

Chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 21 trang.

Chương 3 - Kết quả nghiên cứu 28 trang.

Chương 4 - Bàn luận 46 trang.

Kết luận và kiến nghị: 3 trang.

Trong luận án có 33 bảng và 10 biểu đồ, phụ lục và ảnh minh họa.

Luận án có 142 tài liệu tham khảo, trong đó có 12 tài liệu tiếng Việt, 130 tài liệu tiếng Anh.

### Chương 1 TỔNG QUAN

#### 1.1. Khái niệm sơ sinh đủ tháng, vàng da tăng bilirubin gián tiếp và di chứng

##### 1.1.1. Định nghĩa trẻ sơ sinh đủ tháng

Theo Tổ chức Y tế thế giới, trẻ đủ tháng là trẻ được sinh ra trong khoảng từ 37 tuần đến 42 tuần ( $278 \pm 15$  ngày). Trẻ đẻ non là trẻ sinh ra trước thời hạn bình thường trong tử cung, có tuổi thai dưới 37 tuần và có khả năng sống được. Trẻ sinh ra sau 42 tuần là trẻ già tháng. Theo cân nặng, trẻ sơ sinh đủ tháng có cân nặng khi sinh từ 2500 - 4000 gram (từ 10 - 90 bách phân vị trên biểu đồ Lubchenco).

#### 1.2. Characterization clinical, laboratory of ABE

ABE ratio was 50.8%; among this severe ABE was 53.3%; concentration of bilirubin was  $585.20 \pm 91.48 \mu\text{mol/l}$ , B/A ratio was  $9.78 \pm 1.63$ . Risk factors relate to ABE: Neonate developed jaundice after discharging from hospital, concentration of bilirubin  $\geq 510 \mu\text{mol/l}$ , ages at admission  $\geq 6$  days.

#### 2. Evaluation of physical, psychomotor development full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion.

- Psychomotor development lady ratio was 37.3% (DQ  $\leq 70$  by test Denver II, follow up 24 months), the motor development lady ratio (37.3%) more than the metal development lady ratio (27.1 - 29.7%).

- Kernicterus ratio follow up to 24 month ages was 44 babies (37.3%); among this severe kernicterus was 34 babies (77.3%); auditory neuropathy deafness or hearing loss 72.7%, MRI showed abnormal signal intensity in the globus pallidum (GP) in 33/38 scans, motor symptoms of dystonia athetosis 72.7%, oculomotor pareses 47.7%, and dental enamel dysplasia 43.2%.

- Babies sequelae slow growth in weight from 6 months of age and height retardation from 12 months of age than children without sequelae, but no malnourished children.

#### 3. Analysis of factors affecting the development of full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion in the first two years

Risk factors relate to kernicterus and development delay were the high bilirubin level  $> 515 \mu\text{mol/l}$ , ABO incompatibility, G6PD deficiency, late ages at admission, neonate developed jaundice after discharging from hospital and ABE at admission. Specially, there are two factors associated with multivariate kernicterus is high blood bilirubin  $> 515 \mu\text{mol/l}$  and ABE.

concomitant deficits, 30% had dyslexia, 27% perceptual disabilities (auditory, visual or undefined), 27% had motor impairment, 15% hyperactivity and attention deficit, 11% significant psychiatric and psychosomatic symptoms, 9% had neurological signs, and 5% had speech and language abnormalities.

According to our research: Risk factors relate to kernicterus and development delay were the high bilirubin level  $> 515 \mu\text{mol/l}$ , ABO incompatibility, G6PD deficiency, late ages at admission, neonate developed jaundice after discharging from hospital and ABE at admission. Specially, there are two factors associated with multivariate kernicterus is high blood bilirubin  $> 515 \mu\text{mol/l}$  and ABE. Mc Gillivray's study (2011) in Australia, had the same results: Seven incidence studies conducted internationally between 1988-2005 identify an estimated incidence of severe neonatal jaundice of between 7.1 and 45 per 100,000 births and of kernicterus at 0.4-2.7; Major pathophysiological causes or associations include ABO and other blood group incompatibility, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, infection and haemolysis of other causes including spherocytosis. Other factors associated with poor outcomes include prematurity, male gender, ethnicity and early hospital discharge.

## CONCLUSION

With 118 severe term neonatal hyperbilirubinemia undergoing performed exchange transfusion were analysed. We could extract several following conclusions:

### **1. Characterization clinical, laboratory findings of full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion**

#### **1.1. Characterization clinical, laboratory**

- Clinical: The male/female ratio was 1.62/1; neonate developed jaundice after discharging from hospital ratio 56.78%; ages at admission  $\geq 6$  days ratio 35.6%; jaundice in the skin all of body 83.4%.

- Subclinical: Total bilirubin at admission  $529.06 \pm 97.7 \mu\text{mol/l}$ , B/A ratio  $8.79 \pm 1.8$ ; anemia 68.64%; ABO incompatibility 29.6%; G6PD deficiency 17.8% and babies born to 'O' positive mothers 79.6% and the inverse linear correlation between blood hemoglobin concentration decreases, the increasing bilirubin.

Có thể dựa vào đặc điểm hình thái cơ thể trẻ khi sinh để xác định tuổi thai.

### **1.1.2. Vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh**

Vàng da là do có sự tăng cao của chất bilirubin trong máu. Khi nồng độ bilirubin máu tăng trên 120  $\mu\text{mol/l}$  da trẻ sơ sinh sẽ có màu vàng, có thể tăng loại gián tiếp (bilirubin tự do) không tan trong nước với nồng độ cao có thể gây nhiễm độc thần kinh, hoặc tăng loại kết hợp (bilirubin trực tiếp) tan trong nước, đào thải ra ngoài qua đường thận (nước tiểu) và đường mật (qua phân).

### **1.1.3. Khái niệm về tổn thương não do bilirubin**

Vàng da nhân (Kernicterus) là vàng da do tăng bilirubin gián tiếp gây tổn thương nhân xám của não, được mô tả từ năm 1903 bởi nhà bệnh lý học Christian Georg Schmorl. Thuật ngữ này thường được sử dụng như là một chẩn đoán ở trẻ có di chứng bệnh não mạn tính do bilirubin gián tiếp.

Bệnh não do bilirubin (bilirubin encephalopathy) là khái niệm chung chỉ tình trạng tổn thương não do bilirubin gây nên. Bao gồm bệnh não cấp do bilirubin (acute bilirubin encephalopathy - ABE) có thể hồi phục và bệnh não mạn tính do bilirubin (chronic bilirubin encephalopathy) hay còn gọi là vàng da nhân, hiếm có khả năng hồi phục.

## **1.2. Chẩn đoán bệnh não cấp do bilirubin**

**1.2.1. Chẩn đoán theo giai đoạn:** Theo Hội Nhi khoa Hoa Kỳ, tổn thương não cấp do bilirubin có thể chia làm ba giai đoạn:

- Giai đoạn sớm: Trẻ vàng da vùng 5 theo phân vùng Kramer, li bì, bú kém, giảm trương lực cơ. Thường xảy ra trong những ngày đầu sau sinh.

- Giai đoạn trung gian: Trẻ li bì, dễ bị kích thích, tăng trương lực cơ người uốn cong xoắn vặn từng cơn, có thể có sốt, khóc thét, hoặc lơ mơ và giảm trương lực cơ, có thể rối loạn nhịp thở. Thay máu trong giai đoạn này, một số trường hợp có thể cải thiện được.

- Giai đoạn nặng: Trẻ li bì, bỏ bú, có thể hôn mê, rối loạn nhịp thở, người uốn cong xoắn vặn tăng trương lực cơ thường xuyên, có thể co giật, ngừng thở và tử vong.

### **1.2.2. Chẩn đoán theo mức độ:**

Biểu hiện bệnh não cấp tính do bilirubin: Trẻ li bì, bỏ bú, tăng hoặc giảm trương lực cơ, cơn xoắn vặn toàn thân, sốt, khóc thét... Mức độ tổn thương não cấp tính được đánh giá theo bảng cho điểm BIND (Bilirubin induced neurologic dysfunction) của Johnson và cộng sự. Điểm từ 1 đến 9, tổng điểm từ 1 đến 3 là mức độ nhẹ, từ 4

hyperbilirubinemia causes permanent neurological damage. In certain parts of the world, kernicterus is still a major cause of mortality and long-term morbidity.

### **4.2.3. Assessment of physical growth:**

The our study results showed that babies sequelae slow growth in weight from 6 months of age and height retardation from 12 months of age than children without sequelae, but no malnourished children. Nguyen Van Thang's study (2009), over 65 asphyxiated infants postpartum, weight monitoring to 2 years old, showed that 29.3% of children with weight for age falls below - 2SD, children with low weight often many neurological sequelae or disease combinations. Maimburg's study (2009) in Denmark, had result: 15 children with a diagnosis of kernicterus in the Danish National Hospital Register and eight children with a diagnosis of kernicterus in a clinically established cohort, total of nine children had a validated diagnosis of kernicterus which leads to a cumulative incidence of kernicterus in Denmark of 1.3/100.000 newborns, most of the nine children experienced suboptimal growth but otherwise normal pregnancy and delivery outcomes, all except one child developed severe neurological impairment in childhood.

## **4.3. Analysis of factors affecting the development of full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion in the first two years**

In our study, 44 infants was diagnosed as kernicterus (37.3%), follow up 24 month ages, all of them had DQ mean  $\leq 70$  by Denver test and be ill more often. Contra, 74 babies was not diagnosis of kernicterus (62.7%), all of them had DQ normal. Babu's study (2013) in India on neurobehavior of term neonates with neonatal hyperbilirubinemia, were assessed by Brazelton's neurobehavioral had result: Habituation, range of state, autonomic regulation and regulation of state clusters were significantly altered in the case group, while motor organization cluster was mainly affected in neonates with severe jaundice (bilirubin  $> 25$  mg/dl), neonatal hyperbilirubinemia causes definite alteration in the neonatal neurobehavior. Hokkanen's study (2014) in hospital Helsinki - Finland, had results: The diagnostic classification in the HB group were as follows: 21% had minimal brain dysfunction, a diagnosis in use at the beginning of the cohort study defined as three or more

significant adverse outcome in spite of DVET. Babies usually learn important skills such as sitting up, rolling over, crawling, walking, babbling (making basic speech sounds), talking and becoming toilet trained as they grow up. These skills are known as developmental milestones and happen in a predictable order and usually at a fairly predictable age. While all children reach these stages at different times, a child with developmental delay may not reach one or more of these milestones until much later than expected. One of risk factors relate to development is severe neonatal hyperbilirubinemia.

#### **4.2.2. Assess the progression of kernicterus sequelae**

In our study, kernicterus ratio under following up to 24 month of ages was 44 babies (37.3%); among this severe kernicterus was 34 (77.3%); auditory neuropathy deafness or hearing loss 72.7%, MRI showed abnormal signal intensity in the globus pallidum (GP) in 33/38 scans, motor symptoms of dystonia athetosis 72.7%, oculomotor pareses 47.7%, and dental enamel dysplasia 43.2%. Rasul's study (2010) in Bangladesh 93 was diagnosed neonatal hyperbilirubin, exchange transfusion was performed in 22 patients, twelve individuals with jaundice died, kernicterus developed in nine children with neurological sequelae, MRIs of their brains revealed evidence of neuronal atrophy of the basal ganglia, particularly in the globus pallidus and, in two cases, the cerebellum. Ogunlesi' study (2007) in Nigeria, results: Of these 115 babies, prematurity, low birth weight, severe anaemia and inability to do Exchange Blood Transfusion were significant risk factors for mortality among babies with bilirubin encephalopathy. Cerebral palsy, seizure disorders and deafness were the leading neurological sequelae (86.4%, 40.9% and 36.4% respectively) among the 22 survivors who were followed up. Katar's study (2008) on neonatal hyperbilirubinemia, had results: Exchange transfusion was performed once in all, except 4 patients who needed 2 transfusions. Kernicterus findings were found in 76% of patients on neurological examination, and cranial MRI detected a pathological finding in 71% of patients. In 2 patients, cranial MRI showed kernicterus findings, despite normal neurological examination. In contrast, in 3 patients, despite kernicterus findings in neurological examination, cranial MRI was normal. Although cranial MRI has an important place in the diagnosis of kernicterus, it does not always correlate with clinical findings. Kernicterus due to severe

đến 6 là trung bình còn có khả năng hồi phục, từ 7 đến 9 là nặng.

### 1.3. Chẩn đoán và phân loại di chứng vàng da nhân:

#### 1.3.1. Chẩn đoán:

Chẩn đoán vàng da nhân cần kết hợp bệnh sử về vàng da từ thời kỳ sơ sinh, tổn thương não cấp tính với khám lâm sàng các biểu hiện tâm thần, thần kinh và xét nghiệm.

- Bệnh sử: Bilirubin gián tiếp tăng quá cao, nồng độ bilirubin máu cao hơn mức chiếu đèn (15 - 20 mg/dl), hoặc nồng độ bilirubin máu cao hơn mức thay máu (20 - 25 mg/dl). Có các triệu chứng thần kinh tại thời điểm bilirubin máu tăng cao: Tăng trương lực cơ, khóc thét, xoắn vặn chuyển động mắt bất thường. Yếu tố nguy cơ: Thời gian, sinh non, nhiễm trùng huyết, toan máu, bất đồng nhóm máu mẹ con...

- Khám hiện tại: Tăng trương lực cơ từng cơn, múa vờn. Giảm hoặc mất thính lực. Bất thường chuyển động của mắt. Thiếu sản men răng (răng sữa). Chậm phát triển tâm thần, vận động.

- Xét nghiệm: Đo phản ứng thính giác thân não: Không hoặc đáp ứng bất thường. MRI sọ não: Bất thường nhân xám vùng dưới đồi, cầu nhện... (tăng sáng ở T1 sớm và T2 sau).

#### 1.3.2. Phân loại vàng da nhân:

- Vàng da nhân kinh điển (Classical kernicterus): Vàng da nhân kinh điển hay bệnh não do bilirubin mạn tính là một hội chứng lâm sàng với bốn biểu hiện: Rối loạn vận động, các cơn tăng trương lực cơ và múa vờn. Giảm hoặc mất thính giác. Khiếm khuyết về vận động của mắt, đặc biệt là nhìn ngược hướng lên trên. Chứng loạn sản men răng màu vàng xanh

- Vàng da nhân kín đáo hay rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin: Trường hợp này có khuyết tật phát triển thần kinh mà không có các biểu hiện đầy đủ các triệu chứng kinh điển của vàng da nhân, biểu hiện lâm sàng chỉ thấy có rối loạn chức năng thần kinh như giảm thính giác, rối loạn vận động mắt, tăng trương lực cơ ngoại tháp thoáng qua, hay giảm trương lực cơ, mất khả năng điều hòa, mất ngôn ngữ... Cần phân biệt với các nguyên nhân khác không do bilirubin hoặc khuyết tật thần kinh bẩm sinh.

- Phân loại vàng da nhân theo mức độ: Bao gồm 3 mức độ là nặng, vừa và nhẹ, dựa vào di chứng thính giác và di chứng vận động.

- Phân loại vàng da nhân theo khu vực tổn thương: Nhiều khu vực thần kinh trung ương bị tổn thương bởi bilirubin, nhưng có những vùng bị ảnh hưởng chiếm ưu thế và biểu hiện chủ yếu trên lâm sàng, trong khi các vùng khác ít bị ảnh hưởng, do đó một số tác giả

12.1%). According to the scientists, risk factors were the high bilirubin level, ABO incompatibility, late ages at admission.

### 4.2. Evaluation of physical, psychomotor development full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion.

#### 4.2.1. Evaluation of psychomotor development

According to our research: Psychomotor development lady ratio was 37.3% (DQ  $\leq$  70 by test Denver II, follow up 24 months), the motor development lady ratio (37.3%) more than the mental development lady ratio (27.1 - 29.7%). Thomaidis' study (2014) in Greek on 142 children with developmental quotient DQ < 70, had results: The mean age at enrolment was  $31 \pm 12$  < months, and the mean DQ  $52.2 \pm 11.4$ ; prematurity and intrauterine growth restriction were found to be independently associated with lower DQ values, the mean DQ after the 2-year follow-up was  $62.5 \pm 12.7$ , and the DQ difference from the enrollment  $10.4 \pm 8.9$  (median 10; range-10 to 42). DQ improvement was noted in 52.8% of the children, intrauterine growth restriction, low socio-economic status, and poor compliance to habilitation plan were found to be independently associated with poorer developmental outcomes. Babu' study (2011) in South Indian on 45 babies hyperbilirubinemia with bilirubin >  $430 \mu\text{mol/l}$ , be divided into two groups, follow up 6 months, group had exchanged transfusion DQ mean  $68.46 \pm 16.91$  and group had not exchanged transfusion DQ mean  $87.41 \pm 9.23$ . Mukhopadhyay' study (2011) in Indian on children who underwent double volume exchange transfusion (DVET). The 25 referred newborns of  $\geq 35$  weeks gestation with total serum bilirubin > 20 mg/dl and signs of ABE were enrolled and followed up at 3, 6, 9 and 12 months. Denver Development Screening Test (DDST), Neurological examination along with MRI at discharge and brain stem evoked response audiometry (BERA) at 3 months were done. Abnormal neurodevelopment was defined as either (i) cerebral palsy or (ii) abnormal DDST or (iii) abnormal BERA. The mean bilirubin at admission was 37 mg/dl. MRI and BERA were abnormal in 61% and 76%. At 1 year, DDST and neurological abnormality were seen in 60% and 27% and 80% had combined abnormal neurodevelopment. MRI had no relation ( $P = 0.183$ ) but abnormal BERA had a significant association ( $P = 0.004$ ) with abnormal outcome. Intermediate and advanced stages of ABE associated with



having jaundice in the skin all of body and poor suck or cry high pitched, they are taken to hospital.

Bilirubin total at admission  $529.06 \pm 97.7 \mu\text{mol/l}$ , B/A ratio was  $8.79 \pm 1.8$ ; Anemia 68.64%; ABO incompatibility 29.6%; G6PD deficiency 17.8% and babies born to 'O' positive mothers 79.6%. The inverse linear correlation between blood hemoglobin concentration decreases, the increasing bilirubin. Gamaleldin' study (2010) in Cairo Egypt on 249 severe neonatal hyperbilirubinemia, had results: Admission bilirubin total values ranged from 25 to 76.4 mg/dL forty-four newborns had moderate or severe ABE at admission; 35 of 249 infants (14%) had evidence of BE at the time of discharge or death. Sanpavat' study (2006) in Thailand on 165 neonatal hyperbilirubinemia exchanged transfusion, had the same results ABO incompatibility 21.3%; G6PD deficiency 13.4%.

#### **4.1.2. Characterization clinical, subclinical of ABE:**

In our study, ABE ratio was 50.8%; among this severe ABE was 53.3%; concentration of bilirubin was  $585.20 \pm 91.48 \mu\text{mol/l}$ , B/A ratio was  $9.78 \pm 1.63$ . Risk factors relate to ABE: Neonate developed jaundice after discharging from hospital, concentration of bilirubin  $\geq 510 \mu\text{mol/l}$ , ages at admission  $\geq 6$  days. Hameed's study (2011) in Baghdad Iraq on 162 severe neonatal hyperbilirubinemia, had results: Incidences of severe sequelae were: advanced ABE (22%), neonatal mortality within 48 h of admission (12%) and post-icteric sequelae (21%); Among the cohort, 85% were <10 days of age (median 6 days). Readmission total serum bilirubin ranged from 197 to 770  $\mu\text{mol/l}$ ; the major contributory risk factor for the adverse outcome of kernicterus/death was admission with advanced ABE, other contributory factors to this outcome, usually significant, but not so for this cohort, included home delivery, sepsis, ABO or Rh disease. Absence of any detectable signs of ABE on admission and treatment of severe hyperbilirubinemia was associated with no adverse outcome. Y Bao's study (2013) in Eastern China on 113 ABE, had results: Based on clinical bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND) scoring, 14 (12.1%), 83 (71.6%) and 19 (16.4%) infants were classified as subtle, moderate ABE and severe ABE respectively on admission, the highest bilirubin level was  $(486.0 \pm 169.4) \mu\text{mol/L}$ ; the most common cause of ABE was ABO incompatibility (38, 32.8%), followed by sepsis and infection (14,

đã đưa ra phân loại theo khu vực tổn thương nên đã được chia làm bốn nhóm sau: Vàng da nhân kinh điển gồm bốn nhóm triệu chứng đầy đủ như đã mô tả ở trên, vàng da nhân tinh tế chỉ ảnh hưởng một số khiếm khuyết thần kinh, vàng da nhân với tổn thương vận động chủ yếu và vàng da nhân với tổn thương thính giác chiếm ưu thế.

+ Vàng da nhân với tổn thương vận động chủ yếu (Motor-predominant kernicterus): Trường hợp này tổn thương chủ yếu là rối loạn trương lực cơ múa vờn, các biểu hiện khác nhẹ hoặc thoáng qua, liên quan đến tổn thương có chọn lọc vùng pallidus globus (cầu nhạt), các nhân dưới đồi và tiểu não đặc biệt là tế bào purkinje.

+ Vàng da nhân với tổn thương thính giác chiếm ưu thế (Auditory-predominant kernicterus): Trường hợp này tổn thương chủ yếu là mất thính giác hay điếc, các triệu chứng khác nhẹ hoặc thoáng qua. Cần phân biệt với dị tật thính giác bẩm sinh.

### **1.4. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm vận động trẻ em trong hai năm đầu**

#### **1.4.1. Đánh giá sự tăng trưởng thể chất trong hai năm đầu**

Tăng trưởng là sự tăng khối lượng cơ thể về các đại lượng có thể đo lường được bằng kỹ thuật nhân trắc. Các số đo không hạn chế mà tùy thuộc vào mục đích nghiên cứu và theo lứa tuổi. Đối với trẻ từ sơ sinh đến hai tuổi, các tác giả thường sử dụng chỉ tiêu nhân trắc sau: Chiều cao, cân nặng, chu vi các vòng đầu, ngực, chi..., tỷ lệ giữa các phần cơ thể, tốc độ tăng trưởng về chiều cao và cân nặng theo tuổi.

#### **1.4.2. Trắc nghiệm đánh giá sự phát triển Denver:**

Test Denver I viết tắt là DDST (Denver Developmental Screening Test), được xuất bản đầu tiên vào năm 1967 tại Hoa Kỳ bởi các tác giả W.K. Frankenburg, J.B. Dodds và A.W. Fandal, được thích ứng và tiêu chuẩn hóa trên 20 nước và được sử dụng rộng rãi cho trên 50 triệu trẻ em trên toàn thế giới. Năm 1990, test đã được bổ sung, hoàn thiện hơn và đổi thành test Denver II. Mục đích là đánh giá sự phát triển tâm thần và vận động của trẻ từ 0 đến 6 tuổi, xác nhận và theo dõi một quá trình phát triển bình thường, phát hiện sớm các trạng thái chậm phát triển và đặc điểm chậm phát triển. Chủ yếu là vận dụng các tiêu chuẩn bình thường đã biết, sắp xếp các tiêu chuẩn đó vào một hệ thống chung để dễ tiến hành, dễ nhận định, dễ đánh giá và tiện làm đi làm lại nhiều lần trên cùng một đối tượng.

### **1.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.**

### 1.5.1. Một số yếu tố liên quan đến tổn thương não do bilirubin:

- Nồng độ bilirubin gián tiếp trong máu tăng cao, nồng độ albumin máu giảm, nồng độ ion H<sup>+</sup> và sự toan máu, hàng rào máu não bị tổn thương., tăng sự nhạy cảm của tế bào não đối với độc tính của bilirubin.

- Một số yếu tố khác: Ngày tuổi xuất hiện vàng da, nhập viện muộn, tuổi thai, cân nặng khi sinh, bất đồng nhóm máu mẹ con, thiếu enzyme G6PD, khả năng can thiệp điều trị...

### 1.5.2. Ảnh hưởng của tổn thương não đối với sự phát triển của trẻ:

Bilirubin gây tổn thương các nhân xám trung ương, nên có thể không chỉ rối loạn vận động mà còn ảnh hưởng đến sự phát triển và khả năng nhận thức, suy giảm trí nhớ, rối loạn ngôn ngữ và thị giác. Nghe kém là một trong những khuyết tật phổ biến và có những hậu quả suốt đời cho trẻ em, ảnh hưởng đến phát triển ngôn ngữ, nhận thức và tư duy. Tổn thương não do bilirubin từ những ngày đầu sau sinh, do đó thường ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động của trẻ.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Bao gồm các bệnh nhân sơ sinh, với các đặc điểm:

- Mắc bệnh vàng da tăng bilirubin gián tiếp phải thay máu.
- Trẻ sơ sinh đủ tháng, có tuổi thai từ 37 tuần đến 42 tuần, cân nặng  $\geq 2500$  gram.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chỉ lựa chọn trong số bệnh nhân nói trên, được can thiệp điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp có thay máu tại khoa Sơ sinh, bệnh viện Nhi Trung ương.

- Chỉ định thay máu khi nồng độ bilirubin máu tăng theo khuyến cáo của Hội Nhi khoa Hoa Kỳ năm 2004.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Trong quá trình nghiên cứu loại trừ các bệnh nhân sau:

- Loại trừ bệnh nhân mắc các bệnh thần kinh khác trong quá trình nghiên cứu theo dõi: Xuất huyết não, viêm màng não ...
- Loại trừ các bệnh nhân không được theo dõi khám đánh giá đầy đủ theo quy trình nghiên cứu đến 24 tháng tuổi.

#### 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Table 3.33: Risk factors related to DQ mean by Denver II

Risk factors	DQ $\leq 70$		DQ $> 70$		OR (95%CI)	P	
	n1	(%)	n2	(%)			
NDJ	Yes	37	84,1	29	39,2	8,20 (3,23-20,85)	<0,001
	No	7	15,9	45	60,8		
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	$> 515$	36	81,8	8	10,8	37,13 (12,85-107,24)	<0,001
	$\leq 515$	8	18,2	66	89,2		
Ages at admission	$\geq 6$	25	56,8	17	23,0	4,41 (1,97-9,88)	<0,001
	$< 6$	19	43,2	57	77,0		
G6PD deficiency	Yes	12	27,3	9	12,2	2,71 (1,04-7,09)	<0,05
	No	32	72,7	65	87,8		
ABE	Yes	44	100	16	21,6		<0,001
	No	0	0,0	58	78,4		

NDJ: Neonate developed jaundice after discharging from hospital.

## Chapter 4: DISCUSSION

### 4.1. Characterization clinical, subclinical of full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion:

#### 4.1.1. Characterization clinical, subclinical:

Out of 118 cases 73 were males and 45 females. Male/female ratio was 1.62/1. Newman' study (2000) in America on severe neonatal hyperbilirubinemia, had similar result (male/female: 1.5/1). Korejo HB' study (2010) in Pakistan on 100 kernicterus children, had marginally same data (male/female: 1.6/1). Among severe neonatal hyperbilirubinemia, the boys have higher rates, according to the scientists may be because boys have more risk factors causing hemolytic, such as G6PD enzyme deficiency and other factors.

Neonates developed jaundice after discharge from hospital with the rate of 56.78%, ages at admission  $\geq 6$  days ( 35.6%). Sgro M' study (2011) in Canada on 258 severe neonatal hyperbilirubinemia, had result neonate developed jaundice after discharging from hospital ratio 71.7%. Hosseinpuor' study (2010) in Iran on 176 neonatal hyperbilirubinemia had exchanged transfusion, had the same result ages at admission  $5.72 \pm 3.95$  days (1-12 day ages). Neonate developed jaundice after discharging from hospital, may not be tracked and monitored for neonatal hyperbilirubinemia, when

**Chart 3.8 MRI findings in neonates at risk of kernicterus**

**Table 3:23 Mean weight (kg) by age:** Weight kernicterus children increased slower compared to non kernicterus from 6 months of age,  $p < 0.001$ .

**Table 3:24 Mean height (cm) by age:** Height kernicterus children increased slower compared to non kernicterus from 12 months of age,  $p < 0.05$ .

### 3.3. Analysis of factors affecting the development of full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion in the first two years

**Chart 3.10 Compare between DQ mean mental development and motor:** Group of children without kernicterus: DQ mean age-appropriate. DQ mean group kernicterus lower than after 3 months and after 12 months, they do not change. the DQ mean perform items of lower motor behavior than mental development.

**Table 3.29: Risk factors related to kernicterus**

Risk factors	Kernicterus		Non Kernicterus		OR (95% CI)	P	
	n	(%)	n	(%)			
NDJ	Yes	37	56,1	29	43,9	8,20 (3,23-20,85)	< 0,001
	No	7	13,5	45	86,5		
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	> 515	35	79,5	9	20,5	28,08 (10,22-77,21)	< 0,001
	$\leq$ 515	9	12,2	65	87,8		
Ages at admission	$\geq$ 6	25	59,5	17	40,5	4,41 (1,97 - 9,88)	< 0,001
	< 6	19	25,0	57	75,0		
G6PD deficiency	Yes	12	57,1	9	42,9	2,71 (1,04 - 7,09)	< 0,05
	No	32	33,0	65	67,0		
ABE	Yes	43	71,7	17	28,3	144,18 (18,46-125,87)	< 0,001
	No	1	1,7	57	98,3		

**NDJ:** Neonate developed jaundice after discharging from hospital.

Nghiên cứu được thực hiện tại bệnh viện Nhi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu thực hiện từ tháng 5 năm 2010 đến tháng 5 năm 2014.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu:

#### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu đối với mục tiêu một là nghiên cứu mô tả: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu. Đối với mục tiêu hai và ba: Nghiên cứu thuần tập tiền cứu đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu và phân tích các yếu tố đến sự phát triển, từ khi nhập viện điều trị cho đến khi trẻ được ít nhất 24 tháng tuổi.

#### 2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Để tính cỡ mẫu nghiên cứu, chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu áp dụng cho việc ước tính tỷ lệ trong quần thể.

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu.

$\alpha$ : Là mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$  (tương ứng với độ tin cậy 95%).

$Z(1-\alpha/2)$ : Tra giá trị bảng, tương ứng với các giá trị của  $\alpha = 0,05$ .

Kết quả là:  $Z(1-\alpha/2) = 1,96$ .

p: Tỷ lệ vàng da nhân. Theo nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2007, tỷ lệ bệnh nhân di chứng vàng da nhân trên tổng số sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nhập viện điều trị là 4,7%. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn 5% (0,05).

$\Delta$ : Độ chênh lệch mong muốn là:  $\pm 5\%$  (0,05).

Áp dụng công thức trên thu được kết quả như sau: 73 bệnh nhân

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{\Delta^2} = 1,96^2 \frac{0,05 \times 0,95}{0,05^2} = 73$$

Do thực hiện nghiên cứu theo dõi dọc, thời gian theo dõi kéo dài, ít nhất đến 24 tháng, nên chúng tôi dự kiến lựa chọn 146 bệnh nhân (gấp đôi cỡ mẫu).

#### 2.3.3. Phương pháp chọn mẫu:

Chọn mẫu theo kỹ thuật chọn mẫu có chủ đích, trong đó khung mẫu là tất cả bệnh nhân sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián

tiếp vào bệnh viện điều trị phải thay máu, chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn từ lúc bắt đầu nghiên cứu đến khi đủ số lượng.

**2.3.4. Các chỉ số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin:**

- Bệnh án nghiên cứu: Tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu, đều có chung một mẫu bệnh án thống nhất để nghiên cứu bệnh án.

- Bệnh nhân được khám lâm sàng tỉ mỉ, toàn diện, được làm xét nghiệm, được điều trị và chăm sóc theo phác đồ điều trị. Sau khi ra viện, tất cả các bệnh nhân đều được theo dõi đến khi được ít nhất 24 tháng tuổi (trong năm đầu bệnh nhân được khám và theo dõi khi được 1, 3, 6, 9, 12 tháng tuổi, năm thứ hai được khám và theo dõi khi được 18 và 24 tháng tuổi). Trong vòng 3 tháng đầu tất cả các bệnh nhân đều được đo thính lực ít nhất một lần. Trong quá trình theo dõi, những trẻ nghi ngờ có biểu hiện di chứng vàng da nhân đều được chụp MRI sọ não. Các bệnh nhân có biểu hiện di chứng đều được khám và điều trị theo chuyên khoa thần kinh, phục hồi chức năng, tâm bệnh và các chuyên khoa khác tùy từng trường hợp.

- Phòng vấn các bà mẹ, hoặc người nhà chăm sóc trẻ về tiền sử, bệnh sử.

- Nhóm các chỉ số về lâm sàng và cận lâm sàng vàng da thay máu.
- Nhóm các chỉ số biểu hiện bệnh não cấp do bilirubin.
- Nhóm các chỉ số về di chứng vàng da nhân.
- Tăng trưởng thể chất: Chiều cao, cân nặng.
- Để đánh giá về sự phát triển tâm thần và vận động, sử dụng Trắc nghiệm đánh giá sự phát triển Denver II

Cách tính chỉ số DQ (Development quotient):

$$DQ = \text{Tuổi phát triển được đánh giá} / \text{tuổi thực của trẻ} \times 100.$$

Tuổi phát triển được đánh giá: Trong mỗi khu vực, ở mỗi tiết mục trẻ làm được, chữ Đ tương ứng với tỷ lệ phần trăm (%) ở tiết mục đó, tra theo bảng tuổi phát triển được đánh giá tương ứng với số lượng phần trăm của mẫu chuẩn qua các tiết mục.

- Đánh giá và phân loại mức độ di chứng vàng da nhân: Theo phân loại của Shapiro. SM năm 2010.

**2.3.4.3. Phân tích một số yếu tố đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu:**

- Phân tích một số yếu tố nguy cơ gây tổn thương não do bilirubin.

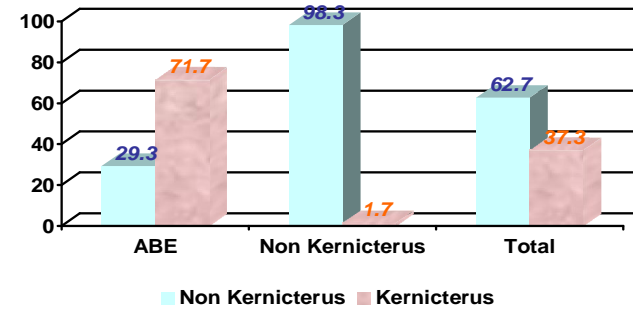


Chart 3.6: Kernicterus ratio.

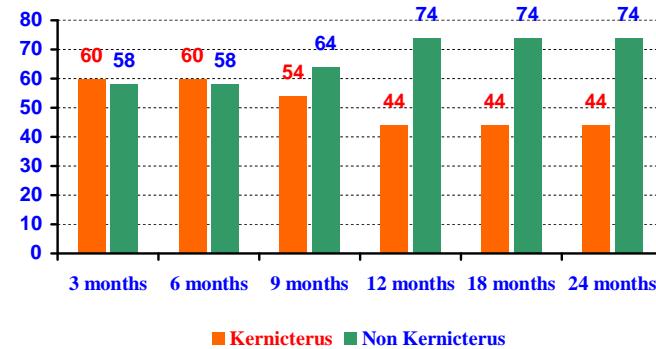
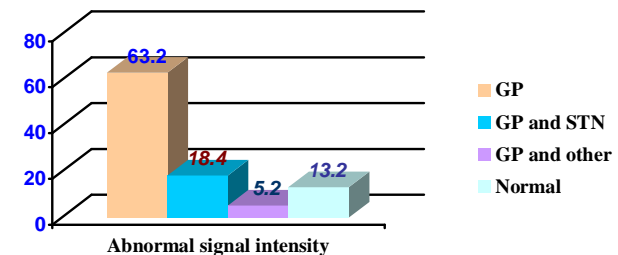


Chart 3.7: Disability rate decreased in relation with follow up length



GP: Globus pallidus, STN: Sub-thalamic nuclei

**Table 3.18: Fine motor skill by test Denver II and DQ**

Month ages	DQ ≤ 70		DQ:71-84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	63	53,4	55	46,6	0	0	
6	59	50	58	49,2	1	0,8	> 0,05
9	48	40,7	18	15,3	52	44,1	< 0,001
12	44	37,3	8	6,8	66	55,9	< 0,001
18	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001
24	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001

**Table 3.19: Language by test Denver II and DQ**

Month ages	DQ ≤ 70		DQ:71-84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	49	41,5	67	56,8	2	1,7	
6	45	38,1	71	60,2	2	1,7	> 0,05
9	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
12	36	30,5	10	8,5	72	61	< 0,001
18	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
24	32	27,1	12	10,2	74	62,7	< 0,001

**Table 3.20: Gross motor skill by test Denver II and DQ**

Month ages	DQ ≤ 70		DQ:71-84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	81	68,6	37	31,4	0	0	
6	67	56,8	31	26,3	20	16,9	< 0,001
9	44	37,3	20	16,9	54	45,8	< 0,001
12	44	37,3	13	11	61	51,7	< 0,001
18	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001
24	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001

**Table 3.21: Results of brainstem auditory evoked potential**

Results	ABE		Non ABE		Total	
	n1	%	n2	%	n3	%
<i>Refer</i>	31	51,6	1	1,7	32	27,1
<i>Pass</i>	29	48,4	57	98,3	86	72,9
Total	60	100	58	100	118	100

- Phân tích sự ảnh hưởng của tổn thương não do bilirubin đến sự tăng trưởng thể chất và phát triển tâm thần, vận động của trẻ trong hai năm đầu.

#### 2.4. Xử lý và phân tích số liệu:

Các số liệu thu thập được của nghiên cứu được xử lý theo thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm SPSS 16.0.

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

**Phân bố bệnh nhân theo giới tính và tuổi thai:** Trong số 118 bệnh nhân nghiên cứu, phần lớn là trẻ nam, chiếm 61,9%, tỷ lệ nam/nữ là 1,62/1, có sự khác biệt về tỷ lệ nam, nữ với  $p < 0,05$ .

**Tiền sử sản khoa và sau sinh:** Hầu hết các bà mẹ khi mang thai khỏe mạnh (chiếm tỷ lệ 90,68%), phần lớn các bà mẹ có nhóm máu O (chiếm 79,6%), đẻ thường chiếm tỷ lệ 79,66%. Tỷ lệ trẻ sau sinh đã ra viện không được giám sát vàng da 56,78%.

**Phân bố đối tượng nghiên cứu theo ngày tuổi nhập viện:** Ngày tuổi nhập viện vì vàng da hầu hết là từ 3 ngày tuổi trở lên (85,59%), trong đó tỷ lệ nhập viện khi được 5 - 6 ngày là cao nhất 43,22%.

**Đặc điểm về tiền sử bệnh vàng da:** Tỷ lệ bệnh nhân được phát hiện vàng da khi được 1 - 2 ngày tuổi là 55,1%. Phát hiện vàng da tại nhà chiếm 52,5%. Hầu hết bệnh nhân được chuyển đến từ các tuyến y tế, chiếm tỷ lệ 91,53%.

**Đặc điểm lâm sàng vàng da khi nhập viện:** Vàng da đến vùng 5, chiếm 93,4%. Lâm sàng về thần kinh: Chiếm tỷ lệ cao nhất 50,8% là tăng trương lực cơ, tiếp theo là li bì bú kém 34,7% và tăng trương lực cơ với xoắn vặn 27,1%. Thiếu máu chiếm 68,6% và sốt là 50,0%.

#### Bảng 3.1: Đặc điểm cận lâm sàng vàng da:

STT	Đặc điểm	Số lượng, tỷ lệ (%)
1	Nồng độ bilirubin trung bình (n=118) - Toàn phần ( $\mu\text{mol/l}$ ) - Gián tiếp ( $\mu\text{mol/l}$ )	529,06 $\pm$ 97,7 494,17 $\pm$ 72,31
2	Tỷ lệ bilirubin (mg/l)/albumin (g/l)	8,79 $\pm$ 1,8
3	Bất đồng nhóm máu mẹ và con hệ ABO	35 (29,6%)
4	Thiếu enzym G6PD	21 (17,8%)
5	Thiếu máu (Hb < 14g/dl và Hct < 45%)	81 (68,64%)

**Nồng độ bilirubin toàn phần trung bình theo ngày tuổi nhập viện:** Ngày tuổi nhập viện càng muộn, thì nồng độ bilirubin máu càng cao, cao nhất là nhóm nhập viện > 6 ngày tuổi với nồng độ bilirubin trong máu là 570,88  $\pm$  101,48  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,001$ .

**Chart 3.2: The relationship between Hb and bilirubin**

**Chart 3.3 Rate of ABE at admission:** 50.8%.

**Chart 3.4: Classification of ABE:** Subtle 25%; Moderate 21.7%; Advanced 53.3%.

**Table 3.11: Bilirubin level and B/A ratio follow classification of ABE**

Characterization	ABE level		
	Subtle (n1=15)	Moderate (n2=13)	Advanced (n3=32)
Bilirubin( $\mu\text{mol/l}$ )	479,54 $\pm$ 45,99	556,89 $\pm$ 30,17	638,58 $\pm$ 72,89
B/A ratio	8,31 $\pm$ 0,87	9,42 $\pm$ 0,69	10,50 $\pm$ 1,69

**Table 3.14: Risk factor related to ABE**

Risk factors	ABE		Non ABE		OR (95% CI)	P	
	n	%	n	%			
NDJ	Yes	50	75,8	16	24,2	13,13 (5,39-31,97)	$\leq 0,001$
	No	10	19,2	42	80,8		
Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	> 515	39	88,6	5	11,4	19,69 (6,83-56,78)	$\leq 0,001$
	$\leq 515$	21	28,4	53	71,6		
Ages at admission	$\geq 6$	34	81,0	8	19,0	8,17 (3,31-20,19)	$\leq 0,001$
	< 6	26	34,2	50	65,8		

NDJ: Neonate developed jaundice after discharging from hospital.

#### 3.2. Evaluation of physical, psychomotor development full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion.

**Table 3.17: Social contact by test Denver II and DQ**

Month ages	DQ $\leq 70$		DQ:71-84		DQ $\geq 85$		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	54	45,8	63	53,4	1	0,8	
6	49	41,5	66	55,9	3	2,5	> 0,05
9	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
12	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
18	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
24	35	29,7	9	7,6	74	62,7	< 0,001

**Table 3.2 obstetrical related history:** Babies born to 'O' positive mothers 79.6%; 67 neonate (56.78%) developed jaundice after discharging from hospital.

**Chart 3.1 Participants follow of age at admission:**  $\geq 3$  day ages 85.59%; max 5 - 6 day ages 43,22%.

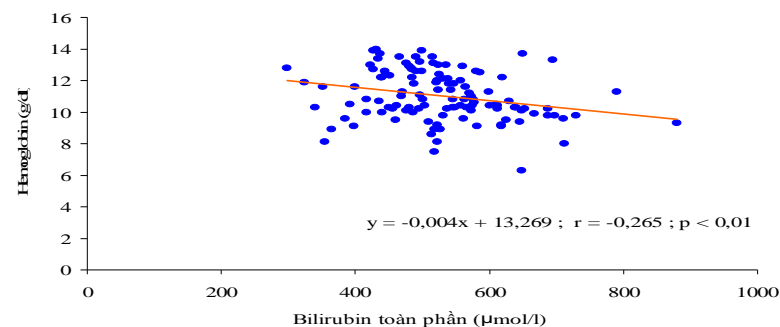
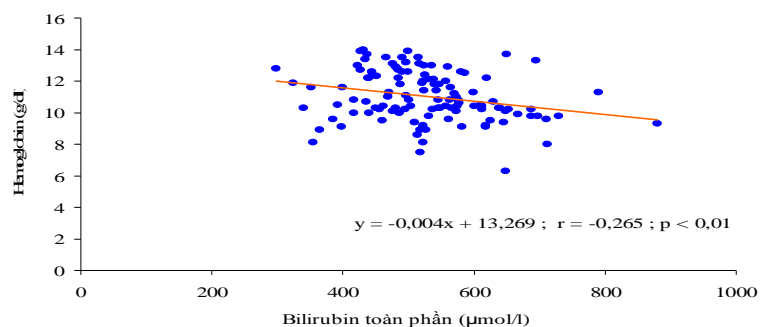
**Table 3.3 History of jaundice:** Age at onset of jaundice (days) 1- 2 day ages 55.1%.

**Table 3.4 Characterization of clinical neonatal hyperbilirubinemia at admission:** Sixty newborns had ABE at admission (50.8%); anemia 68.6%; fever 50.0%.

**Table 3.5: Characterization of subclinical hyperbilirubinemia:**

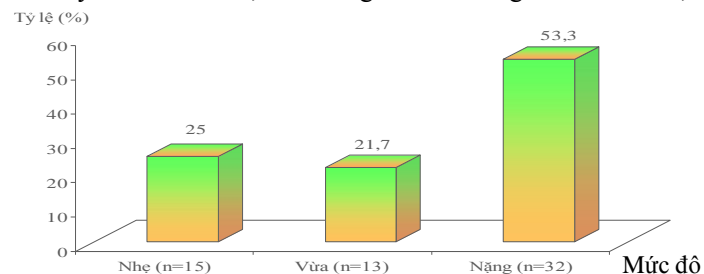
	Characterization	Number, rate (%)
1	Bilirubin level on admission (n=118) - Total bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ) - Unconjugated bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ )	529,06 $\pm$ 97,7 494,17 $\pm$ 72,31
2	Bilirubin/Albumin ratio [( $\mu\text{mol/L}$ )/(g/L)]	8,79 $\pm$ 1,8
3	ABO incompatibility	35 (29,6%)
4	G6PD deficiency	21 (17,8%)
5	Anemia (Hb < 14g/dl và Hct < 45%)	81 (68,64%)

**Table 3.6: Bilirubin level on admission follow day ages:** More later age at admission, the higher the bilirubin level. The most at admission 5-6 day ages.



**Biểu đồ 3.1: Mối liên quan giữa Hb và nồng độ bilirubin.**

**Đặc điểm lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin:** Biểu hiện về tinh thần: Mức độ li bì, bỏ bú, ngừng thở chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%. Biểu hiện về trương lực cơ: Mức độ tăng trương lực cơ và xoắn vặn chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%. Tiếng khóc: Không khóc được 53,3%.



**Biểu đồ 3.2 Phân loại mức độ bệnh não cấp do bilirubin**

**Bảng 3.2: Đặc điểm cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin**

Stt	Đặc điểm cận lâm sàng	Số lượng, tỷ lệ (%)
1	Nồng độ bilirubin trung bình (n=60) + Toàn phần ( $\mu\text{mol/l}$ ) + Gián tiếp ( $\mu\text{mol/l}$ )	585,20 $\pm$ 91,48 545,93 $\pm$ 69,71
2	Bilirubin/albumin	9,76 $\pm$ 1,63
3	Bất đồng nhóm máu mẹ con ABO	19 (31,67%)
4	Thiếu enzym G6PD	14 (23,33%)
5	Thiếu máu	57 (95%)
6	Mẹ nhóm máu O	48 (80%)

**Tỷ lệ bệnh não cấp do bilirubin khi nhập viện:** Trong 118 bệnh nhân vàng da nặng phải thay máu, có 60 trường hợp đã có biểu hiện tổn thương não cấp tính do bilirubin khi nhập viện, chiếm tỷ lệ 50,8%.

**Bảng 3.3: Thời gian xuất hiện bệnh não cấp đến khi nhập viện với nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A.**

Xét nghiệm	Thời gian xuất hiện bệnh não cấp		P
	< 8 giờ (n1=13)	≥ 8 giờ (n2=47)	
Bilirubin (μmol/l)	468,48 ± 32,84	620,15 ± 58,23	< 0,05
Tỷ lệ B/A	8,02 ± 0,63	10,53 ± 0,78	< 0,05

**Mức độ tăng bilirubin theo ngày tuổi nhập viện của bệnh não cấp:** Ngày tuổi nhập viện 5 - 6 ngày có nồng độ bilirubin cao nhất, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

**Bảng 3.4: Nồng độ bilirubin trung bình và tỷ lệ B/A theo mức độ bệnh não cấp.**

Xét nghiệm	Mức độ bệnh não cấp do bilirubin		
	Nhẹ (n1=15)	Vừa (n2=13)	Nặng (n3=32)
Bilirubin(μmol/l)	479,54±45,99	556,89±30,17	638,58±72,89
Tỷ lệ B/A	8,31±0,87	9,42±0,69	10,50±1,69

**So sánh đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm ABE và không ABE:** Tỷ lệ đã ra viện sau sinh không được giám sát vàng da, tuổi nhập viện ≥ 6 ngày ở nhóm bệnh não cấp cao hơn. Nhóm bệnh não cấp có 100% biểu hiện bất thường thần kinh, sốt và thiếu máu đều có tỷ lệ cao hơn hẳn, p < 0,05.

**Bảng 3.5: Đặc điểm cận lâm sàng giữa hai nhóm ABE và không ABE**

Đặc điểm cận lâm sàng	ABE (n1 = 60)	Không ABE (n2 = 58)	P
Bilirubin toàn phần μmol/l	585,20±91,48	470,99±64,66	< 0,01
Tỷ lệ B/A	9,78 ± 1,63	7,73 ± 1,31	< 0,01
Thiếu máu	57 (95%)	24 (41,4%)	< 0,05
Mẹ nhóm máu O	48 (80,0%)	46 (79,3%)	> 0,05
Thiếu G6PD	14 (23,3%)	7 (12,0%)	> 0,05
Bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO	19 (31,6%)	16 (27,6%)	> 0,05

**ABE:** Bệnh não cấp do bilirubin.

imaging (MRI) brain and brainstem auditory evoked potential (BAEP).

**To assess mental, psychomotor development, assessment test using the Denver II development:**

The calculation of the index DQ (Development quotient):

DQ = development was assessed age / actual age of the child x 100.

Age was assessed development: In every region, in every child item is, the letter Đ corresponds to the ratio% in this repertoire, consult the table of age was assessed development corresponding to the percentage of through the repertoire of standard samples.

- Evaluate and categorize the level of kernicterus sequelae: the classification of Shapiro. SM 2010 (table 1.1; 1.2 and 1.3).

**Analysis of factors to the development of full-term newborns have jaundice exchange transfusion in the first two years:**

- Analysis of risk factors cause bilirubin encephalopathy.

- Analysis of the effects to physical growth and psychomotor development in the first two years.

**2.2.4. Data analysis:**

Data analysis was performed using SPSS 16.0 software package. Statistical analysis including chi-square test, Mann - Whitney test and T-Test were used. Statistical significance was set 0.05 level.

## Chapter 3: Results

**3.1. Characterization of clinical, laboratory of full-term newborns having hyperbilirubinemia exchanged transfusion:**

**Table 3.1 Gender**

Gender	Gestational age		Total
	37 - 38 weeks	39 - 41 weeks	
Male	33 (61.1%)	40 (62.5%)	73 (61.9%)
Female	21 (38.9%)	24 (37.5%)	45 (38.1%)
Total	54 (100%)	64 (100%)	118 (100%)

Out of 118 cases 73 were males and 45 females. The male/female ratio was 1.62/1. p < 0.05.



Replaced number:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{\Delta^2} = 1,96^2 \frac{0,05 \times 0,95}{0,05^2} = 73$$

### 2.2.3. Technical procedures:

#### *Characterization of clinical, subclinical full-term newborns have hyperbilirubinemia exchanged transfusion:*

Data was obtained by clinical findings, and predetermined laboratory tests, and questionnaire. Infants with suspected bilirubin-associated brain damage were reviewed according to findings. Infants were assigned to two groups: the patients with BIND (Bilirubin induced neurologic dysfunction), and the patients without BIND. Major clinical features of acute bilirubin encephalopathy divided in three fairly distinct clinical phases: Early phase, intermediate phase and advanced phase. Long-term neurodevelopment outcome 24 months. All of patients was examined in this study. Investigations including: maximum total and direct serum bilirubin level, baby's and mother's blood group, ABO, Rh, direct/indirect Coombs' test, complete blood count, peripheral blood smear, reticulocyte count, serum albumin, blood glucose, calcium, sodium and potassium, erythrocyte glucose - 6 - phosphate dehydrogenase (G6PD) level, culture of blood, urine and cerebrospinal fluid according to the patient's condition were done. We recorded demographic findings, gestational age (wk), family history of jaundice in sibling, chronologic age (day), age at presentation jaundice (day), weight (g), and route of delivery (cesarean/vaginal), number of maternal: parity, abortion and gravity, maternal age and type of feeding (exclusive breast milk/mixed). Cry pattern was documented clinically. Pathologic weight loss defined when more than 10% of birth weight had been lost, calculated as  $\text{birth weight} - \text{readmission weight} \times 100 / \text{birth weight}$ . Severe hyperbilirubinemia was considered  $\geq 25 \text{ mg/dl}$  ( $430 \mu\text{mol/l}$ ). A neurologic evaluation was performed within 8 hours of admission using the bilirubin-induced neurologic dysfunction protocol (BIND score). The double volume exchange was performed according to the standard published guidelines in 2004 AAP (American Academy of Pediatrics), via umbilical vein catheter. If the infant had any clinical signs of ABE, he/she was subjected to magnetic resonance

**Bảng 3.6: Một số yếu tố liên quan đến bệnh não cấp do bilirubin**

Các yếu tố		ABE		Không ABE		OR (95%CI)	p
		n	%	n	%		
Ra viện sau sinh không giám sát vàng da	Có	50	75,8	16	24,2	13,13 (5,39-31,97)	< 0,001
	Không	10	19,2	42	80,8		
Bilirubin máu toàn phần ( $\mu\text{mol/l}$ )	> 515	39	88,6	5	11,4	19,69 (6,83-56,78)	< 0,001
	$\leq 515$	21	28,4	53	71,6		
Ngày tuổi nhập viện (ngày)	$\geq 6$	34	81,0	8	19,0	8,17 (3,31-20,19)	< 0,001
	< 6	26	34,2	50	65,8		

**Bảng 3.7: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp**

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Ra viện sau sinh không giám sát vàng da	4,81	1,54-15,07	> 0,05
Bilirubin máu > 515 $\mu\text{mol/l}$	16,29	4,89-54,29	< 0,001
Ngày tuổi nhập viện $\geq 6$ ngày	4,24	1,25-14,34	< 0,05

**Đặc điểm lâm sàng sau điều trị thay máu:** Có 43,2% còn biểu hiện thần kinh (chủ yếu là cơn tăng trương lực cơ).

**Nồng độ bilirubin toàn phần trước sau điều trị thay máu:** Nồng độ bilirubin trong máu ở nhóm bệnh não cấp cao hơn,  $p < 0,001$ .

### 3.2. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.

#### 3.2.1. Đánh giá sự phát triển về tâm thần, vận động

**Bảng 3.8: Phát triển về cá nhân xã hội, test Denver phân bố DQ**

Tháng tuổi	DQ $\leq 70$		DQ: 71-84		DQ $\geq 85$		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	54	45,8	63	53,4	1	0,8	
6	49	41,5	66	55,9	3	2,5	> 0,05
9	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
12	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
18	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
24	35	29,7	9	7,6	74	62,7	< 0,001

**Bảng 3.9: Phát triển về vận động tinh tế, test Denver phân bố DQ**

Tháng tuổi	DQ ≤ 70		DQ: 71-84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	63	53,4	55	46,6	0	0	
6	59	50	58	49,2	1	0,8	> 0,05
9	48	40,7	18	15,3	52	44,1	< 0,001
12	44	37,3	8	6,8	66	55,9	< 0,001
18	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001
24	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001

**Bảng 3.10: Phát triển về ngôn ngữ, test Denver phân bố DQ**

Tháng tuổi	DQ ≤ 70		DQ: 71-84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	49	41,5	67	56,8	2	1,7	
6	45	38,1	71	60,2	2	1,7	> 0,05
9	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
12	36	30,5	10	8,5	72	61	< 0,001
18	36	30,5	8	6,8	74	62,7	< 0,001
24	32	27,1	12	10,2	74	62,7	< 0,001

**Bảng 3.11: Phát triển về vận động thô sơ, test Denver phân bố DQ**

Tháng tuổi	DQ ≤ 70		DQ: 71-84		DQ ≥ 85		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
3	81	68,6	37	31,4	0	0	
6	67	56,8	31	26,3	20	16,9	< 0,001
9	44	37,3	20	16,9	54	45,8	< 0,001
12	44	37,3	13	11	61	51,7	< 0,001
18	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001
24	44	37,3	0	0	74	62,7	< 0,001

**Chapter 2: PARTICIPANTS AND METHODS****2.1. Participants, location and time of the study:**

Includes newborn patients, with the following characteristics:

- Severe neonatal hyperbilirubinemia undergoing exchanged transfusion.

- Full-term infants from 37 weeks to 42 weeks of gestation, birth weight ≥ 2500 grams.

This study was conducted on term infants undergoing exchange transfusion (ET) as treatment method for hyperbilirubinemia in the first week of life, admitted to Vietnam National Hospital of Pediatrics. Jaundiced infants were enrolled from May 2010 to May 2014, after obtaining informed parental consent and ethics committee approval; babies with any conditions affecting the neurodevelopment, none hyperbilirubinemia diseases were excluded.

**2.2. Methods****2.2.1. Design of study:**

Design study for a research objective description the first: Characterization of clinical, laboratory change is full-term newborns undergoing jaundice transfusion. For second and third objectives: A prospective cohort study assessed the physical, psychomotor development full-term newborns undergoing hyperbilirubinemia exchanged transfusion. Analyze factors influencing child development, from hospital admission until the child reach at least 24 months of age.

**2.2.2. Sample size calculation:**

The sample size was calculated for a trial without control group. Sample size formula:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

In which:

n: The minimum patient needed.

$\alpha$ : Level of significance = 0,05.

$Z(1-\alpha/2)$ : The corresponding z – value of significant level = 1,96.

p: The estimated incidence of kernicterus rate 4,7% in neonatal hyperbilirubinemia total hospitalization (Khu Thị Khánh Dung' study). This study, we choose 5%.

$\Delta$ : Relative precision, was 0,05.

of hypertonicity has been largely unsatisfactory, and new treatments of hypertonicity with botulinum toxins and baclofen pumps have been moderately successful. The treatment of deafness due to AN/AD with cochlear implantation has been most encouraging, and the treatment of dystonia with deep brain stimulators holds future promise.

#### 1.4. Evaluation of physical, psychomotor development in the first two years old

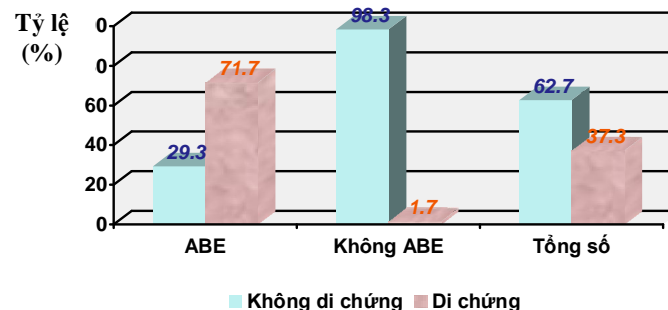
Test I abbreviated DDST Denver (Denver Developmental Screening Test), first published in 1967 in the United States by the authors WK Frankenburg, J.B. Dodds and A.W. Fandal, the adaptation and standardization in 20 countries and is widely used for over 50 million children worldwide. In 1990, the test has been added, changed more complete and Denver II test. The first set of WHO Child Growth Standards 2006 and describes the methods used to construct the standards for length/height-for-age, weight-for-age, weight-for length, weight-for-height and BMI-for-age. It also compares the new standards with the NCHS/WHO growth reference (WHO, 1983) and the 2000 CDC growth charts (Kuczmarski, 2002). Electronic copies of the WHO growth charts and tables together with tools developed to facilitate.

#### 1.5. Risk of factors related the development of neonatal hyperbilirubinemia

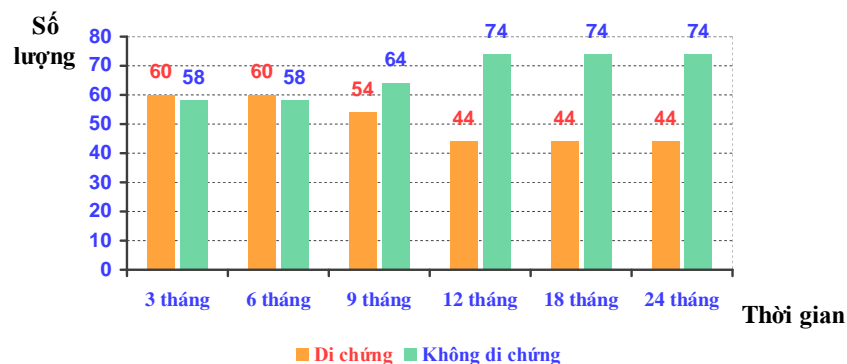
Risk of factors related to brain damage caused by bilirubin: Concentration bilirubin, albumin, concentration H<sup>+</sup> and acidosis, blood-brain barrier damage., Increasing the sensitivity of brain cells to the toxicity of bilirubin. Some other factors: Age appearance of jaundice, delayed admission, gestational age, birth weight, mother alloimmunization, G6PD enzyme deficiency, therapeutic intervention possibilities ...

Brain activity related pallidus and subthalamic nucleus 5 parallel paths connecting the cerebral cortex, subcortical nuclei and brain, providing feedback and information related to movement, sensation and awareness. Therefore, when pallidus and subcortical nuclei vulnerable to bilirubin toxicity will affect not only athletes, but also the perception, memory, thinking and behavior in children.

#### 3.2.2. Đánh giá tiến triển di chứng vàng da nhân



Biểu đồ 3.3: Tỷ lệ di chứng vàng da nhân

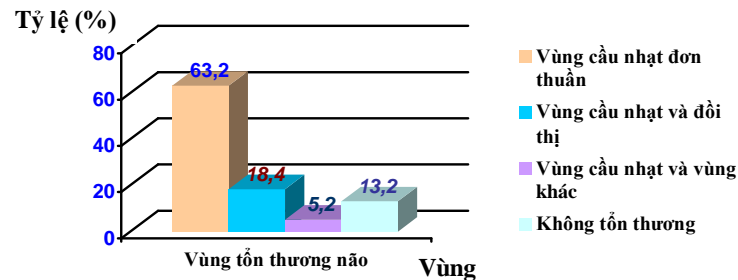


Biểu đồ 3.4: Kết quả di chứng theo thời gian theo dõi

Bảng 3.12: Kết quả đo sàng lọc thính lực

Nhóm Kết quả	ABE		Không ABE		Tổng	
	n1	%	n2	%	n3	%
Refer	31	51,6	1	1,7	32	27,1
Pass	29	48,4	57	98,3	86	72,9
Tổng	60	100	58	100	118	100

(Refer: Giảm thính lực; Pass: Không giảm thính lực)



**Biểu đồ 3.5: Kết quả chụp MRI sọ não 38 trẻ đi chứng vàng da nhân**

**Bảng 3.13: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng vàng da nhân**

TT	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ(%)
<b>Đặc điểm lâm sàng (n = 44)</b>			
1	Giảm vận động nặng, tăng trương lực cơ và múa vờn thường xuyên.	32	72,7%
2	Tăng trương lực cơ và múa vờn khi căng thẳng, hạn chế vận động và khó phối hợp động tác đơn giản.	4	9%
3	Tăng trương lực cơ thoáng qua, đi lại chậm vụng về, khó phối hợp động tác tinh tế.	6	13,6%
4	Mất nhìn ngược hướng lên trên từng lúc.	21	47,7%
5	Thiếu sản men răng màu vàng xanh	19	43,2%
<b>Đặc điểm cận lâm sàng (n = 44)</b>			
6	Giảm thính lực.	32	72,7%
7	Hình ảnh tổn thương trên MRI sọ não.	33	75,0%

MRI, magnetic resonance imaging. Kernicterus in term and near-term infants with total bilirubin (TSB) 20 mg/dL (342  $\mu$ mol/L) is defined.

**a** Abnormal tone: hypotonia, hypertonia, dystonia.

**b** Abnormal ABR: abnormal or absent auditory brainstem response (ABR) with normal otoacoustic emission (OAE) or cochlear microphonic (CM) recordings; these findings are consistent with the definition of auditory neuropathy, ABR, also known as brainstem auditory evoked potential (BAEP) or brainstem auditory evoked response (BAER).

**c** Abnormal MRI: abnormal globus pallidus (GP) interna and/or externa, and abnormal subthalamic nucleus (STN); excludes MRI lesion of status marmoratus as the sole lesion.

**Table 1.3: Proposed research definitions of kernicterus at 9-18 months of age**

Kernicterus at 9-18 months	Definition at 3 months	Hyperkinetic dystonia (CP) <sup>a</sup>	Abnormal vertical gaze	Dental enamel dysplasia
<b>Certain</b>	Probable	Abnormal	Abnormal	Abnormal
<b>Probable</b>	Possible	Two of three abnormal		
<b>Possible</b>	Not	Two of three abnormal		

Kernicterus in term and near-term infants with total serum bilirubin 20 mg/dL (342  $\mu$ mol/L) is defined here. **a** Hyperkinetic dystonia: athetosis and/or chorea and/or choreoathetosis and/or dystonia and/or spasticity), also known as athetoid, dystonic, hyperkinetic, or hyperkinetic dystonic cerebral palsy (CP).

### 1.3. Treatment of kernicterus

Traditional treatment is directed toward (i) neurodevelopmental sequelae with physical, occupational, speech, and audiological therapies; (ii) medications, and (iii) complications including feeding and nutritional difficulties, gastroesophageal reflux, sleep disturbances, hypertonicity and muscle cramps. Medical treatment

### 1.2.2. Classification of kernicterus by severity and type of sequelae

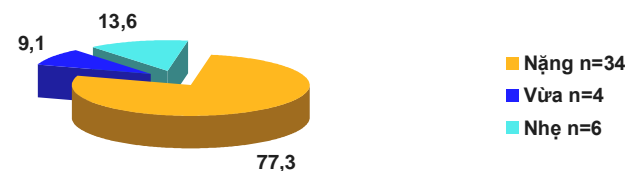
Table 1.1: Classification of kernicterus by severity and type of sequelae

Severity	Auditory sequelae	Motor sequelae
<b>Mild</b>	Mild AN/AD (ABR abnormal but present, may normalize with time), or CAPD with no or mild hearing loss; normal or mildly delayed speech.	Mild dystonia/athetosis; mild gross motor delays, e.g. walking; ambulates well, speech intelligible.
<b>Moderate</b>	AN/AD with absent or persistent abnormal ABR, mild/moderate hearing loss, may fluctuate; speech delayed or absent.	Moderate hyperkinetic dystonia/ 'athetoid' CP; ambulates with or without assistance with athetoid/choreoathetoid gait.
<b>Severe</b>	AN/AD with absent ABR, severe-to-profound hearing loss/deafness.	Severe dystonia/hyperkinetic CP; unable to ambulate, feed self, sign, or speak; often with episodic severe hypertonia and muscle cramps.

AN/AD, auditory neuropathy/auditory dys-synchrony; ABR, auditory brainstem response; CAPD, central auditory processing disorder; CP, cerebral palsy.

### 1.2.3. Definitions of kernicterus

Kernicterus at 3 months	Muscle tone <sup>a</sup>	Abnormal ABR (normal OAE or CM) <sup>b</sup>	Abnormal MRI (abnormal GP, STN) <sup>c</sup>
<b>Certain (3 of 3)</b>	Abnormal	Abnormal	Abnormal
<b>Probable (2 of 3; and one must be abnormal tone)</b>	Abnormal	Abnormal	Normal
	Abnormal		Abnormal
<b>Possible (1 of 3)</b>	Any one of three abnormal		



Biểu đồ 3.6: Phân loại mức độ di chứng theo Shapiro M.

### 3.2.3. Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất:

**Cân nặng trung bình (kg) theo tuổi với di chứng:** Cân nặng của trẻ ở nhóm di chứng tăng chậm hơn so với nhóm không di chứng từ 6 tháng tuổi trở đi,  $p < 0,001$ .

**Chiều cao trung bình (cm) theo tuổi với di chứng:** Chiều cao trung bình của trẻ ở nhóm di chứng thấp hơn so với nhóm không di chứng từ 12 tháng tuổi trở đi,  $p < 0,05$ .

### 3.3. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong 2 năm đầu đời.

▪ **So sánh sự phát triển giữa nhóm trẻ di chứng và không di chứng DQ trung bình về cá nhân xã hội bằng test Denver:** Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về cá nhân xã hội đều không đạt theo lứa tuổi. Nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về cá nhân xã hội đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**DQ trung bình về vận động tinh tế bằng test Denver:** Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về vận động tinh tế đều không đạt theo lứa tuổi. Nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về vận động tinh tế đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**DQ trung bình về ngôn ngữ bằng test Denver:** Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về ngôn ngữ đều không đạt theo lứa tuổi. Nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về ngôn ngữ đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**DQ trung bình về vận động thô sơ bằng test Denver:** Nhóm trẻ di chứng có chỉ số DQ trung bình rất thấp, thực hiện các tiết mục về vận động thô sơ đều không đạt theo lứa tuổi. Nhóm trẻ không di chứng, chỉ số DQ cao hơn rõ rệt, thực hiện các tiết mục về vận động thô sơ đều đạt theo lứa tuổi. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**So sánh điểm trung bình phát triển về tâm thần và vận động:** Nhóm trẻ không di chứng, DQ trung bình đều đạt theo lứa tuổi. Nhóm di chứng thấp hơn hẳn từ sau 3 tháng tuổi và sau 12 tháng thì không thay đổi, DQ trung bình thực hiện các hành vi về vận động thấp hơn so với các hành vi về tâm thần.

▪ **Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân:**

**Bảng 3.14: Một số yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân**

Các yếu tố		Di chứng		Không di chứng		OR (95%CI)	P
		n	(%)	n	(%)		
Ra viện sau sinh*	Có	37	56,1	29	43,9	8,20 (3,23-20,85)	< 0,001
	Không	7	13,5	45	86,5		
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	> 515	35	79,5	9	20,5	28,08 (10,22-77,21)	< 0,001
	≤ 515	9	12,2	65	87,8		
Ngày tuổi nhập viện	≥ 6	25	59,5	17	40,5	4,41 (1,97 - 9,88)	< 0,001
	< 6	19	25,0	57	75,0		
Thiếu G6PD	Có	12	57,1	9	42,9	2,71 (1,04 - 7,09)	< 0,05
	Không	32	33,0	65	67,0		
ABE khi nhập viện	Có	43	71,7	17	28,3	144,18 (18,46-125,87)	< 0,001
	Không	1	1,7	57	98,3		

Ra viện sau sinh\*: Ra viện sau sinh không giám sát vàng da.

**Bảng 3.15: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến tỷ lệ di chứng**

Các yếu tố	OR	95%CI	p
Ra viện sau sinh	0,78	0,13 - 4,53	> 0,05
<b>Bilirubin &gt; 515 <math>\mu\text{mol/l}</math></b>	<b>16,71</b>	<b>4,21 - 66,29</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Ngày tuổi nhập viện ≥ 6	1,46	0,34 - 6,32	> 0,05
Thiếu Enzym G6PD	2,92	0,55 - 15,37	> 0,05
<b>ABE khi nhập viện</b>	<b>84,37</b>	<b>7,89 - 902,65</b>	<b>&lt; 0,001</b>

in GPe, GPi and STN may be seen in conventional MRI scans. These areas generally show loss of neurons, demyelination, and prominent gliosis.

### 1.2.1. Classification of kernicterus by Shapiro M 2010

The classification of kernicterus by localization into four subtypes: (1) classical kernicterus, (2) motor-predominant kernicterus, (3) auditory-predominant kernicterus, and (4) subtle kernicterus or BIND in which classical and subtle kernicterus are as already described.

- Classical kernicterus refers to individuals with the classical triad or tetrad of auditory neuropathy deafness or hearing loss, motor symptoms of dystonia athetosis, oculomotor pareses, and dental enamel dysplasia.

- Motor-predominant kernicterus. This refers to individuals with predominantly motor symptoms of dystonia athetosis with minimal auditory symptoms, with minimal, absent, or transient hearing loss or AN/AD. The motor sequelae/dystonia can be related to selective lesions in the GPe, GPi and STN; however, abnormal coordination and hypotonia can also be related to selective neuropathological lesions in the cerebellum, specifically in the cerebellar Purkinje cell layer, which are too small to be seen on MRI. Similarly, brainstem lesions in nuclei subserving truncal tone (as well as lesions in brainstem auditory, vestibular, and oculomotor nuclei) are too small to be seen on conventional MRI scans.

- Auditory-predominant kernicterus. This refers to individuals with predominantly auditory symptoms. AN/AD hearing loss or deafness with relatively minimal motor symptoms. Many of these individuals with AN/AD due to neonatal hyperbilirubinemia have been reported, although the presence or absence of abnormal movement or tone is not discussed. Virtually all patients seen by the author with AN/AD due to neonatal hyperbilirubinemia have had abnormalities of tone or movement, although finding is sometimes subtle.

- BIND refers to subtle neuro developmental disabilities without classical findings of kernicterus that, after careful evaluation and consideration, appear to be due to bilirubin neurotoxicity. These may include disturbances of sensory and sensorimotor integration, central auditory processing, coordination and muscle tone (see above for detailed description).

gaze (setting sun sign), fever, seizures, and death. Laboratory studies document abnormal or absent brainstem auditory evoked potentials and bilateral hyperintense lesions in the globus pallidus on T2-weighted magnetic resonance imaging. Significant neonatal hyperbilirubinemia with signs of encephalopathy should be considered a neurologic emergency and treated immediately, because outcome is related in part to the duration of exposure to excessive bilirubin. The “gold standard” therapy is double volume exchange transfusion, and anecdotal evidence suggests that exchange transfusion may in part reverse neurotoxicity.

### ***Chronic Bilirubin encephalopathy (kernicterus)***

The clinical features of bilirubin encephalopathy range from deafness and severe athetoid cerebral palsy, seizures or death from kernicterus, to mild mental retardation and subtle cognitive disturbances. The most extreme brain injury, classical kernicterus, produces (1) extrapyramidal abnormalities, spasticity, (2) hearing loss or deafness, and auditory neuropathy, (3) gaze abnormalities especially impairment of upward gaze, and (4) enamel hypoplasia of deciduous (baby) teeth. Intellect is usually normal, and seizures generally occur only with acute, severe neonatal encephalopathy and resolve over time.

### **1.2. Diagnosis of chronic bilirubin encephalopathy (kernicterus)**

The classic form of chronic bilirubin encephalopathy is also called kernicterus, originally a pathological term referring to the yellow staining (-icterus) of the deep nuclei of the brain (kern-, relating to the basal ganglia). The terms acute and chronic bilirubin encephalopathy are used to describe the clinical symptoms associated with the neuropathology. Common usage of the term kernicterus has expanded to include clinical bilirubin encephalopathy, and modern testing provides objective evidence of both neuropathological lesions with magnetic resonance imaging (MRI) scans and abnormal neurological function with auditory brainstem responses (ABRs), also known as brainstem auditory evoked potentials (BAEPs), or responses (BAERs). The clinical expression of kernicterus relates to its selective damage to the globus pallidus pars externa (GPe) and interna (GPi), substantia nigra reticulata, subthalamic nucleus (STN), brainstem auditory, vestibular and oculomotor nuclei, hippocampus, and cerebellum. Abnormalities

***So sánh tần suất mắc bệnh theo lứa tuổi:*** Từ sau 6 tháng tuổi, số lần mắc bệnh ở nhóm trẻ di chứng hơn,  $p < 0,05$

***So sánh thời gian mắc bệnh theo lứa tuổi:*** Từ sau 6 tháng tuổi, số ngày mắc bệnh trung bình ở nhóm trẻ di chứng hơn,  $p < 0,05$

• Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển:

**Bảng 3.16: Một số yếu tố liên quan đến sự phát triển đánh giá bằng test Denver phân bố theo DQ**

Các yếu tố		DQ ≤ 70		DQ > 70		OR (95%CI)	P
		n1	(%)	n2	(%)		
Ra viện sau sinh*	Có	37	84,1	29	39,2	8,20 (3,23-20,85)	<0,001
	Không	7	15,9	45	60,8		
Bilirubin μmol/l	> 515	36	81,8	8	10,8	37,13 (12,85-107,24)	<0,001
	≤ 515	8	18,2	66	89,2		
Ngày tuổi nhập viện	≥ 6	25	56,8	17	23,0	4,41 (1,97-9,88)	<0,001
	< 6	19	43,2	57	77,0		
Thiếu G6PD	Có	12	27,3	9	12,2	2,71 (1,04-7,09)	<0,05
	Không	32	72,7	65	87,8		
ABE khi nhập viện	Có	44	100	16	21,6		<0,001
	Không	0	0,0	58	78,4		

Ra viện sau sinh\*: Trẻ đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da.

## Chương 4 BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu

#### 4.1.1. Lâm sàng, cận lâm sàng trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu:

Nghiên cứu 118 trẻ vàng da tăng bilirubin gián tiếp đã thay máu, cho thấy trẻ nam chiếm 61,9%, tỷ lệ nam/nữ là 1,62/1 (p<0,05). Nghiên cứu của Newman năm 2000 ở Bắc California - Hoa Kỳ, cho thấy có sự khác biệt ở nhóm sơ sinh vàng da nặng có nồng độ bilirubin > 340 μmol/l, thì tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Nghiên cứu của Korejo HB năm 2010 ở Pakistan trên 100 trẻ vàng da nhân cho thấy, tỷ lệ nam/nữ là 1,6/1. Chúng tôi cũng có kết quả tương tự, vàng da nặng thì trẻ nam có tỷ lệ cao hơn, theo các tác giả có thể do trẻ nam có nhiều hơn các yếu tố nguy cơ mắc các bệnh gây tan máu hơn, như thiếu enzym G6PD trong máu và các yếu tố khác.

Tỷ lệ trẻ đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da là 56,78%, nhập viện ≥ 6 ngày tuổi (35,6%), vàng da đến vùng 5 là 93,4%. Nghiên cứu của Sgro M năm 2011 ở Canada, cho thấy trong số 258 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin nặng, tỷ lệ tái nhập viện là

### 1.1.2. Hyperbilirubinemia in newborns

Neonatal hyperbilirubinemia, defined as a total serum bilirubin level above 5 mg/dL (86 μmol/L), is a frequently encountered problem. Although up to over 60 percent of term newborns have clinical jaundice in the first week of life, few have significant underlying disease. However, hyperbilirubinemia in the newborn period can be associated with severe illnesses such as hemolytic disease, metabolic and endocrine disorders, anatomical abnormalities of the liver, and infections.

Physiological jaundice in healthy term newborns follows a typical pattern. The average total serum bilirubin level usually peaks at 5 to 6 mg/dL (86 to 103 μmol/L) on the third to fourth day of life and then declines over the first week after birth. Bilirubin elevations of up to 12 mg/dL, with less than 2 mg/dL (34 μmol/L) of the conjugated form, can sometimes occur. Infants with multiple risk factors may develop an exaggerated form of physiologic jaundice in which the total serum bilirubin level may rise as high as 17 mg per dL (291 μ mol per L). Factors that contribute to the development of physiologic hyperbilirubinemia in the neonate include an increased bilirubin load because of relative polycythemia, a shortened erythrocyte life span (80 days compared with the adult 120 days), immature hepatic uptake and conjugation processes, and increased enterohepatic circulation.

### 1.1.3. Bilirubin encephalopathy

Bilirubin neurotoxicity produces selective damage of the central nervous system. Clinical symptoms of classical, chronic bilirubin encephalopathy, also known as kernicterus, in humans correlate with specific pathologic findings. The classical sequelae of excessive neonatal hyperbilirubinemia comprise a tetrad consisting of athetoid cerebral palsy, deafness or hearing loss, impairment of upward gaze, and enamel dysplasia of the primary teeth, and correspond to pathologic lesions in the globus pallidus and subthalamic nucleus, auditory, and oculomotor brainstem nuclei.

### Acute Bilirubin encephalopathy

With acute bilirubin toxicity in neonates, there is a progression of symptomatology beginning with lethargy and decreased feeding, and progressing to variable or fluctuating hypotonia and hypertonia, high pitched cry, retrocollis and opisthotonus, impairment of upward



## NEW CONTRIBUTION OF THE THESIS

1. In Vietnam, this is the first thesis assessing the physical, psychomotor development in the first two years of life in full-term infants after exchange transfusion due to jaundice and elevated influence factors.

2. Classification of acute hyperbilirubinemia encephalopathy in full-term newborns undergoing exchanged transfusion and related factors.

3. This is the only research following clinical, laboratory changes, and classification of kernicterus protocol in two years.

## THESIS STRUCTURE

The thesis has 131 pages (not including references and appendix), divided into 4 chapters:

Introduction: 2 pages.

Chapter 1: Literature review 31 pages

Chapter 2: Patients and Methods 21 pages

Chapter 3: Results 28 pages

Chapter 4: Discussion 46 pages

Conclusions and Recommendations 3 pages

Thesis contains of 34 tablets, 10 graphs, 142 references (12 in Vietnamese and 130 in English).

## Chapter 1: OVERVIEW

### 1.1. The concept of a full-term newborn hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy

#### 1.1.1. Definition full-term infants

According to the World Health Organization, infants are born between 37 weeks to 42 weeks ( $278 \pm 15$  days). Premature newborn are born infants less than 37 weeks of gestation and have the ability to survive. Infants are born after 42 weeks gestation are postterms. Weight, full-term infants with birth weight between 2500 - 4000 grams (from 10 - 90 percentile on the chart Lubchenco). Can be based on morphological characteristics at birth the infant's body to determine gestational age.

71,7%. Nghiên cứu của Hosseinpour năm 2010 ở Iran, trên 176 trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu, ngày nhập viện trung bình  $5,72 \pm 3,95$  ngày, tuổi nhập viện sớm nhất là 1 ngày tuổi và muộn nhất là 12 ngày tuổi. Như vậy, có tỷ lệ cao trẻ đã ra viện sau sinh và được tái nhập viện, trên trẻ sơ sinh vàng da nặng (vàng da vùng 5), có lẽ do các trẻ sơ sinh sau sinh được xuất viện sớm và sau đó lại không được theo dõi về vàng da, khi có biểu hiện nặng mới đến khám.

Nồng độ bilirubin máu khi nhập viện là  $529,06 \pm 97,7$   $\mu\text{mol/l}$  và gián tiếp là  $494,17 \pm 72,31$   $\mu\text{mol/l}$ , tỷ lệ B/A trung bình là  $8,79 \pm 1,8$ , thiếu máu chiếm tỷ lệ 68,64%, bất đồng nhóm máu mẹ và con hệ ABO là 29,6%, thiếu enzym G6PD là 17,8%; tỷ lệ mẹ có nhóm máu O là 79,6% và có sự tương quan tuyến tính nghịch biến giữa nồng độ hemoglobin máu càng giảm thì nồng độ bilirubin máu càng tăng. Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010 ở Cairo Ai Cập, trên 249 sơ sinh vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp, nồng độ bilirubin máu tăng cao từ  $425$   $\mu\text{mol/l}$  đến  $1298,8$   $\mu\text{mol/l}$ , bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 23,7%, hệ Rh là 8,8%, kết hợp cả ABO và Rh là 2,4%, thiếu enzym G6PD là 8,1%. Nghiên cứu của Sanpavat S năm 2006 ở Thái Lan trên 165 trẻ sơ sinh vàng da được thay máu, cho thấy nguyên nhân bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 21,3% và thiếu enzyme G6PD là 13,4%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả, chủ yếu là các nguyên nhân gây tan máu và giảm albumin máu.

#### 4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin:

Trong số 118 bệnh nhân nghiên cứu, có 60 trường hợp đã có biểu hiện tổn thương não cấp tính do bilirubin khi nhập viện, chiếm tỷ lệ 50,8%, bệnh não cấp được chia làm 3 mức độ theo Johnson, trong đó mức độ nặng chiếm tỷ lệ cao nhất 53,3%. Nghiên cứu của Gamaleldin năm 2010 ở Cairo Ai Cập, trên 249 sơ sinh vàng da nặng, bệnh não cấp tính chiếm 39,8%, mức độ nhẹ là 55,6%, mức độ vừa 25,3% và nặng là 19,1%. Nghiên cứu của Hameed năm 2011 trên 162 trẻ sơ sinh vàng da nặng, có 22% bệnh não cấp do bilirubin, tử vong 12%, có 21% vàng da nhân sau này. Nghiên cứu của Y Bao năm 2013 ở Trung Quốc, trên 116 trẻ sơ sinh với bệnh não cấp do bilirubin, nặng là 19 (16,4%), mức độ vừa 83 (71,6%) và nhẹ là 14 (12,1%). Như vậy tỷ lệ bệnh não cấp tính do bilirubin khác nhau tùy

## INTRODUCTION

theo từng nghiên cứu, nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy vẫn luôn có tỷ lệ bệnh nhân nhập viện muộn vì đã có tổn thương não cấp tính.

Nồng độ bilirubin trong máu là  $585,20 \pm 91,48 \mu\text{mol/l}$ , tỷ lệ B/A là  $9,78 \pm 1,63$ , kết quả này đã cao hơn hẳn ngưỡng khuyến cáo thay máu của Hội Nhi khoa Hoa Kỳ. Các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp là không giám sát vàng da sau sinh, nồng độ bilirubin máu  $\geq 515 \mu\text{mol/l}$  và tuổi nhập viện  $\geq 6$  ngày, phân tích đa biến có hai yếu tố liên quan là bilirubin máu  $\geq 515 \mu\text{mol/l}$  và tuổi nhập viện  $\geq 6$  ngày. Nghiên cứu của Tiker 2006, trên 93 trẻ sơ sinh vàng da, nồng độ bilirubin trung bình là  $514,7 \pm 97,5 \mu\text{mol/l}$ , trong đó có 35,5% có nồng độ bilirubin trung bình  $\geq 513 \mu\text{mol/l}$ , nguyên nhân được tìm thấy trong 65,6% các trường hợp thiếu enzym G6PD, bất đồng nhóm máu... Nghiên cứu của Zhuang năm 2012, trên 967 trẻ sơ sinh có tăng bilirubin mức độ nặng, tỷ lệ B/A  $> 10$  có liên quan đến tổn thương não do bilirubin. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự. Bệnh não cấp luôn có nồng độ bilirubin máu và tỷ lệ B/A cao hơn, với nồng độ này đã vượt quá ngưỡng khuyến cáo thay máu, có nguy cơ cao gây tổn thương não, do vậy cần can thiệp điều trị ngay trước khi bilirubin máu có khả năng gây tổn thương não.

### **4.2. Đánh giá sự phát triển về thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu.**

#### **4.2.1. Đánh giá sự phát triển về tâm thần, vận động.**

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tỷ lệ chậm phát triển tâm - vận động cả bốn khu vực ( $DQ \leq 70$ ) bằng test Denver II, giảm dần theo tháng tuổi, sau 12 tháng tuổi ít thay đổi, sau 24 tháng tuổi là 37,3%; tỷ lệ chậm phát triển về vận động (37,3%) nhiều hơn là về tâm thần (27,1% - 29,7%). Nghiên cứu của Thomaidis L ở Hy Lạp năm 2014 trên 142 trẻ dưới 4 tuổi, chỉ số DQ trung bình là  $52,2 \pm 11,4$  với các nguyên nhân như đẻ non, chậm tăng trưởng trong thời kỳ bào thai, đẻ ngạt, thiếu oxy não, nhiễm trùng và vàng da tăng bilirubin máu nghiêm trọng. Nghiên cứu của Mukhopadhyay K năm 2010 ở Ấn Độ trên trẻ sơ sinh vàng da phải thay máu, theo dõi sau 12 tháng đánh giá bằng test Denver, cho thấy có 60% chậm phát triển. Nghiên cứu của Arun Babu năm 2011 ở miền nam Ấn Độ, trên 45 trẻ sơ sinh vàng da với nồng độ bilirubin máu  $> 15 \text{ mg/dl}$ , theo dõi đến 6 tháng cho thấy, nhóm trẻ không phải thay máu chiếm 71,1% với DQ trung bình là  $87,41 \pm 09,23$  còn nhóm vàng da nặng phải thay máu là 28,9% với DQ là  $68,46 \pm 16,91$ . Như vậy vàng da sơ sinh nặng là

Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia is a common disorder that may accounts for approximately 85% of newborns due to changes in bilirubin metabolism in a few days after birth. This may develop acute bilirubin encephalopathy (ABE) or kernicterus (chronic bilirubin encephalopathy), a permanent neurological deficit characteringd by the extrapyramidal movement disorders of dystonia and/ or choreoathetosis, hearing loss and oculomotor pareses, affecting the physical and mental development. Therefore, neonatal hyperbilirubinemia should be early diagnosed and managed.

In North America and Europe, the estimated incidence of kernicterus ranges from 4-5% in both term and late preterm neonatal groups while in Asian countries this incidence is 14-16% . .

Blood exchange transfusion is the treatment method of choice when phototherapy is ineffective or serum bilirubin level is excessively high. In industrialised countries rate of kernicterus takes 0.4-2.7 per 100000 neonates as a result of sufficient diagnosis and treatment while this rate is much higher in the developing countries. In Vietnam, the rate of blood exchange transfusion and kernicterus is high and the rate tends to increase. Recently, the incidence of severe hyperbilirubinemia in full-term infants has been increasing. This is possibly due to the failure of after birth supervision following to hospital discharge. This may explain the reason for this occurrence in full-term infants while it is thought to occur in preterm infants, but.

Having early detection and management of hyperbilirubinemia in full-term infants, in order to reduce exchange transfusion rate and kernicterus incidence. We conducted this research with the following objectives:

**1. Characterise clinical, laboratory changes on full-term newborns with hyperbilirubinemia undergoing exchanged transfusion.**

**2. Evaluate physical, psychomotor development in full-term newborns with hyperbilirubinemia undergoing exchanged transfusion.**

**3. Analyse risk factors affecting the development of full-term infants with hyperbilirubinemia undergoin exchanged transfusion in the first two years.**

**Commentator 3:** .....

The dissertation will be defended before a Committee of university

level at Hanoi Medical University.

At ....h .....date.....month.....year.....

**The dissertation can be found in**

- Library of Hanoi Medical University.
- National Library.
- National Library of Medical Information.

một trong những nguyên nhân gây tổn thương não ảnh hưởng đến sự phát triển của trẻ, tổn thương não do bilirubin chủ yếu các vùng nhân xám trung ương như thể vân, đồi thị, hồi hải mã... không chỉ ảnh hưởng đến phát triển về vận động mà còn ảnh hưởng đến sự phát triển về ngôn ngữ, do tổn thương các nhân dây thần kinh sọ não như thính giác là trẻ không nghe được và sự co cứng cơ vùng mặt làm trẻ không phát âm được, tiếng khóc cũng khác thường, đôi khi chỉ ú ớ hoặc rất chậm nói, nói ngọng ảnh hưởng đến sự hình ngôn ngữ và tư duy.

**4.2.2. Đánh giá tiến triển di chứng vàng da nhân.**

Tỷ lệ di chứng vàng da nhân giảm dần theo thời gian theo dõi, sau từ 12 đến 24 tháng tuổi không thay đổi là 37,3%; trong đó nhóm di chứng nặng chiếm 77,3%; giảm thính lực 72,7% và tổn thương trên MRI sọ não (chủ yếu vùng cầu nhát) là 75%; mắt nhìn ngược hướng lên trên từng lúc là 47,7% và thiếu sản men răng màu vàng xanh là 43,2%. Nghiên cứu của Sgro M năm 2012 ở Canada trên 20 trẻ di chứng vàng da nhân, theo dõi được 14 trường hợp, trong đó 5 trẻ (35,7%) mức độ nặng với bại não và tăng trương lực cơ thường xuyên. Nghiên cứu của Hameed năm 2011 ở Iraq, trên 162 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin nặng trong đó có 22% bệnh não cấp khi nhập viện, sau điều trị cho thấy tử vong là 12 %, di chứng vàng da nhân là 21%. Nghiên cứu của Rasul năm 2010 ở Bangladesh trên trẻ sơ sinh vàng da nặng được thay máu, cho thấy tử vong là 18,2%, di chứng vàng da nhân 40,9%. Nghiên cứu của Y Bao ở Trung Quốc năm 2013 trên 116 trẻ sơ sinh bệnh não cấp do bilirubin, theo dõi được lâu dài 50 trẻ ở nhóm bệnh não cấp mức độ vừa sau 3 tháng có 41 trẻ (82,0%) có biểu hiện di chứng. Nghiên cứu của Singh năm 2012 trên 80 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin máu, có 55% đo đáp ứng thính lực bất thường, hầu hết tổn thương mang tính chất cả hai bên. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, có tỷ lệ cao nghi ngờ giảm thính lực trên bệnh nhân có nồng độ bilirubin tăng cao (nhóm bệnh não cấp). Nghiên cứu của Katar năm 2008, chụp cộng hưởng từ sọ não 21 bệnh nhân sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin nặng đã được thay máu, cho thấy có 76% (16/21) biểu hiện di chứng vàng da nhân, 71% (15/21) có biểu hiện tổn thương não trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ, các tổn thương chủ yếu là vùng cầu nhát và đối xứng hai bên. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của các tác giả, tổn thương não trên chụp cộng hưởng từ của di

chứng vàng da nhàn có tính chất đặc trưng, thường vùng cầu nhạ và đối xứng hai bên, liên quan đến nồng độ bilirubin tăng quá cao trong máu.

**WITH HYPERBILIRUBINEMIA UNDERGOING  
EXCHANGE TRANSFUSION**

**Speciality : Pediatric**

**Code : 62720135**

**SUMMARY OF MEDICAL DISSERTATION**

**HÀ NỘI, 2015  
THE STUDY HAS BEEN COMPLETED  
AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

ADVISOR:

**ASSOCIATE PROFESSOR KHU THỊ KHÁNH DUNG, MD, PhD**

**ASSOCIATE PROFESSOR NGUYỄN PHÚ ĐẠT, MD, PhD**

**Commentator 1: .....**

**Commentator 2: .....**

**CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ  
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Bích Hoàng, Nguyễn Thành Trung (2012). Di chứng thần kinh của trẻ vàng da tăng bilirubin phải thay máu và một số yếu tố ảnh hưởng. *Y học thực hành, Bộ Y tế*, 844, 191-196.
2. Nguyễn Bích Hoàng, Khu Thị Khánh Dung (2014). Nguyên nhân, biểu hiện lâm sàng bệnh não cấp tính do bilirubin ở trẻ sơ sinh đủ tháng. *Tap chí Nhi khoa*, 7(1), 7-11.
3. Nguyễn Bích Hoàng, Nguyễn Phú Đạt (2014). Kết quả điều trị bệnh não cấp tính do bilirubin ở trẻ sơ sinh đủ tháng. *Tap chí Nhi khoa*, 7(2), 18-22.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING      MINISTRY OF HEALTH**

**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

**NGUYỄN BÍCH HOÀNG**

**CHARACTERISATION OF CLINICAL AND  
LABORATORY FINDINGS AND EVALUATION OF  
DEVELOPMENTAL PROGRESS IN TERM INFANTS**

**4.2.3. Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm trẻ di chứng vàng da nhân chậm tăng trưởng về cân nặng từ 6 tháng tuổi và chậm phát triển chiều cao từ 12 tháng tuổi hơn so với nhóm trẻ không di chứng, tuy nhiên không có trẻ nào bị suy dinh dưỡng. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thắng năm 2009, trên 65 trẻ sơ sinh ngạt sau đẻ, theo dõi cân nặng đến 2 tuổi, cho thấy có 29,3% trẻ có cân nặng theo tuổi giảm dưới - 2SD, trẻ có cân nặng thấp thường có nhiều di chứng thần kinh kết hợp và hay mắc bệnh. Nghiên cứu của Maimburg năm 2009, theo dõi 15 trẻ di chứng vàng da nhân ở Đan Mạch, cho thấy những trường hợp nặng, trẻ bị ảnh hưởng ngay từ những năm đầu đời cả về phát triển thể chất và tâm thần. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như vậy, trước 6 tháng tuổi trẻ chủ yếu bú mẹ, mặc dù có di chứng cũng ít ảnh hưởng, từ sau khi trẻ ăn thêm (ăn bổ sung), việc cho trẻ ăn gặp nhiều khó khăn, các di chứng chủ yếu là bại não với rối loạn vận động.

**4.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu đời.**

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Trẻ di chứng vàng da nhân đều có chỉ số DQ cả 4 khu vực (bảng test Denver II) thấp  $\leq 70$ , đặc biệt chậm phát triển vận động nhiều hơn về tâm thần. Trẻ không di chứng phát triển sau 24 tháng chỉ số DQ đều đạt  $> 85$  (bình thường). Nghiên cứu của Babu năm 2013 trên 66 trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián tiếp, bằng cách đánh giá theo thang điểm hành vi tâm thần của Brazelton (neurobehavioral Brazelton), cho thấy có sự liên quan với tăng bilirubin máu nặng trên  $> 427 \mu\text{mol/l}$ , trẻ không chỉ bị ảnh hưởng về vận động mà còn ảnh hưởng cả về nhận thức, hành vi và phản ứng của cơ thể sau này, tuy nhiên các biểu hiện tổn thương về vận động thường rõ rệt hơn về tâm thần. Nghiên cứu của Hokkanen năm 2014, trên trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián tiếp, nồng độ bilirubin  $> 340 \mu\text{mol/l}$ , được theo dõi đến 30 tuổi, cho thấy trong số các trường hợp chỉ ảnh hưởng rối loạn hành vi từ thời thơ ấu, thì sau này vẫn có 45% ảnh hưởng đến nhận thức ở lứa tuổi trưởng thành.

Các yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân và chậm phát triển là trẻ ra viện sau sinh không giám sát vàng da, nồng độ bilirubin máu cao  $> 515 \mu\text{mol/l}$ , ngày tuổi nhập viện  $\geq 6$  ngày, thiếu enzyme G6PD và bệnh não cấp. Đặc biệt có hai yếu tố liên quan đa

biến với vàng da nhân là bilirubin máu cao  $> 515 \mu\text{mol/l}$  và bệnh não cấp. Báo cáo của Mc Gillivray A năm 2011, tổng hợp nghiên cứu ở Australia cho thấy, tỷ lệ vàng da sơ sinh nặng là 7,1 - 45 trên 100.000 trẻ sinh ra, tỷ lệ vàng da nhân là 0,4 - 2,7 trên 100.000 trẻ sinh ra; nguyên nhân chủ yếu là bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO, thiếu enzym G6PD, tan máu và nhiễm trùng; các yếu tố liên quan là đẻ non, trẻ nam và sau sinh xuất viện sớm không được giám sát vàng da. Theo Arian YH (2014) tỷ lệ thiếu enzym G6PD ở các nước Nam Á chiếm trên 33% trên toàn thế giới, trong khi đó các nước thu nhập cao chỉ chiếm 2,2%; do đó cần có giải pháp giám sát vàng da sơ sinh và tiếp cận y tế đối với các nước Nam Á. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự như các tác giả, trẻ sơ sinh đã ra viện không được giám sát về vàng da, khi nồng độ bilirubin máu tăng quá cao trong thời gian dài, đặc biệt có thêm yếu tố nguy cơ như thiếu enzym G6PD, bilirubin đã ngấm vào não gây tổn thương não, khi đó mới nhập viện thì đã muộn, cho dù có được điều trị tích cực bằng chiếu đèn và thay máu, thì vẫn có nguy cơ di chứng não mãn tính sau này.

## KẾT LUẬN

### 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da nặng do tăng bilirubin gián tiếp, phải thay máu:

#### 1.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:

Đặc điểm lâm sàng: Tỷ lệ nam/nữ là 1,62/1; tỷ lệ trẻ đã ra viện sau sinh không được giám sát về vàng da cao (56,78%), hơn một phần ba số trẻ nhập viện  $\geq 6$  ngày (35,6%), hầu hết vàng da đến vùng 5 là 93,4%.

Đặc điểm cận lâm sàng: Nồng độ bilirubin máu toàn phần cao ( $529,06 \pm 97,7 \mu\text{mol/l}$ ) và tỷ lệ B/A cao ( $8,79 \pm 1,8$ ), thiếu enzym G6PD 17,8%; bất đồng nhóm máu mẹ con hệ ABO là 29,6%; mẹ nhóm máu O là 79,6%. Có sự tương quan tuyến tính nghịch biến giữa nồng độ Hb và bilirubin trong máu.

#### 1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh não cấp do bilirubin:

Biểu hiện tổn thương não cấp do bilirubin 50,8%; nồng độ bilirubin trong máu cao ( $585,20 \pm 91,48 \mu\text{mol/l}$ ) và tỷ lệ B/A cao ( $9,78 \pm 1,63$ ), trong đó mức độ nặng chiếm 53,3%; mức độ bệnh não cấp càng nặng thì nồng độ bilirubin và tỷ lệ B/A càng cao, các yếu tố liên quan đến bệnh não cấp là không giám sát vàng da sau sinh,

nồng độ bilirubin máu  $\geq 515 \mu\text{mol/l}$  và tuổi nhập viện  $\geq 6$  ngày, phân tích đa biến có hai yếu tố liên quan là bilirubin  $\geq 515 \mu\text{mol/l}$  và tuổi nhập viện  $\geq 6$  ngày.

### 2. Đánh giá sự phát triển thể chất, tâm thần và vận động trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu:

Tỷ lệ chậm phát triển tâm thần và vận động giảm dần theo tháng tuổi, sau 12 tháng tuổi ít thay đổi, sau 24 tháng tuổi là 37,3%; tỷ lệ chậm phát triển về vận động (37,3%) nhiều hơn là về tâm thần (từ 27,1% đến 29,7%).

Tỷ lệ di chứng vàng da nhân giảm dần theo thời gian theo dõi, sau từ 12 đến 24 tháng tuổi không thay đổi là 37,3%; trong đó nhóm di chứng nặng chiếm 77,3%; giảm thính lực 72,7% và tổn thương trên MRI sọ não (chủ yếu vùng cầu nhạt, có tính chất đối xứng và không thay đổi thể tích) là 75%.

Tăng trưởng về thể chất: Trẻ di chứng chậm tăng trưởng về cân nặng từ 6 tháng tuổi và chậm phát triển chiều cao từ 12 tháng tuổi hơn so với trẻ không di chứng, tuy nhiên không có trẻ suy dinh dưỡng.

### 3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu trong hai năm đầu:

Các yếu tố liên quan đến di chứng vàng da nhân và chậm phát triển là trẻ ra viện sau sinh không giám sát vàng da, nồng độ bilirubin máu cao  $> 515 \mu\text{mol/l}$ , ngày tuổi nhập viện  $\geq 6$  ngày, thiếu enzym G6PD và bệnh não cấp. Đặc biệt có hai yếu tố liên quan đa biến với vàng da nhân là bilirubin máu cao  $> 515 \mu\text{mol/l}$  và bệnh não cấp.

## KIẾN NGHỊ

1. Cần có giải pháp giám sát vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho tất cả trẻ em ngay sau sinh, ở tất cả các tuyến y tế. Nhằm phát hiện sớm để điều trị kịp thời các trường hợp vàng da nặng tránh nguy cơ tổn thương não.

2. Theo dõi tất cả các trường hợp vàng da sơ sinh tăng bilirubin gián tiếp đã thay máu, nhằm phát hiện sớm di chứng để có biện pháp can thiệp, giúp trẻ hòa nhập cộng đồng.