

مقایسه اثر کلوفیبرات و فتوتراپی در زردی فیزیولوژیک نوزادان سالم*

علی اصغر عالیپور¹؛ همابابائی^{1*}؛ سیدامیرمسعود برقی²؛ امیرحسین هاشمیان³؛ مهبا عزیزی¹

چکیده

زمینه: کلوفیبرات از داروهای پایین‌آورنده چربی خون و همچنین القاکننده آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز است. در این مطالعه اثر کلوفیبرات بر روی زردی فیزیولوژیک نوزادان رسیده بررسی گردید.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی 60 نوزاد رسیده مبتلا به زردی که در بخش نوزادان بیمارستان امام رضا کرمانشاه بستری شده بودند انجام گرفت. نمونه‌گیری به روش تصادفی ساده انجام شد. در گروه مورد 30 نوزاد با یک دوز خوراکی کلوفیبرات به میزان 100 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به همراه فتوتراپی، تحت درمان قرار گرفتند. در گروه شاهد، 30 نوزاد فقط تحت فتوتراپی به تنهایی قرار گرفتند. نوزادانی که شواهدی به نفع همولیز و کلتاز داشتند از مطالعه خارج شدند. میزان بیلی‌روبین توتال و مستقیم پلاسما در ساعات 12، 24، 48 و 72 اندازه‌گیری شد. اطلاعات به دست آمده توسط روش‌های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: اختلاف آماری معناداری از نظر توزیع جنس، میانگین سن، وزن و مقدار بیلی‌روبین توتال پلاسما در زمان بستری بین دو گروه وجود نداشت. میانگین سطح بیلی‌روبین توتال پلاسما در ساعت 12، 24 و 48 بعد از شروع درمان در گروه مورد پایین‌تر از گروه شاهد بود اما فقط در ساعت 24 بعد از شروع درمان از نظر آماری معنادار بود ($P < 0/001$). همچنین میانگین مدت زمان فتوتراپی، اختلاف معناداری در گروه مورد ($28 \pm 10/609$) نسبت به گروه کنترل ($50 \pm 22/743$) داشت ($P < 0/001$). هیچ‌گونه عوارض جانبی طی انجام مطالعه دیده نشد.

نتیجه‌گیری: کلوفیبرات به همراه فتوتراپی یک روش درمانی مؤثر برای کاهش زردی فیزیولوژیک در نوزادان رسیده سالم است.

کلیدواژه‌ها: کلوفیبرات، فتوتراپی، زردی

«دریافت: 1389/4/15 پذیرش: 1389/8/11»

1. گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

2. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

3. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، سرخه‌لیزه، بیمارستان امام رضا (ع)، تلفن: 0831-4276300

Email: homa_babaei@yahoo.com

* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای سید امیرمسعود برقی جهت اخذ درجه تخصص رشته کودکان از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

مقدمه

خالی نمی‌توانند بلافاصله بستری شوند ممکن است نیاز به تعویض خون پیدا کنند. این وضعیت به خصوص در کرمانشاه به دلیل نیاز بالای استان پیش می‌آید. زردی بر اثر رسوب بیلی‌روبین به عنوان یکی از محصولات نهایی کاتابولیسم، در پوست و غشاهای مخاطی ایجاد می‌شود. چندین روش دارویی و غیردارویی برای درمان

زردی یک مشکل بالینی شایع در دوره نوزادی است و در موارد شدید باعث صدمه به مغز نوزاد خواهد شد (1). زردی هفته اول زندگی در نوزادان بسیار شایع بوده (60% در نوزادان ترم) و اغلب منجر به بستری شدن نوزاد می‌شود. همچنین گاهی نوزادانی که به دلیل نبود انکوباتور

مورد، یک دوز کلوفیبرات خوراکی به میزان 100 میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. گروه کنترل در این مدت پلاسبو (1سی‌سی سرم قندی 5 درصد) دریافت کردند. سپس هر دو گروه تحت فتوتراپی قرار گرفتند. بیلی‌روبین توتال و مستقیم در ابتدای بستری و در 12 و 24 ساعت بعد از شروع درمان و سپس هر 24 ساعت تا هنگام ترخیص از نوزادان مذکور گرفته شد.

فتوتراپی و اندازه‌گیری بیلی‌روبین تا زمانی که بیلی‌روبین سرم به کم‌تر از 12 میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌رسید ادامه پیدا کرد. آزمایشات روتین جهت زردی نوزادان شامل CBC، بیلی‌روبین توتال (مستقیم و غیرمستقیم)، رتی‌کولوسیت، تست کومبس، G6PD، گروه خونی و Rh مادر و نوزاد از هر نوزاد در بدو بستری گرفته می‌شد. ضمناً قبل از ورود به مطالعه از والدین نوزادان، رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

تمام یافته‌ها در فرم مخصوص جمع‌آوری اطلاعات ثبت گردید سپس داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمون‌های T-test، کای اسکویر و فیشر مورد مقایسه و ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها

در گروه مورد، 19 نوزاد پسر (3/3%) و 11 نوزاد دختر (36/7%) بودند و درگروه شاهد، 21 نوزاد پسر (70%) و 9 نوزاد دختر (30%) قرار داشتند. هیچ تفاوت آماری معناداری از نظر سن، جنس، وزن زمان ایجاد زردی، رتی‌کولوسیت، هماتوکریت، هموگلوبین و سطح بیلی‌روبین توتال سرم بین دو گروه وجود نداشت (جدول 1).

میانگین بیلی‌روبین توتال پلاسما در گروه مورد در ساعت‌های 12، 24 و 48 بعد از بستری، نسبت به گروه شاهد کم‌تر بود ولی فقط در ساعت 24 بعد از بستری از نظر آماری معنادار بود (جدول 2).

همه نوزادان در گروه مورد پس از 48 ساعت، دیگر احتیاج به فتوتراپی نداشتند اما در گروه شاهد، 2 نفر

هیپر بیلی‌روبینمی وجود دارد. فتوتراپی به‌عنوان یک روش درمانی غیردارویی به‌صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد اما دارای عوارضی همچون آسیب شبکیه، هیپرترمی، مدفوع شل و سندرم کودک برنزه می‌باشد (2). داروهایی که در درمان زردی غیرکونژوگه نوزادی مصرف می‌گردد شامل فنوباریتال، متالوپورفیرین‌ها، شارکول خوراکی و دی‌پنی‌سیلامین می‌باشد که احتیاج به مطالعات بیشتر جهت تأیید ایمن بودن مصرف دارند (3 و 4). کلوفیبرات چندین سال است که به‌صورت یک داروی ضد چربی خون استفاده می‌شود. کلوفیبرات باعث افزایش کونژوگاسیون بیلی‌روبین و ترشح آن به‌وسیله القای فعالیت آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز می‌گردد (5 و 6). این مطالعه با هدف بررسی تأثیر کلوفیبرات بر روی زردی غیرمستقیم در نوزادان سالم و بدون همولیز انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی از تاریخ آبان تا بهمن‌ماه سال 1388 در بخش نوزادان بیمارستان امام رضا کرمانشاه بر روی 60 نوزاد رسیده انجام شد. نوزادان وارد شده به مطالعه فقط جهت درمان زردی غیرمستقیم بستری شده بودند و مشکل دیگری نداشتند. سن حاملگی آن‌ها بین 38-42 هفته بود و بیلی‌روبین توتال بین 17-22 میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل دهیدراتاسیون، سپسیس، ناسازگاری Rh و ABO، کمبود G6PD، بیلی‌روبینمی کونژوگه بالای 2 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا بیشتر از 20 درصد بیلی‌روبین توتال سرم، آنومالی‌های مادرزادی و سن بیشتر از 14 روز بود. سپس نوزادان واردشده به مطالعه به‌روش تصادفی ساده به‌ترتیب زمان بستری توسط پرستار بخش به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند.

هر دو گروه تحت فتوتراپی با شرایط استاندارد با 4 لامپ با طول عمر کم‌تر از 250 ساعت و فاصله حدود 30 سانتی‌متر از سطح بدن قرار گرفتند. نوزادان گروه

جدول 1- مقایسه میانگین (انحراف معیار±) متغیرهای کمی در دو گروه (مورد و کنترل)

Pvalue	انحراف معیار	میانگین	گروه	متغیرها
0/842	2/828	6/07	مورد	سن
	2/303	5/93	شاهد	
0/792	0/44633	3/2600	مورد	وزن تولد
	0/37863	3/2317	شاهد	
0/324	0/49736	3/1933	مورد	وزن کتونی
	0/34550	3/0833	شاهد	
0/350	1/59173	14/7533	مورد	هموگلوبولین
	1/77288	15/1633	شاهد	
0/231	4/54233	42/5967	مورد	هماتوکریت
	5/12097	44/1100	شاهد	
0/007	1/34072	2/3800	مورد	رتیکولوسیت
	0/67746	1/6033	شاهد	

جدول 2- مقایسه میانگین کاهش بیلی‌روبین در زمان‌های مورد بررسی نسبت به مقدار اولیه بیلی‌روبین در دو گروه

Pvalue	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه	زمان بررسی
0/278	2/01510	-3/9733	30	مورد	در ساعت 12
	2/06523	0/3967	30	شاهد	
<0/001	2/25798	-8/0929	28	مورد	در ساعت 24
	2/70692	-5/6103	29	شاهد	
0/193	2/31984	-8/9833	6	مورد	در ساعت 48
	2/40359	-7/5217	23	شاهد	
-	0	0	0	مورد	در ساعت 72
	3/61/079	-5/6000	6	شاهد	
-	0	0	0	مورد	در ساعت 96
	1/00167	-7/4500	4	شاهد	

جدول 3- مقایسه میانگین مدت زمان فوتوتراپی در دو گروه مورد و

کنترل

Pvalue	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه
<0/001	10/609	28/00	30	مورد
	22/743	50/00	30	شاهد

(6/6%) تا 72 ساعت و 4 نفر (3/13%) تا 96 ساعت،

احتیاج به فوتوتراپی داشتند.

میانگین مدت زمان فوتوتراپی در گروه مورد (28±10/609) نسبت به گروه کنترل (50±22/743)،

اختلاف معناداری داشت (P<0/001) (جدول 3).

بحث

زردی در 60 درصد نوزادان ترم و 80 درصد نوزادان نارس در هفته اول زندگی دیده می‌شود. زردی معمولاً از صورت، شروع (تقریباً 5mg/dl)، به وسط شکم (تقریباً 15mg/dl) و نهایتاً به کف پا (تقریباً 20mg/dl) می‌رسد. البته به این اعداد نمی‌شود استناد کرد و باید سطح خونی اندازه‌گیری شود. زردی ناشی از رسوب بیلی‌روبین غیرمستقیم در پوست به صورت زرد روشن و یا نارنجی و زردی نوع انسدادی (بیلی‌روبین مستقیم) به صورت زرد مایل به سبز یا تیره است (7). علت این که چرا گونه‌های پستانداران بعد از مصرف انرژی یک محصول فرعی بالقوه، نورو توکسیک دفع می‌کنند ناشناخته است. همچنین ثابت شده که بیلی‌روبین یک آنتی‌اکسیدان مهم است (8). پس باید این سؤال را از خود پرسیم که «آیا بیلی‌روبین برای بدن مفید است؟»

منبع اصلی ترشح بیلی‌روبین از طریق جفت است چون در حقیقت تمام بیلی‌روبین پلاسما جین به صورت غیرکنزوگه می‌باشد و به سرعت از راه جفت و از طریق جریان خون و توسط کبد مادر حذف می‌شود. افزایش نفوذپذیری سد خونی، مغزی یا غشای سلول عصبی به بیلی‌روبین یا حساسیت سلول‌های مغز به مسمومیت با بیلی‌روبین مانند آسفیکسی، نارسی، هیپراسمولاریته و عفونت، منجر به افزایش خطرات سمی بیلی‌روبین غیرکنزوگه می‌شود.

به‌طور طبیعی بیلی‌روبین غیرمستقیم در سرم بند ناف 1-3mg/dl است و کم‌تر از 5mg/dl در ساعت افزایش می‌یابد. بنابراین زردی در روز 2-3 مشاهده شده بین روزهای 2-4 به 5-6mg/dl رسیده و در روز 5-7 به کم‌تر از 2mg/dl کاهش می‌یابد. این زردی فیزیولوژیک بوده و به علت افزایش تولید بیلی‌روبین متعاقب تخریب گلبول‌های قرمز جنینی و محدودیت گذرا در کونژوگاسیون بیلی‌روبین توسط کبد ایجاد می‌شود (7). درمان زردی نوزادان شامل فتوترابی، تعویض خون و درمان دارویی است، اما شایع‌ترین درمان، فتوترابی

است. داروی کلوفیبرات از مشتقات اسید فیبریک بوده و از زمان کشف آن به‌عنوان یک داروی ضد هیپرلیپیدمی، مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعه محمدزاده و همکاران که بر روی اثر کلوفیبرات بر زردی نوزادان انجام شده نیز سطح بیلی‌روبین غیرمستقیم سرم در 12، 24 و 48 ساعت پس از بستری در گروهی که کلوفیبرات به‌همراه فتوترابی دریافت کرده بودند از گروه کنترل که فقط فتوترابی دریافت کرده بودند به‌صورت معناداری پایین‌تر بود (9). اما در مطالعه‌ای که توسط stem سال 2007 روی 43 نوزاد انجام شد اثر قابل‌توجهی در کاهش بیلی‌روبین توتال و غیرمستقیم توسط فتوباریتال و کلوفیبرات با دوز 50mg/kg دیده نشد (10). تعدادی از داروها همچون فتوباریتال با عمل مشابه باعث القای کونژوگه شدن بیلی‌روبین می‌گردد اما عوارضی همچون کما، مشکل تنفسی و خواب‌آلودگی در اثر این داروها دیده شده است (11). مطالعات جدید نشان داده که یک دوز منفرد مزوپورفیرین قلع (یک مهارکننده هم‌اکسیژناز) بیشترین تأثیر را همراه با حداقل عارضه جانبی، در درمان هیپر بیلی‌روبینمی در نوزادان نارس دارد (12). گرچه مصرف طولانی‌مدت کلوفیبرات در بزرگسالان با عوارضی همچون تهوع، اسهال، مشکلات معدی روده‌ای، گرفتگی عضلانی و خارش همراه است اما در دوره نوزادی با مصرف تک دوز کلوفیبرات تاکنون عارضه‌ای توسط محققین گزارش نشده است و در طول مطالعه ما نیز هیچ عارضه جانبی دیده نشد.

نتیجه‌گیری

یک دوز خوراکی از کلوفیبرات به میزان 100 میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌تواند بعد از 24 ساعت از زمان تجویز، به‌صورت معناداری میزان بیلی‌روبین غیرمستقیم سرم را کاهش دهد. لازم است مطالعات بیشتری جهت اثبات بی‌خطر بودن این دارو در درمان هایپر بیلی‌روبینمی نوزادی انجام گیرد تا بتوان از آن به‌طور روتین استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

کرمانشاه، به خصوص سرکارخانم جاوید که در انجام این

از تمام پرسنل بخش نوزادان بیمارستان امام رضا (ع) طرح مارا یاری کردند، تشکر می‌کنیم.

References

1. Piazza AJ, Stoll BJ. Digestive system disorder. In: kliegman , Behrman, Jenson .Nelson text book of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: saunders 2007; 753-66.
2. Ronald J. Wong Glenn H. DeSandre Eric Sibley David K. Stevenson. Neonatal jaundice and liver disease. In: Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal –Perinatal medicine. 8th ed. Philadelphia: Mosby 2006; 1419- 66.
3. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatol 2002; 7(2):111-9.
4. Kutz K, Kandler H, Gugler R, Fevery J. Effect of clofibrate on the metabolism of bilirubin, bromosulphophthalein and indocyanine green and on the biliary lipid composition in Gilbert's syndrome. Clin Sci (Lond) 1984;66(4):389-97.
5. Bourget P, Broise I, Quinquis-Desmaris V, Gabilan JC. [Pharmacokinetics of clofibrate in jaundiced newborn infants at term (French)]. Arch Pediatr 1995; 2(8):722-8.
6. Moslehi MA, Pishva N. Determination of effect of low dose vs moderate dose clofibrate on decreasing bilirubin in healthy term neonates. Iran J Pediatr 2007; 17(2): 108-12.
7. Hassan H. A-Kader William F. Balistreri. Neonatal Cholestasis. In: kliegman, Behrman, Jenson .Nelson text book of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: saunders 2007; 1668-76.
8. Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, Paul BD, Juluri KR, Snyder SH. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(13):5171-6.
9. Mohammadzadeh A, Farhat ASh, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. Indian J Pediatr 2005;72(2):123-6.
10. Stern L, Khanna NN, Levy G, Yaffe SJ. Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in newborns. Am J Dis Child 1970;120(1):26-31.
11. Lindenbaum A, Hernandorena X, Vial M, Benattar C, Janaud JC, Dehan M, et al. [Clofibrate for the treatment of hyperbilirubinemia in neonates born at term: a double blind controlled study (author's transl) (French)]. Arch Fr Pediatr 1981;38 Suppl 1:867-73.
12. Bhutani VK, Johnson LH. Newborn jaundice and kernicterus--health and societal perspectives. Indian J Pediatr 2003;70(5):407-16.