

بررسی مقایسه‌ای تاثیر IVIG توام با فتوترایپی و فتوتروپی تنها در کاهش بیلی روین غیرمستقیم نوزادان با بیماری همولیتیک با علت ناسازگاری Rh یا ABO

دکتر نادر پاشاپور^۱، دکتر محمد کرمی‌یار^۲، دکتر شاه صنم غبی^۳، دکتر احمد جهان سپاس^۴

تاریخ دریافت ۸۷/۳/۱۰، تاریخ پذیرش ۸۷/۵/۱۷

چکیده

مقدمه: مطالعات اخیر حاکی از تأثیر درمانی مثبت ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) در درمان زردی به علت بیماری‌های همولیتیک با زمینه ایمنی است در این مطالعه تأثیر تجویز دو دوز IVIG مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش کار: با توجه به تعداد مورد نیاز تجویز دو دوز IVIG در ۵۶ نوزاد ترمی که از بدو مراجعته زردی همولیتیک به علت ABO یا RH در حد تعویض نداشتند، در بیمارستان امام خمینی ارومیه مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران بر حسب ورود به دو گروه مورد که دو دوز IVIG به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن علاوه بر فتوترایپی و گروه شاهد که درمان معمول فتوترایپی دریافت داشتند تقسیم شدند. مطالعه ترا رسیدن تعداد افراد در گروه‌ها به ۲۸ نفر ادامه داده شد. تعداد تعویض خون، کاهش سطح بیلی روین و مدت زمان دریافت فتوترایپی در هر دو گروه جمع‌آوری و مقایسه شدند.

یافته‌ها: متوسط سن $۱/۲۵ \pm ۱/۲۵$ روز و $۳/۰ \pm ۲/۰$ میلی‌گرم و سطح سرمی بیلی روین $۰/۱ \pm ۰/۰۱$ ، $۱/۷ \pm ۰/۱$ میلی‌گرم و $۰/۱ \pm ۰/۰۱$ هموگلوبین $۱/۹ \pm ۰/۱$ درصد، $۱/۴ \pm ۰/۱$ میلی‌گرم در دسی لیتر و $۰/۶۸ \pm ۰/۰۶$ هماتوکریت $۷/۷ \pm ۰/۰۷$ درصد و $۳/۶ \pm ۰/۰۳$ ریتیکولوسیت $۰/۰۰۲ \pm ۰/۰۰۷$ درصد و $۰/۱۰۹ \pm ۰/۱۰۹$ روزهای بسترهای $۰/۰۳۳ \pm ۰/۰۳۳$ و $۰/۰۱۰ \pm ۰/۰۱۰$ روز و صفر مورد $p=0/002$ و $p=0/088$.

کاهش مقدار بیلی روین $۰/۰۲۷ \pm ۰/۰۲۷$ میلی‌گرم و $p=0/021$ به ترتیب در گروه مورد * و کنترل بود.

بحث و نتیجه‌گیری: علی‌رغم معنی دار بودن اختلاف شاخص‌های بسترهای، پی آمدها اختلاف معنی داری داشتند. لذا می‌توان نتیجه گرفت که تزریق دو دوز IVIG در درمان زردی همولیتیک نوزادان موثر بوده و موجب کاهش تعویض خون و کاهش روزهای بسترهای شده است.

واژه‌های کلیدی: زردی، همولیتیک، IVIGT، نوزادان ترم

فصلنامه دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، سال ششم، شماره سوم، ص ۱۱۷-۱۲۲، پاییز ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش نوزادان

Email: npashapor@yahoo.com

مقدمه

دارد (مقدار بیلی روین سرم بالای ۹۰٪) صدک سن بر حسب

ساعت) (۳،۱). هیپر بیلی رویننمی شایع‌ترین علت بسترهای مجدد

اوایل نوزادی می‌باشد و $۰/۵ \pm ۰/۲۶$ ٪ نوزادان ترم سالمند که

از بیمارستان ترجیص می‌شوند به علت پیدایش هیپر بیلی

رویننمی متوسط تا شدید مجددًا بسترهای می‌شوند (۵،۴).

زردی پاتولوژیک نوزادی مسئله بسیار مهمی است که نیاز به

بررسی دارد (۱). بیش از ۶۰٪ نوزادان ترم در هفته اول زندگی در

معاینه کلینیکی زردی دارند (۲). حدود ۶-۱۰ درصد شیرخواران

به هیپر بیلی رویننمی شدید مبتلا می‌شوند که نیاز به درمان

^۱ استاد اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۲ استادیار اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۳ استادیار اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۴ متخصص کودکان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

بیلی روبین کمتر از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر داشتند. اگر در زمان بررسی سطح بیلی روبین به بالاتر از ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر افزایش می یافتد تعویض خون صورت می گرفت. نوزادان به صورت یک در میان بر حسب ورود به دو گروه مساوی گیرنده IVIG به علاوه فتوترایی بنام گروه مورد و گیرنده فتوترایی تنها به عنوان گروه شاهد تقسیم شدند. در هر دو گروه میزان بیلی روبین غیر مستقیم بعد از شروع درمان در روز اول هر ۶ ساعت و در روزهای بعد هر ۱۲ ساعت اندازه گیری می شد.

جدول شماره (۱): معیارهای همولیز در روزهای

مختلف زندگی نوزاد

هماتکریت	هماتوکریت (%) گرم	رتیکولوسیت (%)	بیلی روبین (mg/dl)	متغیر س (نوز)
<۴۵	<۱۲	>۷	>۷	روز اول
<۴۵	<۹	>۳	>۹	روز دوم
<۴۵	<۹	>۳	>۱۵	روز سوم
<۲۴	<۹	>۳	>۱۵	روز چهارم به بعد

تجویز IVIG به صورت دو دوز مساوی با فاصله ۱۲ ساعت و مقدار ۵۰۰ mg/Kg بود که در عرض چهار ساعت انفوزیون شد.

در طی تجویز IVIG نوزادان از نظر عوارض احتمالی کاملاً تحت نظر بودند که می توانست در صورت بروز تأثیر مشخصی در نتایج داشته باشد که این علایم شامل تب، آرژی، همولیز، افزایش حجم و علائم منتهی آسپتیک بود.

تمام ویال های تجویزی IVIG از کارخانه BPL کشور آلمان بود. ویال ها در یخچال بخش نوزادان در شرایط سفارش شده کارخانه نگهداری می شد (۲ + ۸ درجه سانتی گراد). فتوترایی بلا فاصله بعد از پذیرش نوزادان در بخش شروع می شد که ساعت فتوترایی در دو گروه به صورت مساوی و میزان پوشش نوزادان و عمر لامپ های دستگاه های فتوترایی تحت کنترل بودند و همیشه از

برای کاهش بیلی روبین از فتوترایی به عنوان درمان استفاده می شود ولی فتوترایی پر هزینه بوده و به علت محدود شدن نوزاد به انکوباتور در بیمارستان و پوشاندن چشم های وی سبب اختلال در ارتباط مادر و کودک می شود در ضمن مطالعات نشان داده اند در مواردی که بیلی روبین سرم بیش از ۲۰ میلی گرم درصد باشد قدرت کاهش فتوترایی ۱۰ الی ۱۷ درصد است (۶).

ناسازگاری ABO شایع ترین علت بیماری همولیتیک نوزادان و زردی پاتولوژیک است. هر چند ناسازگاری ABO در ۲۰-۲۵ درصد بارداری ها وجود دارد. اما تظاهرات بیماری تنها در ۰/۳٪ از آن ها دیده می شود. در حال حاضر در صورت عدم موفقیت فتوترایی از تعویض خون استفاده می شود که عوارض متعددی دارد. جهت کاهش این عوارض گرایش به روش های درمانی بدون نیاز به تعویض خون بیشتر شده است که تجویز IVIG یکی از روش های پیشنهادی می باشد که هنوز به صورت درمان اصلی وارد نشده است (۱،۲،۱۰). به صورت گستردگی در سایر بیماری های اینمی استفاده می شود (۲،۳). اخیراً تجویز IVIG در بیماری همولیتیک نوزادان با روش های درمانی مختلف گزارش شده است. در این بررسی تزریق دو دوز مورد بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش کار

بعد از کسب مجوز کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شاهدار^۱ روی نوزادان ترم با وزن بالای ۲۵۰۰ گرم که در مدت ۲۰ ماه از شروع تحقیق (خرداد سال ۸۴) با بیماری زردی ناشی از ناسازگاری خونی Rh و یا ABO به بیمارستان امام خمینی ارومیه مراجعه کردند، انجام گرفت برای ورود به تحقیق تمامی معیارهای همولیز طبق جدول (۱) به علاوه وجود ناسازگاری Rh یا ABO با تست کومبس مثبت مد نظر قرار گرفت. نوزادان مشمول طرح، در زمان بستره سطح

^۱ Randomized clinical trial

بستری، تاریخ ترخیص، روزهای بستری، تعداد تعویض خون، گروه خونی مادر و نوزاد، نوع درمان، تست کومبیس، سابقه بیماری همولیتیک در فامیل، سابقه تزریق روگام مادر، تغییرات هموگلوبین، هماتوکریت، رتیکولوسیت، بیلی روبین مستقیم و غیرمستقیم در روزهای بستری بود، توسط پرسشنامه جمع‌آوری شده و در دو گروه با هم مقایسه شدند. از آزمون‌های آماری تی تست و کای اسکوییر برای مقایسه متغیرها در دو گروه استفاده شد.

دستگاه‌های با ۸ لامپ و از فاصله ۱۵-۲۰ سانتی‌متری از نوزاد استفاده می‌شد.

در این تحقیق پرستاران همکار طرح از نظر زمان شروع و دور IVIG کاملاً آموزش داده شدند و عوارض احتمالی آن نیز یادآوری شد که در صورت بروز عوارض سریعاً به مسئول اجرای طرح اطلاع بدھند. نوزادان با بیماری‌های زیر از تحقیق حذف شده یا وارد تحقیق نشدند:

(۱) سپتی سمی (۲) زردی همراه عفونت داخل رحمی (۳) ترومای زایمانی یا آسفیکسی (۴) زردی ناشی از کمبود G6PD (۵) لزوم تعویض خون در حین پذیرش.

اگر چه طبق فرمول حجم نمونه با قدرت $\%80$ و آلفای 5% $N=[Z(1-\alpha/2)+Z(1-\beta)]^2 \cdot 2P(1-P)/d^2$ برای هر گروه ۱۸ نوزاد محاسبه شد ولی نمونه‌ها بیشتر انتخاب شدند.

بعد از پایان درمان و قبل از ترخیص تمام اطلاعات نوزادان که شامل نام، شماره پرونده، جنس نوزاد، سن نوزاد، وزن نوزاد، تاریخ

۶۵ نوزاد که با زردی ناشی از بیماری همولیتیک به بیمارستان امام خمینی ارومیه در عرض ۲۰ ماه مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. در هر گروه مورد و شاهد ۲۸ نوزاد وجود داشت. اطلاعات بیماران از قبیل سن، جنس، سطع بیلی روبین، هموگلوبین، هماتوکریت، رتیکولوسیت بد و ورود گروه شاهد و مورد در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره (۲): اطلاعات بیماران در زمان بستری

Pvalue	انحراف معیار		میانگین		سن (بر حسب روز)
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	
T=۱/۳ P=.۱۹ Df=۵۴	۲/۵۶	۱/۲۵	۲/۰۷	۲/۳۵	
T=۱/۶۵ P=.۱۰ Df=۵۴	۲۹۵/۸	۳۰۵/۹	۳۱۵۱/۷۸	۳۰۲۶/۷۸	وزن (بر حسب گرم)
T=.۱۴ P=.۱۴ Df=۵۴	۲/۵۵	۲/۳۸	۱۶/۶۵	۱۷/۶۲	سطح سرمی بیلی روبین (میلی گرم درصد)
T=.۱۶ P=.۶۸ Df=۵۴	۱/۹۱	۱/۲۱	۱۲/۳۵	۱۲/۴۲	مقدار هموگلوبولین (گرم درصد)
T=.۱۴۵ P=.۸۸ Df=۵۴	۵/۷۶	۴/۵۰	۳۶/۷۸	۳۶/۵۸	مقدار هماتوکریت (بر حسب درصد)
T=.۱/۶ P=.۱۰ Df=۵۴	۲/۷۵	۲/۰۳	۴/۵۸	۵/۶۴	تعداد رتیکولوسیت (بر حسب درصد)

Pvalue بیش از $.۰۵$ معنی دار نمی‌باشد.

جدول شماره (۳) اطلاعات بیماران را در مورد پی آمدها از قبیل کاهش بیلی روین، تعداد روزهای بستری و تعداد تعویض خون را نشان می‌دهد.

بررسی آماری اختلاف معنی‌داری از نظر سن $P=0.191$. جنس $P=0.147$ ، سطح بیلی روین $P=0.086$ ، هموگلوبین $P=0.01$ هماتوکریت $P=0.088$ ، رتیکولوسیت $P=0.009$ بدود ورود بین دو گروه شاهد و مورد در زمان بستری نشان نداد.

جدول شماره (۳): مقایسه نتایج دو گروه بعد از درمان

Pvalue	انحراف معیار		میانگین		موضوع
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	
T=-2/1 P=0.33 Df=54	1/31	1/38	3/64	2/85	تعداد روزهای بستری
T=-3/2 P=0.002 Df=54	.	.	۲	.	تعداد تعویض خون
T=2/3 P=0.021 Df=54	0/27	0/46	1/۲	7/92	کاهش مقدار بیلی روین

Pvalue بیش از 0.05 معنی‌دار نمی‌باشد.

را می‌توان به دریافت IVIG ارتباط داد. روش‌های مختلفی برای تجویز ایمونوگلوبولین در بیماری همولیتیک نوزادان مورد بررسی قرار گرفته است. در تحقیقی از شیراز، تعداد چهل نوزاد ترم با بیماری همولیتیک ناشی از ناسازگاری ABO یا Rh با روش کارآزمایی بالینی تصادفی مورد بررسی قرار گرفتند ۲۰ نفر از نوزادان مقدار $4-6 \text{ mg/kg}$ به صورت تک دوز IVIG در عرض ساعت به صورت انفузیون دریافت کردند در مقایسه با ۲۰ نوزاد گروه کنترل که فقط فتوترایی گرفته بودند تعداد روزهای بستری و تعویض خون کمتری را داشتند. محققین در نهایت نتیجه گرفتند که داروی IVIG می‌تواند نقش پیشگیری کننده و مؤثری در کاهش بیلی روین نوزادان با بیماری همولیتیک داشته باشد. محققین مطالعات بیشتری را جهت ارتقاء کیفیت روش درمانی توصیه کردند (۸).

انتخاب IVIG به مقدار 500 میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن بحث مقاله‌ای از کشور انگلستان در سال ۲۰۰۲ است که به صورت

بررسی آماری اختلاف معنی‌داری در مورد پی آمدها از قبیل کاهش بیلی روین $P=0.21$ ، تعداد روزهای بستری $P=0.033$ و تعداد تعویض خون $P=0.002$ بین دو گروه دریافت کننده IVIG و گروه شاهد که فقط فتوترایی دریافت کردند نشان داد. عوارض خاصی از تجویز ایمونوگلوبولین مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری

در این بررسی ۵۶ نوزاد مبتلا به زردی که از لحاظ شاخص‌های همولیتیک اختلاف معنی‌داری نداشتند ولی مقدار بیلی روین بدو بستری در حد تعویض خون نبود به دو گروه مورد که درمان فتوترایی به همراه دو دوز IVIG به مقدار 500 میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن و شاهد که فقط درمان معمول فتوترایی دریافت کردند، تقسیم شدند. با توجه به معنی‌دار نبودن شاخص‌های همولیتیک در نوزادان اختلاف معنی‌دار در روزهای بستری، کاهش تعویض خون و کاهش بیلی روین در گروه مورد نسبت به کنترل

خون پیدا نکردن و لی در دو گروه دیگر به ترتیب ۱۲٪ و ۳۳٪ نیاز به تعویض خون پیدا نکردن و بقیه نتایج نیز از قبیل کاهش بیلی روبین و کاهش روزهای بستری در گروه اول بیشتر از گروه‌های دیگر بود. در این مطالعه تجویز دوزهای متعدد پیشنهاد شده است (۱۰). علت انتخاب تجویز دو دوز دارو در این بررسی نتایج به دست آمده از مطالعه فوق الذکر بود. نیاز به تعویض خون در گروهی که ایمونوگلوبولین دریافت نکرده حدود ۴٪ بود که در مقایسه با مطالعه ذکر شده کمتر به نظر می‌رسد. همسو با بررسی حاضر مطالعه دیگری که بیماران همولیتیک نوزادان را به دو گروه درمان با فتوترابی و درمان توأم فتوترابی و IVIG تقسیم کرد تا تأثیر ایمونوگلوبولین را ارزیابی نماید می‌توان اشاره کرد در بررسی مذبور تنها از یک دوز به مقدار ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن استفاده شد و نتایج حاصل از مطالعه نشانگر تأثیر معنی‌دار در کاهش بیلی روبین و تعویض خون در گروه مورد نسبت به شاهد بود (۱۱). مطالعات دیگری هم روش دو بار تزریق و دوزهای متعدد را توصیه کردند که ما در این بررسی قبلًا به آن اشاره کردیم.

لذا با توجه به نتایج این بررسی و مطالعات انجام گرفته می‌توان نتیجه گرفت که تزریق دو دوز IVIG در درمان زردی همولیتیک نوزادان مؤثر بوده و موجب کاهش تعویض خون و روزهای بستری نوزادان شده است.

سیستماتیک چهار روش تجویز IVIG را در سه کشور آلمان، آرژانتین و ترکیه روی ۲۲۶ نوزاد با بیماری همولیتیک و زردی مقایسه کرده است و روش کار به این صورت بوده که در کشور ترکیه در روش اول برای ۱۱۶ نوزاد با بیماری همولیتیک ناشی از ناسازگاری ABO یا Rh مقدار ۱ gr/kg و در روش دوم برای ۴۱ نوزاد با بیماری فوق، ۵۰۰ mg/kg و در کشور آلمان برای ۳۲ نوزاد با بیماری فوق، ۵۰۰ mg/kg و در کشور آرژانتین برای ۳۷ نوزاد با بیماری فوق، ۸۰۰ mg/kg روز تجویز شده است که تمام روش‌های فوق که با فتوترابی همراه بوده منجر به کاهش نیاز به تعویض خون و کاهش روزهای بستری در بیمارستان و کاهش بیلی روبین غیرمستقیم نوزادان شده است و نتیجه نهایی این که مؤثرترین دوز برای رسیدن به نتیجه بهتر تجویز ۵۰۰ mg/kg به صورت تک دوز در روز اول پیشنهاد شده است (۹).

در مطالعه ای از ترکیه در سال ۲۰۰۱، ۶۱ نوزاد با بیماری همولیتیک ناشی از ABO یا Rh را در ۳ گروه مختلف درمانی با IVIG، با هم مقایسه کرده است. روش کار به این صورت بود: در گروه اول که شامل ۲۰ نوزاد بود به مدت ۳ روز، روزانه ۵۰۰ mg/kg به همراه فتوترابی و در گروه دوم که شامل ۲۰ نوزاد بود فقط یک دوز ۵۰۰ mg/kg IVIG همراه فتوترابی و در گروه سوم که شامل ۲۱ نوزاد بود فقط فتوترابی تجویز شده بود در نهایت نتیجه گرفته شد که نوزادان در گروه یک نیازی به تعویض

References:

- Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Arvin Ann M. Nelson textbook of pediatrics. 18rd ed Saunders, London, pp: 592.
- Alpay F, Sarici Su, Okutan V. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta paediatr, 1999, 88, pp: 216-19.
- Dagdglu T, Ovali F, Samaci N. High dose IVIG for rhesus haemolytic disease. J int Med Res, 1995, Jul-Aug; 23(4): pp: 264.
- Rubo J, Albrecht K, Lasch P. High dose IVIG for hyper bilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J pediatr, 1992, pp: 127:93-7.
- Voto LS, Sexer H, Ferreiro G. Neonatal administration of high dose IVIG in rhesus disease. J Perinat Med, 1995, pp: 23:443-51.

6. Ergaz Z, Arad I. IVIG therapy in neonatal immune hemolytic jaundice. J perinat Med, 1993, 21(3), pp: 183-7.
7. Hammerman C, Vreman Hj, Kaplau M, Stevenson DK. IVIG in neonatal immune hemolytic disease: dose it reduce hemolysis. Acta Paediatr, 1996 Nov, 85(11), pp: 1351-3.
8. Pishva-A N, Nadani K. Homayoon Prophylactic IVIG in neouatal Immune Hemolytic Jaundice Iran. J Med Sci, 2000, 25(3&4), pp: 129-133.
9. Gottstein R, Cooke RWI. Systemic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2003; Jan, pp: 886-10.
10. Tanger G, Siklar Z, Dallar Y, Yildirmak Y, Trias U. Multiple dose IVIG in neonatal immune hemolytic Jaundice. Journal of Tropical Pediatrics, Feb 2001, pp: 471.
11. Aroey A, Fanaroff R, Martin walsh mc. Neonatal Perinatal Medicine: disease of the fetus and infant. 8th Ed, 2006(2), pp: 1446.