

VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP Ở TRẺ SƠ SINH

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được các đặc điểm dịch tễ của hội chứng (VD) ở trẻ sơ sinh (SS)
2. Trình bày được chuyển hóa của bilirubin trong cơ thể thai nhi và trẻ SS
3. Giải thích được các tổn thương não do tăng bilirubin gián tiếp GT và hiểu được độ nặng của bệnh lý não (BLN) do bilirubin
4. Trình bày được cơ chế bệnh sinh và lâm sàng của các nguyên nhân thường gặp gây VD do tăng bilirubin GT ở trẻ SS
5. Trình bày được các đặc điểm lâm sàng giúp phân biệt VD do tăng bilirubin GT và với VD do tăng bilirubin trực tiếp (TT), VD sinh lý với VD bệnh lý
6. Đề xuất và phân tích được xét nghiệm để chẩn đoán mức độ nặng và nguyên nhân VD SS
7. Trình bày được các phương pháp điều trị bệnh: điều trị triệu chứng hạ bilirubin máu, điều trị nguyên nhân và chỉ định
8. Nêu được các nội dung trong phòng ngừa VD tăng bilirubin GT nặng và BLN do bilirubin.

NỘI DUNG

Vàng da (VD) do tăng bilirubin gián tiếp (GT) là vấn đề sức khỏe thường gặp nhất ở trẻ sơ sinh (SS), là nguyên nhân hàng đầu nhập viện lại sau sinh của trẻ [1]. Dù đại đa số là VD sinh lý, trong một số trường hợp, bilirubin có thể tăng rất cao, vượt qua hàng rào máu não, làm tổn thương các hạch nền và nhân xám, gây di chứng nặng nề suốt đời, thậm chí tử vong.

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ DỊCH TỄ HỌC

VD là do sự gia tăng bilirubin trong máu. Khi bilirubin toàn phần (TP) $>7\text{mg\%}$, màu vàng bắt đầu xuất hiện trên da trẻ SS.

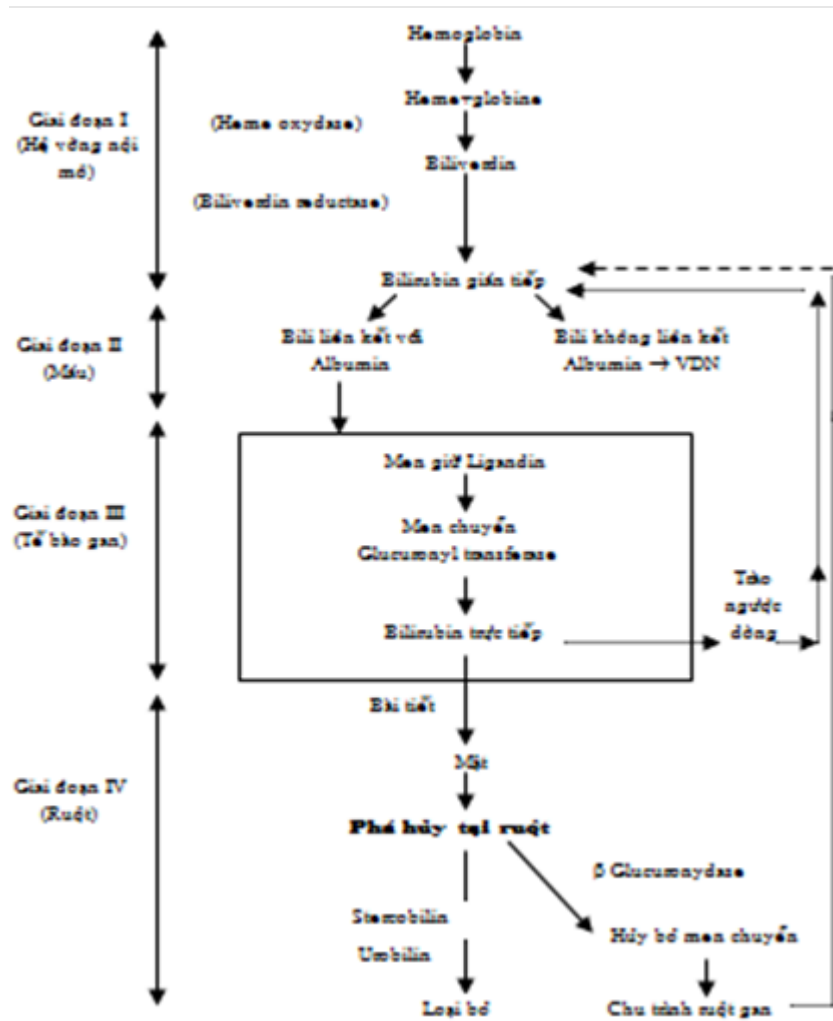
VD do tăng bilirubin gián tiếp (GT) thường biểu hiện trong vòng tuần lễ đầu tiên sau sinh; gặp ở 50% trẻ đủ tháng và 80% trẻ non tháng [2]. Ở trẻ SS đủ tháng khỏe mạnh, có 6,1% có thể có bilirubin tối đa 13mg\% , và 3% có thể đến 15mg\% . Nồng độ bilirubin máu trung bình thay đổi theo chủng tộc và theo tuổi thai. Trẻ càng non nguy cơ tăng bilirubin máu nặng càng cao.

2. CHUYỂN HÓA CỦA BILIRUBIN

2.1. Sơ đồ biến dưỡng: Bilirubin GT là sản phẩm của sự biến dưỡng hemoglobin. Sự biến dưỡng bilirubin trải qua 4 giai đoạn:

vàng da nặng

$< 24\text{h}$
 $< 48\text{h} + \text{vô căn}$
vàng da bán tự nhiên



Sơ đồ 1. Chuyển hóa Bilirubin [3]

- Giai đoạn 1: Bilirubin GT tạo ra ở dạng tự do không liên kết, trọng lượng phân tử nhỏ nên thẩm thấu dễ dàng qua các màng và do chỉ tan trong chất béo nên dễ thẩm vào mô có nhiều phospholipid như da, niêm mạc, não, ...
 - Giai đoạn 2: liên kết Bilirubin-Albumin tạo phức hợp không tan trong chất béo (**1g Albumin có thể gắn với 7-8 mg/dL bilirubin GT**), nơi liên kết này không chuyên biệt nên dễ bị cạnh tranh với những phân tử khác. Phần lớn bilirubin liên kết với Albumin, phần nhỏ còn lại ở dạng GT tự do không liên kết.
 - Giai đoạn 3: men chuyển đồng phân Glucuronyl transferase (UGT1A1# UGT).
 - Giai đoạn 4: Một phần nhỏ bilirubin TT chịu tác dụng của men β Glucuronidase trở lại dạng bilirubin GT về gan (chu trình ruột-gan).
- 2.2. Biến dưỡng của bilirubin trong bào thai: Sự sản xuất bilirubin bắt đầu sớm vào tuần thứ 12 và đạt đến 1700mmol suốt thai kỳ. Bilirubin được biến đổi tại gan của mẹ: bilirubin con liên kết với Albumin bào thai đến nhau thai, kết nối rời ra, bilirubin của con qua nhau thai và kết hợp với Albumin của mẹ. Chuyển hóa bilirubin qua nhau thai nhanh chóng và gần như hoàn toàn, chỉ 1 phần nhỏ được biến đổi

trong gan bào thai và được đưa xuống ruột. Trong giai đoạn bào thai, chu trình ruột-gan chưa hoạt động.

2.3. Sự thích nghi lúc chào đời: Khi trẻ SS chào đời, điều kiện biến dưỡng thay đổi đột ngột với vai trò của nhau thai chấm dứt. Lúc này, bilirubin trong máu sẽ tăng do:

- tán huyết sinh lý (do HC có thể tích lớn và đời sống ngắn 70-90 ngày)
- gan làm việc yếu (giữ lại tế bào gan kém + hoạt tính UGT rất thấp - chỉ bằng với người lớn lúc 3 tháng tuổi)
- chu trình ruột-gan hoạt động mạnh (thiếu vi khuẩn chí đường ruột + pH kiềm + sự hiện diện của β -glucuronidase trong lòng ruột).

Ngoài ra, còn có nhiều YT sinh lý/ bệnh lý gây ra/ làm tăng bilirubin không kết hợp:

- Tăng lượng bilirubin cần chuyển hóa tại gan: tán huyết, đa HC (sinh lý ở trẻ SS hay do bệnh lý), tăng chu trình ruột – gan do ngưng ăn/ nhu động ruột yếu, nhiễm trùng;
- Tổn thương/ giảm hoạt tính của UGT hay các men khác (thiếu hụt di truyền, thiếu oxy mô, nhiễm trùng, suy giáp);
- Cạnh tranh hay ức chế các men (thuốc hay các chất cần kết hợp với glucuronic acid);
- Làm giảm/ làm mất hết lượng men/ làm giảm giữ lại bilirubin vào tế bào gan (thiếu hụt di truyền, non tháng).

Do những đặc điểm trên, VD ở trẻ SS thường là sinh lý, nhưng cũng có thể là bệnh lý; và trẻ sinh càng non càng dễ bị VD nặng/ kéo dài.

3. BỆNH LÝ NÃO DO BILIRUBIN

3.1. Cơ chế gây độc tế bào của bilirubin:

Khi nồng độ bilirubin quá cao hay hàng rào máu não bị tổn thương, phần bilirubin tự do không liên kết lưu hành trong máu vượt qua hàng rào này, đến gắn vào màng các tế bào cơ thể và gây độc. Các tổn thương ở mức độ phân tử này bất hồi phục, dù có điều trị để giảm lượng bilirubin tuần hoàn. Bệnh sinh của BLN do bilirubin do nhiều yếu tố, bao hàm sự tương tác giữa mức bilirubin tự do không liên kết, sự gắn kết với albumin, khả năng băng qua hàng rào máu-não và tính dễ tổn thương của tế bào thần kinh.

3.2. Ngưỡng bilirubin máu có thể gây độc cho não? [4]

Không thể dự báo chính xác ngưỡng này đối với từng trẻ SS cụ thể, nhưng:

- Ngưỡng bilirubin TP để xác định 90% trẻ SS mắc BLN do bilirubin là 25, 4mg% ở trẻ có bệnh lý tán huyết; và 31,5mg% ở trẻ không có bệnh lý tán huyết.
- Trẻ càng non thì càng dễ bị BLN, bilirubin không liên kết đỉnh ở mức 10-12mg/dL có thể kết hợp với BLN ở một số trẻ nguy cơ cao, cân nặng lúc sinh thấp.
- Thời gian tiếp xúc với bilirubin ở nồng độ cao càng dài, bilirubin máu càng gia tăng nhanh chóng thì trẻ càng dễ bị BLN.

3.3. Biểu hiện của BLN cấp do bilirubin và VD nhân

- BLN cấp do bilirubin:
 - ✓ Giai đoạn 1 (1-2 ngày đầu): bú kém, đờ đẫn, co giật, giảm trương lực; trong đó bú kém là triệu chứng sớm nhất
 - ✓ Giai đoạn 2 (giữa tuần đầu): tăng trương lực cơ duỗi, ưỡn người, sốt
 - ✓ Giai đoạn 3 (sau tuần đầu): tăng trương lực

Nếu trẻ được thay máu kịp thời trong giai đoạn rất sớm thì có thể hồi phục.

Trong giai đoạn 2 và 3, trẻ có thể tử vong.

Sự hiện diện của đáp ứng thính giác cuồng não bất thường kết hợp với âm thanh từ ốc tai bình thường và những thay đổi khu trú ở cầu nhện và thùy giữa của đồi hải mã trên MRI gợi ý BLN cấp do bilirubin.

- VD nhân (các di chứng mạn tính và cố định của độc tính bilirubin): dù lúc đầu có vẻ hồi phục và biểu hiện ít bất thường lúc 2-3 tháng tuổi, nhưng sau đó nhiều di chứng nặng nề:

- ✓ Năm đầu: ưỡn người, gồng cứng, các động tác không đều và co giật có khuynh hướng tái hiện.
- ✓ Năm thứ 2, gồng cứng và co giật giảm, nhưng các động tác không đều, không tự ý, gồng cứng (hay giảm trương lực) sẽ tăng dần.
- ✓ Năm thứ 3, thường xuất hiện hội chứng thần kinh đầy đủ: bất thường ngoại tháp, tổn thương thị giác, thính giác, thiếu hụt nhận thức, bất thường răng.

3.4. Các YT nguy cơ BLN do bilirubin [5]

- Tuổi thai thấp
- Vàng da trong 24 giờ đầu
- BM/ BQD qua da trước XV trong vùng nguy cơ cao/ trung gian cao
- Bú mẹ hoàn toàn, đặc biệt nếu bú không tốt + sụt cân quá mức
- BL tán huyết miễn dịch/ tán huyết khác (vd, thiếu G6PD)
- Anh chị vàng da
- Bướu máu xương sọ/ bầm dập nhiều
- Chứng tộc Đông Á

4. BỆNH SINH, LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN & ĐIỀU TRỊ THEO NGUYÊN NHÂN [6]

4.1. VD không tán huyết sinh lý

4.1.1. VD sinh lý: gặp ở 60% trẻ đủ tháng và 80-100% trẻ non tháng tùy tuổi thai.

Sinh lý bệnh: tán huyết sinh lý + hoạt tính UGT kém + chu trình ruột-gan.

Yếu tố làm nặng VD sinh lý: Đa HC, kẹt rốn muộn, truyền máu mẹ - thai, trẻ nhận trong truyền máu song thai, thoát mạch, bầm/tụ máu, xuất huyết nội, nuốt máu mẹ, chậm tiêu phân su, nuôi ăn thiếu năng lượng, mất nước, ăn sữa mẹ, non tháng.

Lâm sàng

VD đơn thuần và xuất hiện sau 24 giờ đầu. Bilirubin tăng chậm $< 5\text{mg\%}/\text{ngày}$ và đỉnh $< 12\text{mg\%}$ ở trẻ bú sữa bột và $< 15\text{mg\%}$ ở trẻ bú sữa mẹ; hết VD trước ngày tuổi thứ 7.

Ở trẻ non tháng, bilirubin máu đỉnh có thể đạt 12-15mg% vào ngày thứ 5 và kéo dài hơn. Trẻ non tháng muộn là nhóm có nguy cơ cao VD nặng cao nhất.

4.1.2. VD do sữa mẹ (Breast milk jaundice)

Sinh lý bệnh: hiện nay được xem như là VD sinh lý kéo dài, gặp ở 30-50% trẻ bú mẹ. Có thể kết hợp với biến thể của gen promoter UGT. Sự hiện diện của Pregnane3- α ,20- β -diol (chất chuyển hóa của Progesterone), hay của acid béo chuỗi dài không ester hóa trong sữa những người mẹ này có thể là các chất ức chế cạnh tranh của UGT. Men β -glucuronidase cũng là 1 tác nhân.

Lâm sàng: xuất hiện trễ, khoảng từ sau ngày thứ 4, VD đơn thuần ở trẻ bú mẹ hoàn toàn/ gần hoàn toàn. Bilirubin đỉnh thường ở # 2 tuần tuổi, hiếm khi > 20mg%. VD tự hết vào # 3 tháng tuổi vì hoạt tính UGT lúc này đạt đến mức của người lớn.

Chẩn đoán: Là chẩn đoán loại trừ. Sau khi loại các nguyên nhân khác trong nhóm gây VD kéo dài, nếu VD ở mức độ đáng kể, có thể xem xét test ngưng thử sữa mẹ 48g (khi đó, VD giảm nhanh chóng và sẽ tái hiện với mức độ nhẹ hơn khi cho bú mẹ trở lại). Trấn an để mẹ tiếp tục cho con bú sữa mẹ. Nếu test ngưng thử sữa mẹ không đáp ứng, phải tìm nguyên nhân khác gây VD.

4.2. VD không tán huyết bệnh lý

4.2.1. Thiếu năng tuyến giáp: 10% trẻ suy giáp bẩm sinh VD nhiều và kéo dài do UGT hoạt động kém. **Chẩn đoán xác định bằng TSH, FT4.** VD giảm nhanh khi điều trị với hormon tuyến giáp.

4.2.2. VD ở con của mẹ tiểu đường: các trẻ này có đa HC. Sự hủy HC làm tăng bilirubin; và thường kèm hạ đường huyết làm giảm khả năng tổng hợp acid glucuronic tại gan. **Da hồng sậm, Hct máu tĩnh mạch > 65% lúc sinh.**

4.2.3. VD do bú mẹ thất bại (Breastfeeding failure jaundice) Bú mẹ thất bại, trẻ đói, mất nước và chậm lưu thông ruột, làm tăng chu trình ruột-gan. VD xuất hiện trong tuần đầu, trẻ đói, sụt cân, mất nước, tăng Na/máu, hạ đường huyết. Cần theo dõi sát, nâng đỡ tinh thần và giúp đỡ kỹ thuật cho bà mẹ, đặc biệt đối với người sinh con lần đầu, trẻ non muộn, hay xuất viện hậu sản sớm.

4.2.4. Tắc đường tiêu hóa: VD do hạ đường huyết và tăng chu trình ruột gan. Đường tiêu hóa bị tắc nghẽn sẽ kích thích hoạt động của men Glucuronidase. Có 10-25% trường hợp hẹp môn vị có kèm theo VD. Ở các trẻ này, hoạt động của men UGT giảm đáng kể, do có thể có tương tác với đa kiểu hình của UGT gene promoter trong HC Gilbert. Giải quyết tắc nghẽn đường tiêu hóa thì VD sẽ giảm nhanh chóng.

4.2.5. Hội chứng Gilbert: do đột biến trên vùng promotor của gene UGT, làm men UGT có cấu trúc bình thường nhưng giảm 70-80% hoạt tính

glucuronyl hóa. Lành tính, biểu hiện muộn, nhưng có thể biểu hiện từ giai đoạn SS nếu có các yếu tố gây VD khác kèm theo.

4.2.6. Hội chứng Crigler-Najjar

Đột biến trong 5 exon bất kỳ mã hóa cho UGT, làm UGT không hoạt động vì cấu trúc bất thường và mất khả năng kết hợp.

- Thể đồng hợp tử (type I): di truyền lặn NST thường. Bilirubin máu tăng nhanh chóng rất cao trong vài ngày đầu đời, không đáp ứng với Phenobarbital. Tử vong do BLN nếu không thay máu và ghép gan.
- Thể dị hợp tử (type II - Arias disease): di truyền NST thường trội và lặn. Bệnh nhẹ, tăng bilirubin GT xuất hiện trong những ngày đầu, thường < 20 mg/dL. Nhịn ăn, bệnh lý, gây mê có thể làm tăng thêm bilirubin máu. Tình trạng tăng bilirubin GT tồn tại suốt đời, giảm nhanh khi dùng Phenobarbital.

Chẩn đoán gián tiếp bằng microassay đo hoạt tính UGT từ mẫu sinh thiết gan qua da, phân tích liên hợp mật, hay phân tích gen.

4.2.7. VD do thuốc: một số thuốc ức chế hoạt động của men UGT, một số khác cạnh tranh liên kết với albumin (Ceftriaxone, acid béo tự do, ibuprofen, ...)

4.3. VD tán huyết

4.3.1. Bất tương hợp nhóm máu mẹ-con

4.3.1.1. Bất tương hợp hệ Rhesus (Rhesus disease)

Cơ chế: HC của mẹ Rh (-), HC của con Rh (+). Trong thai kỳ, nhất là trong những tháng cuối hoặc lúc chuyển dạ, HC của con có thể qua nhau thai vào máu mẹ, kích thích hệ miễn dịch của mẹ sản xuất KT chống HC Rh (+) (AntiD). KT này có bản chất là IgG nên xuyên qua được nhau thai và máu con và gây tán huyết cấp ở con.

Ở thai kỳ đầu tiên có bất tương hợp Rh, lượng antiD thường không cao, trẻ sinh ra bình thường. Ở các thời kỳ sau, do có sự tích lũy nên nồng độ KT tăng dần và trẻ dễ bị VD nặng. Tuy nhiên, nếu mẹ được truyền máu Rh (+) trước khi có thai, được tiêm phòng các loại vaccin từ máu Rh (+), hoặc được làm thủ thuật, can thiệp trên thai kỳ lần này, hoặc có những lần sảy thai Rh (+) trước đó, nồng độ anti D có thể rất cao và con đầu VD nặng.

Lâm sàng

- Phù nhau thai: ít gặp. Trẻ khi sinh ra đã bị VD, gan lách to, phù toàn thân, thiếu máu nặng và suy tim, thường chết ngay sau sanh. Điều trị bằng cách cho sinh sớm hoặc thay máu trong bào thai.
- Thể VD sớm (trong 24 giờ đầu sau sinh): thường gặp hơn, trẻ thiếu máu ± lách to.

CLS

- Số lượng HC giảm nặng, to nhỏ không đều, đa sắc, HC non ra máu ngoại biên 10-20%.

- Test Coomb's TT (+) ở con.
- Bilirubin máu tăng rất nhanh, thường vượt ngưỡng thay máu.

Điều trị: thường cần phải thay máu rất sớm để tránh BLN.

Phòng ngừa: tất cả các bà mẹ Rh (-), chồng Rh (+) (mà chưa có tình trạng bất tương hợp nhóm Rhesus) đều phải được tiêm antiD (RhoGAM®) sau mỗi lần làm thủ thuật trong thai kỳ, lúc thai 28 tuần tuổi, và trong vòng 24 giờ đầu sau sinh. Trong thai kỳ, tầm soát bất tương hợp nhóm Rhesus bằng test Coomb's GT ở mẹ, nếu (+) thì phải có kế hoạch theo dõi bé sát để xử lý kịp thời tại 1 đơn vị y tế có thể làm thủ thuật thay máu.

4.3.1.2. Bất tương hợp hệ ABO (ABO Incompactibility)

Chỉ xảy ra khi mẹ có HC nhóm O, con HC nhóm A hoặc B. Chỉ có 15% các thai kỳ là có mẹ O - con A hoặc B; và 20% các trường hợp này có VD tán huyết do bất tương hợp nhóm máu, trong đó mẹ O - con B thường lâm sàng nặng hơn. Khó tiên lượng độ nặng của các trường hợp bất tương hợp ABO.

Cơ chế: Một số phụ nữ có nhóm máu O có hiệu giá KT kháng A hoặc kháng B cao tự nhiên, có thể xuất hiện cả trước khi mang thai lần đầu. Khác với các KT antiB hoặc antiA có bản chất là IgM của những người nhóm máu A hoặc B, KT này chủ yếu là IgG nên qua được nhau thai.

Đôi khi trẻ có test Coomb's (+) mà không có VD nặng, là do các vị trí thừa thớt, do biểu hiện yếu của các KN này trên màng HC con, hoặc do các KN A/ B hiện diện trên các vị trí khác màng HC gắn vào các KT.

Lâm sàng: có thể xảy ra ở đứa con đầu tiên. VD diễn biến từ từ hơn, nhưng mức độ tăng nhanh và 4% có thể gây BLN. Trẻ cần được theo dõi sát lâm sàng và bilirubin máu.

Chẩn đoán: Mẹ O, con A hay B + test Coomb's (+) + HC lưới tăng

4.3.1.3. Bất tương hợp các nhóm máu phụ (nhóm Kell, Duffy, ...): bệnh cảnh thường nhẹ.

4.3.2. Khiếm khuyết sinh hóa của HC: điển hình là bệnh thiếu men Glucose – 6-phosphate dehydrogenase (G6PD), là nguyên nhân của 20% các trường hợp BLN do bilirubin [6]. G6PD đóng vai trò chính trong việc ổn định màng RBC chống lại tổn thương oxy hóa, nên HC thiếu G6PD vỡ khi gặp YT Oxy hóa.

Di truyền học: Đột biến gặp chủ yếu ở châu Á là G6PD Canton. Vì gen qui định nằm trên NST X, trẻ trai có thể dị hợp tử thiếu men hoặc dị hợp tử bình thường; và trẻ gái có thể có 3 kiểu gen: đồng hợp tử bình thường, đồng hợp tử thiếu men và dị hợp tử thiếu men. Do NST X có thể bị bất hoạt, trẻ gái có kiểu gen dị hợp tử có 2 dân số HC: thiếu men G6PD và bình thường; và như vậy sẽ có kiểu hình bình thường, trung gian hoặc thiếu men G6PD. Các trẻ có kiểu hình trung gian hoặc thiếu men này vẫn có nguy cơ BLN.

Tầm soát: Các phương pháp tầm soát sau sinh dựa trên XN sinh hóa chỉ giúp phát hiện trẻ trai và trẻ gái đồng hợp tử thiếu men. Cần sử dụng kỹ thuật DNA trong trường hợp trẻ gái dị hợp tử kiểu hình bình thường.

Lâm sàng:

- Tán huyết nặng có thể xảy ra đột ngột, và thường khó xác định yếu tố khởi phát; và lượng Hb có thể không giảm rõ. Vì thế, khó dự phòng BLN do thiếu G6PD nếu cho trẻ xuất viện hậu sản sớm mà không theo dõi sát.

- Tăng bilirubin vừa thường gặp hơn, Bilirubin TT rất thấp.

Chẩn đoán: định lượng G6PD có thể bình thường ngay sau cơn tán huyết cấp, do chỉ còn các HC đủ men. Do vậy, phải làm lại XN sau 2 tháng.

4.3.3. Bất thường cấu trúc của HC: điển hình là bệnh HC hình cầu, hiếm ở VN.

4.3.4. Nhiễm trùng: gây tán huyết và giảm kết hợp ở gan, thường hiếm khi phải thay máu để làm giảm bilirubin.

4.3.5. Máu tụ: từ các ổ xuất huyết (dưới da, niêm mạc, màng não, sau phúc mạc, ...), HC bị phá hủy giải phóng nhiều bilirubin gây VD. Hiếm khi phải thay máu. Cần siêu âm bụng, xuyên thóp để tìm ổ xuất huyết ẩn.

4.4. VD kéo dài: khi VD kéo dài > 14 ngày ở trẻ đủ tháng hay > 21 ngày ở trẻ non tháng.

Các nguyên nhân thường gặp:

- VD do sữa mẹ
- Đa HC
- Bầm máu/ Tụ máu/ bầm máu xương sọ
- Thiếu G6PD
- Suy giáp
- Tăng CT ruột – gan
- Bất tương hợp nhóm máu AbO hay nhóm máu phụ
- Nhiễm trùng tiêu
- HC Gilbert, HC Crigler-Najjar

Chẩn đoán: Khám LS, hỏi bệnh sử và XN Bilirubin TP, TT, THS, FT4, G6PD, TPTNT, siêu âm bụng, xuyên thóp tìm nguyên nhân. VD do sữa mẹ là chẩn đoán loại trừ. Chú ý tránh nhầm với VD tăng bilirubin TT trên lâm sàng.

Bảng 1. Nguyên nhân VD nặng theo ngày tuổi

Ngày tuổi	Nguyên nhân/ YT nguy cơ VD nặng
1	NTH, Bất đồng ABO, Rhesus

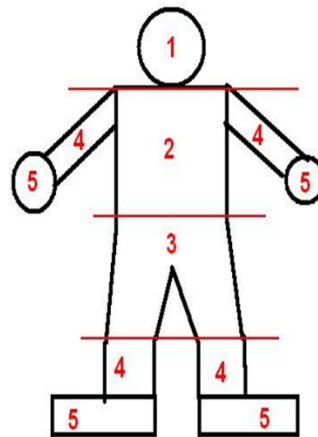
2 - 4	NTH, Bất đồng ABO, VD do bú mẹ thất bại,
5 - 15	NTH, Bất đồng ABO, Breastmilk J., đa HC, ồ ứ máu
> 15	Thiếu G6PD, suy giáp, NT tiểu, Đa HC, ồ ứ máu, VD do sữa mẹ, Hội chứng Gilbert, ...

da khô, cần
nâng sự.

5. CHẨN ĐOÁN

5.1. Xác định mức độ bilirubin máu: Có 3 phương pháp xác định mức bilirubin máu:

5.1.1. Quan sát bằng mắt: là phương pháp đầu tiên để phát hiện VD và ước lượng mức độ bilirubin trong máu, vì bilirubin tăng trong máu sẽ thẩm vào mô mỡ dưới da theo khuynh độ nồng độ và làm da nhuộm màu vàng. Do đặc điểm sinh lý về nhiệt độ và pH máu ở da của trẻ SS, màu vàng trên da sẽ tiến triển theo hướng đầu – thân, nghĩa là thấy được trước tiên ở mặt và trán, sau đó xuống dần đến thân rồi tới đầu chi. Bilirubin máu càng cao thì màu vàng thấy được ở vùng càng thấp. Dựa trên đặc điểm này, Kramer đề ra nguyên tắc phân vùng da thấy được màu vàng để ước lượng bilirubin máu. Công thức ước tính bilirubin máu theo Kramer: $\text{Bilirubin máu (mg\%)} \# (\text{Số vùng} + 1) \times 3$



Hình 1. Thang điểm Kramer

Điều kiện bắt buộc khi thực hiện việc đánh giá: nguồn ánh sáng trắng đủ sáng (tốt nhất ánh sáng mặt trời) + ấn da (để làm mất màu hồng của da) + theo hướng từ đầu đến chân.

5.1.2. Đo bilirubin qua da: là phương pháp trung gian giữa khám bằng mắt và XN máu. Máy cầm tay, nhỏ gọn, sử dụng đơn giản. Nguyên tắc hoạt động: Bilirubin lưu hành trong máu khuếch tán gắn vào mô mỡ dưới da theo khuynh độ nồng độ nên bilirubin trong da có thể đại

diện cho bilirubin máu. Chùm tia sáng phát ra từ máy khi xuyên qua da sẽ bị hấp thu một phần bởi màu vàng của bilirubin trong mô dưới da, phần còn lại sẽ phản chiếu trở lại đầu dò của máy, được phân tích và cho kết quả ngay.

5.1.3. Đo bilirubin trong máu: **là tiêu chuẩn vàng**, được chỉ định khi:

- Vàng quá rón
- Không xác định được mức độ VD bằng mắt
- Trẻ non tháng
- Trong khi / trong vòng 24g sau ngưng CĐ
- Khi bilirubin qua da > 15mg%

Trong 2 trường hợp đầu, có thể thay thế bằng đo bilirubin qua da.

5.1.4. So sánh ưu nhược điểm của 3 cách xác định mức bilirubin máu

Bảng 2. So sánh ưu nhược điểm của 3 cách xác định mức bilirubin máu

Đặc điểm	Quan sát	Đo qua da	XN máu
Nhanh chóng	+++	++	-
Chi phí	-	+	+
Có sẵn để sử dụng	+++	Chưa nhiều	Cần phòng XN
Cần kinh nghiệm	++	-	-
Đau	-	-	++
Thân nhân hợp tác	+	+	±
Chính xác	Chủ quan	Khi bilirubin < 15mg%	++
Dùng cho trẻ <35 tuần	-	-	+
Dùng khi đang/ vừa CĐ	-	-	+

5.2. Ở tuyến cơ sở: thường chỉ khám LS mà không có máy đo bilirubin qua da hay XN. Ở tuyến này, cần phân biệt được VD tăng bilirubin GT với TT và VD sinh lý với bệnh lý.

5.2.1. Phân biệt VD tăng bilirubin GT với TT

Bảng 3. Phân biệt VD tăng bilirubin GT và tăng bilirubin TT

Đặc điểm	Tăng GT	Tăng TT
Thời gian xuất hiện	Sớm, trong tuần đầu	Muộn, thường sau 2 tuần
Màu da	Vàng cam	Vàng chanh, lẫn xanh lá
	Phân vàng, tiểu vàng nhạt	Phân nhạt màu, tiểu sậm màu

Màu phân, nước tiểu		
Gan lách to	±	+
Xét nghiệm Bilirubin TT	$\leq 1 \text{ mg\%}$ khi Bilirubin TP $\leq 5 \text{ mg\%}$ $\leq 20\%$ khi Bilirubin TP $> 5 \text{ mg\%}$	$> 1 \text{ mg\%}$ khi Bilirubin TP $\leq 5 \text{ mg\%}$ $> 20\%$ khi Bilirubin TP $> 5 \text{ mg\%}$

5.2.2. Phân biệt VD sinh lý với VD bệnh lý

Bảng 4. Phân biệt VD sinh lý với VD bệnh lý

Đặc điểm	VD sinh lý	VD bệnh lý
Thời điểm xuất hiện	sau 24 giờ đầu	trước 24g đầu
Triệu chứng kèm	-	+
Mức độ		Kramer IV trước giờ 48, hay Kramer V
Bilirubin máu	Tăng $< 5 \text{ mg\%/ngày}$, và $< 12 \text{ mg\%}$ nếu bú sữa bột và $< 15 \text{ mg\%}$ nếu bú sữa mẹ	Tăng $> 5 \text{ mg\%/ngày}$, hay Tăng $> 0.5 \text{ mg\%/giờ}$, hay $> 95\text{th percentile}$
Hết VD	trước ngày tuổi thứ 7	-

VD chỉ được xem là sinh lý khi có đủ tất cả các đặc điểm. VD được xem là bệnh lý khi có 1 trong các đặc điểm và cần được chuyển lên tuyến trên ngay. Thực tế, nếu chưa có đặc điểm của VD là bệnh lý ngay thì cũng khó chắc chắn là VD sinh lý, đặc biệt là trong tuần đầu sau sinh. Do vậy, tất cả những trẻ này nên được xem là “VD chưa bệnh lý” và cần được theo dõi sát.

Mọi trường hợp VD tăng bilirubin TT (# tắc mật) đều là bệnh lý và cần được chuyển lên tuyến trên ngay.

5.3. Ở các tuyến trên

XN bilirubin TP, TT, GT và các XN tìm nguyên nhân tùy bệnh cảnh lâm sàng:

- Test Coomb's, nhóm máu ABO, Rhesus của mẹ và con
- CTM, Hct, HC lưới, hình dạng HC
- CRP, Albumin máu
- Cây máu, cấy nước tiểu
- ...

6. ĐIỀU TRỊ [6]: bao gồm hạ bilirubin máu và điều trị nguyên nhân (nếu được)

6.1. Điều trị hạ bilirubin máu: 2 phương pháp chính là ánh sáng liệu pháp (ASLP – gọi nôm na là chiếu đèn (CĐ)) và thay máu.

6.1.1. Ánh sáng liệu pháp (ASLP): là chọn lựa đầu tiên.

6.1.1.1. Cơ chế tác dụng: ánh sáng có bước sóng thích hợp để thay đổi cấu trúc của bilirubin GT hòa tan trong mô mỡ dưới da, biến thành dạng có thể bài tiết ra ngoài mà không cần kết hợp tại gan. Có 3 phản ứng quang hóa: đồng phân cấu trúc (không thuận nghịch, quan trọng nhất), đồng phân quang học, oxy hóa quang học.

6.1.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả

- Phổ ánh sáng: tốt nhất xanh da trời, kế đến là xanh lá. Bước sóng tốt nhất 400-520nm (đỉnh 460 ± 10 nm).
- Cường độ ánh sáng: ASLP quy ước có cường độ $5-9 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, trong khi ASLP tích cực thì cần tới $\geq 30 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (thực hiện bằng cách dùng nguồn sáng có phổ hiệu quả nhất, đặt trẻ cách đèn < 20 cm, tháo bỏ tã và lót giấy nhôm phản chiếu ánh sáng vào thành và đáy giường).
- Khoảng cách giữa trẻ và đèn: ≤ 50 cm, càng nhỏ càng tốt, thường 30-40cm. Đặt trẻ đúng vào trung tâm chiếu sáng.
- Thời gian: liên tục (có thể ngắt quãng từng đợt trong giai đoạn sau nếu dùng ASLP tích cực).
- Diện tích da phơi ra ánh sáng: càng nhiều càng hiệu quả (che mắt đủ kín, chỉ mang tã gọn nhỏ che bộ phận sinh dục, và xếp gọn dưới rốn).

6.1.1.3. Các loại thiết bị chuyên dụng: có các thiết bị thông thường (dàn đèn và lồng ấp) và các thiết bị mới hơn (đèn chum halogen, mền bilirubin, giường bilirubin, tã bilirubin, áo bili...).

6.1.1.4. Tác dụng phụ: ít gặp và thường thoáng qua.

Thường là phân lỏng, phát ban dạng sẩn, quá nóng, mất nước (tăng mất nước không nhận biết 10-40%), tiêu chảy, hạ thân nhiệt, “hội chứng em bé da đồng - Bronze Baby Syndrome” (da, nước tiểu, huyết thanh có màu đồng, do biến đổi cảm quang của porphyrins + rối loạn CN gan, kéo dài nhiều tháng, tự hết).

Có thể thoái hóa võng mạc sau vài ngày CD nếu che mắt không kín.

Có thể bị điện giật nếu hệ thống đèn hở.

Đột biến, trao đổi nhiễm sắc thể và phá vỡ chuỗi DNA. Tăng nhẹ nguy cơ 1 số ung thư ở trẻ em và tỷ lệ tử vong ở trẻ < 750 g [7].

6.1.1.5. Theo dõi bilirubin máu: mỗi 4–12 giờ tùy bệnh cảnh và mức bilirubin máu trước đó; và kiểm tra 12 giờ sau khi ngưng CD nếu là bệnh lý tán huyết, vì bilirubin máu có thể tăng lại. Ngưng CD khi bilirubin máu dưới ngưỡng CD $3 \text{mg}\%$. Đánh giá mức độ vàng của da chỉ tương đối tin cậy được sau khi ngưng CD 18-24 giờ, vì da có thể không vàng khi bilirubin máu còn cao. Tuy nhiên, đây lại là một thói quen thường mắc phải hiện nay trong thực hành điều trị VD sơ sinh.

6.1.1.6. Chỉ định: Có nhiều phác đồ, dưới đây là 2 phác đồ phổ biến nhất.

- Khuyến cáo của VHLNKKH 2004 dành cho trẻ ≥ 35 tuần tuổi thai:

Hq chiếu đèn quy ước : 6-20 h sau 18-24h.

Có giải thấy mở mồi .

Hình 3. Biểu đồ vùng khuyến cáo chỉ định CD tại bệnh viện cho trẻ có tuổi thai ≥ 35 tuần (sử dụng bilirubin TP) theo giờ tuổi sau sinh, theo VHLNKHK 2004[1].

YT nguy cơ gồm: bệnh lý tán huyết đồng miễn dịch, thiếu G6PD, ngạt, li bì nhiều, thân nhiệt không ổn định, nhiễm trùng huyết, nhiễm toan, albumin < 3 g/dL.

Đối với trẻ 35-37^{6/7} tuần khỏe mạnh, có thể điều chỉnh mức bilirubin can thiệp quanh đường nguy cơ trung gian (CD ở mức bilirubin thấp hơn nếu gần 35 tuần, hay cao hơn nếu gần 37^{6/7} tuần).

Khuyến cáo này dùng cho ASLP tích cực; do đó, nên chỉ định ở mức bilirubin thấp hơn 3 mg/dL so với ngưỡng khuyến cáo khi dùng ASLP qui ước.

- Đối với trẻ < 35 tuần tuổi thai:

Bảng 4. Ngưỡng gợi ý CD ở trẻ < 35 tuần tuổi thai – Maisel (2012) [9]

Tuổi thai	Bilirubin TP (mg%)
< 28	5-6
28 - < 30	6-8
30 - < 32	8-10
32 - < 34	10-12
34 - < 35	12-14

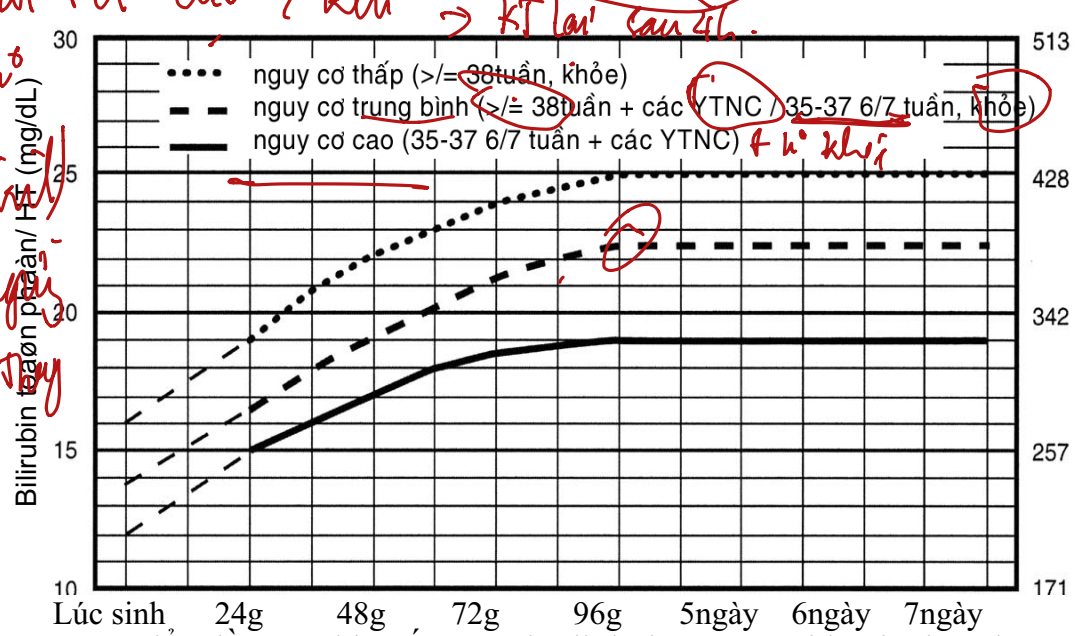
6.1.2. Thay máu: là lựa chọn cuối cùng, để lấy đi một cách cơ học và nhanh chóng lượng bilirubin đã được hình thành trong máu; cũng như lấy nhanh khỏi cơ thể trẻ những HC bị KT bám vào hay đã vỡ một phần, một lượng lớn KT gây tán huyết ở con trong trường hợp bất tương hợp nhóm máu và giúp điều trị thiếu máu.

6.1.2.1. Chỉ định: có nhiều khuyến cáo.

- Khuyến cáo của VHLNKHK 2004 dành cho trẻ ≥ 35 tuần tuổi thai:

11. Cấy da người thay máu do bất kỳ ABV - (cùng A mẹ O!).

2.1.2.2. chỉ mồi chỉ dể 2.1 →
 chuẩn định tiêu chí 2 khi → KT lại sau 4h.
 CS. ổn, h^o
 DH thì h^o
 hoai > nguy
 5% → thay
 cấp cứu.



Hình 3. Biểu đồ vùng khuyến cáo chỉ định thay máu tại bệnh viện cho trẻ có tuổi thai ≥ 35 tuần (sử dụng bilirubin TP) theo giờ tuổi sau sinh [].
 YT nguy cơ: như trên

Thay máu ngay nếu trẻ có dấu hiệu BLN hay bilirubin máu $\geq 5\text{mg}\%$ so với ngưỡng thay máu. Nếu bilirubin máu $< 5\text{mg}\%$ so với ngưỡng thay máu, có thể dùng ASLP tích cực \pm IVIg (nếu có chỉ định) và kiểm tra bilirubin máu 3-4 giờ sau để quyết định xem có thay máu không.

- Đối với trẻ < 35 tuần tuổi

Bảng 5. Ngưỡng gợi ý thay máu ở trẻ non tháng - Maisel (2012) [8]

Tuổi thai	Bilirubin TP (mg%)
< 28	11-14
28 - < 30	12-14
30 - < 32	13-16
32 - < 34	15-18
34 - < 35	17-19

Thay máu gần
 $> 30\%$.

- 6.1.2.2. Chọn máu để thay: máu mới (trữ < 7 ngày). Loại máu tùy nguyên nhân gây tăng bilirubin máu:
- Bất tương hợp ABO: Máu O và Rh tương thích với mẹ và con, và có hiệu giá các KT chống A hoặc chống B xuất hiện tự nhiên thấp. Thông thường, dùng HC nhóm O pha với huyết tương nhóm AB, theo tỉ lệ 1/1.
 - Bất tương hợp Rhesus: Máu ORh (-), làm phản ứng chéo với máu con và máu mẹ.
 - bệnh lý tán huyết đồng miễn dịch khác, máu phải không chứa KT nhạy cảm và phải làm phản ứng chéo với máu mẹ.
 - Khi tăng bilirubin máu không do đồng miễn dịch, dùng máu có nhóm và có phản ứng chéo thuận với huyết tương và HC con.
- 6.1.2.3. Nguyên tắc: Áp dụng kỹ thuật thay máu đồng thể tích với kỹ thuật rút ra - bơm trả, tuần tự mỗi lần 5% thể tích máu (4ml/kg)

cho đến khi sử dụng hết máu # 2 thể tích máu (160ml/kg). Thường được thực hiện trong # 1 giờ; và dùng tĩnh mạch rốn. Sau khi thay với 2 thể tích máu, sẽ giảm được 50% bilirubin cũng như 87% HC được thay thế so với trước khi thay máu. Tuy nhiên, bilirubin máu có thể tăng trở lại do bilirubin đang gắn vào mô khuếch tán ra máu theo khuynh độ nồng độ.

6.1.2.4. Các biến chứng:

- Trong quá trình thay máu: trụy tim mạch do rút máu ra quá nhanh, quá tải do bơm máu vào quá nhanh, rối loạn nhịp tim và ngưng tim, ngưng thở, hạ thân nhiệt, hạ đường huyết, hạ calci huyết, nhiễm toan hay nhiễm kiềm.
- Sau thay máu: thiếu máu, nhiễm trùng huyết, tăng Kali máu, viêm ruột hoại tử, thuyên tắc mạch, bệnh lý thải ghép và giảm tiểu cầu.

6.1.3. Gamma Globulin

Immunoglobulin tĩnh mạch (Intravenous immunoglobulin G - IVIG) giúp giảm tình trạng tăng bilirubin máu trong phần lớn các trường hợp thiếu máu tán huyết miễn dịch có test Coombs (+). IVIG ngăn chặn các thụ thể Fc, nhờ đó ức chế tán huyết và giảm sản xuất bilirubin. Ngoài ra, có thể IVIG làm tăng tốc độ dị hóa immunoglobulin G, nên làm giảm các tự KT gây bệnh lưu thông.

VHLNKKH khuyến cáo chỉ định IVIG (0.5-1 g/kg truyền trong 2 giờ, có thể lập lại 12 giờ sau) khi có bệnh lý tán huyết (bất tương hợp Rhesus, ABO, anti-C và anti-E) mà bilirubin máu vẫn tăng dù đã CĐ tích cực hay bilirubin máu chỉ thấp hơn ngưỡng thay máu 2 - 3 mg/dL[].

6.1.4. Thuốc ức chế hoạt tính heme oxygenase (Metalloprphyrins, Imidazole)
Ức chế dị hóa heme trong những trường hợp tán huyết nên ngăn ngừa tích tụ bilirubin. Mesoporphyrin thiếc (SnMP) khá an toàn đang được sử dụng. Một liều duy nhất SnMP tiêm bắp nhằm mục đích dự phòng ngay sau sinh có thể giúp giảm rõ rệt độ nặng của tình trạng tăng bilirubin máu sau này trong những trường hợp HC Crigler-Najjar.

6.1.5. Vấn đề sữa mẹ, sữa công thức và dịch bổ sung

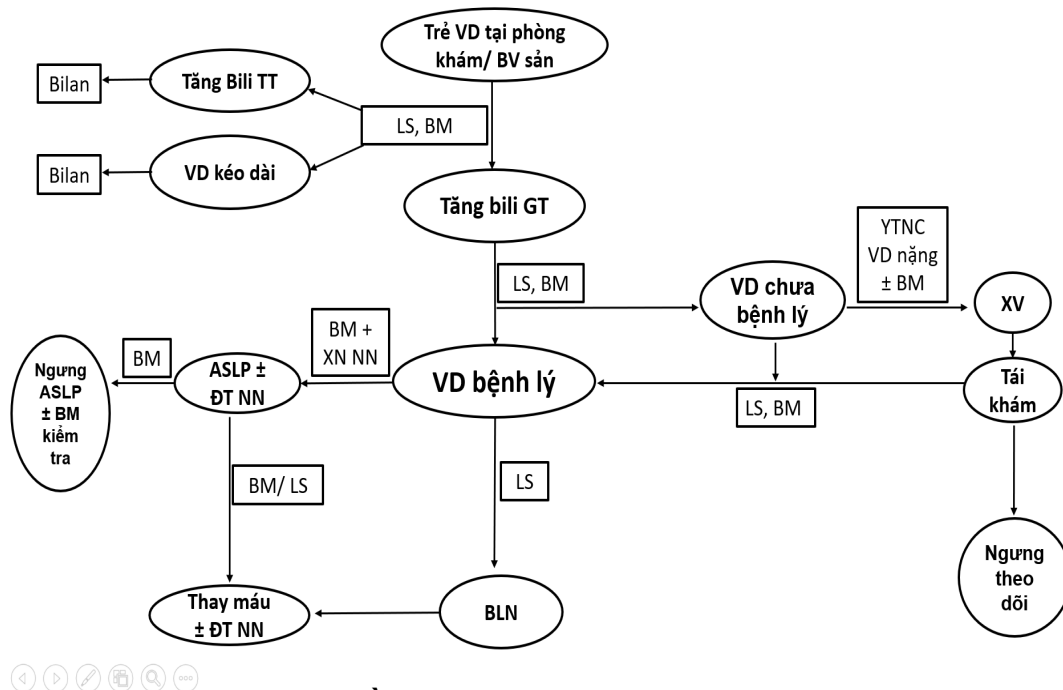
Ở trẻ bú mẹ tăng bilirubin máu, các biện pháp dự phòng là tiếp cận tốt nhất, bao gồm khuyến khích bú mẹ thường xuyên, bổ sung sữa mẹ tự vắt hay sữa công thức (khi cần). Dù sữa mẹ có thể làm bilirubin máu tăng, không cần thiết ngưng sữa mẹ hoàn toàn; có thể xem xét bú sữa bột thay thế sữa mẹ trong 48 giờ khi kém đáp ứng với ASLP và tiên lượng bilirubin máu sẽ > 20 mg/dL. Những trẻ bú mẹ thất bại có mất nước nhẹ nên được ưu tiên bổ sung bằng sữa công thức, hơn là truyền tĩnh mạch.

6.1.6. Vấn đề phơi nắng sáng trong điều trị VD

Thân nhân thường cho trẻ VD phơi nắng sáng do tin là sẽ hiệu quả trên VD sơ sinh. Niềm tin này đặc biệt nặng nề trong thực hành chăm sóc VD sơ sinh ở nước ta, kể cả trong cộng đồng, trong nhân viên y tế sản khoa và nhi khoa [9]. Phơi nắng sáng vừa không hiệu quả, không an toàn mà còn làm trì hoãn việc phát hiện mức độ nặng của tình trạng tăng bilirubin máu và làm chậm trễ các biện pháp điều trị kịp thời.

- 6.2. Điều trị nguyên nhân: Bao gồm điều trị các nguyên nhân gây tăng bilirubin gián tiếp có thể điều trị được:
- nhiễm trùng: kháng sinh liệu pháp
 - thiếu năng tuyến giáp: hormone tuyến giáp
 - tắc đường tiêu hóa: giải phóng tắc nghẽn
 - VD do sữa mẹ: trấn an mẹ và tiếp tục cho con bú sữa mẹ
 - VD do bú mẹ thất bại: hỗ trợ bà mẹ nuôi con bằng sữa mẹ thành công.

6.3. Lưu đồ xử trí VD tăng bilirubin GT



Sơ đồ 2. Lưu đồ xử trí VD tăng bilirubin GT

7. DỰ PHÒNG BỆNH LÝ NÃO DO BILIRUBIN

Việc này yêu cầu phải phát hiện và xử lý kịp thời những trường hợp VD tăng bilirubin máu nặng bằng CĐ, trước khi trẻ có triệu chứng thần kinh của BLN do bilirubin hay phải cần thay máu.

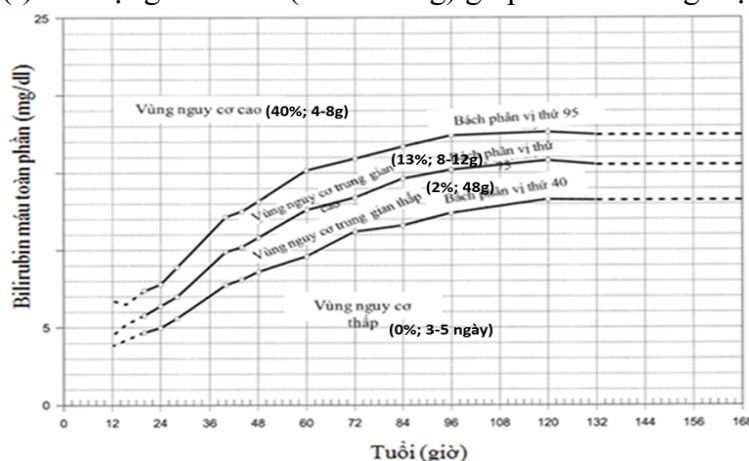
Khác với những quốc gia phát triển, nước ta chưa có hệ thống BS gia đình phát triển đủ mạnh, không có NVYT tái khám và chăm sóc sức khỏe cho mẹ và bé sau sinh tại nhà. Do vậy, việc quyết định có đưa con bị VD đi khám hay không và thời điểm đi khám phụ thuộc vào bà mẹ và thân nhân trẻ.

Vì thế, mục đích dự phòng chỉ đạt được khi có sự phối hợp chặt chẽ giữa thân nhân trẻ và NVYT ở tất cả các tuyến chăm sóc cũng như điều trị, với hiệu quả cao nhất và mức chi phí chấp nhận được, tránh gây lo âu và lãng phí không cần thiết cho thân nhân trẻ; và các trang thiết bị cần thiết cho việc chẩn đoán và điều trị là điều bắt buộc.

- Hệ thống y tế cần cung cấp cho cộng đồng, trong giai đoạn tiền sản và hậu sản, các kiến thức về VD tăng bilirubin GT ở trẻ SS, BLN do bilirubin và các biện pháp điều trị hiệu quả. Cần khẳng định chỉ có 2 biện pháp điều trị hiệu quả là ASLP và thay máu; và khẳng định phơi nắng không làm giảm VD, mà còn trì hoãn điều trị hiệu quả.

- Trong những ngày đầu sau sinh của trẻ, NVYT cần:

- ✓ xác định các YTNC VD nặng, theo dõi sát trẻ để phát hiện VD nặng;
- ✓ khuyến khích và hướng dẫn để bà mẹ nuôi con bằng sữa mẹ thành công;
- ✓ trước khi trẻ xuất viện hậu sản, dặn dò tái khám dựa trên các YTNC VD nặng phối hợp với mức bilirubin máu theo Toán đồ của Bhutani (dành cho trẻ có test Coomb's (-). Sử dụng BiliTool (bilitool.org) giúp ích cho công việc này.



Hình 4. Toán đồ bilirubin máu dựa trên bách phân vị đặc hiệu theo giờ tuổi trước và sau khi xuất viện dành cho trẻ đủ tháng và gần đủ tháng, theo Bhutani 1999 [10]. (trong ngoặc kép: Số % là tỷ lệ trẻ trong nhóm có bilirubin máu sẽ chuyển lên vùng nguy cơ cao; và thời điểm hẹn tái khám VD sau xuất viện)

Thực tế tại Việt Nam, test Coomb's, bilirubin máu và nhóm máu con không được làm thường quy, nên việc dặn dò tái khám phải dựa vào YTNC VD nặng phối hợp với mức độ VD lâm sàng (Kramer). Do vậy, cần phải hướng dẫn thân nhân chi tiết, cụ thể cách đánh giá mức độ VD bằng mắt; trong đó mức VD đến gòit thường được dùng như là thời điểm tái khám. Nghiên cứu của chúng tôi công bố năm 2014 cho thấy có nhiều yếu tố là rào cản ngăn bà mẹ đưa con VD tái khám theo hẹn của NVYT. Các rào cản này là phổ biến trong bà mẹ và cả NVYT sản nhi: tập quán nằm phòng tối, kiêng ra khỏi nhà trong giai đoạn hậu sản; niềm tin sai lệch rằng phơi nắng giúp giảm VD; VD luôn là sinh lý, chỉ cần đưa con đi khám khi trẻ lì bì hay bú kém ... [9].

- Khi bà mẹ mang trẻ VD đến khám: NVYT đánh giá mức độ VD (lâm sàng, và đo bilirubin qua da/ bilirubin máu nếu có chỉ định) và chuyển lên tuyến trên để xử lý kịp thời khi VD nặng.
- Tại tuyến trên, làm các xét nghiệm cần thiết và điều trị phù hợp.
- Trẻ VD nặng cần điều trị phải được theo dõi lâu dài, để đánh giá phát triển toàn diện, bao gồm kiểm tra thính lực. Vật lý trị liệu là cần thiết khi trẻ đã bị BLN do bilirubin.

8. KẾT LUẬN

Trong một số điều kiện (non tháng, bất tương hợp nhóm máu, nhiễm trùng, ...), bilirubin có thể tăng rất cao gây BLN do bilirubin, dẫn đến tử vong hay di chứng nặng nề suốt đời.

Để ngăn ngừa bilirubin máu tăng quá cao, cần truy tìm các YT nguy cơ tăng bilirubin máu nặng, YT nguy cơ BLN do bilirubin, cũng như theo dõi thích hợp trong giai đoạn sau sinh để phát hiện VD nặng.

Phương pháp điều trị chọn lọc hiện nay là ánh sáng liệu pháp, khá an toàn và không xâm lấn, cho phép kiểm soát tuyệt đại đa số các trường hợp. Nếu thất bại hay khi đã quá chỉ định ASLP thì phải tiến hành thay máu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mitra S; Rennie J (2017) Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. Br J Hosp Med (Lond). 78(12). pp 699-704
2. Woodgate P; Jardine LA (2015) Neonatal jaundice: phototherapy. BMJ Clin Evid. 2015
3. MacMahon JR, Stevenson DK, et al. (2000), "Bilirubin metabolism", Pediatrics, 81, pp .995-1001
4. Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, et al. (2011) Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 128(4): e925–e931
5. American Academy of Pediatrics (2004), "Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation", Pediatrics, 114, pp. 297-316
6. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK (2015) Neonatal Jaundice and Liver Diseases. Fanaroff and Martin's Neonatal Perinatal Medicine - Diseases of the Fetus and Infant. Elsevier 10th edition. Pp1618-1675
7. Morris BH, Oh W, Tyson JE, et al (2008) Aggressive vs. conservative phototherapy for infants with extremely low birth weight. N Engl J Med. (359), pp1885-1896
8. Maisels MJ (2012). An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. J Perinatol (32) pp660-664.
9. Phạm Diệp Thủy Dương (2014) Kiến thức, thái độ, thực hành về vàng da sơ sinh của bà mẹ và nhân viên y tế sản nhi tại thành phố Hồ Chí Minh. Luận án tiến sĩ y học.
10. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM (1999) Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics (103) pp 6– 14.

