





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی  
شیراز

دانشکده پزشکی

پایان نامه دکترای تخصصی اطفال

موضوع:

# بررسی اثر کلوفیبرات در درمان زردی نوزادی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر ضیاء اسلامی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر مهرداد شکیبی

نگارش:

دکتر سعیدرضا لطفی

۱۳۸۷ / ۷ / ۲۸

بهار ۸۷

۹۹۴۳۰

## تقدیر و تشکر

اینک که به فضل الهی این پایان نامه به انتهای خود رسیده است،

وظیفه خود می دانم، از اساتید محترم جناب آقای دکتر ضیاء

اسلامی که راهنمایی این پایان نامه را به عهده داشته اند و جناب

آقای کتر مهر داد شکبیا که در طول مدت تحصیل یاری ام نمودند

تقدیر و تشکر نمایم.

## تقدیم به :

با صمیمیت و عشق تقدیم به مادر

عزیزم که بوی فوش عطر صبورش ملال

واژه امیدم در این راه بوده و میباشد.

با صمیمیت و عشق تقدیم به پدر

گرامیم که دست مهربانش سایه بان

راهم بوده است .

تقدیم بہ ہمسر مہربانم (شہلا)

کہ منظر عشق

و محبت است

تقدیم به دختر نازنینم گلناز:

بهانه بودم، ترانه زندگیم

تقدیم به او که حضورش

امید سبز یک زندگی است.

تقدیم به

روح پر فتوح برادر م

شهید دکتر علیرضا لطفی

تقدیم بہ تمام عزیزانی

کہ بہ وجودشان

عشق می ورزیم



باسباس از کلید دوستانی که مراد همه این پیمان

نامه یاری نموده اند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	خلاصه.....
<b>فصل اول</b>	
۴	مقدمه.....
۵	زردی و هیپر بیلی روبین در نوزدان.....
۶	اتیولوژی.....
۷	نشانه‌های بالینی.....
۸	زردی فیزیولوژیک.....
۹	زردی پاتولوژیک.....
۹	علل زردی پاتولوژیک.....
۱۱	سمیت بیلی روبین.....
۱۱	بیان مسئله و اهمیت موضوع.....
۱۴	مروری بر مطالعات مشابه.....
۱۸	اهداف و فرضیات.....
۱۸	سئوالات و فرضیات.....
<b>فصل دوم</b>	
۲۲	جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه.....
۲۲	نوع و روش تحقیق.....
۲۳	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه Sampling procedure.....
۲۴	متغیرها.....
۲۴	تعریف واژه ها:.....
۲۵	روش اخذ اطلاعات و انجام کار.....
۲۵	روش تجزیه و تحلیل اطلاعات.....
۲۶	مشکلات اجرایی.....

## فصل سوم

۲۸ ..... نتایج

## فصل چهارم

۳۶ ..... بحث

۳۹ ..... پیشنهاد و نتیجه گیری

۴۲ ..... خلاصه انگلیسی

۴۳ ..... منابع و ماخذ

## خلاصه

زردی یکی از شایعترین مشکلات در دوره نوزدای است که در صورت شدید بودن می‌تواند آسیب جدی به دستگاه عصبی حتی در نوزدان ترم برساند که بین ۶۰-۳۰٪ نوزدان فول ترم و تا ۸۰٪ نوزدان پره ماچور علائم کلینکی را در ۷ روز اول نشان می‌دهد (۱). افزایش تولید بیلی روبین - کاهش جذب کبدی - اختلال در کوژنروگاسیون بیلی روبین و افزایش سیکل انتروهپاتیک از علل زردی فیزیولوژیک نوزادی هستند. فتوتراپی روش استاندارد درمان هایپر بیلی روبینمی و تعویض خون نیز برای موارد شدید زردی استفاده می‌شود هرچند که عوامل فارماکولوژیکی مثل دی پنی سیلامین - فنوباریتال - آگار - شارکول خوراکی - متالوپورفرین و کلوفیرات برای درمان زردی پیشنهاد شده است، بنابراین مطالعات بیشتری برای اثر بخشی و و سالم بودن این داروها مورد نیاز است تا به صورت روتین در بالین بیمار استفاده شود. کلوفیرات یک فعال کننده Peroxim هر چند که مدتهای زیادی است که در بالغین به عنوان یک دارو کاهنده TG , chl است. کلوفیرات یک محرک آنزیم گلوکونیل ترانسفراز است و می‌تواند باعث افزایش بیلی روبین کوژنرگه و ترشح آن شود. هدف این مطالعه سودمندی کلوفیرات در درمان هایپر بیلی روبینمی غیرهمولتیک در نوزاد ترم است که در این مطالعه ۳۰ نوزاد ترم زرد تحت درمان با فتوتراپی و کلوفیرات و ۳۰ نوزاد تحت درمان فتوتراپی قرار گرفتند و مقایسه این دو گروه نشان داد که کلوفیرات در گروه مورد مطالعه نسبت به

گروه کنترل در کاهش بیلی روبین و مدت اقامت در بیمارستان مؤثر بوده و عوارض خاصی هم نداشته است. و در مدت کاهش بستری نیز مناسب است.

فصل اول

**Introduction**

کلیات

## مقدمه

زردی نوزادی در کتابهای چینی در حدود ۱۰۰۰ سال قبل توصیف شده بود ۱۴. وزردی یک نشانه بالینی و در اثر تجمع رنگدانه زردرنگ بیلی روبین غیر کونژگه بوجود می آید. هیپر بیلی روبینمی مشکل شایع و اکثراً خوش خیم نوزدان است. هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم و شدید که درمان نشود برای دستگاه عصبی نورو توکسیک است و ممکن است باعث (kernicterus) شود. افزایش بیلی روبین در نوزادان بین روزهای ۷-۳ تولد اتفاق می افتد و هیچ علامت کلینیکی نداشته و معمولاً بعد از ترخیص از بیمارستان صورت می گیرد درمانهای متعددی برای درمان زردی نوزادی پیشنهاد شده است که فتوتراپی درمان استاندارد آن است و در موارد شدید، تعویض خون هم توصیه می شود. که هر کدام از این درمانها عوارض خاصی خود را دارد. درمانهای دارویی مثل شارکول خوراکی - آگار - پورتوپورفیرین - IVIG - کلوفیرات نیز بکار رفته است که هر کدام با مکانیسم خاصی باعث کاهش زردی می شود. کلوفیرات با تحریک آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز به کونژگاسیون بیلی روبین کمک کرده و منجر به دفع آن می شود. ضمن آنکه مصرف این دارو موجب کاهش عوارض زردی شده و نیز مدت بستری در بیمارستان را هم می کاهش دهد.

## زردی و هیپر بیلی روبین در نوزدان

هیپر بیلی روبین مشکل شایع در نوزدان است. با این وجود هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم و شدیدی که درمان نشود بطور بالقوه برای CNS سمی است و می تواند عوارض جبران ناپذیری ایجاد نماید.

حدود ۶۰٪ از نوزادان ترم و ۸۰٪ از نوزدان پره ترم در هفته اول زندگی دچار زردی می شوند (۱) هیپر بیلی روبین یک موضوع قابل توجه در نوزدان است و تصمیم گیری در مورد نوزدان پرخطر، نسبت به نوزدان ترم و سالم، آسانتر است. زیرا که نوزدان ترم مدت کمتری در بیمارستان می مانند و نیاز به نظارت خارج بیمارستان دارند. رنگ زرد این نوزادان به علت تجمع رنگدانه غیر کونژگه غیر قطبی و محلول در چربی بیلی روبین در پوست است که این رنگدانه تحت اثر آنزیم هم اکسیژناز و بیلی روبین ردوکتاز از هموگلوبین مشتق می شود. عوارض افزایش بیلی روبین که خود را به صورت kernicterus بروز می دهد با توجه به شیوع زردی و عوارض خطرناک میزان بالای آن، درمانهای متعددی را می طلبد. (۲)



## اتیولوژی

فرایند متابولیسم بیلی روبین در نوزدان، حالت گذر از مرحله جنینی به بزرگسالی را طی می کند. در مرحله جنینی بیلی روبین محلول در چربی از راه جفت دفع می شود در حالیکه در بزرگسالی، بیلی روبین کونژگه که محلول در آب از راه سلولهای کبدی به دستگاه صفراوی و از آن جاز طریق دستگاه گوارش دفع می شود. نوزاد طبیعی حدود  $6-8 \text{ mg/dl}$  روزانه بیلی روبین تولید می کند که تقریباً  $2/5$  برابر میزان بیلی روبین در بالغین است، زردی که در بیشتر نوزادان دیده می شود ناشی از مجموعه ای از مکانیسم های زیر است (۲)

- ۱- عوامل افزایش دهنده بیلی روبین که باید توسط کبد متابولیزه شود (کم خون های همولیتیک، کوتاهی عمر گویچه های قرمز به علت نارس بودن آنها یا انتقال خون- افزایش چرخه روده ای- کبدی- عفونت (۲))
- ۲- صدمه یا کاهش انزیم ترانسفراز (کمبود ژنتیک-هیپوکسی عفونت- احتمالاً هیپوترمی-هیپوترمی (۲))
- ۳- رقابت یا بلوک انزیم ترانسفراز (داروها- یا موادی که برای دفع نیاز به کونژگاسیون گلوکورونیک اسید دارند)
- ۴- کاهش در کلیرانس بیلی روبین از پلاسما وجود دارد که به علت کمبود لیگاندین که پروتئین عمده حامل بیلی روبین در هیپاتوسیتها است و کمبود یوردین دی فسفو گلوکورونیل ترانسفراز (که در نوزدان ترم یک درصد فعالیت بالغین را دارد) می باشد (۲)

## نشانه‌های بالینی

زردی ممکن است زمان تولد یا هر زمانی در دوره نوزادی خود را نشان دهد. این موضوع بسته به عللی است که آنرا ایجاد می‌کنند. زردی عمدتاً از صورت شروع شده و تدریجاً که سطح سرمی بیلی روبینمی بالا می‌رود به شکم و سرانجام پاها سرایت کند (۱) ممکن است براساس توزیع آناتومیکی زردی در پوست، بتوان سطح بیلی روبین را حدس زد (صورت: ۵ و شکم: ۱۵ و کف پاها: ۲۰) (۵) همچنین جهت بیماریابی شیر خوردن مبتلا می‌توان از بیلی روبینومتر استفاده کرد (۶)

در مواردی که زردی یا نشانه‌های بیماری پیشرفته است با خطرات همولیز یا سپسیس وجود دارد باید بیلی روبین سرم اندازه‌گیری شود (۳) - اطلاعات مربوط به مطالعات متعدد منجر به رسم نموداری شده است. که براساس آن میزان بیلی روبین در جوامع مختلف سنجیده می‌شود. روی منحنی نمودار ۴۰ پرستیتال و ۹۵ پرستیتال بیلی روبین بر در جوامع مختلف اندازه‌گیری شده است. این نمودار برای آگاهی از روند زردی نوزدان ترم و نزدیک به ترم و سرعت افزایش بیلی روبین و تصمیم در مورد ارزیابی، پیگیری و مداخله می‌تواند مفید باشد (۷) بنابراین باید به میزان بیلی روبین برحسب سن نوزاد به ساعت، توجه کرد. نوزدان که بیلی روبین آنها از صدک ۹۵ بالاتر است نیاز به بررسی علت دارند و مراقبت و پیگیری بیشتر برای جلوگیری از افزایش قابل توجه بیلی روبین لازم است. نوزدان که بیلی روبین به صدک بالاتر صعود می‌کند نیز نیاز به مراقبت و

بررسی دارند. نوزادی که میزان بیلی روبین آنها زیر صدک ۴۰ قرار می گیرند نظارت زیادی لازم ندارند.

### زردی فیزیولوژیک

در حالت طبیعی سطح بیلی روبین غیرمستقیم در سرم بندناف ۱-۳mg/dl و سرعت افزایش آن کمتر از ۵mg/dl در شبانه روز است به این ترتیب زردی در روزهای دوم و سوم زندگی آشکار شده و عموماً در روز ۳-۲ به بیشترین مقدار خود در حدود ۱۵mg/dl می رسد. پس از تدریجاً کم شده تا آن که در روزهای پنجم و هفتم به ۲mg/dl می رسد. به زردی که تغییرات آن به این ترتیب باشد فیزیولوژیک گفته می شود که علت آن را افزایش تولید بیلی روبین در پی تخریب گلبولهای قرمز جنینی می دانند. به طور کلی در ۶-۷٪ از شیرخواران کاملاً رسیده و ترم، سطح بیلی روبین غیرمستقیم بیش از ۱۲/۹mg/dl رسیده و کمتر از ۳٪ آنها میزان بیلی روبین حتی بیش از ۱۵mg/dl می رسد. سطح بیلی روبین غیرمستقیم در شیرخواران ترم تدریجاً کاهش یافته تا سرانجام در روزهای ۱۴-۱۰ زندگی به سطح بیلی روبین بزرگسالان می رسد. (۳)

اختلافات قابل توجهی در بیلی روبین توتال سرم در جوامع مختلف وجود دارد. بنابراین میزان بیلی روبینی که برای نوزاد فیزیولوژیک است ممکن است برای نوزاد دیگر غیرفیزیولوژیک باشد. مخصوصاً در نوزادان با وزن کم هنگام تولد که در واحد مراقبتهای ویژه نوزدان نگهداری می شود، اصطلاح فیزیولوژیک بی معنی و بالقوه خطرناک است. (۱)

## زردی پاتولوژیک

زردی یا هیپر بیلی روبینمی هنگامی که پاتولوژیک تلقی می‌شود که زمان ظهور، طول مدت یا الگوی تغییرات پی در پی غلظت سرمی بیلی روبین، تفاوت عمده‌ای نسبت به زردی فیزیولوژیک داشته باشد یا روند زردی مطابق بازردی فیزیولوژیک نباشد (۲)

بطور کلی در موارد زیر در پی علت زردی بود ۱- زردی در ۳۶-۲۴ ساعت نخست زندگی ظاهر شود ۲- سرعت افزایش بیلی روبین سرم روزانه  $mg/dl$  ۵ بیشتر باشد ۳- میزان بیلی روبین سرم در نوزاد و ترم بیشتر از  $mg/dl$  ۱۲ (خصوصاً در غیاب عوامل خطر ساز) یا در نوزاد نارس بیشتر از  $mg/dl$  ۱۴ باشد ۴- زردی که بعد از ۱۰-۱۴ روز باقی بماند. ۵- در هر زمانی که بیلی روبین مستقیم بیش از  $mg/dl$  ۲ یا بیش از ۲۰٪ کل بیلی روبین توتال باشد. عوامل دیگری که زردی غیر فیزیولوژیک را مطرح میکند سابقه بیماری همولیتیک در خانواده-رنگ پریدگی- هپاتو مگالی- اسپلنو مگالی- کاهش وزن زیاد- اپنه-برادیکاردی-وعلایم kernictus (۲)

## علل زردی پاتولوژیک

علل زردی پاتولوژیک شامل موارد متعددی است (۲)

۱- بیماریهای همولیتیک یا واسطه ایمنی مانند بیماریهای همولیتیک ناشی از ناسازگاری

گروههای خونی ABO- RH (۲)

۲- علل ارثی همولیز مانند اختلالات غشاء گلبولهای قرمز شامل اسفرو سیتوز ارثی،

الیپتوسیتوز- استئوماسیتوز- پیکنوسیتوز نوزادی است (۱)