

مقایسه اثر درمانی فنوباربیتال و فتوتراپی با فتوتراپی در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک نوزادان ترم

دکتر نادر پاشاپور^۱، دکتر علی آقاپار ماکوئی^۲، دکتر علی آخوندی^۳، دکتر سربیه گل محمدلو^۴

تاریخ دریافت ۸۶/۳/۲۹، تاریخ پذیرش ۸۶/۵/۱۰

چکیده

مقدمه: فتوتراپی درمان معمول هیپر بیلی روبینمی است. فتوتراپی از طریق پوست توسط فتوایزومراسیون و فنوباربیتال توسط فعال نمودن آنزیم کبدی موجب کاهش بیلی روبین خون می شوند. به نظر می رسد پیشنهاد ترکیب این دو با هم تاثیر بیشتری در درمان هیپر بیلی روبینمی نوزادان داشته باشد.

مواد و روش ها: هشتاد مورد نوزاد ترم مبتلا به هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک که اندیکاسیون فتوتراپی داشتند بعد از اخذ رضایت از والدین به صورت یک در میان به دو گروه تقسیم شدند. به گروه اول به عنوان مورد علاوه بر فتوتراپی سه میلی گرم به ازای هر کیلو وزن فنوباربیتال خوراکی داده شد. گروه دوم به عنوان شاهد درمان معمولی فتوتراپی را دریافت کردند. سطح سرمی بیلی روبین نوزادان هر شش ساعت اندازه گیری شد. بعد از جمع آوری اطلاعات تغییرات بیلی روبین و زمان بستری در دو گروه با هم مقایسه شدند. برای مقایسه نتایج توان ۸۰٪، فاصله اطمینان ۹۵٪ و سطح اطمینان ۵٪ در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سنی گروه مورد و شاهد به ترتیب $2/81 \pm 5/5$ و $4/8 \pm 1/7$ روز بود. مقدار بیلی روبین بدو ورود گروه مورد و شاهد به ترتیب $19/48 \pm 2/80$ و $18/51 \pm 1/66$ میلی گرم در دسی لیتر محاسبه شد. در مقایسه با گروه شاهد ($8/60 \pm 1/99$ mg/dl) تفاوت معنی داری ($P=0.001$) در کاهش مقدار بیلی روبین در گروه مورد ($10/54 \pm 3$ mg/dl) ملاحظه شد. تفاوت معنی داری در روزهای بستری گروه مورد با $2/05 \pm 0/6$ روز با گروه شاهد با $2/15 \pm 0/8$ روز مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری: درمان توام فنوباربیتال و فتوتراپی موجب کاهش معنی دار در سطح بیلی روبین سرم گروه مداخله شد. ولی درمان توام فنوباربیتال با فتوتراپی موجب کاهش معنی دار در روزهای بستری نوزادان ترم مبتلا به هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک نشد. با توجه به نتایج این مطالعه تجویز فنوباربیتال در اکثر نوزادان توصیه نمی شود.

کلید واژه ها: نوزاد، هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک، فتوتراپی، فنوباربیتال

فصلنامه دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، دوره پنجم، شماره دوم، ص ۱۱ - ۷، تابستان ۱۳۸۶

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی ارومیه - دانشکده پزشکی - جاده نازلو

E-mail: npashapor@yahoo.com

۱- استاد اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

۲- استادیار اطفال دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۳- متخصص کودکان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۴- دانشیار زنان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

به عنوان روش جدید پیشنهادی با درمان روتین فتوتراپی از نظر مقدار کاهش بیلی روبین و روزهای بستری در هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک نوزادان ترم برای اولین بار به عمل آمد.

مواد و روش ها

مطالعه از اوایل فروردین ۸۲ لغایت اردیبهشت ۸۳ تا تکمیل حجم نمونه در بیمارستان امام خمینی ارومیه انجام گرفته است. نوزادان ترم بستری شده با ایکتور غیر همولیتیک که اندیکاسیون فتوتراپی داشتند موارد بررسی را تشکیل می دادند. مطالعه در کمیته اخلاقی دانشگاه نیز تصویب شد. نوزادان مصرف کننده فنوباریتال قبل از بستری، نوزادان مادران دارای سابقه دریافت فنوباریتال قبل از تولد، ایکتور به علت همولیز، نوزادان غیر شیر مادرخوار، عدم امکان مادر جهت حضور مرتب در بیمارستان، سابقه قبلی فتوتراپی، عدم همکاری والدین مواردی بودند که از مطالعه کنار گذاشته شدند.

کودکان دارای شرایط مطالعه بعد از کسب رضایت والدین برحسب ترتیب ورود به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول به تعداد ۴۰ نفر به عنوان مورد، علاوه بر فتوتراپی سه میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن فنوباریتال حل شده در ده سی سی دکستروز ۱۰٪ به صورت خوراکی داده شد. گروه دوم فتوتراپی و به همان میزان سرم دکستروز دریافت کردند. از دستورالعمل آکادمی آمریکا در مورد درمان هیپر بیلی روبینمی به عنوان مرجع استفاده شد (جدول شماره ۱).

ایکتور نوزادی مساله بسیار مهمی است که نیاز به بررسی دارد (۱). بیش از ۶۰٪ نوزادان ترم در هفته اول زندگی به طور کلینیکی زردی دارند (۲). حدود شش تا ده درصد شیرخواران به هیپر بیلی روبینمی شدید مبتلا می شوند که نیاز به درمان دارد (مقدار بیلی روبین سرم بالای ۹۰٪ صدک سن برحسب ساعت) (۳ و ۱).

هیپر بیلی روبینمی شایع ترین علت بستری مجدد اوایل نوزادی می باشد و ۳۶٪ - ۵٪ درصد نوزادان ترم سالم که از بیمارستان ترخیص می شوند به علت پیدایش هیپر بیلی روبینمی متوسط تا شدید مجدداً بستری می شوند (۴ و ۵).

برای کاهش بیلروبین از فتوتراپی به عنوان درمان استفاده می شود. ولی فتوتراپی پرهزینه بوده و به علت محدود شدن نوزاد به انکوباتور در بیمارستان و پوشاندن چشم ها، سبب اختلال در ارتباط مادر و کودک می شود. در ضمن مطالعات نشان دادند در مواردی که بیلروبین سرم بیش از ۲۰ میلی گرم در صد باشد قدرت کاهش فتوتراپی ۱۰ الی ۱۷ درصد است (۶).

فتوتراپی از طریق پوست با عمل فتوایزومراسیون و فنوباریتال از طریق کبد و توسط کونژگه کردن بیلی روبین موجب کاهش آن می شوند (۷). با توجه به این امر به نظر می رسد درمان ترکیبی این دو روش، تاثیر بیشتری در روند بهبودی داشته باشد لذا، مطالعه حاضر برای مقایسه درمان ترکیبی (فتوتراپی و فنوباریتال)

جدول شماره ۱- دستورالعمل آکادمی کودکان آمریکا برای درمان هیپر بیلی روبینمی بر اساس سن و مقدار بیلی روبین

سن (ساعت)	عدم توصیه به فتوتراپی	ملاحظه فتوتراپی	توصیه فتوتراپی
>۲۴	بلی	بلی	بلی
۲۴-۴۸	مقدار بیلی روبین >۱۲ mg/dl	مقدار بیلی روبین ≤۱۲ mg/dl	مقدار بیلی روبین ≤۱۵ mg/dl
۴۹-۷۲	مقدار بیلی روبین >۱۵ mg/dl	مقدار بیلی روبین ≤۱۵ mg/dl	مقدار بیلی روبین ≤۱۸ mg/dl
<۷۲	مقدار بیلی روبین >۱۷ mg/dl	مقدار بیلی روبین ≤۱۷ mg/dl	مقدار بیلی روبین ≤۱۸ mg/dl

جدول شماره ۲- مشخصات بیماران در بدو بستری

موضوع	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-value
فتوتراپی جنس (مونث/مذکر)	۴۰ (۳۰/۱۰)	-	-	۰/۴۳
فتوتراپی + فنوباریتال	۴۰ (۲۶/۱۴)	-	-	
فتوتراپی سن/روز	۴۰	۵/۵۵	۲/۸۱	۰/۱۵
فتوتراپی + فنوباریتال	۴۰	۴/۸۰	۱/۶۸	
فتوتراپی وزن/گرم	۴۰	۳۱۳۱/۲۵	۳۱۳/۵۱	۰/۷۵
فتوتراپی + فنوباریتال	۴۰	۳۱۰۸/۷۵	۳۲۱/۶۳	
فتوتراپی بیلی روبین کل mg/dl	۴۰	۱۸/۵۱	۱/۶۶	۰/۰۶
فتوتراپی + فنوباریتال	۴۰	۱۹/۴۸	۲/۸	

تفاوت معنی داری از بابت روزهای بستری در دو گروه مشاهده نشد ($P=۰/۵۹$). متوسط روزهای بستری بیمارستان (۲/۴۰ - ۱/۸۹ - ۵/۳۳) CI ۹۵٪، $۲/۱۱ \pm ۰/۸۱$ در گروه مورد و در گروه شاهد (۵/۳۳ - ۴/۶۲، CI ۹۵٪، $۴/۸۰ \pm ۱/۷۰$ بود. اطلاعات بیشتر در مورد آزمایش هشتم اندازه گیری بیلی روبین و زمان بستری در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

میانگین مقدار بیلی روبین توتال سرم آزمایش هشتم به ترتیب (۱۱/۵۰ - ۹/۵۸، CI ۹۵٪، $۸/۹۳ \pm ۱/۳۹$ و (۷/۹۶ - ۹/۲۴) CI ۹۵٪، $۹/۹۰ \pm ۲/۰۰$ برای گروه مورد و شاهد محاسبه شد که اختلاف معنی داری داشتند ($P=۰/۱۴$).

جدول شماره ۳- زمان بستری و مقادیر بیلی روبین آزمایش هشتم

موضوع	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P-value
فتوتراپی مقدار بیلی روبین کل	۴۰	۹/۹۰	۲	۰/۰۱۴
فتوتراپی + فنوباریتال	۴۰	۸/۹۳	۱/۳۹	
فتوتراپی کاهش بیلی روبین mg/dl	۴۰	۸/۶۰	۱/۹۹	۰/۰۰۱
فتوتراپی + فنوباریتال	۴۰	۱۰/۵۴	۳	
فتوتراپی روزهای بستری	۴۰	۲/۰۵	۰/۵۹	۰/۵۲
فتوتراپی + فنوباریتال	۴۰	۲/۱۵	۰/۸۰	

بیلی روبین سرمی توتال ۱۲ میلی گرم درصد جهت قطع درمان در نظر گرفته شد. نوزادان از نظر عوارض فنوباریتال از جمله خواب آلودگی، کاهش تغذیه، دهیدراتاسیون و اختلال عصبی پایش شدند. اندازه گیری بیلی روبین سرم تمامی نوزادان هر شش ساعت تا ترخیص انجام گرفت. میزان نوردهی لامپ های دستگاه های فتوتراپی توسط تکنسین تاسیسات اندازه گیری می شد. بررسی های لازم از نظر علل ایکتر مانند CBC، HG، HCT، تعیین گروه خونی نوزاد و مادر، تست کومبس، G6PD، بررسی های همولیتیک مثل شمارش رتیکولوسیت به عمل آمد. حجم نمونه برای یافتن اختلاف ۴۰٪ با توان ۸۰٪ بین دو گروه از نظر کاهش بیلی روبین محاسبه شد. توتال بیلی روبین سرم بار هشتم (۴۸ ساعت بستری) و طول مدت بستری به عنوان شاخص مقایسه در دو گروه به کار گرفته شدند. از T-test برای اندازه گیری متغیرهای کمی مانند مقدار بیلی روبین و روزهای بستری و Chi-square جهت اندازه گیری متغیرهای کیفی مثل جنس استفاده شد. نتایج به صورت میانگین با سطح اطمینان ۹۵٪ و P value کمتر از ۵٪ و توان ۸۰٪ نشان داده شدند. از نرم افزار SPSS شماره ۱۱/۵، استفاده شد.

یافته ها

در مجموع ۸۰ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که از آن ها ۴۰ نفر گروه مورد و ۴۰ نفر گروه شاهد را تشکیل می دادند. تعداد مذکر و مونث ۳۰ به ۲۶ و ۱۰ به ۱۴ به ترتیب در گروه مورد و شاهد بود. میانگین سن هنگام بستری برای گروه مورد (۵/۳۳ - ۴/۶۲، CI ۹۵٪، $۴/۸۰ \pm ۱/۷۰$ روز و برای گروه شاهد (۶/۴۵ - ۴/۶۴، CI ۹۵٪، $۵/۵ \pm ۲/۸۵$) محاسبه شد. میانگین بیلی روبین توتال سرم در بدو ورود (۲۰/۴۰ - ۱۸/۵۶، CI ۹۵٪، $۱۹/۴۸ \pm ۲/۸۹$) برای گروه مورد و (۱۷/۹۸ - ۱۹/۰۴، CI ۹۵٪، $۱۸/۵۱ \pm ۱/۶۶$) برای گروه شاهد بود. مشخصات گروه ها از نظر سن، جنس، وزن، مقدار بیلی روبین تفاوت معنی داری نداشتند (جدول شماره ۲).

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه تاثیر دو نوع درمان متفاوت در نوزادان ترم با هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک مورد بررسی قرار داده است. در مقایسه با گروه شاهد ($1/99 \pm 8/60$ mg/dl) در این مطالعه افزودن سه میلی گرم فنوباریتال به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به درمان روتین فتوتراپی در روز سوم درمان منجر به تفاوت معنی-داری ($P=0.001$) در کاهش مقدار بیلی روبین در گروه مورد ($10/54 \pm 3$ mg/dl) در مقایسه با گروه شاهد شد. کمبود آنزیم اوریدین دی فسفات گلوکونیل ترانسفراز در کبد نوزادان شایع ترین علت بالا رفتن بیلی روبین نوزادان می باشد (۹). فنوباریتال موجب افزایش این آنزیم در کبد می شود (۱۰). جذب خوراکی فنوباریتال کامل بوده و حداکثر غلظت پلاسمایی با یک دوز بعد از چند ساعت دیده می شود (۱۰). فتوتراپی درمان روتین هیپر بیلی روبینمی است. چون فتوتراپی از طریق پوست توسط فتوایزومراسیون و فنوباریتال توسط فعال نمودن آنزیم کبدی موجب کاهش بیلی روبین خون می شوند (۱۱). به نظر می رسد ترکیب این دو با هم تاثیر مضاعفی در درمان هیپر بیلی روبینمی نوزادان داشته باشد. لذا کاهش معنی دار بیلی روبین در این مطالعه به سادگی قابل توجیه است. این نتیجه با بررسی آقای کومار که تاثیر پیشگیری فنوباریتال از هیپر بیلی روبینمی را در نوزادان زیر ۱۵۰۰ گرم بررسی کرده است و اثر مثبت آن را مشاهده کرده است، هماهنگی دارد (۱۲).

مطالعه ای تاثیر فنوباریتال را در کاهش زردی در نوزادان ترم در معرض خطر بررسی کرده است. در این بررسی ۵ میلی گرم

فنوباریتال به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به طور خوراکی برای نوزادان در معرض خطر هیپر بیلی روبینمی به مدت سه روز از دوازده ساعت بعد از تولد داده شد. کاهش معنی داری در بیلی روبین گروه مورد نسبت به شاهد دیده نشد (۱۳).

در این بررسی، تفاوت معنی داری در روزهای بستری گروه مورد با $2/05 \pm 0/6$ روز با گروه شاهد با $2/15 \pm 0/8$ روز مشاهده نشد. مطالعه ای نشان داد که ترکیب فتوتراپی با فنوباریتال موثرتر از فتوتراپی می باشد. در آن بررسی دوره درمانی در مواقع استفاده ترکیبی کوتاه تر و کاهش بیلی روبین بیشتر بود (۱۴). معنی دار نبودن کاهش روزهای بستری در این بررسی علی رغم کاهش معنی دار بیلی روبین را می توان به کوتاه بودن روزهای بستری نسبت داد. همولیز از فاکتورهای مهم منجر به تعویض خون در نوزادان است (۱۵). نبودن تعویض خون در این بررسی با علت غیر همولیتیک بودن نوزادان قابل توجیه است. در این مطالعه فنوباریتال با دوز ۳ میلی گرم به ازای هر کیلو از وزن بدن استفاده شد. دوزهای بیشتر ممکن است موجب نتایج متفاوتی بشوند. لذا می توان نتیجه گرفت درمان ترکیبی فنوباریتال با فتوتراپی موثرتر از درمان فتوتراپی می باشد. ولی کاهش معنی دار آماری از لحاظ کلینیکی موجب کاهش روزهای بستری در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک در نوزادان ترم بستری نمی شود. با توجه به دلایل ذکر شده مطالعات دیگری برای ارزیابی درمان ترکیبی توصیه می شود.

منابع

- 1) Willy T Tommarello: Effect of Phenobarbital on bilirubin metabolism in rat brain. *Biol Neonate* 1998; 73(2): 106-111
- 2) Riskin A, Abend-weinger M, Bader D: How accurate are neonatologist in identifying clinical jaundice in newborns. *Clinical Pediatrics* 2003; 42(2) :153-158
- 3) Bhutani VK, Gourley GR, Adler S et al: Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000; 106(2):1-9
- 4) Maisels MJ, Kering E: Length of stay, jaundice, and readmission. *Pediatrics Philadelphia: Sundays* 1998;101(6): 995-998
- 5) Sarici S, Yurdakok M, Serdar M et al: An early (six hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborn with ABO incompatibility. *Pediatrics Philadelphia: Sundays* 2002; 109(4): 53
- 6) Ip S, Chung M, Kuling Jet al: An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics Philadelphia: Sundays* 2004; 114(1): e130
- 7) Stoll BJ, Kliegman RM: Digestive system disorders. In origin of Nelson textbook of pediatric. Volume 1. 17th ed. Edited by Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. New York: Saunders; 2004: 588-590.
- 8) Aktinson LR, Escobar GJ, Takayama JI: phototherapy use in jaundiced newborns in a large managed care organization: Do the clinician adhere to the guideline. *Pediatric Philadelphia: Sundays* 2003; 111(5): 581-590.
- 9) Dennery P, Seidman DS, Stevenson KS: Neonatal hyperbilirubinemia. *NEngl J Med* 2001; 344(8): 581-590.
- 10) McNamara JO: drug effective in the therapy of the epilepsy. *Goodman&gillman: The pharmacologic basis of therapeutics* 10th edition, McGraw-hill. London 2001: 531.
- 11) Maizels MJ: Jaundice. In origin of Neonatology & Pathophysiology Management of the newborn. 15th ed. Edited by Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Philadelphia: Williams&Wilkins; Philadelphia: Sundays 2000:808-811.
- 12) Kumar R, Narag A, Kumar Pet al: Phenobarbitone prophylaxis for neonatal jaundice in babies with birth weight 1000-1499. *Indian Pediatrics Philadelphia Sundays* 2002; 39(Oct): 945-951.
- 13) Arya VB, Agrawal R, Paul Vinod K et al: Efficacy of oral phenobarbitone in term "at risk" neonates in decreasing neonatal hyperbilirubinemia: A randomized double blinded placebo controlled trial. *Indian pediatrics* 2004; 41(Apr): 327-332.
- 14) www.rose-human.edu/mathjournal/2004/vol5/P:5.
- 15) Bertini G, Dani C, Tronchin M et al: Is breast feeding really favoring early neonatal jaundice. *Pediatrics Philadelphia: Sundays* 2001; 107(3): 1-5