

اثر کلوپیرات همراه با فتوتراپی بر روی غلظت بیلی‌روبین در نوزادان زرد سالم رسیده

دکتر یدالله زاهد پاشا^۱، دکتر سلما نادری^۲، دکتر موسی احمدپور^۳

^۱ دانشیار گروه کودکان، ^۲ استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی بابل، ^۳ استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره سوم پاییز ۸۵ صفحات ۲۱۲-۲۰۷

چکیده

مقدمه: زردی یکی از شایع‌ترین نشانه‌های بالینی دوران نوزادی است که شکل شدید آن منجر به سمیت عصبی (کرون ایکتروس) در نوزاد می‌گردد. این مطالعه با هدف بررسی اثر کلوپیرات به همراه فتوتراپی بر روی غلظت بیلی‌روبین نوزادان زرد سالم رسیده انجام شد.

روش کار: مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور، در بخش نوزادان بیمارستان کودکان شفیع زاده بابل صورت گرفت. نوزادان سالم رسیده شیر مادرخوار با وزن ≤ 2500 گرم و زردی غیرمستقیم $\leq 15 \text{ mg/dl}$ از روز دوم به بعد انتخاب شدند. نوزادان با بیماری همولیتیک (ناسازگاری ABO و Rh و کمبود G6PD) و نیازمند به تعویض خون و تحت درمان با فتوباربییتال از مطالعه خارج شدند. نوزادان به دو گروه ۳۰ نفره مورد و شاهد تقسیم شدند. همه بیماران تحت فتوتراپی قرار گرفتند و به گروه مورد در شروع درمان یک روز واحد کلوپیرات 100 mg/kg به صورت خوراکی تجویز شد. بیلی‌روبین سرم در ۱۶ و ۲۴ ساعت پس از درمان و سپس هر ۲۴ ساعت اندازه‌گیری شد. اطلاعات شامل وزن و جنس و غلظت بیلی‌روبین بصورت پرسشنامه جمع‌آوری گردید و توسط نرم‌افزار SPSS و آزمونهای آماری *t-test* و *fisher exact test* مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در گروه مورد بیلی‌روبین توتال در ساعت ۴۸ پس از درمان $(10.96 \pm 2.74 \text{ mg/dl})$ و در گروه شاهد $(11.43 \pm 2.28 \text{ mg/dl})$ با $P = 0.47$ و در ساعت ۷۲ پس از درمان در گروه مورد $(9.56 \pm 1.8 \text{ mg/dl})$ و در گروه شاهد $(11.21 \pm 1.96 \text{ mg/dl})$ با $P = 0.24$ نسبت به گروه شاهد بطور معنی‌باری پایین‌تر بود. در پایان ۷۲ ساعت تعداد نوزادان ترخیص شده در گروه مورد 82.3% و در گروه شاهد 52.3% با $P = 0.25$ بود. هیچگونه عارضه جانبی در گروه مورد دیده نشد.

نتیجه‌گیری: بنظر می‌رسد کلوپیرات باعث کاهش سریعتر غلظت بیلی‌روبین غیرمستقیم گردیده و باعث ترخیص زودتر نوزادان از بیمارستان می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: بیلی‌روبین - کلوپیرات - زردی - نوزاد

نویسنده مسئول:

دکتر سلما نادری

بیمارستان کودکان - دانشگاه

علوم پزشکی هرمزگان

بندرعباس - ایران

تلفن: ۹۸۷۶۱ ۶۶۶۶۲۴۱+

پست الکترونیکی:

Salma.naderi@hotmail.com

دریافت مقاله: ۸۴/۱۱/۱۷ اصلاح نهایی: ۸۵/۷/۸ پذیرش مقاله: ۸۵/۸/۲۱

مقدمه:

می‌باشد که خود منجر به عقب ماندگی ذهنی و جسمی نوزاد می‌شود (۱،۴).

هدف از درمان زردی پیشگیری از رسیدن، غلظت بیلی‌روبین غیرمستقیم به حد سمی می‌باشد (۱،۵) فتوتراپی و تعویض خون از درمانهای متداول می‌باشند که هر دو نیاز به بستری در بیمارستان دارند و بالقوه با عوارضی نظیر عفونت و جدایی مادر و نوزاد همراه است.

۶۰٪ نوزادان رسیده و ۸۰٪ نوزادان نارس در هفته اول زندگی مبتلا به زردی می‌شوند (۱،۲). همچنین زردی شایعترین علت بستری مجدد در نوزادان پس از ترخیص از زایشگاه می‌باشد. به این ترتیب زردی یکی از علل عمده بستری نوزادان می‌باشد (۳). از طرفی یک عارضه جدی زردی غیر مستقیم شدید، سمیت عصبی ناشی از بیلی‌روبین (کرون ایکتروس)

رابطه، این مطالعه با هدف چگونگی تأثیر کلو فیبرات بر روی غلظت بیلی روبین نوزادان سالم رسیده انجام گرفت.

روش کار:

مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور در بخش نوزادان بیمارستان کودکان شفیع زاده شهر بابل انجام گرفت. پس از گرفتن رضایت والدین، نوزادان واجد شرایط به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره شاهد و مورد تقسیم شدند. بمنظور اخذ شرایط ورود به مطالعه برای همه نوزادان آزمایشات معمول جهت تشخیص زردی و تعیین علت آنها از قبیل میزان بیلی روبین، CBC، گروه خون، تعیین Rh و تست کومبس و رتیکولوسیت و لام خون محیطی و اندازه گیری G6PD انجام شد. نوزادان با ناسازگاری Rh و ABO و کمبود G6PD و رتیکولوسیت بالا و کومبس مثبت و لام خون محیطی حاوی اشکال غیر طبیعی از قبیل اسفروسیت با احتمال مطرح بودن بیماری همولیتیک از مطالعه خارج شدند. شرایط ورود به مطالعه به قرار زیر بود:

نوزادان رسیده با وزن بیش از ۲۵۰۰ گرم و بیلی روبین توتال بیش از ۱۵ mg/dl که همگی با شیر مادر تغذیه شده بودند.

شرایط خروج از مطالعه به قرار زیر بود:

وجود بیماری همولیتیک (ناسازگاری ABO و Rh)، کمبود G6PD، هیپر بیلی روبینمی مستقیم $< 1/5$ mg/dl، بروز زردی) در ۲۴ ساعت اول عمر، وجود هر گونه بیمار خاص از قبیل عفونتها و بیماریهای سیستمیک، سفال همتوم و انسداد روده، نیاز به تعویض خون، دریافت فنوباربتال قبل و بعد از تولد. سپس دارو و دارونما توسط پرستاری که فقط او از نوع دارو مطلع بود به ترتیب به دو گروه مورد و شاهد بصورت خوراکی با میزان ۱۰۰ mg/kg تجویز شد. تجویز دارو و دارونما به صورت تصادفی بود. سپس هر دو گروه تحت فتوترایی قرار داده شدند و غلظت بیلی روبین در بدو بستری (قبل از دریافت دارو و دارونما) و سپس ۱۶ ساعت و ۲۴ ساعت پس از آن به فواصل ۲۴ ساعت تا

روشهای درمان دارویی نیز پیشنهاد گردیده که در اکثر موارد مراجع از فنوباربتال و متالوپورفیرینها و ایمنولوبولین ها یاد شده است. با توجه به مطالعات انجام شده تا کنون مصرف متداول آنها توصیه نشده است (۱،۵،۶،۷).

با توجه به شیوع زردی این ضرورت احساس می شود که راه حلی برای درمان زردی یافت گردد که هم بی خطر باشد و هم سرعت عمل داشته باشد و هم باعث کاهش مدت بستری شود که به این ترتیب از نظر اقتصادی نیز برای خانواده و جامعه مقرون به صرفه باشد.

کلو فیبرات برای سالها در بالغین بعنوان داروی آنتی لپیدیک استفاده می شود. کلو فیبرات یک فعال کننده Peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) می باشد (۷،۸). همچنین با مکانیسم القاء آنزیم های کبدی باعث افزایش کنژوگاسیون بیلی روبین و ترشح آن می شود (۱،۲،۶،۹،۱۰) و القاء کننده پروتئین ناقل Z نیز می باشد (۹).

کلو فیبرات در القاء کنژوگاسیون سه برابر مؤثرتر از فنوباربتال است (۹).

Cabellero و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در مکزیک (۱۱)، Linder baoum و همکارانش در سال ۱۹۸۱ (۱۰)، Bourget و همکارانش در سال ۱۹۹۵ در پاریس (۱۲)، Gablian در سال ۱۹۹۸ در شهر کلامارلت فرانسه (۱۳) و دکتر محمدزاده و همکارانش در سال ۲۰۰۵ در بیمارستان امام رضا مشهد (۱۴)، همگی نشان دادند که با استفاده از فقط یک دوز از داروی کلو فیبرات در نوزادان زرد، کاهش معنی داری در سطح بیلی روبین غیر مستقیم نسبت به گروه کنترل ایجاد می شود.

همچنین Kutzk و همکارانش اثر کلو فیبرات را در کاهش زردی در بیماران مبتلا به ژیلبرت (۱۵) و در سال ۲۰۰۳ نیز ML. kulkarni در هندوستان اثر کلو فیبرات را در کاهش غلظت بیلی روبین در نوزاد مبتلا به کریگلنجر تیپ I نشان دادند (۱۶).

از آنجایی که مکانیسم القاء آنزیم های کبدی در کلو فیبرات ثابت شده (۷،۱۰،۱۱) و از طرفی داروی ارزان و در دسترس می باشد و همچنین با توجه به محدودیت مطالعه در این زمینه و لزوم مطالعات بیشتر در این

جدول شماره ۱- مقایسه تعداد نوزادان پسر و دختر بر حسب درمان در دو گروه مورد (فتوترایی + کلو فیبرات) و شاهد (فتوترایی) بستری در بخش نوزادان بیمارستان کودکان امیرکلا بابل، سالهای ۱۳۸۳ - ۱۳۸۲

| جنس | گروه | | |
|------|------------|------------|------------|
| | شاهد | مورد | جمع |
| پسر | ۱۴ (٪۴۶/۷) | ۱۴ (٪۴۶/۷) | ۲۸ (٪۴۶/۷) |
| دختر | ۱۶ (٪۵۳/۳) | ۱۶ (٪۵۳/۳) | ۳۲ (٪۵۳/۳) |
| جمع | ۳۰ (٪۱۰۰) | ۳۰ (٪۱۰۰) | ۶۰ (٪۱۰۰) |

میانگین و انحراف معیار سن نوزادان بر حسب جنس از نظر آماری تفاوت معنی دار نداشت و در نوزادان پسر $۵/۷ \pm ۱/۹$ روز و در نوزاد دختر $۶/۶ \pm ۳/۲۸$ روز بود (جدول شماره ۲). همچنین میانگین و انحراف معیار وزن نوزادان بر حسب جنس نیز در هر گروه از نظر آماری تفاوت معنی دار نداشت و در نوزادان پسر $۵/۷ \pm ۰/۷$ و در نوزادان دختر $۷/۱ \pm ۰/۸$ گرم بود (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین سن و وزن نوزادان بر حسب جنس بستری در بخش نوزادان بیمارستان کودکان امیرکلا بابل، سالهای ۱۳۸۳ - ۱۳۸۲

| متغیر | جنس | تعداد | انحراف معیار \pm میانگین | P.value |
|-----------|------|-------|----------------------------|---------|
| سن (روز) | پسر | ۲۸ | $۵/۷۱ \pm ۱/۹۶$ | ۰/۴۶۲ |
| | دختر | ۳۲ | $۶/۲۸ \pm ۳/۶۱۲$ | |
| وزن (گرم) | پسر | ۲۸ | $۳۱۳۲/۱۴ \pm ۵۰۷/۵۷$ | ۰/۷۳۷ |
| | دختر | ۳۲ | $۳۰۹۲/۱ \pm ۴۰۸/۷۹$ | |

میانگین و انحراف معیار سن و وزن نوزادان در هر دو گروه مورد (فتوترایی + کلو فیبرات) و گروه شاهد (فتوترایی) نیز تفاوت معنی دار نداشت (جدول شماره ۳).

زمان ترخیص (بیلی روبین ۱۰ mg/dl) اندازه گیری شد. کلیه نوزادان در حین بستری در هفته اول پس از ترخیص به منظور احتمال بروز عوارض دارویی بصورت سرپایی ویزیت شدند. جهت جلوگیری از عوامل مخدوش کننده از دستگاههای فتوترایی یکسان و لامپهای مشابه با طول عمر مشابه برای هر دو گروه استفاده شد. بیلی روبین از طریق متد کافئین و با دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری گردید.

اطلاعات مربوط به وزن و سن و جنس و میزان بیلی روبین و عوارض توسط پرسشنامه جمع آوری شد و متوسط نرم افزار آماری SPSS و آزمون آماری t-test و Fisher exact test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. قابل ذکر است که کپسول کلو فیبرات بصورت ۵۰۰ mg است و حجم مایع درون آن معادل ۴۰ خط سرنگ انسولین می باشد که با توجه به دوز مورد مطالعه ۱۰۰ mg/kg معادل $۰/۸ \text{ cc/kg}$ که معادل ۸ خط سرنگ انسولین بود از طریق سرنگ انسولین از داخل کپسول کشیده و بصورت خوراکی تجویز گردید.

نتایج:

از مجموع ۶۰ نفر نوزادان تحت مطالعه، ۲۸ نوزاد پسر ($۴۶/۷ \%$) و ۳۲ نوزاد دختر ($۵۳/۳ \%$) بود. حداقل سن نوزادان ۳ روز و حداکثر سن آنها ۲۰ روز بود و میانگین و انحراف معیار سن نوزادان $۶/۰۲ \pm ۳/۰۹$ روز بود. وزن نوزادان در هنگام بستری نیز دارای میانگین و انحراف معیار $۳۱۱۰/۸ \pm ۴۵۳/۹$ گرم (حداقل ۲۵۰۰ گرم و حداکثر ۴۵۰۰ گرم) بود. در بررسی جنس در دو گروه مورد و شاهد در یافتیم که در هر گروه شاهد و مورد کاملاً مشابه بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۳- مقایسه میانگین سن و وزن نوزادان بر حسب درمان در دو گروه مورد (فتوترایی + کلوپیرات) و شاهد فتوترایی بستری در بخش نوزادان بیمارستان کودکان امیرکلا بابل، سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۲

| متغیر | جنس | تعداد | انحراف معیار ± میانگین | P.value |
|-------|------|-------|------------------------|---------|
| سن | شاهد | ۳۰ | ۶/۳۷ ± ۳/۷۴۶ | ۰/۳۶۲ |
| | مورد | ۳۰ | ۵/۶۷ ± ۱/۸۴۵ | |
| وزن | شاهد | ۳۰ | ۳۱۸۳/۳۳ ± ۵۱۰/۳ | ۰/۶۴۳ |
| | مورد | ۳۰ | ۳۰۸۳/۳ ± ۳۹۶/۶ | |

از مقایسه میانگین و انحراف معیار بیلی روبین توتال سرم خون نوزادان در بدو بستری، در بین دو گروه تفاوت آماری مشاهده نشد ($17/84 \pm 1/5$ mg/dl) در گروه شاهد و ($18/21 \pm 1/8$ mg/dl) در گروه مورد). میانگین و انحراف معیار بیلی روبین در ۱۶ و ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از درمان در هر دو گروه در جدول

شماره ۴ نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شود، در ساعات ۴۸ و ۷۲ پس از درمان غلظت بیلی روبین توتال در بین دو گروه شاهد و مورد تفاوت معنی دار داشت. قابل ذکر است که در تمام مقاطع زمانی مورد بررسی ($16,24,48,72$ ساعت) در هر دو گروه از نظر بیلی روبین مستقیم (کنژوکه) تفاوت معنی دار مشاهده نشد (جدول شماره ۴).

تعداد بیماران ترخیص شده در پایان ۷۲ ساعت در گروه مورد ۲۵ نفر و در گروه شاهد ۱۶ نفر بود که از مقایسه این دو نشان داده شد که $83/3\%$ بیماران گروه مورد در پایان ۷۲ ساعت ترخیص شدند، در حالی که $53/3\%$ بیماران در گروه شاهد در پایان ۷۲ ساعت ترخیص شدند که اختلافات آماری بین آنها با $P=0/025$ معنی دار است. نتایج معاینات پس از ترخیص (در عرض یک هفته) هیچ گونه عارضه جانبی ناشی از تجویز دارو نشان داده نشد.

جدول شماره ۴- مقایسه میانگین سن و وزن نوزادان بر حسب درمان در دو گروه مورد (فتوترایی + کلوپیرات) و شاهد فتوترایی بستری در بخش نوزادان بیمارستان کودکان امیرکلا بابل، سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۲

| متغیر | تقسیم بندی | گروه | تعداد | میانگین | انحراف معیار | P.value (Independent t-test) |
|------------------------|------------|------|-------|---------|--------------|------------------------------|
| بیلی روبین بدو بستری | Total | شاهد | ۳۰ | ۱۷/۵ | ۲/۳۴ | ۰/۹۹۱ |
| | | مورد | ۳۰ | ۱۸/۲۱ | ۱/۸۵ | |
| | Direct | شاهد | ۳۰ | ۰/۷۶ | ۰/۱۱۶ | ۰/۱۵۸ |
| | | مورد | ۳۰ | ۰/۸۲ | ۰/۱۲۴ | |
| بیلی روبین ۱۶ ساعت بعد | Total | شاهد | ۳۰ | ۱۴/۹۶ | ۲/۰۳۶ | ۰/۱۷ |
| | | مورد | ۳۰ | ۱۴/۲۶ | ۱/۸۸ | |
| | Direct | شاهد | ۳۰ | ۰/۶۷ | ۰/۱۰۵ | ۰/۷۴۷ |
| | | مورد | ۳۰ | ۰/۶۸ | ۰/۱۳۲ | |
| بیلی روبین ۲۴ ساعت بعد | Total | شاهد | ۳۰ | ۱۳/۲۶ | ۲/۲۴ | ۰/۲۴۶ |
| | | مورد | ۳۰ | ۱۲/۵۶ | ۲/۳۸ | |
| | Direct | شاهد | ۳۰ | ۰/۶۲ | ۰/۰۹ | ۰/۰۷۳ |
| | | مورد | ۳۰ | ۰/۵۷۳ | ۰/۰۹۸ | |
| بیلی روبین ۴۸ ساعت بعد | Total | شاهد | ۲۶ | ۱۱/۴۳ | ۲/۳۸۷ | ۰/۰۴۷ |
| | | مورد | ۲۷ | ۱۰/۰۹۶ | ۲/۴ | |
| | Direct | شاهد | ۲۶ | ۰/۵۲۷ | ۰/۰۵۳ | ۰/۱۹۱ |
| | | مورد | ۲۷ | ۰/۵۵ | ۰/۰۸ | |
| بیلی روبین ۷۲ ساعت بعد | Total | شاهد | ۱۸ | ۱۱/۲۱ | ۱/۹۳ | ۰/۰۲۴ |
| | | مورد | ۱۳ | ۹/۵۶ | ۱/۸۶۷ | |
| | Direct | شاهد | ۱۸ | ۰/۵۳۹ | ۰/۰۸۵ | ۰/۷۷۳ |
| | | مورد | ۱۳ | ۰/۵۳ | ۰/۰۶۳ | |

بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج مطالعه نشان داد در گروه مورد (دریافت کننده کلوفیبرات) در مقایسه با گروه شاهد، کاهش بیشتر میزان غلظت توتال بیلی‌روبین از ۴۸ ساعت پس از درمان رخ داد و تا ۷۲ ساعت پس از درمان نیز ادامه داشت و به این ترتیب کاهش غلظت بیلی‌روبین توتال در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از درمان بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌دار داشت و این تفاوت فقط بر روی غلظت بیلی‌روبین توتال بود و نه بیلی‌روبین مستقیم.

به این ترتیب فرضیه ما که تأثیر مثبت کلوفیبرات بر روی سرعت کاهش بیلی‌روبین نوزادان بود تأیید شد.

در دو مطالعه‌ای که یکی توسط Caballero (۱۱) و دیگری در سال ۱۹۸۵ توسط Lindenbawn در فرانسه صورت گرفته بود (۱۷) نیز کاهش غلظت بیلی‌روبین را از ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از درمان نشان دادند که مشابه مطالعه حاضر بود. از طرف دیگر در دو مطالعه مشابه دیگر در فرانسه که یکی توسط Gablian در سال ۱۹۹۸ (۱۳) و دیگری توسط Lindenbaw در سال ۱۹۸۱ (۱۰) صورت گرفته بود، کاهش غلظت بیلی‌روبین را از ۱۶ ساعت پس از درمان نشان دادند.

در مطالعه مشابه دیگر که محمدزاده و همکارانش در ایران در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، کاهش غلظت بیلی‌روبین را از ساعت ۱۲ پس از درمان نشان دادند که نسبت به سایر مطالعات زود هنگام‌تر بود (۱۴).

در همه مطالعات نیز مانند بررسی ما تفاوتی در میزان بیلی‌روبین مستقیم در بین دو گروه مشاهده نشد. به این ترتیب در تمام مطالعات، کلوفیبرات بر روی کاهش بیشتر غلظت بیلی‌روبین توتال مؤثر بود و فقط تفاوت در زمان شروع اثر دارو بود. در این مورد نیز به انجام مطالعات بیشتر احساس می‌گردد، شاید بتوان یکی از دلایل آن را ناشی از تفاوت سرعت متابولیسم دارو در بدن دانست که شاید ناشی از تفاوت نژادی باشد و اثبات این مسئله نیاز به اندازه‌گیری سطح سرمی کلوفیبرات دارد و پیشنهاد می‌شود که در مطالعات بعدی اندازه‌گیری سطح کلوفیبرات نیز در نظر گرفته شود.

در این رابطه تنها در یک مطالعه اثر فارماکوکینتیک کلوفیبرات در نوزادان بررسی شد و نشان داده شد که حتی با یک دوز کلوفیبرات (۵۰-۱۰۰ mg/dl) حداقل تا ۵۰ ساعت پس از دریافت دارو، غلظت سرمی دارو بالا باقی می‌ماند و این متابولیسم کاهش یافته (نسبت به بالغین) ناشی از دو پدیده می‌باشد:

- ۱- هیدرولیز نسبی اسید کلوفیبریک (CFA).
- ۲- کاهش ظرفیت کبد جهت کنژوگه کردن متابولیت فعال آن (۱۲).

در رابطه با زمان ترخیص در مطالعه حاضر نشان داده شد که بین تعداد ترخیص‌شدگان گروه مورد (۸۳/۳٪) و گروه شاهد (۵۳/۳٪) در پایان ۷۲ ساعت تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($P=0/025$). اکثریت بیماران گروه مورد تا پایان ۷۲ ساعت ترخیص شده بودند بطوریکه به علت تعداد کم بیماران باقی‌مانده در گروه مورد پس از ۷۲ ساعت امکان آنالیز مقایسه‌ای بین دو گروه وجود نداشت و این نتیجه ترخیص سریع‌تر نیز در تمام مطالعات در این زمینه نشان داده شده بود (۶،۱۰،۱۱،۱۴،۱۷).

این تأثیر ترخیص سریع‌تر کلوفیبرات ما را به نتیجه کاربردی مطالعه نزدیک کرد. البته در مورد زردی نوزادی داروهای دیگری نیز پیشنهاد شده است از جمله فنوباریتال، ایمنوگلوبولین، آگار و متالوپورفیرین‌ها که با توجه به تجارب بالینی ناکافی بطور روتین استفاده نمی‌شود (۷).

به دلایل زیر کلوفیبرات ارجح است:

- ۱- در درمان با کلوفیبرات فقط یک دوز واحد کافی است (۱۲).
- ۲- کلوفیبرات بسیار سریع عمل می‌کند که در جلوگیری از کرن ایکترس اهمیت پیدا می‌کند (نیاز به داروی سریع‌الاثراست). در این رابطه در مطالعه‌ای نشان داده شد که کلوفیبرات در عرض ۶ ساعت تصفیه کبدی بیلی‌روبین را از ۱۰۰٪ افزایش می‌دهد (۱۳).
- ۳- تاکنون هیچ عارضه جانبی ناشی از مصرف یک دوز کلوفیبرات در نوزادان مشاهده نشد در صورتی که فنوباریتال باعث خواب‌آلودگی

سپاسگزاری:

مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به همکاری صمیمانه سرکار خانم مظلومی سرپرستار بخش نوزادان و کلیه پرسنل پرستاری محترم بخش نوزادان بیمارستان کودکان شفیع‌زاده بابل که در امر جمع آوری نمونه‌های خونی زحمات بی‌شائبه‌ای را متحمل شدند، ابراز می‌داریم. همچنین از راهنمایی صبورانه استاد گرامی جناب آقای دکتر حاج احمدی که در تجزیه و تحلیل اطلاعات ما را همراهی کردند، تشکر می‌نماییم.

می‌شود و منجر به کاهش دریافت شیر و تشدید زردی و از طرفی باعث کاهش شرایط رابطه مادر و نوزاد خواهد شد. با توجه به اینکه تاکنون در همه مطالعات تأثیر مثبت کلو فیبرات در کاهش زردی نشان داده شده است در هیچ مطالعه‌ای نیز خلاف آن را نشان نداده و با توجه به عدم مشاهده عوارض جانبی و همچنین استفاده راحت و قیمت مناسب آن به نظر می‌رسد که تجویز یک دوز داروی کلو فیبرات در نوزادان رسیده سالم بی‌ضرر باشد. ولی با وجود این قبل از تجویز روتین آن، نیاز به مطالعات وسیع‌تری در این زمینه احساس می‌شود. علیرغم اینکه هم اکنون در بعضی مراکز معتبر در اروپا (فرانسه) استفاده می‌شود (۹).

کلو فیبرات به همراه فتوترایی در مقایسه با فتوترایی به تنهایی باعث کاهش بیشتر غلظت بیلی‌روبین از ۴۸ ساعت پس از درمان می‌شود که تا ۷۲ ساعت پس از درمان نیز مداوم داشته و باعث ترخیص سریعتر بیماران می‌گردد.

References**منابع**

1. Merenstein GB, Gardner SL. Handbook of neonatal intensive care. 5th ed. London: Mosby; 2002.
2. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004.
3. Klaus MH, Fanaroff AA. Care of the high-risk neonate. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
4. Porter ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *AM Fam Physician*. 2002;65(4):592-606.
5. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Drug therapy: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001; 344(8):581-590.
6. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Pathophysiology & management of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
7. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. *Semin Neonatol*. 2002;7(2):111-119. Review.
8. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
9. Gabilan JC, Benatter C, Lindenbaum A. Clofibrate treatment of neonatal jaundice. *Pediatrics*. 1990;86(4):647-648.
10. Lindenbaum A, Hernandez X, Vial M, Benatter C, Janaud JC, Dehan M, et al. [Clofibrate for the treatment of hyperbilirubinemia in neonates born at term: a double blind controlled study]. *Arch Fr Pediatr*. 1981;38 Supp 1:867-873.

11. Caballero Noguez B, Hernandez PS, Rodriguez JBE, Quiroz MM, et al. Clofibrate effect associated with phototherapy on bilirubin concentration in newly-born babies. *Rev Mex Pediatr.* 2001;68(5):176-180.
12. Bourget P, Broise I, Quinquis-Desmaris V, Gabilan JC. [Pharmacokinetics of clofibrate in jaundiced newborn infant at term]. *Arch Pediatr.* 1995;2(8):722-728.
13. Gablian JC. [Pharmacologic treatment of neonatal jaundice. A new approach]. *Arch Pediatr.* 1998;5(11):1274-1278.
14. Mohammadzadeh A, Farhat ASH, Iranpour R. Effect of clofibrate in janvdiced term newborns. *India J Pediatr.* 2006;73(2):123-126.
15. Kutz K, Kandler H, Gugler R, Fevery J. Effect of clofibrate on the metabolism of bilirubin, bormosulphophthalein and indocyanine green and on the biliary lipid composition in Gilberts syndrome. *Clin Sci.* 1984;66(4):389-397.
16. Kulkarini ML, C NR. Persistant unconjugated hyperbilirubinemia in an infant with Cirgler-Najjar syndrome type I. *India Pediatr.* 2003;40(12):1209-1210.
17. Lindenbaum A, Delaporte B, Benattar C, Dehan M, Magny JF, Gerbet D, et al. [Preventive treatment of jaundice in premature newborn infants with clofibrate. Double-blind controlled therapeutic trial]. *Arch Fr Pediatr.* 1985;42(9):759-763.