

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
شماره ۴۹، زمستان ۱۳۸۳، صفحات ۱ تا ۸

تاثیر ویتامین A در جلوگیری از بیماری مزمن ریه در نوزادان نارس با وزن تولد زیر ۲۵۰۰ گرم

*دکتر عاکفه احمدی افشار^۱، دکتر اسفندیار نجفی توانا^۲، دکتر سید نورالدین موسوی نسب^۳

*نویسنده‌ی مسئول: دانشگاه علوم پزشکی زنجان akefeh@yahoo.com

خلاصه

سابقه و هدف: دیسپلازی برونکوپولمونر به طور معمول در نوزادان نارس که نیاز به اکسیژن (به طور مستقیم یا با ونتیلاتور) پیدا کرده‌اند مشاهده می‌شود و جهت پی‌گیری و کاهش آن مطالعات مختلفی انجام شده که دارای نتایج متفاوتی بوده‌اند. این مطالعه تاثیر ویتامین A در پیشگیری از بیماری مزمن ریه در نوزادان نارس کمتر از ۲۵۰۰ گرم را طی سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۳ در زنجان مورد بررسی قرار داده است.
مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور، نوزادان نارس کمتر از ۳۶ هفته با وزن تولد زیر ۲۵۰۰ گرم و نیاز به اکسیژن در ۳ روز اول تولد، وارد مطالعه شدند و نوزادانی که تا ۳ روز بعد از تولد فوت نمودند و یا دارای ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری قلبی واضح بودند از مطالعه خارج شدند. ۶۶ نوزاد در ابتدای کار به روش نمونه‌گیری مبتنی بر هدف به عنوان نمونه‌ی پژوهش انتخاب شدند که ۱۲ نفر در ۳ روز اول زندگی فوت نموده و از مطالعه خارج شدند. سایر نوزادان به طور تصادفی در دو گروه شاهد (۲۸ نفر) و مورد (۲۶ نفر) قرار گرفتند. گروه مورد ویتامین A به میزان ۱۰/۰۰۰ واحد به صورت عضلانی در روز چهارم و هشتم دریافت نمودند. متغیرهای نیاز به اکسیژن مکمل، وزن نوزاد در روز ۲۸ تولد و میزان مرگ و میر نوزادان قبل از روز ۲۸ به عنوان معیارهای پی‌گیری در نظر گرفته شدند. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری کای‌دو، محاسبه‌ی خطر نسبی و برآورد حدود اطمینان ۹۵ درصد در جامعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۵۴ نوزاد تا روز ۲۸ تولد پی‌گیری شدند. یک نفر از گروه مورد و ۳ نفر از گروه شاهد قبل از رسیدن به روز ۲۸ تولد فوت نمودند. از ۵۰ نوزاد باقی مانده، ۶ نفر در گروه مورد و ۱۲ نفر در گروه شاهد وابسته به اکسیژن شناخته شدند (اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۵ درصد). در روز ۲۸ تولد اختلاف مشخصی در وزن‌گیری ($P=0/96$)، نیاز به اکسیژن ($P=0/87$) و مرگ و میر ($P=0/336$) نوزادان دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: اگر چه بر اساس نتایج تحقیق حاضر، این میزان ویتامین A در کاهش بروز دیسپلازی برونکوپولمونری، کاهش مرگ و میر و افزایش وزن‌گیری نوزادان تاثیر نداشته است، ولی این مطالعه امکان اثر ویتامین A با دوز بیشتر را در جلوگیری از بیماری رد نمی‌کند. از این رو انجام مطالعاتی با حجم نمونه‌ی بیشتر و میزان بالاتری از ویتامین A به ویژه در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: دیسپلازی برونکوپولمونری (BPD)، بیماری‌های مزمن ریه (CLD)، ویتامین A

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۸۴/۴/۶

^۱ فوق تخصص آسم ایمونولوژی و آلرژی اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

^۲ دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

^۳ متخصص آمار، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زنجان

مقدمه

بیماری مزمن ریه که در گذشته تحت عنوان دیسپلازی برونکوپولمونری (BPD)^۱ نامیده می‌شد به معنی آسیب ریوی در نوزادانی است که به تهویه مکانیکی و یا اکسیژن نیاز دارند (۱). این بیماری به دو صورت تعریف شده است:

۱ - ایجاد عارضه‌ی تنفسی در نوزادی که نیاز به تهویه مکانیکی با اکسیژن تا روز ۲۸ پس از تولد دارد.

۲ - اختلال تنفسی در نوزادی که با احتساب دوران جنینی و بعد از تولد به هفته‌ی ۳۶ حاملگی رسیده است ولی هنوز وابسته به اکسیژن یا تهویه مکانیکی می‌باشد (۲).

امروزه با توجه به رعایت دقیق و انتخاب صحیح بیماران جهت اکسیژن درمانی هنوز هم بیماری مزمن ریه هم‌چنان مشکل عمده‌ی نوزادان با وزن کم هنگام تولد (LBW)^۲ است، که در بدو تولد مشکلی ندارند ولی به تدریج بیماری پیش رونده‌ی ریوی در آنها ایجاد می‌شود (۳). اکسیژن سبب آسیب ریه‌ی نارس می‌شود و این آسیب را با تاثیر بر تکامل آلوئول‌ها و عروق ریه‌ی نارس اعمال می‌کند (۴). در ضمن علاوه بر اکسیژن عوامل بالینی دیگری مثل نارس بودن، باز بودن مجرای شریانی (PDA)^۳ علامت دار، سوء تغذیه هم سبب BPD می‌شوند. از نظر بالینی BPD به صورت دیسترس تنفسی تداوم یافته به همراه هیپوکسی، هیپرکاپنه و وابستگی به اکسیژن مشخص می‌شود و درگیری پاراناشیم ریه هم وجود دارد. از نظر پاتولوژی یا بافت شناسی نیز بیماری به صورت به هم چسبیدن پیش رونده‌ی آلوئول‌ها و آتلکنازی آلوئول‌های مجاور، ادم بینابینی، افزایش ضخامت غشاء مخاطی و هیپرپلازی و متاپلازی گسترده‌ی مخاط نای و نایژه‌ها می‌باشد (۳، ۴).

میزان بروز بیماری در نوزادان بسیار کم وزن (VLBW)^۴ بسیار متغیر است و از ۱۱ تا ۵۷ درصد ذکر شده است (۴، ۵). در

برخی از منابع میزان بروز در نوزادانی که سن حاملگی زیر ۳۰ هفته دارند، تا ۷۵ درصد ذکر شده است (۲). BPD مرگ و میر فراوان دارد و مرگ و میر سالانه‌ی آن ۱۰ تا ۱۵ درصد است (۱، ۵). این بیماری با سن حاملگی نسبت عکس دارد، پس علت اصلی آن نارسی است ولی عوامل دیگری از قبیل هیپوکسی، عفونت، ترومای فشاری و ترومای حجمی را نیز در ایجاد آن دخیل می‌دانند (۳، ۴).

به علت مرگ و میر و ابتلای فراوان به BPD، برای پیشگیری از وقوع آن تلاش‌های زیادی شده است که یکی از آنها تامین فرآورده‌های ویتامین A در نوزادان LBW می‌باشد. این فرضیه از آنجا ناشی شده است که ویتامین A در تنظیم رشد و تمایز بسیاری از سلول‌ها و نیز حفاظت از جامعیت سلول‌های اپی تلیال تنفسی دخالت دارد (۳، ۴).

در نوزادان نارس ذخایر کبدی محدود و غلظت پروتئین متصل شونده به رتینول (RBP)^۵ بسیار پایین می‌باشد. ویتامین A به طور عمده در سه ماهه‌ی سوم از جفت عبور می‌کند، به علاوه تامین کافی ویتامین A بعد از تولد نیز به دلیل مشکلات شروع تغذیه‌ی دهانی در نوزادان نارس دشوار است. کمبود ویتامین A در مدل‌های حیوانی مشکلاتی را در اپی تلیوم مجاری تنفسی ایجاد می‌کند که شامل تراکتوبرونشیت نکروزانت و متاپلازی سنگفرشی است که با تامین ویتامین A این تغییرات بهبود می‌یابد. چنین تغییراتی در نوزادان مبتلا به بیماری مزمن ریوی (CLD)^۶ نیز ایجاد می‌شوند. بنابراین حدس بالینی بر این است که تامین ویتامین A می‌تواند برای جلوگیری از CLD یا برای درمان آن مورد استفاده قرار گیرد (۶، ۸). از این رو مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین تاثیر به کارگیری ویتامین A در جلوگیری از BPD طی سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۳

^۴Very Low Birth weight

^۵ Retinol Binding Protein

^۶ Chronic Lung Disease

^۱ Broncho Pulmonary Dysplasia

^۲ Low Birth Weight

^۳ Patent Ductus Arteriosus

درصد به عنوان وابسته به اکسیژن تلقی گردید. متغیرهای دیگر میزان وزن گیری نوزادان در روز ۲۸ پس از تولد و مرگ و میر قبل از روز ۲۸ تولد بود. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری کای دو، محاسبه‌ی خطر نسبی و برآورد حدود اطمینان ۹۵ درصد در جامعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این تحقیق ۶۶ نوزاد به عنوان نمونه‌ی پژوهش اولیه انتخاب شدند. از این تعداد ۱۲ مورد در ۳ روز اول تولد فوت کردند و از مطالعه خارج و ۵۴ نوزاد مورد بررسی قرار گرفتند.

از ۵۴ نوزاد، ۲۸ نفر (۵۱/۸ درصد) در گروه شاهد و ۲۶ نفر (۴۸/۲ درصد) در گروه درمان با ویتامین A قرار گرفتند. در ابتدای مطالعه هر دو گروه از نظر وزن، سن حاملگی، جنس یکسان سازی شدند و آزمون‌های آماری هیچ اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند. از گروه درمان ۱ نفر و از گروه شاهد ۳ نفر قبل از رسیدن به روز ۲۸ تولد فوت شدند که $p=0/۳۳۶$ حاکی از عدم اثر گذاری ویتامین A در کاهش میزان مرگ و میر است.

خطر نسبی (R.R)^۷ در گروه مورد نسبت به گروه شاهد ۱/۰۷ برابر بود و حدود اطمینان ۹۵ درصد آن در جامعه بین ۰/۳۵ تا ۱۱/۲ برآورد شد. از نظر وابستگی به اکسیژن در روز

جدول ۱ - توزیع پی‌آمد مرگ و میر نوزادان در روزهای ۴ تا ۲۸ زندگی در گروه‌های مورد و شاهد، زنجان ۸۳ - ۱۳۸۲

گروه	پی‌آمد	زنده	فوت شده	جمع
شاهد	۲۵	۳	۲۸	
مورد	۲۵	۱	۲۶	
جمع	۵۰	۴	۵۴	

در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان بیمارستان ولیعصر زنجان انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه با طراحی کارآزمایی بالینی دو سو کور انجام شد. تمامی نوزادان زنده به دنیا آمده چه از طریق زایمان طبیعی و چه از طریق سزارین که وزن تولد آنان زیر ۲۵۰۰ گرم و سن حاملگی کمتر از ۳۶ هفته داشتند (نوزاد نارس) و در ۳ روز اول پس از تولد نیاز به اکسیژن با یا بدون ونتیلاسیون مکانیکی داشتند، وارد مطالعه شدند. معیار انتخاب حجم نمونه با توجه به شیوع ۴۰ درصد و احتمال کاهش بیماری به ۱۰ درصد ۴۶ نفر تعیین شد که با توجه به احتمال فوت نوزادان و کاهش حجم نمونه ۶۶ نوزاد به عنوان نمونه‌ی پژوهش اولیه انتخاب شدند. نوزادان واجد شرایط با استفاده از قرعه کشی و به طور تصادفی در یکی از دو گروه شاهد و مورد قرار گرفتند. نوزادان نارس که دچار ناهنجاری‌های شدید مادر زادی و مشکلات قلبی بودند و در سه روز اول فوت نمودند، از مطالعه خارج شدند.

در گروه درمان ویتامین A به میزان ۱۰/۰۰۰ واحد به صورت عضلانی یک بار در هفته به مدت ۲ هفته تجویز شد و فاصله‌ی بین تزریق‌های اول و دوم ۴ روز بود. به این صورت که تزریق اول در زمان ورود نوزاد به مطالعه (روز چهارم) و تزریق دوم ۴ روز بعد، یعنی روز ۸ تولد انجام شد. مراقبت‌های معمول و دستورات دارویی بخش ویژه‌ی نوزادان به غیر از تجویز ویتامین A، در دو گروه شاهد و مورد یکسان بود.

انجام مطالعه به صورت دو سو کور بود و ارزیابی کننده‌ها (مجربان) و والدین از ماده‌ی تزریقی اطلاعی نداشتند ولی همکاران پرستار تجویز کننده‌ی دارو از آن آگاه بودند. متغیر اصلی پی‌آمد (تشخیص CLD) نیاز به اکسیژن مکمل در روز ۲۸ پس از تولد بود که وابستگی به اکسیژن به وسیله‌ی پالس اکسی‌متری تعیین و اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۵

^۷ RR=Relative Risk

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه تجویز ویتامین A تاثیر مشخصی بر میزان وزن گیری، نیاز به اکسیژن و میزان مرگ و میر نوزادان در روز ۲۸ تولد و در مجموع پیشگیری از بیماری مزمن ریه نداشت. در بررسی تاثیر ویتامین A بر پیشگیری از BPD مطالعات متعددی انجام شده که نتایج متفاوتی داشته‌اند. مطالعه‌ای که در آتلانتای آمریکا انجام شده ویتامین A را به عنوان یک ماده‌ی آنتی اکسیدان قوی و قاطع دانسته که تجویز آن ریه‌ی نوزاد را در مقابل اثرات مضر اکسیژن محافظت می‌کند (۹). از طرفی ذخیره‌ی ویتامین A در نوزادان نارس نسبت به نوزادان ترم بسیار پایین‌تر است (۹،۱۰). به ویژه در نوزدانی که مبتلا به BPD بوده و یا وابسته به اکسیژن هستند، میزان ذخیره در ویتامین A بسیار پایین‌تر است (۱۱،۱۲). در مورد زمان تجویز مکمل ویتامین A، زمان خاصی وجود ندارد ولی در بعضی از مطالعات زمان تجویز را از روز سوم به بعد ذکر کرده‌اند (۱۳،۱۴). ولی در بیشتر مطالعات زمان تجویز در ۳۶ تا ۴۸ ساعت اول بوده است (۱۰،۱۵،۱۶). در همین رابطه یک مطالعه به صورت کار آزمایشی بالینی در مرکز پزشکی اطفال واشنگتن انجام شد و نشان داد که ویتامین A هر چه زودتر به نوزاد تجویز شود، در پیشگیری از بروز BPD موثرتر است (۱۷). در مطالعه‌ی ما ویتامین A در روز چهارم تولد به نوزاد تجویز شد. در مورد میزان تجویز ویتامین A هم مطالعات متعددی انجام شده بعضی از آن‌ها دوزهای بالا را موثر دانسته‌اند (۱۵) و برخی متغیر دوزهای استاندارد را مفید دانسته‌اند (۱۸،۱۹) و بعضی از مطالعات دوزهای پایین‌تر از استاندارد را در بالا بردن سطح رتینول پلاسما موثر دانسته‌اند (۲۰). این مطالعات نشان دادند که جهت اثر گذاری ویتامین A در بدن باید سطح سرمی آن بالاتر از ۲۰ تا ۲۵ میکرو گرم در دسی لیتر و سطح RBP ۲/۵ میلی گرم در دسی لیتر باشد تا بتواند اثرات مفید خود را بر بافت‌ها اعمال کند.

مطالعه‌ای در دانشگاه بیرمنگهام انگلیس دو رژیم با دوز

جدول ۲- توزیع فراوانی نوزادان وابسته به اکسیژن در روز ۲۸ تولد در دو گروه مورد و شاهد، زنجان ۱۳۸۲-۸۳

گروه	وابستگی به اکسیژن	دارد	ندارد	جمع
شاهد	۱۳	۱۲	۲۵	
مورد	۱۹	۶	۲۵	
جمع	۳۲	۱۸	۵۰	

۲۸ تولد، در گروه درمان ۶ نفر وابسته به اکسیژن و ۱۹ نفر غیر وابسته به اکسیژن شناخته شدند. در گروه شاهد ۱۲ نفر وابسته و ۱۳ نفر غیر وابسته به اکسیژن شناخته شدند (جدول ۲). آزمون آماری کای دو این اختلاف را معنی‌دار نشان نداد. $RR = 0/54$ (با حدود اطمینان ۹۵ درصد بین ۰/۲۹ تا ۱/۲۲ در جامعه) نشانه‌ی آن است که میزان بروز وابستگی به اکسیژن در گروه درمان ۵۴ درصد کمتر از گروه شاهد است. وابستگان به اکسیژن در پالس اکسی متری، دارای اشباع اکسیژن شریانی کمتر از ۹۵ درصد و نوزادان غیر وابسته به اکسیژن دارای اشباع اکسیژن شریانی بیش از ۹۵ درصد بودند. از نظر میزان وزن گیری در روز ۲۸ تولد، مقایسه‌ی دو گروه نشان داد که ویتامین A در افزایش وزن گیری نوزادان اثر معنی‌داری نداشته است (جدول ۳). خطر نسبی در گروه مورد نسبت به گروه شاهد ۱/۲ بود و حدود اطمینان ۹۵ درصد آن در جامعه بین ۰/۶۳ تا ۲/۳۹ بود.

جدول ۳ - توزیع تغییرات وزن نوزادان در روز ۲۸ تولد در دو گروه مورد و شاهد، زنجان ۱۳۸۲-۸۳

گروه	تغییرات وزن	کاهش وزن	ثابت	افزایش	جمع
شاهد	۶	۳	۱۶	۲۵	
مورد	۱	۶	۱۸	۲۵	
جمع	۷	۹	۳۴	۵۰	

گرفتند که درمان با فرمولای بالا^۸ سطح رتینول پلاسما را بیشتر افزایش می‌دهد (۲۱). در مطالعه‌ای که در هندوستان انجام شد دست به ابتکار جالبی زدند. آن‌ها مکمل ویتامین A را به مادران نوزادان، به صورت مگا دوز خوراکی ویتامین A به میزان ۲۰۹ میکرومول در یک دوز در اولین فرصت بعد از تولد تجویز کردند و توصیه شد که در ۶ ماه اول شیرخوار به صورت انحصاری از شیر مادر استفاده کند. نتایج این مطالعه نشان داد که این نحوه‌ی تجویز هم می‌تواند سطح ویتامین A را در نوزاد بالا ببرد و به عنوان استراتژی خوبی در کشورهای در حال توسعه برای تجویز ویتامین A مطرح شود (۲۲). در مورد اثر گذاری ویتامین A در جلوگیری از بروز BPD در نوزادان نارس LBW، مطالعات متعددی با نتایج ضد و نقیض به دست آمده است. گروهی از این مطالعات تجویز آن را در جلوگیری از بروز BPD موثر ندانسته‌اند (۴،۶،۱۱،۱۲). مطالعه‌ای که در لیورپول انگلستان روی ۱۵۰ نوزاد زیر ۱۰۰۰ گرم به صورت کارآزمایی بالینی کنترل شده انجام شد، با وجود رعایت تمامی استانداردهای مطالعه، نتایج نشان داد که تجویز ویتامین A در BPD این نوزادان تغییر واضحی ایجاد نکرده است (۶). مطالعه‌ی مشابه دیگری که در بیمارستانی در کارولینای شمالی آمریکا انجام شد، نشان داد با وجودی که سطح پلاسمایی ویتامین A در موارد تجویز مکمل به گروه درمان در مقایسه با گروه شاهد بالا می‌رود، ولی تاثیری در میزان بروز BPD دو گروه ندارد (۱۴).

در مقابل مطالعات زیادی نشان داده‌اند که اثر ویتامین A در جلوگیری از بروز BPD نوزادان نارس بسیار موثر است و مدافعین تجویز مکمل ویتامین A اعتقاد دارند که این ماده می‌تواند به صورت پروفیلاکسی و یا حتی در درمان بیماری BPD مورد استفاده قرار گیرد (۱۹-۱۵).

مطالعه‌ای در شیکاگوی آمریکا، کمبود ویتامین A را در

متفاوت را در مقابل دوز استاندارد مقایسه کرد. دوز استاندارد ویتامین A ۵۰۰۰ واحد ۳ بار در هفته برای ۴ هفته می‌باشد. رژیم با دوز بالا هم به میزان ۱۰۰۰۰ واحد ۳ بار در هفته در نظر گرفته شد که با یک رژیم دیگر (۱۵۰۰۰ واحد در هفته) با هم مقایسه شدند و سطح سرمی رتینول و RBP در ۳ گروه با هم مقایسه شد. بر اساس نتایج در رژیم با دوز بالاتر میزان رتینول و RBP سرم افزایشی را در مقایسه با رژیم استاندارد نشان نداد، اما در رژیم یک بار در هفته سطح رتینول و RBP پایین‌تر بود. از این رو مطالعه‌ی مذکور رژیم استاندارد را جهت تجویز مکمل ویتامین A توصیه کرد (۱۹).

مقیاس کمبود ویتامین A به صورت سطح رتینول سرم زیر ۲۰ میکرو گرم در دسی لیتر، RBP کمتر از ۲/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر در روز ۲۸ بعد از تولد در نظر گرفته شد (۱۹). در مطالعه‌ی حاضر تجویز مکمل به میزان ۱۰۰۰۰ واحد ۲ بار در روزهای ۴ و ۸ بعد از تولد به صورت عضلانی داده شد که این دوز $\frac{1}{3}$ استاندارد می‌باشد.

در مورد نحوه‌ی تجویز ویتامین A هم مطالعات زیادی انجام شده و ابراز شده در صورتی که نوزاد تحمل خوراکی داشته باشد، می‌توان دوز مربوطه را به صورت قطره یا فورمولا در اختیار وی قرار داد (۱۱،۱۵) در غیر این صورت روش تزریقی بهتر است، به ویژه اگر ویتامین A به همراه سرم اینترالیپید به نوزاد داده شود (۲۱). در همین راستا مطالعه‌ای روی ۱۹ نوزاد نارس انجام شد که به ۱۰ نوزاد مکمل ویتامین A به روش عضلانی و به ۹ نوزاد به طریق خوراکی تجویز شد. مقایسه‌ی دو گروه در روز ۳۲ بعد از تولد تغییر واضحی در سطح رتینول پلاسما و سطح RBP پلاسما در بین دو گروه نشان نداد (۱۸). برعکس مطالعه‌ای در دانشگاه تنسی آمریکا، ۶۱ نوزاد زیر ۱۵۰۰ گرم که مکمل ویتامین A را به صورت فرمولای پایین، متوسط و بالا و به ترتیب به میزان ۸۲۰، ۱۶۴۰ و ۲۹۰۰ واحد به صورت خوراکی دریافت می‌کردند، در ۳ گروه مورد بررسی قرار داده شدند و پژوهشگران نتیجه

^۸ High formula

موثر باشد. این عوارض شامل اسهال، تب، بی حالی، عفونت‌های حاد تنفسی، سرخچه و عفونت‌های گوش می‌باشند (۲۲). مطالعه‌ای که در دانشگاه تنسی آمریکا انجام شد، نشان داد که ویتامین A می‌تواند اثرات درمانی دگزامتازون را در نوزادان مبتلا به BPD بهبود بخشد. نتایج این مطالعه که با طراحی کوهورت بر روی ۲۳ نوزاد مبتلا به BPD شدید با وزن زیر ۱۳۵۰ گرم، سن حاملگی کمتر از ۳۱ هفته و سن تولد ۱۰ روزگی انجام شد، نشان داد که در تجویز دگزامتازون به این نوزادان، ۱۳ نفر بهبودی سریع‌تر و بهتری نسبت به بقیه داشتند و در بررسی سرمی آن‌ها مشخص شد که سطح پلاسمایی ویتامین A و RBP در این نوزادان بالاتر از بقیه نوزادان بود. از این رو پیشنهاد شد که در نوزادان نارس ویتامین A می‌تواند اثرات مثبت دگزامتازون را در بهبود عملکرد ریوی تسریع کند (۶). مطالعه‌ی ما هم که یک کارآزمایی بالینی دو سوکور بود، اثر مکمل ویتامین A را در کاهش میزان وابستگی به اکسیژن موثر ندانسته است ($P=0/77$). دوز ویتامین A تزریقی در مطالعه‌ی حاضر ۱۰۰۰۰ واحد بود که به صورت عضلانی در روزهای ۴ و ۸ به نوزاد تجویز شد که شاید یکی از علل عدم نتیجه‌گیری، دوز پایین ویتامین A باشد. هم‌چنین زمان تجویز ویتامین A در مطالعه‌ی ما از روز چهارم بود، در حالی که در اکثر مطالعات از روز دوم تولد اقدام به تجویز ویتامین A مکمل کرده‌اند. در ضمن مطالعه‌ی حاضر اثر ویتامین A را در بهبود وزن‌گیری و کاهش مرگ و میر موثر ندانست. با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر پیشنهاد می‌گردد مطالعات بعدی با دوز بالاتری از ویتامین A انجام گیرد و بررسی بر روی نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم انجام گیرد، زیرا عوارض ریوی در نوزادان زیر ۱۵۰۰ گرم شیوع بیشتری داشته، امکان مطالعه و مقایسه‌ی عوارض در مطالعات آماری امکان پذیرتر می‌گردد. هم‌چنین اندازه‌گیری سطح سرمی رتینول و RBP قبل و بعد از تزریق و هم‌چنین شروع ویتامین A مکمل در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول عمر توصیه می‌گردد.

نوزادان نارس LBW با BPD شدید سنجید. در این مطالعه ۲۲ نوزاد نارس LBW جهت مطالعه انتخاب شدند. همگی آن‌ها از نظر وزن، سن حاملگی، جنس، نژاد، تجویز کورتون و نیاز به اکسیژن و تهویه‌ی مکانیکی همسان بودند. از این تعداد ۱۳ نفر آن‌ها دچار کاهش سطح رتینول سرم بودند (زیر ۱۱ میکروگرم در دسی‌لیتر) و ۹ نفر دیگر سطح رتینول بالاتر داشتند (بالای ۱۱ میکروگرم در دسی‌لیتر). این بررسی نشان داد که میزان بروز نشت هوایی، روزهای تحت درمان با تهویه‌ی مکانیکی، روزهای بستری در بیمارستان، تعداد حملات احتمالی عفونت نوزادی و بد حال شدن در گروهی که سطح رتینول پلاسمای آن‌ها پایین‌تر بود، بسیار بیشتر از گروه دیگر است (۱۲).

مطالعه‌ی دیگری که روی ۴۰ نمونه با وزن ۷۰۰ تا ۱۳۰۰ گرم با سن حاملگی ۲۶ تا ۲۷ هفته انجام شد، نشان داد که ویتامین A علاوه بر کاهش میزان وابستگی به اکسیژن و تهویه‌ی مکانیکی، در کاهش عفونت راه‌های تنفسی و ROP^۹ هم موثر است (۱۳). مطالعه‌ی حاضر نیز مؤید نتایج این مطالعه بود، به طوری که از ۱۶ مورد ونتیلاسیون ۴ مورد فوت شدند که ۳ مورد از آن‌ها در گروه شاهد و یک مورد در گروه درمان بود. هم‌چنین میزان بهبود و کاهش وابستگی به اکسیژن و تهویه‌ی مکانیکی در گروه درمان بیشتر از گروه شاهد بود، به طوری که از ۲۶ مورد در گروه درمان، ۶ نفر وابستگی به اکسیژن را در روز ۲۸ تولد نشان دادند ولی در گروه ۲۸ نفری شاهد، ۱۲ نفر در این روز وابسته به اکسیژن شناخته شدند. در ضمن علاوه بر اثر ویتامین A در کاهش وابستگی به اکسیژن، بعضی از مطالعات اثرات مفید دیگری را نیز برای ویتامین A بیان کرده‌اند و یکی از این مطالعات نشان داده است که ویتامین A در کاهش بروز عفونت تنفسی و روده‌ای موثر است (۱۰). در مطالعه‌ی گسترده‌تر ثابت شد که اگر سطح رتینول پلاسمای بالا باشد می‌تواند در کاهش عوارض ناشی از کمبود ویتامین A

^۹ Retinopathy of Prematurity

منابع

- 1- Hansen T, Corbot O. **Chronic Lung Disease**. In: Ballard T. **Avery's Diseases of the Newborn**. 7th ed. Philadelphia: Saunders Co; 1999:634.
- 2- Davis JM. **Chronic Lung Disease**. In: Gordon B, Avery GB, Fletcher MA, Mhairi G, McDonal D (editors). **Neonatology**. Philadelphia: Lippincott Co; 1994:463.
- 3- Stoll BJ, Kliegma RM. **Respiratory Tract Disorders**. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB. **Text Book of pediatrics**. 17th ed. Sanders, Philadelphia: Saunders Co; 2004: 508.
- 4- Ward e SP, Hughes A, Chen S, Shaw NJ. Randomised control trial of oral vitamin A supplementation in preterm infants to prevent; chronic lung disease. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed** 2001; 84: F9-13.
- 5- Hagedorn MLG, Gorden SL, Abman SH. **Respiratory Disease**. In: Merenstein GB, Gardner SL (editors). **Hand Book of Neonatal Intensive Care**. 5th ed. Missori: Mosby Co; 2002: 515.
- 6- Shenai JP, Mells BG, Chytil F. Vitamin A Status and postnatal Dexamethason in bronchopulmonary dysplasia. **Pediatrics** 2000; 106(3): 547 - 53.
- 7- Shenai JP, Rush MG, Parker RA, Chytil F. Sequential evaluation of plasma retinol –binding –protein response to vitamin A dministration in very low birth waight Neonats. **Biochem Mol Med** 1995; 54: 67-74.
- 8- Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman ML. Clinical trial of supplementation in infants susseptible to bronchopulmonary dysplasi. **J Pediatr** 1987; 111(2): 269-77.
- 9- Mentro AM. Vitamin A and Bronchopulmonary dysplasia reserch, Issues, and clinical practice; **Neonatal Netw** 2004; 23(4): 19-23.
- 10- Shenai JP, Rush MG, Stahlman MT, Chytil F, Plasma retinol – Binding protein response to vitamin A adminstration in infants susceptible to broncho pulmonary dysplasia. **J Pediatr** 1990; 116(9): 607-14.
- 11- Koo WW, Krug-wispe S, Succop P, Tsang RC, Ncylan M. Effect of different vitamin A intakes on Very-Low – Birth – Weight infants. **Am J Clin Nutr** 1995; 62 (6): 1216-20.
- 12- Verma RP, McCulloch KM, Worell L, Vidyasagar D. Vitamin A deficiency and sever bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. **Am J Perinatal** 1996; 13(7): 389-93.
- 13- Shenai JP, Chytil F, Parker RA, Stahlman MT. Vitamin A status and airway infection in mechanically ventilated very low birth weight neonats. **Pediatric Pulmonol** 1995 ; 19(5): 256-61.
- 14- Parson E, Bose C, Snidow T, et al. Trial of vitamin A supplementation in very low birth weigth infants at risk for broncho pulmonary dysplasia. **Pediatr** 1992; 121(3): 420-7.
- 15- Coutsoysis A, Adhikari M, Pillay K, Coovadia HM. Absorbtion of high-dose parenteral vitamin A in low-birth weight neonates. **S Afr Med J** 1996; 86 (10 suppl); 1337-9.
- 16- Coutsoudis A, Adhilari M, Pillay K, Kahn L, Coovadia HM. Effect of vitamin A supplementation on morbidity of low birth weight neonates. **S Afr Med J** 2000; 90(7): 730-6.
- 17- Robbins ST, Fletcher AB. Early vs delayed vitamin A supplementation in very – low- birth- weight infants. **Jpn J Parenter Enteral Nutr** 1993; 17(3): 220-5.

- 18- Landman J, Sive A, Heese HD, Vander EC, Sacks R. Comparison of parenteral enteral and intramuscular vitamin A supplementation in preterm infants. **Early Hum Dev** 1992; 30(2): 163-70.
- 19- Ambalavenan N, Wu tj, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, carlo WA. A comparison of tree vitamin A dosing regimens in extremely –very low birth weigth infants. **J pediater** 2003;142(6): 656 -61.
- 20- Kennedy KA, Stoll BJ, Ehrenkantz RA, et al. Vitamin A to prevent broncho pulmonary dysplasia in VLBW infants; has the dose been too low. **Early Hum Dev** 1997; 49(1): 19-31.
- 21- Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, Toluy EA, Carlson SE. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants. **Am J Clin Nutr** 1994;59(3): 586 –92.
- 22- Basu S, Sengupta B, Paladhi PK. Single Megadose vitamin A supplementation of indian mothers and morbidity in breastfed young infants. **Postgrad Med J** 2003; 79(933): 397-402.