مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
سال ۱۴۰۰، دوره ۲۳، صفحه ۷۵-۷۰

مقایسه اثر فوتوتراپی همراه کلسیم خوراکی با فوتوتراپی به تنهایی در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادان سالم رسیده

مرتضی حبیبی (MD)[۱]، اصغر کاربرد (MSc)[۲]، مهرنوش وحیدی (MD)[۳]، فاطمه سمیعی راد (MD)[۴*]

۱-گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۲-گروه اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۳-دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۴-گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

دریافت: ۹۹/۵/۱۴، اصلاح: ۹۹/۷/۹، پذیرش: ۹۹/۱۰/۲

خلاصه

سابقه و هدف: زردی (هیپر بیلی روبینمی) از شایعترین شکایات بالینی در دوران نوزادی در بین نوزادان ترم و نیز نارس در طول هفته اول عمر می باشد. فتوتراپی درمان موثر و پذیرفته شده هیپر بیلی روبینمی نوزادی می باشد که دارای عوارض پوستی، چشمی و اختلالات الکترولیتی می باشد. این مطالعه به منظور مقایسه اثر فوتوتراپی همراه کلسیم خوراکی با فوتوتراپی به تنهایی در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادان سالم رسیده انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی بر روی ۵۰ نوزاد رسیده مبتلا به زردی (بیلی روبین سرم ۲۱ -۶/۹ میلی گرم در دسی لیتر)، انجام گرفت. نوزادان به صورت تصادفی در گروه های مداخله (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کلسیم خوراکی همراه فوتوتراپی) و شاهد (فوتوتراپی) قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، وزن هنگام تولد، سن حامگلی، تعداد روزهای بستری و سطح بیلی روبین در بدو بستری و در ساعات ۲۴، ۴۸ و ۷۲ در یک چک لیست جمع آوری و مقایسه گردید.

یافته‌ها: کاهش سطح بیلی روبین کل با اختلاف معنی دار بین دو گروه دیده شد (p=۰/۰۰۰). میانگین بیلی روبین غیر مستقیم در گروه مداخله (۲/۱±۰/۵ mg/dl) و گروه شاهد (۲/۶±۱/۳ mg/dl)، تفاوت آماری معنی داری داشت (p=۰/۰۳). روند تغییرات بیلی روبین غیرمستقیم در اندازه گیری های مکرر، در گروه مداخله نیز معنی دار (p=۰/۰۱) شد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که کلسیم خوراکی همزمان با فوتوتراپی در کاهش زردی نوزادی ممکن است بتواند موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: نوزاد، هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم، فوتوتراپی، کلسیم، خوراکی، درمان.

مقدمه

زردی (هیپر بیلی روبینمی) از شایعترین شکایات بالینی در دوران نوزادی در بین نوزادان ترم و نیز نارس در طول هفته اول عمر می باشد (۲و۱). احتمالاً مکانیسم اصلی ایجاد آن بر هم خوردن تعادل بین تولید و دفع بیلی روبین می باشد (۳). اکثر نوزادان با درمان حمایتی و مابقی با روش های درمانی فتوتراپی پر قدرت و یا تعویض خون این مرحله را پشت سر می گذارند (۴). فتوتراپی درمان موثر و پذیرفته شده هیپر بیلی روبینمی نوزادی می باشد. فتوتراپی می تواند عوارض جانبی از جمله دهیدراتاسیون، ضایعات پوستی، هیپرترمی، آسیب چشمی (اثرات سمی بر شبکیه)، اسکار قرنیه، کونژنکتیویت، آسیب اکسیداتیو به DNA، اسهال، اختلالات الکترولیتی، عوارض سیستم عصبی، هیپوکلسمی و ... در نوزاد ایجاد نماید (۶و۵). لذا، در سال های اخیر اقبال جهت انجام مطالعات متعددی در خصوص استفاده از روش های کمتر عارضه دار درمانی با مواد مختلف افزایش داشته است. از جمله این پژوهش ها می توان به بررسی اثر عصاره کاسنی، پروبیوتیک و سولفات روی خوراکی در تسریع و بهبود روند درمان هیپر بیلی روبینی اشاره کرد. البته بی خطر و کارا بودن این روش ها در جایگزین کردن روش فتوتراپی با آنها نیازمند انجام مطالعات گسترده با حجم بالای نمونه است (۸و۷). هومئوستاز کلسیم در دوره نوزادی جالب است. در هنگام تولد سطح کلسیم خون بند ناف از خون مادر بیشتر است. در چند روز اول زندگی نوزادان طبیعی، سطح خونی کلسیم به طور پیشرونده کاهش می یابد به طوریکه در روز دوم و سوم زندگی به کمترین میزان می رسد. در نوزادان رسیده، سطح کلسیم خون در روز دهم بعد تولد به مقدار طبیعی خود باز می گردد (۱۱-۹). فتوتراپی باعث افزایش جذب کلسیم از استخوان و کاهش سطح ملاتونین می‌گردد. تغییرات سطح ملاتونین باعث ایجاد هیپوکلسمی ناشی از فتوتراپی می شود. بررسی Asl و همکاران و Bhat و همکاران نشان داد که یکی

▣ این مقاله حاصل پایان نامه مهرنوش وحیدی دانشجوی رشته پزشکی عمومی و طرح تحقیقاتی به شماره IR.QUMS.REC.1396.125 دانشگاه علوم پزشکی قزوین می باشد.
*مسئول مقاله: دکتر فاطمه سمیعی راد
آدرس: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، بیمارستان کوثر. تلفن: ۰۲۸-۳۳۲۳۶۳۷۵
E-mail: fsamieerad@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.11.0]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.70]

از علل هیپوکلسمی کاهش پاراتورمون بود. از سوی دیگر دفع ادراری کلسیم (هیپرکلسیوری) در نوزادان تحت فتوتراپی بیشتر بود (۱۲و۱۱). بیلی روبین غیرکونژوگه در روده توسط آنزیم بتاگلوکورونیداز ساخته می شود و از طریق چرخه انتروهپاتیک بازجذب می شود. تداخل فسفات کلسیم آمورف در چرخه آنتروهپاتیک باعث کاهش سطح سرمی بیلی روبین غیرکونژوگه می شود. اگرچه مطالعات انسانی در این خصوص اندک است ولیکن در بررسی انجام شده در موش صحرایی، تاثیر درمان خوراکی با کلسیم فسفات بر کاهش بیلی روبین غیرکونژوگه و افزایش دفع آن در مدفوع نشان داده شده است (۱۴و۱۳).

همچنین مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به سندرم کریگلر نجار (هیپربیلی روبینمی ارثی غیر کونژوگه) نوع یک نشان داد که دریافت مکمل کلسیم ضمن دریافت فتوتراپی روتین، باعث کاهش سطح سرمی بیلی روبین غیر کونژوگه می گردد. مکانیسم اثر تداخل در چرخه انتروهپاتیک، اتصال کلسیم به بیلی روبین در دستگاه گوارش و افزایش میزان دفع آن در مدفوع بود (۱۵و۱۴). عوارض جانبی درمان با فسفات کلسیم بسیار نادر است. در مداخلات درمانی معمول عوارض جانبی در مصرف آن در انسان و حیوانات گزارش شده است. موارد نادری از امکان رسوب کلسیم در کلیه در مصارف مزمن گزارش شده است (۱۶).

باتوجه به شواهد فوق مبنی بر اثر کلسیم خوراکی در بهبود و تسریع روند درمان هیپر بیلی روبینمی غیرکونژوگه، شیوع فراوان زردی نوزادی، عوارض مهم آن، هزینه‌های بستری، مراقبت های بیمارستانی، عوارض و عفونت های بیمارستانی متعاقب آن، لزوم اتخاذ تدابیری جهت کاهش عوارض غیر قابل بازگشت آن، لزوم طراحی روش های مداخله ای جایگزین فتوتراپی معمول و پر قدرت که کمتر تهاجمی، ساده، بی خطر، موثر و ارزان باشند، بیش از پیش وجود دارد. در خصوص مصرف مکمل خوراکی برخی موارد چون روی مطالعاتی انجام شده است. با عنایت به بررسی های انجام شده، تاکنون مطالعه جامع و تجربی در مورد نقش مصرف مکمل خوراکی کلسیم در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی انجام نشده است. لذا این مطالعه با هدف تعیین اثرات کلسیم خوراکی همراه با فتوتراپی در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم نوزادی انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سویه کور با شماره ثبت IRCT2017070534907N1 در سامانه کارآزمایی بالینی و کد اخلاق IR.QUMS.REC.1396.125 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین بر روی نوزادان رسیده (۴۰-۳۷ هفته) مبتلا به زردی که به علت هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم در بخش نوزادان مرکز آموزشی درمانی کوثر (سطح سه ارجاعی نوزادان)، بستری شده بودند، انجام شد. نوزادان رسیده با زردی فیزیولوژیک، وزن هنگام تولد ۴۰۰۰-۲۵۰۰ گرم، سن ۷-۲ روز، تغذیه انحصاری با شیر مادر، سطح بیلی روبین سرم بین ۲۱-۶/۹ میلی گرم در دسی لیتر که کمتر از ۱۵٪ آن را بیلی روبین مستقیم بود (سطح بیلی روبین مستقیم سرم در این نوزادان کمتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر) وارد مطالعه شدند. در صورت وجود شواهد زردی در ۲۴ ساعت اول بعد تولد، نوزادان نارس و پست ترم (زیر ۳۶ هفته و بالای ۴۰ هفته)، دارای تاخیر در رشد داخل رحمی سیمتریک، وجود بیمارهای همولیتیک ناشی از ناسازگاری ABO، Rh، کمبود آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز و یا هر علت مشخص دیگری برای وقوع زردی در نوزاد، وجود آنومالی مادرزادی، بیماری های سیستمیک و عفونی و مصرف هر گونه دارو یا مکمل از هر طریق، از مطالعه خارج شدند. همه نوزادن تحت درمان زردی با استاندارد طلایی درمانی (۱۷) و پروتکل مناسب در طی دو ماه تیر و شهریور ماه ۱۳۹۷قرار گرفتند و از هیچ درمان استانداردی منع نشدند. سپس با توضیحات کامل توسط محقق، رضایت نامه آگاهانه کتبی از تمامی والدین نوزادان اخذ شد. ۵۰ نوزاد ترم مبتلا به زردی به طور تصادفی در دو گروه مداخله (۲۵ بیمار) و گروه شاهد (۲۵ بیمار) تقسیم شدند. برای تصادفی کردن مطالعه از روش تصادفی سازی بلوکی استفاده شد به نحوی که والدین و ارزیابی کنندگان نسبت به تخصیص تصادفی بی اطلاع بودند.

معیار بستری میزان بیلی روبین سرم بالای ۱۲ میلی گرم در دسی لیتر و معیار ترخیص میزان بیلی روبین سرم کمتراز ۱۰ میلی گرم در دسی لیتر (در زردی همولیتیک) و کمتر از ۱۲ میلی گرم در دسی لیتر (در زردی غیرهمولیتیک) بود. میزان سطح بیلی روبین سرم در هر دو گروه در ابتدای بستری و سپس در ساعات ۲۴ و ۴۸ (در فواصل ۱۲-۸ ساعت در نوع همولیتیک و هر ۲۴ ساعت در نوع غیر همولیتیک) اندازه گیری شد. در صورت تداوم بستری و زردی در نوزاد اندازه گیری سطح بیلی روبین در ساعت ۷۲ ام بستری نیز انجام شد. سنجش های صورت گرفته مطابق روال بخش و منطبق با گایدلاین های تشخیصی و درمانی استاندارد بود. ارزیابی جهت حصول به پیامد استفاده همزمان از فوتوتراپی و کلسیم خوراکی بر کاهش سطح سرمی بیلی روبین کل و نیز بیلی روبین غیر مستقیم بر اساس شرح حال، معاینه و کاهش میزان بیلی روبین صورت گرفت. نوزادان در هر دو گروه پس از بستری تحت درمان فتوتراپی پر قدرت مطابق دستورالعمل های استاندارد درمانی (۱۸) با استفاده از دستگاه فتوتراپی ۱۲ لامپه ساخت شرکت توسان ایران قرار گرفتند. گروه مداخله شربت کلسیم گلوکونات، با نام تجاری کلسیرام (شرکت راموفارین، ساخت کشور ایران) با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۲ سی سی) در هر ۱۲ ساعت تا زمان برطرف شدن زردی، دریافت نمودند (۱۹).

دارو توسط دستیار کودکان و پرستار مسئول بخش به گروه مداخله داده شد. در صورتی که نوزادان در طول زمان درمان، تا دو ساعت پس از مصرف دارو دچار استفراغ می شدند، درمان با کلسیم متوقف شده و بیمار از کارآزمایی خارج می شد. در گروه شاهد نیز به کلیه نوزادان آب مقطر به حجم ۲ سی سی به شکل ظاهری مشابه گروه درمان به عنوان دارونما تجویز گردید. در این نوزادان نیز در صورت بروز استفراغ ادامه درمان با دارونما متوقف شده و بیماران از مطالعه خارج می شدند. پیامد اولیه و ثانویه استفاده همزمان از فوتوتراپی و کلسیم خوراکی بر کاهش سطح سرمی بیلی روبین کل و نیز بیلی روبین غیر مستقیم بررسی شد.

برای بررسی آزمایشگاهی میزان بیلی روبین کل، غیر مستقیم و مستقیم، یک سی سی خون در لوله آزمایش بدون ماده ضد انعقاد توسط یک پرسنل آموزش دیده، جمع آوری شد. سپس سرم آن جدا گردید. جهت بررسی، فتومتری از دستگاه اتوآنالیزر کالیبره شده سلکترا ۲ و کیت مصرفی پارس آزمون استفاده شد. میزان بیلی روبین بر اساس dl/mg گزارش شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، وزن هنگام تولد، سن حاملگی، تعداد روزهای بستری و سطح بیلی روبین این نوزادان در ساعات مختلف، در یک چک لیست جمع آوری شد. سپس اطلاعات وارد نرم افزار SPSS 22 شد و از طریق محاسبه فراوانی مطلق و درصدی، میانگین و انحراف معیار و آزمون T-test و ANOVA Repeated

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.11.0]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.70]

Measurement مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در گروه درمان با کلسیم، ۵۲٪ پسر و ۴۸٪ نوزاد دختر و در گروه شاهد، ۵۶٪ پسر و ۴۴٪ نوزاد دختر بودند و تقریباً از نظر جنسیت شبیه هم بودند. در گروه مداخله میانگین سن نوزادان (۱/۷±۳/۱) و در گروه پلاسبو (۱/۷±۲/۹) روز بود و در تعداد روزهای بستری نیز مشابه بودند (جدول ۱). روند کاهشی تغییرات بیلی روبین کل در ۲۴ ساعت (p=۰/۰۴۸) و ۴۸ ساعت (p=۰/۰۲۷) بعد بستری بین گروه مداخله و شاهد از نظر آماری معنی دار بود. در ارزیابی نهایی هم روند کاهشی معنی دار بیلی روبین کل از بدو بستری نسبت به ۲۴ و۴۸ ساعت بعد بین دو گروه مداخله و شاهد وجود داشت (p=۰/۰۰۶) (جدول ۲). روند کاهشی تغییرات بیلی روبین غیر مستقیم در ۲۴ ساعت (p=۰۰/۰۲) و ۴۸ ساعت (p=۰/۰۴) بعد بستری بین گروه مداخله و شاهد از نظر آماری معنی دار بود. در ارزیابی نهایی هم روند کاهشی معنی دار بیلی روبین غیر مستقیم از بدو بستری نسبت به ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد بین دو گروه مداخله و شاهد وجود داشت (p=۰/۰۰) (جدول ۳).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک نوزادان در دو گروه مداخله و شاهد

مشخصات دموگرافیک	گروه مداخله Mean±SD یا تعداد(٪)	گروه شاهد Mean±SD یا تعداد(٪)
سن هنگام بستری (روز)	۳/۱±۱/۷	۲/۹±۱/۷
سن حاملگی	۳۹/۹±۱/۲	۳۸/۶±۱/۱
تعداد روز های بستری	۱/۸±۰/۶	۱/۶±۰/۸
وزن هنگام تولد	۳۱۹۸/۴±۶۶۹/۷	۳۲۳۶/۴±۳۴۸/۲
جنسیت		
پسر	۱۳(۰/۵۲)	۱۴(۰/۵۶)
دختر	۱۲(۰/۴۸)	۱۱(۰/۴۴)

جدول ۲. میزان بیلی روبین کل (میلی گرم در دسی لیتر) در نوزادان شرکت کننده در مطالعه

سطح بیلی روبین	گروه مداخله Mean±SD	گروه شاهد Mean±SD	p-value
میزان بیلی روبین کل بدو بستری	۱۵/۹±۴/۱	۱۶/۷±۶/۶	۰/۰۳۱
میزان بیلی روبین کل ۲۴ ساعت بعد بستری	۱۳/۷±۲/۲	۱۴/۸±۱/۸	۰/۰۴۸
میزان بیلی روبین کل ۴۸ ساعت بعد بستری	۱۱/۸±۳/۸	۱۳/۷±۲/۷	۰/۰۲۷
میزان بیلی روبین کل در ارزیابی نهایی	۱۰/۱±۱/۳	۱۲/۴±۲/۴	۰/۰۰۱
p-value کل		۰/۰۰۶	

جدول ۳. میزان بیلی روبین مستقیم (میلی گرم در دسی لیتر) در گروه های مورد مطالعه

میزان بیلی روبین	گروه مداخله Mean±SD	گروه شاهد Mean±SD	p-value
میزان بیلی روبین مستقیم بدو بستری	۰/۵۸±۰/۳۲	۰/۶۶±۰/۲۸	۰/۴۳۶
میزان بیلی روبین مستقیم ۲۴ ساعت بعد بستری	۰/۵۳±۰/۱۴	۰/۶۰±۰/۴۵	۰/۰۲
میزان بیلی روبین مستقیم ۴۸ ساعت بعد بستری	۰/۳۷±۰/۱۱	۰/۵۱±۰/۳۷	۰/۰۴
میزان بیلی روبین مستقیم در ارزیابی نهایی	۰/۳۹±۰/۱۷	۰/۴۹±۰/۱۳	***۰/۰۰۴
p-value کل		**۰/۰۰۰	

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه روند کاهشی تغییرات بیلی روبین کل و غیر مستقیم در ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت بعد بستری بین گروه مداخله و شاهد از نظر آماری معنی دار بود. این نتایج بیانگر تاثیر بسزای کلسیم خوراکی همراه با فوتوتراپی در کاهش بیلی روبین کل و مستقیم در نوزادانی که سالم هستند و فقط مشکل زردی دارند، می باشد. در ارزیابی نهایی هم روند کاهشی معنی دار بیلی روبین کل و غیر مستقیم از بدو بستری نسبت به ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد بین دو گروه مداخله و شاهد وجود داشت. این امر می تواند سبب کاهش طول مدت بستری نوزاد در بیمارستان شود. مطالعه Olusanya و همکاران نشان داد که عواملی همچون سن حاملگی پایین در هنگام تولد، هماتوم و کبودی و یا تغذیه انحصاری با شیر مادر که حتی سبب عدم موفقیت کافی در دریافت کلسیم می شود و با کاهش وزن نوزاد همراه بوده ولی همچنان می توانند سبب کاهش هایپر بیلی روبینمی شدید شوند. از ریسک فاکتورهای این عارضه می توان به سن پایین، وزن کم، آنمی همولیتیک و سپسیس اشاره کرد (۱۹). بیلی روبین گونژوگه در روده توسط آنزیم بتاگلوکورونیداز تبدیل به بیلی روبین غیر کونژوگه می شود. این ترکیب دارای دو سرنوشت است یا تحت تاثیر فلور روده بزرگ تبدیل به اروبیلینوئید می گردد و یا از طریق چرخه انتروهپاتیک بازجذب می شود. لذا روش های درمانی جهت کاهش بیلی روبین غیر کونژوگه معطوف به مداخلات در چرخه انتروهپاتیک است. مطالعات نشان داده است که فسفات کلسیم آمورف تمایل شدیدی برای اتصال به بیلی روبین غیر گونژوگه و رسوب آن دارد. این مداخله در چرخه آنتروهپاتیک که وابسته به دوز است، صرفاً از طریق فسفات–کلسیم آمورف غیرمحلول و نه کلسیم یونیزه صورت می گیرد. پژوهش های انسانی در مورد استفاده از این روش درمانی نادر است. نتایج بررسی انجام شده توسط محققین بیانگر تاثیر درمان خوراکی با کلسیم فسفات، بر کاهش سطح بیلی روبین غیر کونژوگه سرمی، از طریق رسوب آن در روده و در نتیجه افزایش دفع آن در مدفوع بود (۲۰و۱۴و۱۳). از سوی دیگر فتوتراپی باعث مهار غده پینه ال، کاهش سطح ملاتونین و در نهایت باعث ایجاد هیپوکلسمی می شود. همچنین هورمون ملاتونین در بلوک اثرکورتیزول در جذب کلسیم در استخوان نقش مهمی ایفا می کند. پس در کمبود ملاتونین کلسیم بیشتری توسط کورتیزول جذب استخوان می گردد. همچنین دفع ادراری کلسیم (هیپرکلسیوری)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.11.0]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.70]

در این نوزادان تحت فتوتراپی، دفع ادارای کلسیم (هیپرکلسیوری) بیشتر خواهد بود. در نتیجه هیپوکلسمی ایجاد شده به علت فتوتراپی باعث کاهش اتصال کلسیم به بیلی روبین غیرکونژوگه در لومن روده و کاهش دفع آن از طریق مدفوع می گردد. در نتیجه بیلی روبین غیر کونژوگه از چرخه انتروهپاتیک باز جذب شده و وارد خون می گردد (۱۲و۱۱). علی رغم آنکه شواهد اثبات شده متعددی در خصوص ارتباط سطح طبیعی کلسیم خون در پیشبرد روند درمانی هیپربیلی روبینمی غیر کونژوگه در مقالات مختلف وجود دارد (۲۰و۱۲و۱۱)، انجام مطالعات اصیل با هدف اثر تسریع کنندگی مصرف خوراکی کلسیم در درمان هیپر بیلی روبینمی غیر کونژوگه نادر است.

در مطالعه Hafkamp و همکاران که به بررسی درمان خوراکی در هایپربیلی روبینمی غیر کونژگه در موش های صحرایی پرداخته است، نشان داده شد که درمان خوراکی مکمل فسفات کلسیم سبب کاهش سطوح پلاسمایی بیلی روبین غیر کونژوگه گردید. این مطالعه نشان داد که درمان خوراکی تک دارویی به اندازه استفاده از فتوتراپی در این موش ها موثر بوده است. همچنین درمان ترکیبی با فسفات کلسیم اثر بخش‌تر از فتوتراپی به تنهایی بود. مهمترین مکانیسم اثر مداخله در چرخه انتروهپاتیک و عدم باز جذب بیلی روبین غیر کونژوگه بود (۲۱). تفاوت اصلی مطالعه Hafkamp و همکاران با مطالعه حاضر در خصوص جامعه مورد مطالعه می باشد. لذا تعمیم نتایج به انسان باید با احتیاط صورت گیرد.

نتایج مطالعه Van der Veere و همکاران با هدف بررسی اثر مکمل خوراکی فسفات کلسیم بر میزان سرمی بیلی روبین غیر کونژوگه در بیماران مبتلا به کریگر نجار نوع ۱ نشان داد که پس از سه هفته از درمان همزمان فتوتراپی و مصرف مکمل خوراکی فسفات کلسیم، سطح سرمی بیلی روبین غیر کونژوگه کاهش یافته است. عوارض جانبی مصرف مکمل خوراکی اندک بود. لذا آنها استفاده از این مکمل خوراکی را در کنار درمان رایج فتوتراپی توصیه نمودند (۲۲). تفاوت اصلی مطالعه Van der Veere و همکاران با مطالعه فعلی در مورد جامعه مورد مطالعه می باشد که شامل بالغین مبتلا به سندرم کریگر نجار نوع ۱ بود. در حالیکه جامعه مورد مطالعه در پژوهش حاضر، نوزادان رسیده مبتلا به زردی بودند. در نتیجه تفسیر و تعمیم نتایج آنها به نوزادان، نیازمند دقت و در نظر گرفتن شرایط فیزیولوژیک متفاوت دوره نوزادی است.

کاهش معنی‌دار میانگین بیلی روبین کل و مستقیم سرم در گروه کلسیم درمانی همراه با فتوتراپی نسبت به گروه شاهد، ممکن است بتواند نشان دهنده تاثیر مثبت مصرف کلسیم خوراکی در درمان زردی نوزادان رسیده باشد. همچنین کاهش بیشتر سطح سرمی این ماده در گروه درمان با کلسیم خوراکی نسبت به فتوتراپی تنها، ممکن است بتواند بیانگر اثرگذاری موثر این درمان باشد. پیشنهاد می گردد در آینده مطالعات با حجم نمونه بیشتر در این خصوص انجام پذیرد.

تضاد منافع: کلیه نویسندگان اعلام می نمایند که تضاد منافعی در این پژوهش با یکدیگر ندارند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین به جهت حمایت از این تحقیق و از خانم توفیقی پرسنل شاغل در بخش نوزادان، آقای طغیانی‌فر کارشناس آزمایشگاه و از واحد توسعه تحقیقات بیمارستان کوثر مخصوصاً خانم زهرا سادات محمدی که در آنالیز اطلاعات ما را یاری نمودند و همچنین خانم سمین دخت مولاوردی خانی، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.11.0]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.70]

Comparison of the Effect of Phototherapy with Oral Calcium Versus Phototherapy Alone in the Treatment of Unconjugated Hyperbilirubinemia in Healthy Term Infants

M. Habibi (MD)[1], A. Karbord (MSc)[2], M. Vahidi (MD)[3], F. Samiee Rad (MD)[*4]

1.Department of Pediatric, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran

2.Department of Operating Room, School of School of Allied Medical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran

3.School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran

4.Department of Pathology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 23; 2021; PP: 70-75

Received: Aug 4th 2020, Revised: Sep 30th 2020, Accepted: Dec 22nd 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Jaundice (hyperbilirubinemia) is one of the most common clinical complaints during infancy among term and premature infants during the first week of life. Phototherapy is an effective and accepted treatment for neonatal hyperbilirubinemia, which may be associated with complications such as skin, eye and electrolyte disorders. This study was performed to compare the effect of phototherapy with oral calcium versus phototherapy alone in the treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in healthy term infants.

METHODS: This clinical trial study was performed on 50 healthy term infants with jaundice (serum bilirubin 6.9-21 mg/dL). Neonates were randomly divided into intervention (50 mg/kg body weight of oral calcium with phototherapy) and control (phototherapy) groups. Data related to age, gender, birth weight, gestational age, number of hospitalization days and bilirubin level at the beginning of hospitalization and at 24, 48 and 72 hours were collected and compared in a checklist.

FINDINGS: Decrease in total bilirubin level was observed with a significant difference between the two groups (p=0.000). The mean unconjugated hyperbilirubinemia showed significant difference in the intervention group (2.1±0.5 mg/dl) and the control group (2.6±1.3 mg/dl) (p=0.03). The changes in unconjugated hyperbilirubinemia in repeated measures was also significant in the intervention group (p=0.01).

CONCLUSION: The results of the study showed that oral calcium with phototherapy may be effective in reducing neonatal jaundice.

KEY WORDS: *Infant, Unconjugated Hyperbilirubinemia, Phototherapy, Calcium, Oral, Treatment*.

Please cite this article as follows:

Habibi M, Karbord A, Vahidi M, Samiee Rad F. Comparison of the Effect of Phototherapy with Oral Calcium Versus Phototherapy Alone in the Treatment of Unconjugated Hyperbilirubinemia in Healthy Term Infants. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 70-5.

[*]Corresponding Author: F. Samiee Rad (MD)
Address: Kosar Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran
Tel: +98 28 33236375
E-mail: fsamieerad@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.11.0]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.70]

References

1.Boskabadi H, Sezavar M, Zakerihamidi M. Evaluation of neonatal jaundice based on the severity of hyperbilirubinemia. J Clin Neonatol. 2020;9(1):46-51.
2.Babaei H, Parham S, Mohammadi Pirkashani L. Risk Factors of Severe Hyperbilirubinemia in Neonates Undergoing Exchange Transfusion in Imam Reza Hospital Kermanshah-Iran, during 2012 to 2016. Int J Pediatr. 2018;6(8):8061-72.
3.Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. Arch Iran Med. 2020;23(2):128-40.
4.Mojtahedi SY, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Tavakolizadeh R. Risk factors associated with neonatal jaundice: a cross-sectional study from Iran. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(8):1387-93.
5.Taksande A, Selvam S. Side Effects of Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia. Acta Sci Paediatr. 2018;1(5):24-30. Available from: https://www.actascientific.com/ASPE/pdf/ASPE-01-0039.pdf
6.Mohammadi Pirkashani L, Asghari G, Marofi M, Barekatain B. Effect of Chicory Extract Bath on Neonatal Bilirubin Levels: A Randomized Clinical Trial study. Int J Pediatr. 2017;5(12):6679-88.
7.Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Ahmadi Jazi A, Gholinia H. Effect of Probiotics on Serum Bilirubin Level in Term Neonates with Jaundice; A Randomized Clinical Trial. Int J Pediatr. 2017;5(10):5953-8.
8.Ahmadpour-kacho M, Zahed Pasha Y, Ranjbar B, Pouramir M, Hajian K, Pounasrollah M. The Effect of Oral Zinc Sulfate on Serum Bilirubine Level in Term Neonates with Jaundice. Int J Pediatr. 2017;5(6):5053-60.
9.Kozgar SA, Chay P, Munns CF. Screening of vitamin D and calcium concentrations in neonates of mothers at high risk of vitamin D deficiency. BMC pediatr. 2020;20:332.
10.Sridhar NL, Sreeram S, Srinivas M. Is calcium a concern in neonates undergoing phototherapy?. Int J Contemp Pediatr. 2018;5(3):988-991.
11.Asl AS, Zarkeshl M, Heidarzadeh A, Maleknejad S, Hagikhani K. The effect of phototherapy on urinary calcium excretion in term neonates. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2016;27(3):486-92.
12.Bhat JA, Sheikh SA, Wani ZA, Ara R. Prevalence of hypocalcemia, its correlation with duration of phototherapy and persistence in healthy term newborns after intensive phototherapy: A prospective observational hospital-based observational study. Imam J Applied Sci. 2019;4(2):57-61.
13.Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. N Eng J Med. 2008;358:920-8.
14.Van Der Veere CN, Schoemaker B, Bakker C, Van Der Meer R, Jansen PL, Elferink RP. Influence of dietary calcium phosphate on the disposition of bilirubin in rats with unconjugated hyperbilirubinemia. Hepatology. 1996;24(3):620-6.
15.Singh A, Jialal I. Unconjugated Hyperbilirubinemia. Treasure Island (FL): StatPearls; 2020.
16.Dickson FJ, Sayer JA. Nephrocalcinosis: A Review of Monogenic Causes and Insights They Provide into This Heterogeneous Condition. Int J Mol Sci. 2020;21(1):369.
17.Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(2):e0117229.
18.Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glicken S, et al. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics. 2004;114(1):e130-53.
19.Vuralli D. Clinical approach to hypocalcemia in newborn period and infancy: who should be treated?. Int J Pediatr. 2019;2019:4318075.
20.Cuperus FJ, Iemhoff AA, Verkade HJ. Combined treatment strategies for unconjugated hyperbilirubinemia in gunn rats. Pediatr res. 2011;70(6):560-5.
21.Hafkamp AM, Havinga R, Sinaasappel M, Verkade HJ. Effective oral treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Gunn rats. Hepatology. 2005;41(3):526-34.
22.Van der Veere CN, Jansen PL, Sinaasappel M, Van der Meer R, Van der Sijs H, Rammeloo JA, et al. Oral calcium phosphate: a new therapy for Crigler-Najjar disease?. Gastroenterology. 1997;112(2):455-62.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1400.23.1.11.0]
[DOI: 10.22088/jbums.23.1.70]