

## ارزیابی تأثیر کلوفیرات خوراکی در هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم غیر همولیتیک نوزادان ترم

\*دکتر فاطمه اقبالیان<sup>۱</sup>، دکتر ابوالفضل پورحسین<sup>۲</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** زردی یکی از شایعترین مشکلات بالینی در دوره نوزادی است و افزایش شدید آن حتی در نوزادان ترم سالم ممکن است باعث ضایعات مغزی گردد. این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات درمانی کلوفیرات خوراکی در هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم غیر همولیتیک نوزادان ترم انجام شد.

**مواد و روشها:** این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ نوزاد ترم سالم با زردی غیر همولیتیک انجام شد. ۳۰ نوزاد (گروه شاهد) تنها فتوتراپی دریافت کردند و ۳۰ نوزاد دیگر (گروه مورد) با یک دوز تنهای کلوفیرات خوراکی (۱۰۰mg/kg) همراه با فتوتراپی درمان شدند. دو گروه از نظر میانگین بیلی روبین توتال و غیر مستقیم پس از شروع درمان و مدت زمان بستری و نیاز به تعویض خون با هم مقایسه شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میزان کاهش بیلی روبین توتال و غیرمستقیم در بیماران دریافت کننده کلوفیرات همراه با فتوتراپی به طور معنی داری از نظر آماری بیشتر از بیماران دریافت کننده فتوتراپی به تنهایی بود ( $p < 0/05$ ). میانگین مدت زمان بستری از  $2/9 \pm 0/9$  روز در گروه کنترل به  $2/2 \pm 0/6$  روز در گروه مورد (درمان با کلوفیرات) کاهش یافت ( $p = 0/02$ ). متوسط بیلی روبین توتال سرم در گروه درمان شده با کلوفیرات کمتر از گروه کنترل بود. هیچ یک از نوزادان در گروه درمانی پس از ۴۸ ساعت نیاز به فتوتراپی نداشته ولی در گروه کنترل، ۹ نوزاد (۳۰٪) پس از ۷۲ ساعت و ۲ نوزاد (۶/۷٪) پس از ۹۶ ساعت نیاز به فتوتراپی داشتند. تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر جنسیت، زمان شروع زردی و نیاز به تعویض خون وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** کلوفیرات باعث کاهش آشکار بیلی روبین توتال و غیر مستقیم در نوزادان می شود. استفاده از این دارو بدون ایجاد عوارض جانبی باعث کوتاهتر شدن مدت زمان بستری و کاهش نیاز به فتوتراپی می شود.

**کلمات کلیدی:** زردی، کلوفیرات، نوزاد

### مقدمه

هیپر بیلی روبینمی در نوزادان هستند (۲).

علیرغم درک راههای آنزیماتیک منجر به تولید و حذف بیلی روبین فعلاً از فتوتراپی به عنوان تنها راه درمان استاندارد هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادان استفاده می شود (۳). تعویض خون نیز در زردی شدید زمانی که فتوتراپی موثر نباشد کاربرد دارد (۴).

اگر چه برخی عوامل دارویی مانند D-پنی سیلامین، فنوباریتال، آگار خشک، متالوپورفیرین ها در کتب مرجع و اخیراً کلوفیرات در

هیپر بیلی روبینمی نوزادی مشکلی شایع و در بیشتر موارد خوش خیم است. اما هیپر بیلی روبینمی شدید در صورت عدم درمان مناسب منجر به کرنیکتروس می گردد (۱). به به همین دلیل درمان هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم از اهمیت زیادی برخوردار است. افزایش تولید بیلی روبین، کاهش برداشت کبدی، اختلال در کونژوگاسیون بیلی روبین و افزایش سیکل انتروهپاتیک بیلی روبین از علل پاتولوژیک

۱- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی، گروه کودکان، مرکز آموزشی درمانی اکباتان (\*نویسنده مسؤول)  
تلفن: ۰۹۱۸۱۱۹۰۱۲۱، شماره: ۰۸۱۱-۸۲۷۶۲۹۹۹، آدرس الکترونیک: eghbalian\_fa@yahoo.com

۲- دستیار تخصصی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی اکباتان

تعویض می‌شدند.

نوزادان در گروه درمانی یک تک دوز کلوفیبرات خوراکی (۱۰۰mg/kg) دریافت کردند. سطح سرمی توتال و مستقیم بیلی روبین در ابتدا، ۱۲ ساعت بعد و سپس هر ۲۴ ساعت اندازه گیری شد. فتوترایی و اندازه‌گیری بیلی‌روبین تا زمانی که سطح سرمی بیلی‌روبین به کمتر از ۱۲ mg/dl کاهش یافت ادامه پیدا کرد. تعویض خون در  $STB > 30\text{mg/dl}$  و یا بیشتر از ۲۵ mg/dl زمانی که فتوترایی ناموفق بود در نظر گرفته شد. بررسی‌های آزمایشگاهی شامل CBC و گروه خونی مادر و نوزاد، تست کومبس مستقیم، Retic، بیلی روبین توتال و مستقیم، G6PD و لام خون محیطی بود. تمامی نوزادان در این مطالعه ۲ روز پس از ترخیص برای ارزیابی وضعیت زردی و عوارض جانبی دارو مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیلی روبین بوسیله دستگاه RA۱۰۰۰ Techinca اندازه گیری شد. تمام اطلاعات بدست آمده بوسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۰/۵ آنالیز شد.

تست chi-square برای مقایسه جنسیت بین دو گروه و زمان شروع زردی در نظر گرفته شد. از آزمون Repeated measures ANOVA برای آنالیز واریانس میزان تغییرات بیلی روبین توتال و غیر مستقیم استفاده شد.  $P < 0/05$  از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

از نظر آماری متوسط TSB در گروه درمانی ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت پس از شروع درمان کمتر از گروه کنترل بود. هیچ یک از نوزادان در گروه درمانی نیاز به فتوترایی پس از ۴۸ ساعت پیدا نکردند ولی در گروه کنترل ۹ نوزاد (۳۰٪) پس از ۷۲ ساعت و ۲ نوزاد (۶/۷٪) پس از ۹۶ ساعت نیاز به فتوترایی داشتند (جدول ۱ و ۲).

جدول ۱- تغییرات میزان بیلی‌روبین توتال بعد از درمان در دو گروه فتوترایی و فتوترایی همراه با کلوفیبرات در طی زمان‌های اندازه‌گیری (بدو مراجعه، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از درمان)

بیلی‌روبین توتال	بیلی‌روبین توتال	بیلی‌روبین توتال	گروه درمانی
۲۴ ساعت پس از درمان	۱۲ ساعت پس از درمان	بدو مراجعه	
میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
۲/۸ $\pm$ ۱۲/۹	۳/۸ $\pm$ ۱۶/۶	۴/۳ $\pm$ ۲۰/۹	(n=۳۰) فتوترایی
۲/۵ $\pm$ ۱۰/۸	۲/۸ $\pm$ ۱۴/۲	۲/۹ $\pm$ ۲۰/۸	(n=۳۰) فتوترایی+کلوفیبرات

مقالات جهت درمان زردی نوزادی پیشنهاد شده است اما مطالعات بیشتری برای اثبات بی‌خطری و کارایی این داروها قبل از استفاده بالینی روتین مورد نیاز است (۵).

کلوفیبرات یک فعال کننده گیرنده‌های پراکسیزومی تکثیری فعال شده (preoxisome proliferator-activated receptor- alpha) است که باعث کاهش کلسترول و تری‌گلیسیرید می‌شود (۶). کلوفیبرات همچنین یک تحریک کننده آنزیم گلوکوکورونیل ترانسفراز است و می‌تواند کونژوگاسیون و ترشح بیلی روبین را افزایش دهد (۷). این دارو برای پیشگیری و درمان هیپر بیلی روبینمی نوزادی پیشنهاد شده است (۸). هدف این مطالعه اثبات تاثیر کلوفیبرات خوراکی در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک در نوزادان سالم ترم بوده است.

#### مواد و روشها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد که در طول یک دوره از خرداد لغایت آذر ماه ۱۳۸۴، ۶۰ نوزاد که با تشخیص زردی در بیمارستان اکباتان همدان بستری شده بودند انتخاب شدند. همه این نوزادان ترم، سالم، شیر مادر خوار، با وزن تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم و بیلی‌روبین غیرمستقیم ۱۵-۲۵ mg/dl بودند. نوزادان با هرگونه آنومالی، وجود بیماری همولیتیک (AHO یا RH)، وجود شواهد سپسیس یا دهیدراتاسیون و نیازمند به تعویض خون از مطالعه خارج شدند.

نوزادان به طور تصادفی ساده به دو گروه درمانی (دریافت کننده کلوفیبرات) و گروه کنترل تقسیم شدند. هر دو گروه فتوترایی دریافت کردند. دستگاه فتوترایی ساخت شرکت Tosan با ۸ لامپ آبی مخصوص با طول موج ۴۲۰-۴۵۰ nm که تقریباً ۲۵ سانتیمتر بالای نوزاد قرار داده شد. لامپ‌ها بعد از ۱۵۰۰ ساعت استفاده

جدول ۲- تغییرات میزان بیلی روبین غیر مستقیم بعد از درمان در دو گروه فتوترابی و فتوترابی همراه با کلوفیبرات در طی زمانهای اندازه گیری (بدو مراجعه، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از درمان)

بیلی روبین غیر مستقیم	بیلی روبین غیر مستقیم	بیلی روبین غیر مستقیم	گروه درمانی
۲۰/۴±۴/۲	۱۲ ساعت پس از درمان	بدو مراجعه	فتوترابی (n=۳۰)
۱۶/۱±۳/۷	۲۴ ساعت پس از درمان	انحراف معیار ± میانگین	فتوترابی + کلوفیبرات (n=۳۰)
۱۲/۴±۲/۷	انحراف معیار ± میانگین		
۱۰/۳±۲/۵	انحراف معیار ± میانگین		

میانگین مدت زمان بستری به طور قابل توجهی از  $۲/۲ \pm ۰/۹$  روز در گروه کنترل به  $۲/۲ \pm ۰/۶$  روز در گروه درمانی کاهش پیدا کرد ( $p=۰/۰۰۲$ ) (جدول ۳).

جدول ۳- مقایسه میانگین مدت زمان بستری نوزادان مورد مطالعه در دو گروه فتوترابی و فتوترابی همراه با کلوفیبرات

* P.value	انحراف معیار ±	گروه درمانی
	میانگین مدت بستری (روز)	
	۲/۹±۰/۹	فتوترابی (n=۳۰)
P=۰.۰۰۲ t=۳.۱۶	۲/۲±۰/۶	فتوترابی + کلوفیبرات (n=۳۰)

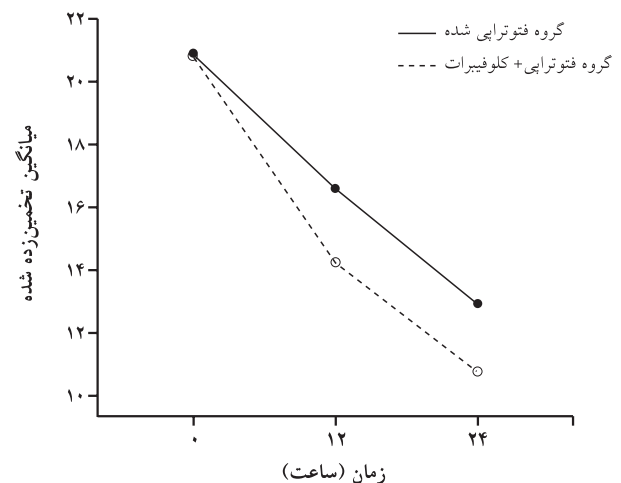
\* t.test

همچنین تفاوت آماری معنی داری در دو گروه از نظر زمان شروع زردی و نیاز به تعویض خون وجود نداشت. در کل ۶۰ نوزاد، ۳۰ نوزاد (۱۵ پسر و ۱۵ دختر) در گروه درمانی و ۳۰ نوزاد (۲۱ پسر و ۹ دختر) در گروه کنترل قرار گرفتند. هیچ تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر جنسیت وجود نداشت.

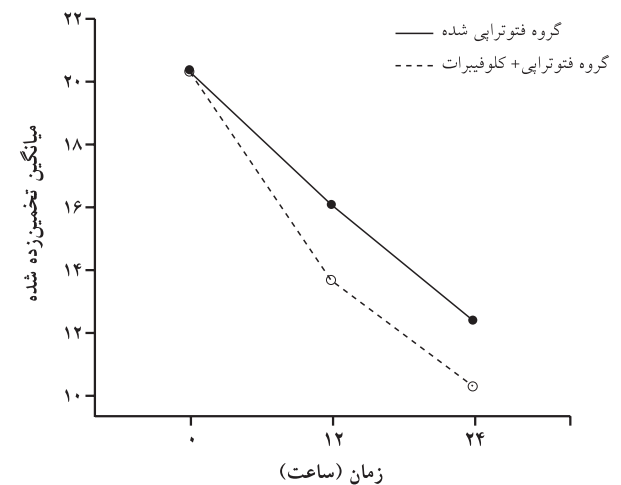
### بحث و نتیجه گیری

این مطالعه ثابت کرد که یک دوز تنهایی کلوفیبرات خوراکی ( $۱۰۰\text{mg/kg}$ ) در یک نوزاد ترم سالم با هیپرتریلیروبینمی غیر همولیتیک می تواند به طور قابل توجهی سطح بیلی روبین توتال و غیر مستقیم را پس از ۱۲ ساعت و نیاز به فتوترابی و مدت زمان بستری را کاهش دهد. این یافته ها مطابق با نتایج مطالعات مشابهی است که کارایی کلوفیبرات را در درمان هیپرتریلیروبینمی نوزادان ثابت

مقایسه تغییرات متوسط بیلی روبین توتال و غیر مستقیم بعد از شروع درمان در دو گروه نشان داد که میزان کاهش بیلی روبین توتال و غیر مستقیم در بیماران دریافت کننده کلوفیبرات همراه با فتوترابی به طور معنی داری از نظر آماری بیشتر از بیماران دریافت کننده فتوترابی به تنهایی بود ( $p < ۰/۰۵$ ) (نمودار ۱ و ۲).



نمودار ۱- مقایسه تغییرات میزان بیلی روبین توتال در دو گروه فتوترابی و فتوترابی همراه با کلوفیبرات در طی زمانهای اندازه گیری



نمودار ۲- مقایسه تغییرات میزان بیلی روبین غیر مستقیم در دو گروه فتوترابی و فتوترابی همراه با کلوفیبرات در طی زمانهای اندازه گیری

در نوزادان نیز می‌شود. بنابراین اگر چه فنوباریتال مشابه کلوفیبرات یک تحریک کننده متابولیسم بیلی روبین است، برای درمان هیپر بیلی روبینمی نوزادی توجیه نمی‌شود (۱۳ و ۱۴).

در مطالعات اخیر نشان داده شده است که یک تک دوز مزوپورفیرین نیز دارای کارآیی خوبی با حداقل عوارض جانبی به صورت پروفیلاکسی در نوزادان نارس و به صورت درمانی در نوزادان ترم است (۱۵).

در واقع کلوفیبرات تنها داروی در دسترس است که می‌تواند به طور موثری در هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک نوزادی بدون هیچگونه عارضه جانبی استفاده شود.

تاکنون عوامل دارویی بسیاری چون فنوباریتال، آگارخشک، متالوپورفیرین‌ها برای پیشگیری و یا درمان زردی نوزادی استفاده شده‌اند ولی هیچ یک از این داروها به طور کامل از نظر تاثیر و ایمنی پذیرفته نشده‌اند و به طور متداول برای استفاده در دسترس نیستند.

به نظر می‌رسد با توجه به اثرات قابل توجه کلوفیبرات در کاهش میزان بیلی روبین و مدت زمان بستری، استفاده آسان خوراکی و در دسترس بودن، روش درمانی مناسبی برای زردی غیر همولیتیک نوزادی باشد.

### تشکر و قدرانی

با تشکر و سپاسگزاری فراوان از پرسنل بخش نوزادان و آزمایشگاه بیمارستان اکباتان همدان که در انجام این مطالعه همکاری صمیمانه داشته‌اند.

کرده است. در یک مطالعه کنترل دوسوکور در فرانسه روی اثرات کلوفیبرات در هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک نوزادان ترم مشاهده شد که در ۴۷ نوزادی که با یک دوز تنهای کلوفیبرات خوراکی (۵۰ mg/kg) همراه با فتوتراپی درمان شدند، سطح STB پس از ۱۶ ساعت به طور قابل توجهی کمتر از ۴۶ نوزادی بود که فتوتراپی همراه با روغن ذرت دریافت کرده بودند (۹).

در یک مطالعه دیگر انجام شده در ایران نیز مشخص شد که کلوفیبرات باعث کاهش سطح بیلی روبین توتال و مدت زمان بستری و نیاز به فتوتراپی در هیپر بیلی روبینمی غیر همولیتیک نوزادان ترم می‌شود (۱۰).

کلوفیبرات کونژوگاسیون و ترشح بیلی روبین را افزایش داده و باعث افزایش ۱۰۰ درصدی کلیرانس کبدی بیل روبین در عرض ۶ ساعت می‌شود و بنابراین به طور قابل توجهی سطح بیلی روبین خون را کاهش می‌دهد (۱۱). این دارو به آسانی از دشتگاه گوارش جذب می‌شود و در مصرف طولانی مدت دارو عوارضی چون اسهال، استفراغ، خواب آلودگی، هپاتومگالی، افزایش بروز کلاستاز، سنگ کیسه صفرا، پانکراتیت، نارسایی کلیه و نوروپاتی محیطی احتمال بروز دارد. ولی در مصرف تک دوز آن تاکنون عارضه جانبی خاصی گزارش نشده است (۱۲). در مطالعه ما نیز تجویز یک دوز تنهای کلوفیبرات خوراکی (۱۰۰ mg/kg) به خوبی تحمل شد و هیچ عارضه جانبی چه در زمان بستری و چه پس از ترخیص و در پیگیری‌های ۲ روز و ۷ روز پس از ترخیص مشاهده نشد.

فنوباریتال نیز مشابه کلوفیبرات اثر تحریکی روی گلوکورونیل ترانسفراز کبدی دارد ولی اثر آن کمتر از کلوفیبرات است. علاوه بر این فنوباریتال نیمه عمر طولانی دارد و باعث خواب آلودگی

### References

- 1- Avroy A Fanaroff, Richard j martin. Neonatal –perinatal medicine, Disease of the fetus and Infant. 8 edition mosby, 2006; P: 1419 –1427
- 2- Aesch H. William, Robert A Ballard, Gleason C. Avery's diseases of the newborn. 8 edition, 2005; P: 1226- 1256.
- 3- Johnson LH, Brown AK, Bhutani VK. System – based approach to managment of neonatal Jaundice and prevention of kernicterus. J pediatr 2002; 140: 386- 397.
- 4- Phyllis A Dennery, Daniels seidman, David K Stevenson. neonatal Hyperbilirubinemia. N Engl J med. 2001; 344: 581-590
- 5- Dennery PA. pharmacological intervention for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatal; 2002; 7(2):111-119.
- 6- Bruns, carmona MC, Mompel T, Vinaso, etal. Activator of peroxisome proliferator –activated receptor - alpha Induce the expression of the un coupling pritein –3gene expression at birth. Diabetes, 1999; 48(6): 1217- 1222.
- 7- Bourget p, Broise I, auinquis –Desmaris v, Gabilan j c. pharmacokinetics of clofibrate in jaundiced newborn Infant at term. Arch pediatr 1999; 2(8): 722-728.
- 8- Maisels MJ, Avery GB, Fletcher MA, MC Donald MG.

- Neonatology: pathophysiology and management of newborns. 1999; 765-820.
- 9- Linden baum A, Vial M, Dehan M, Gabilan JC, et al. Clofibrate for the treatment of hyper bilirubinemia in neonate born at term. 1998; 38:867-873.
  - 10- Mohammad zadeh A, Farhat AS, Iran pour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. Indian j pediatr 2005; 72: 123- 126.
  - 11- Gabilan jc. Pharmacologic treatment of neonatal jaundice. A new approach. Arch pediatr 1998; 5(11): 1274-1278
  - 12- Martin dale. 32 edition; 2004, P: 1271- 1272.
  - 13- Stern L, Khanna NN, Levy G, Yaffe SJ. Effect of Phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in new borns Am J Dis child 1998; 120: 26-31.
  - 14- Hansen TW, Tommarellos. Effect of Phenobarbital in bilirubin metabolism rat brain. Biol Neonate 1998; 73: 106-111.
  - 15- Wong RJ, Stevenson DK. Alternative metaloporphyrins for the treatment of neonatal Jaundice. J perinatol 2001; 21: 108- 113.

## Evaluation of Clofibrate in the Treatment of Non-Hemolytic Indirect Hyper Bilirubinemia in Term Infants

\*Eghbalian F; MD<sup>1</sup>, Pour Hosein A; MD<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** Hyperbilirubinemia is a common problem in neonates but sever hyperbilirubinemia will cause kernicterus. The aim of this study is to evaluate the efficacy of oral clofibrate in treatment of indirect hyperbilirubinemia in non hemolytic jaundiced full term neonates.

**Materials and Methods:** In one clinical trial study were evaluated 60 healthy full term neonates with non hemolytic jaundice . 30 neonates (control group) received only phototherapy while the other 30 neonates treated with a single oral does of clofibrate (100mg/kg) with phototherapy. Two group were compared by the mean plasma total and indirect bilirubin after treatment and duration of hospitalization and need for exchange transfusion.

**Results:** Total and indirect bilirubin levels after treatment showed that decreasing amount of total and indirect bilirubin within time in clofibrate – treated group significantly is more than control group. also the average duration of hospitalization and need for phototherapy on clofibrate – treated group is lower than control group. In the studied neonates with a single dose of clofibrate no side effects were observed during hospitalization and after discharge.

**Conclusion:** up to now many pharmacological agent have been used for prevention or treatment of neonatal jaundice. Drugs such as Phenobarbital, Activated charcol and plain agar and metalloporphyrins have been used for this purpose but None of this drugs has been accepted completely by efficacy and safety and not available for routine use. Clofibrate due to it's ideal efficacy in decreasing bilirubin and duration of hospitalization and oral easy use and availability of this drug is considered tobe suitable treatment way for neonatal nonhemolytic jaundice.

**Keywords:** Clofibrate, Hyperbilirubinemia, Neonate

1- (\*corresponding author) Associate professor, Hamedan University of Medical Sciences, Department of Pediatric, Ekbatan medical center Tel:09181190121 Fax:0811-82762999 E\_mail:eghbalian\_fa@yahoo.com

2- Resident, Hamedan University of Medical Sciences, Ekbatan medical center