

## بررسی مقایسه‌ای تاثیر IVIG توام با فتوتراپی و فتوتراپی تنها در کاهش بیلی روبین غیرمستقیم نوزادان با بیماری همولیتیک با علت ناسازگاری Rh یا ABO

دکتر نادر پاشاپور<sup>۱</sup>، دکتر محمد کرمی‌یار<sup>۲</sup>، دکتر شاه صنم غیبی<sup>۳</sup>، دکتر احمد جهان سپاس<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت 87/3/10، تاریخ پذیرش 87/5/17

### چکیده

**مقدمه:** مطالعات اخیر حاکی از تأثیر درمانی مثبت ایمونوگلوبولین داخل وریدی (IVIG) در درمان زردی به‌علت 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 مراجعه زردی همولیتیک به‌علت ABO یا RH در حد تعویض نداشتند، در بیمارستان امام خمینی ارومیه مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران برحسب ورود به دو گروه مورد که دو دوز IVIG به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن علاوه بر فتوتراپی و گروه شاهد که درمان معمول فتوتراپی دریافت داشتند تقسیم شدند. مطالعه تا رسیدن تعداد افراد در گروه‌ها به ۲۸ نفر ادامه داده شد. تعداد تعویض خون، کاهش سطح بیلی روبین و مدت زمان دریافت فتوتراپی در هر دو گروه جمع‌آوری و مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** متوسط سن ۲/۳۵±۱/۲۵\*، ۲/۰۷±۲/۵\* روز و ۳۰/۱۹۱±p، وزن ۳۰۲۶±۳۰۵\*، ۳۱۵۲±۲۹۵\* گرم و ۰/۱±p، سطح سرمی بیلی روبین ۱۷/۶۲±۲/۳۸\*، ۱۶/۶۵±۲/۵۵\* میلی‌گرم و ۰/۱۴۷±p، هموگلوبین ۱۲/۴۲±۱/۲۱\*، ۱۲/۳۵±۱/۹\* گرم در دسی لیتر و ۰/۶۸±p، هماتوکریت ۳۶/۷۸±۵/۷\*، ۳۶/۵۸±۴/۵\* درصد و ۰/۸۸±p، رتیکولوسیت ۴/۵±۲/۷\*، ۵/۶±۲\* درصد و ۰/۱۰۹±p، روزهای بستری ۳/۶±۲/۵\*، ۲/۸±۱/۳\* روز و ۰/۳۳±p تعویض خون دو و صفر مورد ۰/۰۲±p و کاهش مقدار بیلی روبین ۱/۳۹±۰/۲۷\*، ۷/۹±۰/۴۶\* میلی‌گرم و ۰/۰۲۱±p به ترتیب در گروه مورد\* و کنترل بود.

**بحث و نتیجه‌گیری:** علی‌رغم معنی‌دار نبودن اختلاف شاخص‌های بستری، پی آمدها اختلاف معنی‌داری 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 بستری شده است.

**واژه‌های کلیدی:** زردی، همولیتک، IVIG، نوزادان ترم

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

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

Email: npashapor@yahoo.com

### مقدمه

دارد (مقدار بیلی روبین سرم بالای ۹۰٪ صدک سن برحسب ساعت) (۳،۱). هیپر بیلی روبینمی شایع‌ترین علت بستری مجدد اوایل نوزادی می‌باشد و ۵٪ الی ۳۶٪ نوزادان ترم سالمی که از بیمارستان ترخیص می‌شوند به‌علت پیدایش هیپر بیلی روبینمی متوسط تا شدید مجدداً بستری می‌شوند (۴،۵).

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 ۱۰-۶ درصد شیرخواران به هیپر بیلی روبینمی شدید مبتلا می‌شوند که نیاز به درمان

<sup>۱</sup> استاد اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۲</sup> استادیار اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> استادیار اطفال دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> متخصص کودکان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

بیلی روبین کمتر از ۲۰ میلی‌گرم در دسی لیتر داشتند. اگر در زمان بررسی سطح بیلی روبین به بالاتر از ۲۰ میلی‌گرم در دسی لیتر افزایش می‌یافت تعویض خون صورت می‌گرفت. نوزادان به صورت یک در میان برحسب ورود به دو گروه مساوی گیرنده IVIG به علاوه فتوتراپی بنام گروه مورد و گیرنده فتوتراپی تنها به‌عنوان 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 اندازه‌گیری می‌شد.

#### جدول شماره (۱): معیارهای همولیز در روزهای

مختلف زندگی نوزاد

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

تجویز IVIG به‌صورت 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 می‌توانست در صورت بروز تأثیر مشخصی در نتایج داشته باشد که این علائم شامل تب، آلرژی، همولیز، افزایش حجم و علائم مننژیت آسپتیک بود.

تمام ویال‌های تجویزی IVIG از کارخانه BPL کشور آلمان بود. ویال‌ها در یخچال بخش نوزادان در شرایط سفارش شده کارخانه نگهداری می‌شد (۲+ تا ۸+ درجه سانتی‌گراد). فتوتراپی بلافاصله بعد از پذیرش نوزادان در بخش شروع می‌شد که ساعت فتوتراپی در دو گروه به‌صورت مساوی و میزان پوشش نوزادان و عمر لامپ‌های دستگاه‌های فتوتراپی تحت کنترل بودند و همیشه از

برای کاهش بیلی روبین از فتوتراپی به‌عنوان درمان استفاده می‌شود ولی فتوتراپی پر هزینه بوده و به علت محدود شدن نوزاد به انکوباتور در بیمارستان و پوشاندن چشم‌های وی سبب اختلال در ارتباط مادر و کودک می‌شود در ضمن مطالعات نشان داده‌اند در مواردی که بیلی روبین سرم بیش از ۲۰ میلی‌گرم درصد باشد قدرت کاهش فتوتراپی ۱۰ الی ۱۷ درصد است (۶).

ناسازگاری ABO شایع‌ترین علت بیماری همولیتیک نوزادان و زردی پاتولوژیک است. هر چند ناسازگاری ABO در ۲۵-۲۰ درصد بارداری‌ها وجود دارد. اما تظاهرات بیماری تنها در ۳٪ از آن‌ها دیده می‌شود. در حال حاضر در صورت عدم موفقیت فتوتراپی از تعویض خون استفاده می‌شود که عوارض متعددی دارد. جهت کاهش این عوارض گرایش به روش‌های درمانی بدون نیاز به تعویض خون بیشتر شده است که تجویز IVIG یکی از روش‌های پیشنهادی می‌باشد که هنوز به صورت درمان اصلی وارد نشده است (۱۰، ۱۲، ۱۰). IVIG به‌صورت گسترده در سایر بیماری‌های ایمنی استفاده می‌شود (۳، ۲). اخیراً تجویز IVIG در بیماری همولیتیک نوزادان با روش‌های درمانی مختلف گزارش شده است. در این بررسی تزریق دو دوز مورد بررسی قرار می‌گیرد.

#### مواد و روش کار

بعد از کسب مجوز کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شاهددار<sup>۱</sup> 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 بستری سطح

<sup>۱</sup> Randomized clinical trial

بستری، تاریخ ترخیص، روزهای بستری، تعداد تعویض خون، گروه خونی مادر و نوزاد، نوع درمان، تست کومبس، سابقه بیماری همولیتیک درفامیل، 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 اسکویر برای مقایسه متغیرها در دو گروه استفاده شد.

### یافته‌ها

۵۶ 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، سطح بیلی روبین، هموگلوبین، هماتوکریت، رتیکولوسیت بدو ورود گروه شاهد و مورد در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

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

در این تحقیق پرستاران همکار طرح از نظر زمان شروع و دوز IVIG کاملاً آموزش داده شدند و عوارض احتمالی آن نیز یادآوری شد که در صورت بروز عوارض سریعاً به مسئول اجرای طرح اطلاع بدهند. 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 ۸۰٪ و آلفای ۵٪  

$$N = \frac{[Z(1-\alpha/2) + Z(1-\beta)]^2 * 2P(1-P)}{d^2}$$
 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

جدول شماره (۲): اطلاعات بیماران در زمان بستری

Pvalue	انحراف معیار		میانگین		
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	
T=۱/۳ P=۰/۱۹ Df=۵۴	۲/۵۶	۱/۲۵	۳/۰۷	۲/۳۵	سن (برحسب روز)
T=۱/۶۵ P=۰/۱۰ Df=۵۴	۲۹۵/۸	۳۰۵/۹	۳۱۵۱/۷۸	۳۰۲۶/۷۸	وزن (بر حسب گرم)
T=۰/۱۴ P=۰/۱۴ Df=۵۴	۲/۵۵	۲/۳۸	۱۶/۶۵	۱۷/۶۲	سطح سرمی بیلی روبین (میلی گرم درصد)
T=۰/۱۶ P=۰/۶۸ Df=۵۴	۱/۹۱	۱/۲۱	۱۲/۳۵	۱۲/۴۲	مقدار هموگلوبولین (گرم درصد)
T=۰/۱۴۵ P=۰/۸۸ Df=۵۴	۵/۷۶	۴/۵۰	۳۶/۷۸	۳۶/۵۸	مقدار هماتوکریت (بر حسب درصد)
T=۱/۶ P=۰/۱۰ Df=۵۴	۲/۷۵	۲/۰۳	۴/۵۸	۵/۶۴	تعداد رتیکولوسیت (بر حسب درصد)

Pvalue بیش از ۰/۰۵ معنی‌دار نمی‌باشد.

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

بررسی آماری اختلاف معنی‌داری از نظر سن  $P=0/191$ ، جنس  $P=0/1$ ، سطح بیلی روبین  $P=0/147$ ، هموگلوبین  $P=0/86$ ، هماتوکریت  $P=0/88$ ، رتیکولوسیت  $P=0/109$  بدو 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=-۲/۱ P=۰/۳۳ Df=۵۴	۱/۳۱	۱/۳۸	۲/۶۴	۲/۸۵	تعداد روزهای بستری
T=-۳/۲ P=۰/۰۰۲ Df=۵۴	۰	۰	۲	۰	تعداد تعویض خون
T=۲/۳ P=۰/۰۲۱ Df=۵۴	۰/۲۷	۰/۴۶	۱/۳	۷/۹۲	کاهش مقدار بیلی روبین

Pvalue بیش از ۰/۰۵ معنی‌دار نمی‌باشد.

را می‌توان به دریافت IVIG ارتباط داد. روش‌های مختلفی برای تجویز ایمنوگلوبولین 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 ۵۰۰ mg/kg به صورت تک دوز IVIG در عرض ۶-۴ ساعت به صورت انفوزیون دریافت کردند در مقایسه با ۲۰ نوزاد گروه کنترل که فقط فتوتراپی گرفته بودند تعداد روزهای بستری و تعویض خون کم‌تری را داشتند. محققین در نهایت نتیجه گرفتند که داروی IVIG می‌تواند نقش پیشگیری‌کننده و مؤثری در کاهش بیلی روبین نوزادان با بیماری همولیتیک داشته باشد. محققین مطالعات بیشتری را جهت ارتقاء کیفیت روش درمانی توصیه کردند (۸).

انتخاب IVIG به مقدار ۵۰۰ 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 روبین  $P=0/21$ ، تعداد روزهای بستری  $P=0/33$  و تعداد تعویض خون  $P=0/02$  بین دو گروه دریافت‌کننده IVIG و گروه شاهد که فقط فتوتراپی دریافت کردند نشان داد. عوارض خاصی از تجویز ایمنوگلوبولین 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 روبین بدو بستری در حد تعویض خون نبود به دو گروه مورد که درمان فتوتراپی به همراه دو دوز IVIG به مقدار ۵۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن و شاهد که فقط درمان معمول فتوتراپی دریافت کردند، تقسیم شدند. با توجه به معنی‌دار نبودن شاخص‌های همولیتیک در نوزادان اختلاف معنی‌دار در روزهای بستری، کاهش تعویض خون و کاهش بیلی روبین در گروه مورد نسبت به کنترل

خون پیدا نکردند ولی در دو گروه دیگر به ترتیب ۱۲٪ و ۳۳٪ نیاز به تعویض خون پیدا نکردند 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 فوق‌الذکر 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 فتوتراپی و درمان توأم فتوتراپی و IVIG تقسیم کرد تا تأثیر ایمونوگلوبولین را ارزیابی نماید می‌توان اشاره کرد در بررسی مزبور 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 قبلاً 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 روزانه به مدت ۳ روز تجویز شده است که تمام روش‌های فوق که با فتوتراپی همراه بوده منجر به کاهش نیاز به تعویض خون و کاهش روزهای بستری در بیمارستان و کاهش بیلی روبین غیر مستقیم نوزادان شده است و نتیجه نهایی این که مؤثرترین دوز برای رسیدن به نتیجه بهتر تجویز mg/kg ۵۰۰ به صورت تک دوز در روز اول پیشنهاد شده است (۹).

در مطالعه‌ای 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 mg/kg ۵۰۰ IVIG به همراه فتوتراپی و در گروه دوم که شامل ۲۰ نوزاد بود فقط یک دوز ۵۰۰ mg/kg IVIG همراه فتوتراپی و در گروه سوم که شامل ۲۱ نوزاد بود فقط فتوتراپی تجویز شده بود در نهایت نتیجه گرفته شد که نوزادان در گروه یک نیازی به تعویض

## References:

1. Behrman Richard E, Kliegman Robert M, Arvin Ann M. Nelson textbook of pediatrics. 18rd ed Saunders, London, pp: 592.
2. Alpay F, Sarici Su, Okutan V. High dose intravenous immunoglobulin therapy in neonatal immune haemolytic jaundice. Acta paediatr, 1999, 88, pp: 216-19.
3. Dagdglu T, Ovali F, Samaci N. High dose IVIG for rhesus haemolytic disease. J int Med Res, 1995, Jul-Aug; 23(4): pp: 264.
4. Rubo J, Albrecht K, Lasch P. High dose IVIG for hyper bilirubinemia caused by Rh hemolytic disease. J pediatr, 1992, pp: 127:93-7.
5. 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 Prophyloctic IVIG in neouatal Immune Hemolytic Jaundice *Irn. 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*. 8<sup>th</sup> Ed, 2006(2), pp: 1446.