

مایع درمانی داخل وریدی همراه با فتوترابی در نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده

محمد گلشن تفتی^{۱*}، محمد کربلایی زاده^۲

^۱استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم

پزشکی آزاد اسلامی، یزد، ایران

^۲پزشکی عمومی، گروه اطفال دانشگاه

علوم پزشکی و خدمات درمانی آزاد

اسلامی، یزد، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۷/۹؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲۷

چکیده

مقدمه: هیپربیلیروبینمی در طب نوزادان یکی از شکایت‌های شایع است و بسیاری از نوزادان به آن مبتلا می‌شوند. مایع درمانی داخل وریدی (IVFT) می‌تواند در کنار فتوترابی نیاز نوزاد به تعویض خون و بستری در بیمارستان را کاهش دهد. مطالعه حاضر برای بررسی اثرات IVFT همراه با فتوترابی از نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی طراحی گردیده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور بوده و بر ۵۰ نوزاد ترم در دو بیمارستان آموزشی در طول شش ماه (از ژانویه تا ژوئن ۲۰۱۵) انجام گرفته است. مداخله مطالعه افزودن ۷۰ cc/kg محلول وریدی (مخلوط ۳۳/۳٪ سالین نرمال و ۶۶/۶٪ سرم قندی) به فتوترابی و هدف مطالعه ارزیابی اثر IVFT بر سطح سرمی بیلیروبین در نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی بود. پیامد مورد انتظار نیز کاهش میزان سرمی بیلیروبین در نوزادان بود. نوزادان بصورت تصادفی در گروه‌های مورد آزمون قرار گرفتند.

نتایج: ۲۵ نوزاد در گروه مورد و ۲۵ نوزاد دیگر در گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند و هشت ساعت بعد از شروع مطالعه سطح بیلیروبین توتال سرم در آنها اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌ها بصورت روزانه تکرار شد تا سطح بیلیروبین توتال به کمتر از ۱۲ mg/dl رسید. CBC، گروه خونی و Rh، مادران و نوزادان، آزمایش کومبس مستقیم، اندازه‌گیری رتیکولوسیت‌ها نیز همراه با بیلیروبین توتال و مستقیم مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در دو گروه مورد مطالعه در هشت ساعت اول و روز اول و دوم پس از مداخله تغییر معناداری در سطح سرمی بیلیروبین مشاهده نگردید. همچنین متوسط دوران اقامت در بیمارستان نیز در دو گروه مورد بررسی تفاوت معناداری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: IVFT اثر درمانی قابل توجهی بر سطح بیلیروبین سرم در نوزادان ندارد اما می‌تواند به منظور رفع دهیدراتاسیون مورد استفاده قرار گیرد و موثر واقع شود.

کلمات کلیدی: مایع درمانی داخل وریدی، هیپربیلیروبینمی، فتوترابی

*نویسنده مسئول:

استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم

پزشکی آزاد اسلامی، یزد، ایران

۰۹۱۳۳۵۲۹۴۳۳

E-mail: mgolshan035@gmail.com

مقدمه

هیپربیلیروبینمی در طب نوزادان شکایت شایعی است و ۶۰٪ نوزادان ترم و ۸۰٪ نوزادان پره‌ترم به آن مبتلا می‌شوند.^{۱،۲} کرنیکتروس مهمترین عارضه عصبی هیپربیلیروبینمی است و هدف از درمان جلوگیری از افزایش بیلیروبین خون در نوزادان و اجتناب از بروز عوارض و کاهش مدت بستری در بیمارستان است.

روشهای درمانی متفاوتی نظیر فتوترابی، تجویز دارو و تعویض خون برای درمان هیپربیلیروبینمی بکار گرفته می‌شوند.^۳ فتوترابی نیاز به تعویض خون را کم کرده و بالطبع از بروز عوارض ناشی از آن می‌کاهد. پرتوهای فلورسانس مورد استفاده در فتوترابی ملکول بیلیروبین را می‌شکند و باعث دفع آن از کبد و کلیه‌ها می‌شود.^{۴،۵} پیش از این در مطالعات قبلی پنی سیلامین، فنوباریتال، متالوپورفرین و کلوفیرات در پیشگیری و درمان هیپربیلیروبینمی مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما بدون عارضه بودن و اثرات درمانی این داروها باید در مطالعات کارآزمایی بالینی با حجم نمونه بالا اثبات شود.^۶

در زمان فتوترابی نوزادان مقداری مایع از طریق پوست از دست می‌دهند و متخصصان اطفال برای افزودن به تاثیر فتوترابی از مایع درمانی وریدی استفاده می‌کنند.^{۷،۸} گرچه ما نتوانستیم مطالعه‌ای بیابیم که اثر هیدراتاسیون را بر سطح سرمی بیلیروبین نشان دهد به نظر می‌رسد هیدراتاسیون مناسب بیمار و تامین حجم کافی ادرار بر اثرات فتوترابی بیفزاید. در برخی از مطالعات کارآزمایی، IVFT همراه با فتوترابی توانسته نیاز به بستری و تعویض خون را کاهش دهد. دهیدراتاسیون و کاهش وزن خود از عوامل خطر در افزایش بیلیروبین خون هستند و مطالعه حاضر به این منظور صورت گرفته که اثر IVFT همراه با فتوترابی را در نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی نشان دهد.

مواد و روش‌ها

مطالعه RCT حاضر با الگوی موازی طراحی گردیده است. پس از تصویب طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی از والدین کودکان رضایت لازم اخذ گردید. شرکت کنندگان در مطالعه ۵۰ نوزاد ترم (بین ۳۷ تا ۴۲ هفته) بدون علائم همولیتیک بودند. میزان بیلیروبین اولیه در نوزادان بین ۱۷ تا ۲۵

میلی گرم در دسی لیتر و وزن نوزادان بین ۲۵۰۰ تا ۴۰۰۰ گرم بود. نوزادان در معاینه کاملاً سالم بوده هیچگونه علائمی از بیماری سیستمیک نظیر سپسیس یا کم‌خونی نداشتند. نوزادان نارس (کمتر از ۳۷ هفته) با اختلالات عضوی مادرزادی، بیماری‌های سیستمیک (سپسیس، بیماری غشای هالین و کم‌خونی)، علائم ناشی از همولیز (آزمایش کومبس مستقیم مثبت، درصد رتیکولوسیت بالاتر از ۶ درصد و کم‌خونی) قبل و در طی مطالعه و سابقه IVFT یا تعویض خون از مطالعه کنار گذاشته شدند.

نوزادان مورد مطالعه بصورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی از بیمارستان شاه ولی یزد در طی دوره زمانی ژانویه تا ژوئن ۲۰۱۵ انتخاب شدند همه شرکت کنندگان شیر مادر می‌خوردند و تحت فتوترابی بودند اما نوزادان گروه مورد ۷۰ cc/kg مایع وریدی (۳۳/۳ درصد نرمال سالین و ۶۶/۶ درصد سرم قندی) علاوه بر فتوترابی داده شد. فتوترابی و اندازه‌گیری سطح بیلیروبین تا رسیدن میزان بیلیروبین توتال به کمتر از ۱۲ mg/dl ادامه یافت. نوزادانی که بیلیروبین آنها از ۱۲ mg/dl کمتر شده بود از بیمارستان مرخص شدند. نوزادان مورد مطالعه توسط یک نفر خارج از گروه محققین بصورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. مطالعه دوسویه کور بود و نه محققین و نه کادر آزمایشگاه از نحوه مداخله بدون اطلاع بودند. سن و جنس بین دو گروه مطالعه بصورت مساوی تقسیم شد.

سطح سرمی بیلیروبین، وزن تولد، سن زایمان و مدت بستری، جنس و نحوه زایمان بعنوان یافته‌های اولیه در نظر گرفته شدند، همچنین CBC (دوبار)، گروه خونی، Rh مادر و نوزاد، آزمایش کومبس مستقیم، درصد رتیکولوسیت و بیلیروبین توتال و دایرکت را در شروع مطالعه ارزیابی کردیم، سطح بیلیروبین توتال پس از هشت ساعت، در روز اول، دوم و سوم بعد از شروع IVFT اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تحلیل آماری از SPSS 16 استفاده شد، میانگین سطح بیلیروبین توتال پس از هشت ساعت، روز اول و دوم و سوم پس از شروع مطالعه با تست T مستقل و آنالیز واریانس مقایسه شد و شیوع نحوه زایمان در دو گروه مورد و شاهد با تست کای اسکویر

به مؤنث در گروه‌ها نیز تفاوت معناداری نداشت (۱۶/۹) در گروه مورد در مقابل ۱۱/۱۴ در گروه شاهد) میزان زایمان طبیعی نیز در هر دو گروه یکسان بود. میزان بیلی‌روبین توتال سرم نیز در زمان بستری و شروع مطالعه تفاوتی در دو گروه نشان نمی‌داد ($p=0.5$, mg/dl 20.1 ± 2.02 تا 20.6 ± 2.28).

پس از هشت ساعت اول میانگین سطح سرمی بیلی‌روبین توتال در گروه مورد (17.63 ± 2.1 mg/dl) بیشتر از گروه شاهد (17.02 ± 1.8 mg/dl) بود اما این تفاوت معنی‌دار نبود ($p=0.3$) در روز اول و دوم نیز این تفاوت مشهود بود اما معنی‌دار نبود (جدول ۲).

ارزیابی گردید، معیار معنی‌دار بودن در هر دو سو ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

در پایان مطالعه اطلاعات مربوط به ۵۰ نوزاد (۲۵ نوزاد در هر گروه) که تا پایان در مطالعه باقی مانده بودند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین سن تولد در هر دو گروه یکسان بود ($37/8$ ؛ $37/5 \pm 0.8$ هفته، $P=0.47$)، نوزادان در هنگام بستری سن یکسان داشتند ($P=0.7$) وزن تولد در گروه شاهد چندان از گروه مورد بیشتر نبود (2996 ± 403 تا 3048 ± 288 گرم، $P=0.6$) نسبت مذکر

جدول ۱: عوامل مؤثر بر سطح بیلی‌روبین سرم در دو گروه مورد و شاهد

P value	گروه کنترل (n=۲۵)	گروه شاهد (n=۲۵)	
۰/۴۷	$37/8 \pm 1$	$37/5 \pm 0.8$	Gestational age (mean±SD)
۰/۷	$7/2 \pm 2.7$	7 ± 2.6	Hospitalization age (mean±SD)
۰/۶	3048 ± 288	2996 ± 403	Birth weight (mean±SD)
۰/۴	2920 ± 370	2854 ± 274	Hospitalization weight (mean±SD)
۰/۱	۱۱/۱۴	۱۶/۹	Male/female
۰/۴	۱۰ (%۴۰)	۱۳ (%۵۲)	Normal vaginal delivery, N(%)
۰/۵	20.1 ± 2.02	20.6 ± 2.28	TSB in time of hospitalization (mean±SD)

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار سطح سرمی بیلی‌روبین توتال بین دو گروه مورد و شاهد

p value	گروه کنترل (p=۲۵)		گروه شاهد (p=۲۵)		
	بیلی‌روبین دی کلین	بیلی‌روبین	بیلی‌روبین دی کلین	بیلی‌روبین	
۰/۵۴	–	20.12 ± 2	–	20.66 ± 2.2	Before the study beginning
۰/۳۰	$3/10 \pm 0.9$	17.02 ± 1.8	$4/03 \pm 1.9$	17.63 ± 2.1	First eight hours
۰/۲۸	$5/67 \pm 1.2$	$14/45 \pm 1.7$	$7/72 \pm 2.3$	$13/94 \pm 1.7$	First day
۰/۰۸	$8/29 \pm 1.3$	$12/02 \pm 1.7$	$11/43 \pm 2.7$	$10/21 \pm 1.8$	Second day
۰/۱۷	$10/34 \pm 1.8$	$11/47 \pm 1.1$	$11/77 \pm 2.3$	$9/82 \pm 3.2$	Third day

میانگین زمان بستری در بیمارستان نیز تقریباً در دو گروه یکسان بود ($49 \pm 13/3$ تا $57 \pm 22/5$ ساعت، $p=0/15$). شیوع بهره‌گیری از روش‌های درمان مناسب بین دو گروه تفاوت معناداری را نشان نداد و در طول دوره مطالعه نیز عارضه خاصی اتفاق نیفتاد.

بحث

مطالعه ما نشان داد که میانگین سطح سرمی بیلی روبین توتال بعد از هشت ساعت و در روز اول و دوم در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود اما این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود. از طرف دیگر IVF نیز اثر قابل توجهی بر نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی نداشت. براساس راهنمای آکادمی اطفال آمریکا (AAP) در مورد درمان هیپر بیلی روبینمی، گرچه شانس بروز کرنیکتروس در میزان بیلی روبین ۲۰ تا ۲۵ mg/dl معادل ۹/۸ درصد تخمین زده می‌شود تعویض خون باید در نوزادان بالاتر از ۳۵ هفته در میزان بیلی روبین بالاتر از ۲۵ mg/dl آغاز شود.^{۱۱} خطر مرگ و میر ناشی از تعویض خون در نوزادان ۰/۱ تا ۳/۲ درصد و خطر بروز عوارض ناشی از آن ۶/۳ درصد است.^{۱۲} گرچه فتوترابی از سایر روش‌های درمان ساده‌تر است اما هم گران است و هم انجام آن در نوزادان ساده نیست. فتوترابی در بسیاری از موارد نیاز به تعویض خون را کم می‌کند.

درباره نقش IVFT در درمان هیپر بیلی روبینمی در نوزادان

نظرات زیادی وجود دارد. هانسن و همکارانش با آزمایش بر ۴ نوزاد با میزان بیلی روبین ۳۲/۱ تا ۳۶/۳ میلی گرم در دسی لیتر نشان داد که فتوترابی توانسته سطح بیلی روبین را ظرف ۳ تا ۵ ساعت به ۱۰ میلی گرم بر دسی لیتر برساند.^{۱۳} در میان این نوزادان سه نوزاد دهیدره بودند و دو نوزاد مایع وریدی دریافت کرده بودند. کاهش جریان خون انتروپاتیک در نوزادان دهیدره‌ای که از فتوترابی نتیجه مثبت گرفته بودند نقش اصلی را داشت. براساس راهنمای AAP کاهش بیش از ۱۲٪ وزن در نوزادان مبتلا به هیپر بیلی روبینمی باید بعنوان دهیدراتاسیون قابل توجه در نظر گرفته شود.^{۱۴} IVFT باعث افزایش حجم داخل عروقی و کاهش غلظت بیلی روبین توتال به واسطه رقت خون می‌شود. به اعتقاد ما افزایش فعالیت سیستم‌های صفراوی و روده‌ای یکی از مکانیسم‌های اصلی مسئول اثر IVFT است.^{۱۵} مایع درمان خوراکی و IVFT در مراحل بعد باعث کاهش سیکل انتروپاتیک و جذب بیلی روبین در دیواره روده می‌شود.^{۱۶} مطالعات جدید نشان داده‌اند که اثرات مفید جبران مایعات در نوزادانی که اسمولالیت سرم آنها از ۲۹۰ mosm/kg بالاتر است واضح‌تر می‌باشد. در آنها که اسمولالیت سرم پایین‌تر هم دارند اثر جبران مایعات مفید است.

در اغلب موقعیت‌های بالینی اندازه‌گیری اسمولالیت سرم بلافاصله ممکن نیست.^{۱۷} به اعتقاد ما می‌توان از IVF در درمان هیپر بیلی روبینمی شدید در نوزادان بهره برد.

References

- Klaus M, Avory A, Fanarof F. Care of high risk neonates. Neonatal jaundice MOSBY, 2006; p. 1419-61.
- Behrman R, Kliegman R, Jenson M. Neonatal Jaundice. Nelson text book of Pediatric: Saunders, 2007; p. 756-66.
- Sanpavat S, Nuchprayoon I, Smathakanee C, Hansuebsai R. Nomogram for prediction of the risk of neonatal hyperbilirubinemia, using transcutaneous bilirubin. J Med Assoc Thai. 2005; 88(9): 1187-93.
- Tank I, Boey KW. Efficacy of phototherapy in non hemolytic hyperbilirubinemia. Br Med J. 1986;1361-3.
- Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. American Academy of Pediatrics. 1994;94(4 Pt):558-65.
- Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999;103(1): 6-14.
- Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. Am J Perinatol. 2001; 18(7):393-6.
- Wu PY, Hodgman JE, Kirkpatrick BV, White NB, Jr., Bryla DA. Metabolic aspects of phototherapy. Pediatrics. 1985; 75(2 Pt 2): 427-33.
- Manoel De C, Jose Maria AL. Fluid supplementation for neonatal hyperbilirubinemia. The Journal of pediatrics. 1985;149(4):580-1.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114(1):297-316.

11. Anand NK, Gupta AK. What constitutes a "safe" level of bilirubin concentration in preterm and full term infants? *Indian J Pediatr.* 1993;60(4):475-83.
12. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns. *Pediatrics.* 1997;99(5):E7.
13. Hansen TW. Acute management of extreme neonatal jaundice-the potential benefits of intensified phototherapy and interruption of enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr.* 1997;86(8):843-6.
14. Ennever JF, Costarino AT, Polin RA, Speck WT. Rapid clearance of a structural isomer of bilirubin during phototherapy. *J Clin Invest.* 1987;79(6):1674-8.
15. McDonagh AF. Light effects on transport and excretion of bilirubin in newborns. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;453:65-72.
16. Nicol A, Ginsburg R, Tripp JH. Supplementary feeding and jaundice in newborns. *Acta Paediatr Scand.* 1982;71(5):759-61.
17. Mehta S, Kumar P, Narang A. A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr.* 2005;147(6):781-5.

Mohmmad Golshan Tafti^{*1},
Mohammad Karbaleezadeh²

¹ Assistant Professor Of
Pediatric, Department of
Pediatric, Azad University of
Medical Sciences and Health
Services

² General Physician,
Department of Pediatric, Azad
University of Medical
Sciences and Health Services

Intravenous Fluid Therapy Accompanied with Phototherapy in Neonates with Hyperbilirubinemia: A Randomized Control Trial Study

Received: 1 Oct. 2018 ; Accepted: 17 Jan. 2019

Abstract

Background: Hyperbilirubinemia is common complaint in neonatal medicine and most of neonates were involved. Intravenous (IVFT) fluid therapy can decrease neonatal needs to blood exchange and hospitalization in accompanied with phototherapy. Present control trial was designed for determining the impacts of IVFT fluid therapy accompanied with phototherapy in neonates with hyperbilirubinemia.

Methods: Present parallel randomized double blinded control trial study was performed on fifty term infants of two educational hospitals during six months between January and June 2015. Study intervention was getting 70 cc/kg IV fluid (mixture of 33.3% normal saline and 66.6% dextrose serum) more than phototherapy. Study object was assessment of impact of IV fluid therapy on serum bilirubin of neonates with hyperbilirubinemia. Outcome was decrease in serum bilirubin level of neonates. Neonates were allocated to the trial groups randomly with table of accidental numbers.

Results: Finally 25 neonates in case and 25 neonates in control group included into analysis. Total Serum Bilirubin (TSB) was checked eight hours after study begging and continues daily until achieving to less than 12 mg/dl. Complete blood cells and group, maternal and infants Rh, direct combs test, reticulocyte count , total and direct bilirubin were measured accompanied with TSB. There was no significant differences in serum level of bilirubin between study groups in first eight hours, first and second day. Mean of hospital stay duration between two study groups had no significant differences.

Conclusion: IV fluid therapy had not significant therapeutic effects on TSB in neonates but it can be used for treatment of dehydration.

Keywords: IV fluid therapy, Hyperbilirubinemia, Phototherapy

***Corresponding Author:**
Pediatric Department of Azad
University of Medical Sciences and
Health Services, Tehran, Iran

Tel: 0913- 3529433
E-mail: mgolshan035@ gmail.com