

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دوره ۲۸ شماره ۳ پاییز ۱۳۸۵ صفحات ۶۲-۵۹

## تاثیر فتوتراپی بر تغییرات کمی لکوسیت ها و پلاکت های خون در نوزادان ترم

دکتر کاظم سخا: دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: Sakhak@tbzmed.ac.ir

دکتر سلطانی اهری: استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۴/۱۱/۱۷، پذیرش: ۸۵/۳/۱

### چکیده

**زمینه و اهداف:** فتوتراپی از روش های متداول در درمان هیپربیلیروبینمی غیرکنژوکه نوزادی است که یک روش بیخطر و غیر تهاجمی بوده و در تمام مراکز بکار گرفته میشود، اسهال، بثورات پوستی، افزایش دمای بدن و دزهیدراتاسیون از عوارض قابل اجتناب این روش درمانی میباشد. برای پی بردن به تغییرات و تاثیرات فتوتراپی بر روی گلبول های سفید و پلاکت های خونی مطالعه فوق انجام گردید.

**روش بررسی:** ۱۵۰ نوزاد فول ترم و سالم با وزن نرمال، بستری جهت درمان هیپربیلیروبینمی در مرکز پزشکی کودکان تبریز با شرایط بدون همولیز و بدون کانون عفونی انتخاب و مورد مطالعه قرار گرفتند. مواردی که بعلت عدم کاهش بیلروبین تحت تعویض خون قرار گرفته و یا در جریان فتوتراپی تب دار و مشکوک به عفونی شدند از مطالعه حذف گردیدند. دو نمونه خون قبل و بعد از فتوتراپی از نوزادان اخذ و توسط شمارشگر سلولی آزمایشگاه آنالیز و سپس نتایج مورد بررسی آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** بررسی نشان داد که در جریان فتوتراپی گلبول های سفید و پلاکت ها افزایش می یابند، افزایش گلبول های سفید با سن بیمار ( $p=0/033$ ) و افزایش پلاکت ها با طول مدت فتوتراپی ارتباط داشته است ( $p=0/020$ ).

**نتیجه گیری:** شاید استتاج کرد که تسریع Tomover پلاکت ها در بستر عروق محیطی در جریان فتوتراپی در نوزادان فول ترم و سالم با وزن نرمال که ذخایر پلاکتی کافی دارند باعث افزایش پلاکت ها گردد و همچنین فتوتراپی ممکنست باعث تحریک ورود گلبول های سفید مارژینال بستر عروقی به جریان خون شده که نمود آن بصورت افزایش در تعداد گلبول های سفید باشد.

**کلید واژه ها:** فتوتراپی، پلاکت، گلبول های سفید

### مقدمه

مکانیسم اثر فتوتراپی در کاهش سطح بیلی روبین سرم در نوزادان مشتمل بر موارد ذیل است (۵):

الف: جذب نوری بیلی روبین ( حساسیت بیلی روبین به نور آبی)  
ب: ایزومریزاسیون نوری که شامل:

۱. تبدیل بیلی روبین سمی 15Z، 4Z به بیلی روبین غیر سمی 4Z، 15E

۲. دفع بیلی روبین غیر کنژوکه تبدیل شده از راه صفرا

۳. تاثیر فتوتراپی که خود با عوامل زیر ارتباط دارد:

۳-۱ انرژی خروجی: تشعشعات نوری تعیین کننده است نه شدت نور

۳-۲ سطح تشعشعات: تشعشعات موثر شامل 4-9uW/cm<sup>2</sup>/nm

فتو تراپی از متداول ترین روش های درمانی برای درمان و پیشگیری از هیپربیلیروبینمی غیرکنژوکه نوزادی است (۱). ۴۰ سال پیش یکی از پرستاران بخش نوزادان متوجه تاثیر نور خورشید بر پوست نوزادان دچار ایکتر شد و چندی بعد در همان بخش لوله آزمایش محتوی خون نوزاد مبتلا به ایکتر چند ساعت در معرض نور خورشید قرار گرفت و نتیجه آن کاهش بیلروبین بود (۲)، از همین جا نظریه استفاده از فتوتراپی بعنوان ابزار کلینیکی قوت گرفت و با وجوداینکه در سال ۱۹۵۸ Cremer و همکاران اثر نور آبی فلورسنت را در کاهش میزان بیلروبین مطرح نمودند (۳) ولی کاربرد واقعی فتوتراپی پس از انتشار مطالعات Lucey و همکاران از ۱۹۶۸ بود که استفاده از این روش ساده و موثر و بیخطر را در درمان هیپربیلیروبینمی رایج نمود (۴).

۳-۳ فاصله نور تا سطح بدن: مقدار انرژی تابشی به شیرخوار ارتباط با فاصله دارد و بطور کلی باید در فاصله ۴۰ الی ۵۰ سانتیمتری شیرخوار باشد.  
۳-۴ طول موج: بیشترین طول موج موثر حداکثر ۴۲۵ - ۴۷۵ نانومتر میباشد (طول موج ۴۴۰ - ۴۵۰ نانومتر ممکنست اثرات بیشتری داشته باشد).

گرچه فتوتراپی بی ضرر گزارش میگردد ولی بعضی اثرات قابل برگشت و گذرای آن عبارتند از (۸، ۷، ۶):

۱. مدفوع شل
۲. راشهای جلدی
۳. افزایش درجه حرارت
۴. کم آبی ناشی از دفع نامحسوس و اسهال
۵. اختلالات الکترولیتی مانند هیپوناترمی و هیپوکالمی
۶. لرز
۷. سندرم کودک برنزه (تغییر رنگ تیره و خاکستری مایل به قهوه ای پوست که ممکن است ماه ها تا دوام یافته و همراه با هیپرپیلی رویینی کثکمه میباشد)
۸. اثرات چشمی (آسیب شبکیه ناشی از نور و افزایش خطر عفونت چشمی و سایش در قرنیه)

از سایر تاثیرات فتوتراپی که در محیط آزمایشگاه مشاهده ولی هنوز ارتباط بالینی آن ها مشخص نشده میتوان به موارد زیر اشاره کرد رتانسیون مس و متابولیسم غیرطبیعی پورفیرین(۹) ، کاهش رشد سر بدون تاثیر بر عملکرد نورولوژیک ، کاهش ظرفیت اتصال اکسیژن به اریتروسیت ها، افزایش مختصر در IGM و کاهش خفیف IgG (۳) و تاثیر بر ترمیم DNA در کشت های سلولی(۱۰).  
مطالعات اندکی در مورد اثر فتوتراپی بر عناصر خونی صورت گرفته است در برخی از منابع بر ترومبوسیتوپنی خفیف ناشی از فتوتراپی و هیپرپیلیروینی می اشاره شده که مکانیسم دقیق آن مشخص نشده و برخی این حالت را نتیجه تخریب پلاکت ها در بستر عروق پوستی بیان نموده اند، درحالیکه مطالعه Krim در ۱۹۸۱ نشان داد که فتوتراپی تاثیری بر پلاکت ها ندارد(۱۱). در مورد اثر فتوتراپی بر سایر عناصر خونی مطالعات محدودتر بوده و تلاش جهت اطلاعات در مورد تاثیر فتوتراپی بر روی گلبول های سفید موفق آمیز نبوده لذا مطالعه حاضر جهت بررسی تاثیرات فتوتراپی بر عناصر خونی انجام گردید.

## مواد و روش ها

در این مطالعه ۱۵۰ نوزاد بستری جهت فتوتراپی که بعلت هیپرپیلیروینی در بخش نوزادان مرکز پزشکی کودکان تبریز بستری شده بودند با شرایط زیر انتخاب شدند:

۱. سن ۲ تا ۷ روز
۲. فول ترم با وزن ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم

۳. رد هرگونه همولیز:
  - الف- هرگونه ناسازگازی گروه های خونی و RH
  - ب- تست کومبس منفی
  - ج- رتیکولوسیت در حد نرمال (کمتر از ۰.۵٪)
  ۴. CRP منفی
  ۵. WBC در محدوده ۱۵۰۰۰ - ۵۰۰۰ در هر میلی متر مکعب
- فاکتور های موثر بر تغییرات عبارت بودند از:  
زمان شروع ایکنتر، طول مدت فتوتراپی، نوع دستگاه فتوتراپی، سن بیمار و فاصله شروع فتوتراپی از زمان شروع ایکنتر  
دو نمونه خون بلافاصله قبل و بعد از شروع فتوتراپی از نوزادان اخذ و بلافاصله در آزمایشگاه مرکز پزشکی کودکان توسط دستگاه شمارش گر سلولی واحد آنالیز گردید.  
در طی مدت فتوتراپی نوزادانی که بعلت عدم کاهش بیلیروبین تحت تعویض خون قرار گرفته و یا تب دار شدند از مطالعه حذف گردیدند. نتایج حاصل توسط نرم افزار SPSS با استفاده از T-test Paired و ضریب همبستگی Pearson مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

## یافته ها

محدوده سنی نوزادان انتخاب شده ۲ تا ۷ روز بود، ۲ نوزاد (۳٪) ۲ روزه و ۶۶ نوزاد (۴۴٪) و بقیه ۳ تا ۶ روزه بودند.  
در ۳۵ نوزاد (۲۳٪) زمان شروع ایکنتر روز دوم، در ۳۸ مورد (۲۵٪) روز سوم، در ۱۲ نوزاد (۸٪) روز هفتم و در بقیه موارد ۴ روز تا ۶ روز بود. در ۷۵ نوزاد (۵۰٪) فاصله زمانی بین شروع ایکنتر و شروع فتوتراپی یک روز و در ۱۲ نوزاد (۸٪) ۵ روز و در بقیه موارد (۴۲٪) ۴ تا ۷ روز بود.  
در ۶۸٪ نوع دستگاه فتوتراپی از نوع دوار و در بقیه موارد لامپ فلورسنت چهار تایی بود و تمام لامپ ها قبل از مطالعه تعویض شدند.  
در ۸۴ نوزاد (۵۶٪) طول مدت فتوتراپی ۴۸ ساعت و در یک نفر (۰/۷٪) ۷ روز و در بقیه موارد ۱۴۴ تا ۷۲ ساعت بود.  
نتایج نشان داد که فتوتراپی سبب افزایش گلبول های سفید و پلاکت های خون شده و این افزایش از نظر آماری معنی دار بود، بطوریکه میانگین گلبول های سفید قبل و بعد از فتوتراپی به ترتیب  $9012 \pm 2239$  و  $9944 \pm 2871$  ( $p=0/033$ ) و میانگین پلاکت ها قبل از فتوتراپی  $289426 \pm 90807$  و بعد از فتوتراپی  $337360 \pm 125002$  ( $p=0/020$ ) بود.

تغییرات WBC و پلاکت ها در ارتباط با سن، زمان شروع ایکنتر، فاصله شروع فتوتراپی، نوع فتوتراپی و طول مدت فتوتراپی در جدول شماره ۱ بیان شده است.

جدول ۱: رابطه تغییرات لکوسیت و پلاکت در فتوتراپی با سایر متغیرها

سن نوزاد	زمان شروع ایگر	زمان شروع فتو	نوع دستگاه فتو	مدت فتوتراپی	r	p
۰/۱۵۱	۰/۱۱۰	۰/۰۴۰	۰/۰۱۸	۰/۰۵۳	r	افزایش لکوسیت
۰/۰۳۳	۰/۰۹۱	۰/۳۱۴	۰/۴۱۵	۰/۲۵۸	p	
۰/۰۴۶	۰/۰۹۷	۰/۰۶۱	۰/۰۸۵	۰/۱۳۱	r	افزایش پلاکت
۰/۲۲۸	۰/۰۵۳	۰/۱۵۷	۰/۱۰۳	۰/۰۲۰	p	

شد که میزان آن ۲۰٪ افزایش میابد و بدین صورت اثرات سو فتودینامیک با بیلروبین را بر پلاکت ها مطرح نمودند (۱۶).

مطالعات انجام شده در شیراز توسط Pishva ترومبوسیتوپنی را از عوارض فتوتراپی دانسته در این مطالعه در ۴۹/۵ در صد بیماران تحت مطالعه کاهش پلاکت ها رخ داده که حداکثر آن در ۲۴ ساعت اول بوده و بنظر آنها نور ماوراء بنفش ممکنست سبب افزایش تورنوود پلاکتی و آسیب آنها با علت نامعلوم در جریان فتوتراپی باشد (۱۷).

در هر حال با توجه به مطالعات محدود هنوز اثرات فتودینامیک به همراه بیلروبین بر عناصر خونی کاملاً مشخص نمیشد. مطالعه ما در نوزادان ترم انجام شده که دارای ذخائر پلاکتی کافی بوده و بنظر میرسد که افزایش پلاکت در نوزادان مورد مطالعه ناشی از افزایش تورنوور پلاکتی ناشی از فتو تراپی و افزایش رهاسازی از مغز استخوان باشد.

مطالعه ای که نشان دهنده اثرات فتوتراپی بر گلبول های سفید باشد وجود ندارد، در مطالعه ۱۹۹۸ نشان داده شده که فتوتراپی باعث سرکوب سیستم ایمنی از جمله کاهش فعالیت سلولهای T کشته و سیتوتوکسیک میگردد (۱۸). در مطالعه ما ارتباط معنی داری بین افزایش لکوسیت ها و سن وجود داشت آیا اثرات فتودینامیک بر این تغییرات موثر است یا نه مشخص نیست و از طرفی این امکان وجود دارد که فتوتراپی باعث ورود گلبول های سفید مارژینال بستر عروقی به جریان خون شود که نمود آن بصورت افزایش در لکوسیت ها باشد.

### تقدیر و تشکر

از همکاران بخش نوزادان بیمارستان کودکان تبریز که در این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدر دانی میگردد.

جدول ۱ نشان میدهد که بین افزایش لکوسیت ها در جریان فتوتراپی و سن ارتباط معنی داری وجود دارد ( $p=0/033$ ) و این تغییرات با افزایش سن همسو میباشد. همچنین اطلاعات حاصل از این جدول نشان میدهد که بین طول مدت فتوتراپی و افزایش پلاکت ها هم رابطه معنی داری وجود دارد ( $p=0/020$ ).

### بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان میدهد که اثرات همزمانی فتودینامیک و هیپر بیلروبینمی باعث افزایش پلاکت ها و گلبول های سفید میگردد که افزایش پلاکت ها با طول مدت فتوتراپی و گلبول های سفید با افزایش سن مرتبط میباشد.

در برخی از منابع به ترومبوسیتوپنی خفیف ناشی از فتوتراپی و هیپر بیلروبینمی اشاره شده است (۱۳، ۱۲، ۱۰). علت این ترومبوسیتوپنی مشخص نشده و احتمالاً مکانیسم مسئول، تخریب پلاکت ها در بستر عروق پوستی که در معرض فتوتراپی قرار گرفته اند میباشد (۱۳). این نظریه با مطالعات Maurer و همکاران همخوانی دارد که در آن پلاسما غنی از پلاکت را به مدت ۱۱۰ دقیقه در معرض نور فلورسنت آبی قرار داده و با میکروسکوپ الکترونیک مشاهده نمودند که کاهش در گرانول های گلیکوژن، تورم پلاکت ها و تغییر شکل پلاکتی رخ میدهد (۱۴). در مطالعه دیگری که به مدت ۹۶ ساعت نوزادان LBW را تحت فتوتراپی قرار دادند نشان داده شد که تورنوور پلاکت ها در جریان فتوتراپی افزایش میابد و بنظر بررسی کننده چون در نوزادان LBW ذخائر پلاکتی در مغز استخوان پائین میباشد افزایش تور نوور پلاکتی منجر به ترومبوسیتوپنی میگردد (۱۵). با وجود این مطالعه Karim و همکاران در ۱۹۸۱ نشان داد که فتوتراپی هیچ تاثیری بر پلاکت ها ندارد (۱۱).

در سال ۱۹۸۵ Tozzi-Ciancar و همکارانش آسیب فتودینامیکی پلاکت ها را مورد مطالعه قرار دادند در این بررسی میزان آسیب پلاکت ها با اندازه گیری LDH بررسی شد بدین معنی که پلاسما غنی از پلاکت و بیلروبین را در تابش نور مرئی قرار داده و LDH آزاد شده را ۲ ساعت بعد اندازه گیری نمودند و مشخص

## References

1. Fanaroff AV, Martin RI: Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the fetus and infant, 7 th ed. Mosby, St.Louis, 2002; 1327-1332,
2. Bowman JM: Neonatal management. In: Queenan JT, *Modern management of the Rh problem*. New York: Harper and Row, pp. 1977; 200-207,
3. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet*.1958; **17**: 327-33
4. Lucey J, Ferreiro M, Hewitt J. Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics*, 1968, 41: 1047-54
5. Phototherapy. In: Family practice notebook. com. 1999 <http://www.fpnotebook.com/NIC41.htm>
6. Hyperbilirubinemia: Recognition, Care and Management of Term and Near-Term Infants 1999. <http://urbanhealth.udmercy.edu/hyperbilirubinemia/practicestandard.html>
7. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB. *Oski's pediatrics principles and practice*, 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999; 204-205,
8. Behrman RI, Kliegman RO, Jenson HA: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16ed. Saunders, Philadelphia, 2000; 513-519,
9. Campbell AM, McIntosh NE. *Forfar and Arneil's Textbook of pediatrics*, 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, NewYork, 1999; 218-219,
10. Maisels JE, Watchko JO. *Neonatal Jaundice*, 1 th ed. Harwood Academic publishers, USA, 2000; 177-199,
11. Karim MA, Clelland IA, Chapman IV, Walker CH. Beta-Thromboglobulin levels in plasma of jaundiced neonates exposed to phototherapy. *J Perinat Med*, 1981; **9**(3): 141-4
12. Nathan DA, Oski FR. *Hematology of infancy and childhood*, 1, 5<sup>th</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 1998; 125.
13. Christensen RD: *Hematologic problems of the neonate*, 1<sup>st</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 2000; 296,
14. Maurer HM, Haggins JC, Still WJ. Platelet injury during phototherapy. *Am J Hematol*, **1**(1): 1976; 89-96,
15. Maurer HM, Fratkin M, McWilliams NB, Kirkpatrick B, Draper D and et al. Effects of phototherapy on platelet count in lowbirth weight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics*, 1976; **57**(4): 506-12
16. Tozzi-ciancarelli MG, Amicosante G, Menichelli A and et al: Photodynamic damage induced by bilirubin on human platelets: Possible relevance to newborn pathology. *Biol Neonate*, 1985; **48**(6): 336-40,
17. Pishva N, Pishva H: Incidence of thrombocytopenia in hyperbilirubinemic neonates during phototherapy. *Acta Medica Iranica*, 2000; **38**(1): 7-9,
18. Neil WI, Halliday KE, Norval MA. Differential effect of phototherapy on the activities of human natural killer cells and cytotoxic T cells. *Journal of photochemistry and photobiology: Biology*, 1998; **47**(3): 129-135,