מהימנות מדידת בילירובין מלעורית בפגים ובפגים קיצוניים לפני, במהלך ולאחר פוטותרפיה

בתיה בטש-אבאי[1,2,3], יהודה בן-יעקב[4,5], יבגניה ויינשטיין[1,2], אילון שני[1,2,6], עבד נ. עזב[3], אילן ליבס[4,6], עודד מסנר[1,2,6], איילת נוחם[2], מיכל לדר[1,2]

המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה: [1]מחלקת פגים וילודים, [2]בית החולים סבן לילדים, [4]מרכז למחקרים קליניים
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, באר שבע, ישראל: [3]המחלקה לסיעוד, [6]המחלקה לבריאות הציבור
אוניברסיטת תל אביב, תל אביב, ישראל: [5]הפקולטה למדעי הרפואה והבריאות

רקע

- זיהוי מהיר של היפרבילירובינמיה ביילודים חיוני למניעת סיבוכים
- בילירובינומטריה מל-עורית (TcB) משמשת באופן נרחב כבדיקת סקר בקרב תינוקות במועד, אך מהימנותה בתינוקות פגים ופגים קיצוניים במיוחד נותר לא ידוע
- סקר פגים להיפרבילירובינמיה מתבסס על בדיקות דם חוזרות או דקירות עקב להערכת בילירובין בסרום (TSB)

שיטות



- מחקר עוקבה פרוספקטיבי
- מסגרת זמן: 2024 - 2026
- קריטריונים להכללה: פגים שנולדו בגילאי 25 - 34+6 שבועות
- הסכמה מדעת של האפוטרופוס
- מדידות ה TSB הוערכו בהתאם לפרוטוקול המחלקה הקיים (הנחיות NICE) כחלק מהטיפול השגרתי במטופלים
- מדידת TcB בוצעה באמצעות מכשיר JM105

מטרות

- בחינת מהימנות ה TcB בפגים ובפגים קיצוניים לפני, במהלך ואחרי טיפול בפוטותרפיה
- בחינת הפוטנציאל של הבדיקה להפחית בדיקות TSB

ממצאים עיקריים

למחקר גויסו 60 פגים; בוצעו 356 מדידות TcB-TSB מזווגות (187 לפני, 70 במהלך, 99 אחרי פוטותרפיה)

Basic Characteristics

Characteristic	Value
N	60
Sex (female/male)	27 (45.0%)/33 (55.0%)
Gestational age (weeks, mean ± SD)	30.3 ± 2.2
Birth weight (grams, mean ± SD)	1271 ± 354
Ethnicity (Arab/Jew)	40 (66.7%)/20 (33.3%)
Birth mode (CS/PS)	43 (71.7%)/17 (28.3%)
Respiratory support (invasive/non-invasive/none)	6 (10.0%)/44 (73.3%)/10 (16.7%)
Apgar 1 [median (IQR), range]	8 (6-9), 0-9
Apgar 5 [median (IQR), range]	10 (9-10), 3-10

Data presented as mean ± SD, median (IQR) range, counts, or ratios, as appropriate. Abbreviations: CS = cesarean section; IQR = interquartile range; PS = partus spontaneous; SD = standard deviation.

Intraclass Correlation Coefficient Analysis

Timepoint	N	ICC	95% CI lower	95% CI upper	p-value
Overall	356	0.728	0.675	0.773	<0.001
Before	187	0.737	0.643	0.805	<0.001
During	70	0.615	0.385	0.762	<0.001
After	99	0.792	0.642	0.874	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; ICC = intraclass correlation coefficient.

TcB Diagnostic Performance Based on the NICE Phototherapy Treatment Thresholds

Timepoint	N	TP	TN	FP	FN	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Overall	356	32	272	41	11	0.744	0.869	0.438	0.961
Before	187	27	123	31	6	0.818	0.799	0.466	0.953
During	70	3	57	6	4	0.429	0.905	0.333	0.934
After	99	2	92	4	1	0.667	0.958	0.333	0.989

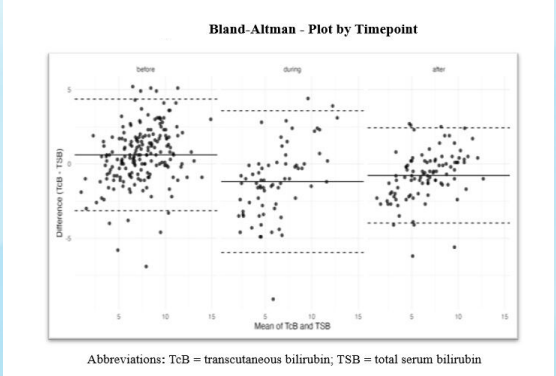
Abbreviations: FN = false negative; FP = false positive; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; TN = true negative; TP = true positive.

Potential Reduction in Blood Sampling

Timepoint	N	Potential blood tests avoided	Safely avoided	Missed positive cases	Potential reduction (%)	Safe reduction (%)	Missed positive (%)
Overall	356	283	272	11	79.5	76.4	3.1
Before	187	129	123	6	69.0	65.8	3.2
During	70	61	57	4	87.1	81.4	5.7
After	99	93	92	1	93.9	92.9	1.0

ניתוח בלנד-אלטמן (Bland-Altman): מידת ההסכמה בין TcB ל-TSB לפי שלב טיפולי:

- **לפני פוטותרפיה (n=187):** הטיה (Bias) של 0.61; גבולות הסכמה (LoA) : 3.14-עד 4.36.
- **במהלך פוטותרפיה (n=70):** הטיה (Bias) של -1.19; גבולות הסכמה (LoA) רחבים במיוחד : 5.96- עד 3.58 (דיוק מופחת).
- **לאחר פוטותרפיה (n=99) :** הטיה (Bias) של 0.78-; גבולות הסכמה (LoA): 3.98- עד 2.43.



Abbreviations: TcB = transcutaneous bilirubin; TSB = total serum bilirubin

ניתוח Mixed-Effects Regression

נבדק הקשר בין התזמון הפוטותרפיה לבין ההפרש בין TcB ל TSB-תוך התחשבות במדידות חוזרות והתאמה עבור משתנים קליניים ודמוגרפיים

ממצאים: תזמון הפוטותרפיה נותר קשור באופן מובהק להפרש בין TcB ל TSB-בכל המודלים המתוקננים($p < 0.001$) .

לא נמצא קשר מובהק עם אף אחד מהמשתנים האחרים שנבדקו. קבוצת ייחוס: לפני פוטותרפיה

דיון ומסקנות

הממצאים עולים בקנה אחד עם מחקרים קודמים בפגים, המעידים על מתאם טוב בין TcB ל- TSB, לצד ירידה מובהקת בביצועים במהלך פוטותרפיה.
ערך ניבוי שלילי גבוה (NPV) לצד ערך ניבוי חיובי נמוך יותר (PPV) מדמים את המגמה המוכרת בילודים במועד.

הפרופיל הדיאגנוסטי תומך בשימוש ב- TcB בעיקר <u>ככלי סינון ושלילה</u> (Screening / Rule-out) ולא כתחליף מוחלט למדידת TSB בסרום.