

تأثیر تجویز سولفات روی خوراکی بر زردی نوزادی غیر عارضه‌دار

سید حسام الدین نبوی زاده^۱، کامبیز کشاورز^۲، سیدمحمدهادی ساداتی^۳، حسن عیبی^۴، عبدالله پورصمد^۳، محمد ذوالعدل^{۳*}

^۱گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران، ^۲گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، ^۳مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، ^۴مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: زردی، یکی از مشکلات شایع و مهم در دوره نوزادی به شمار می‌رود. هدف از این مطالعه، تعیین تأثیر تجویز سولفات روی خوراکی بر زردی نوزادی غیر عارضه‌دار از طریق مقایسه تأثیر نوردرمانی به تنهایی و نوردرمانی توأم با تجویز همزمان سولفات روی خوراکی بود.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، بر روی ۷۸ نوزاد رسیده ۲ تا ۷ روزه مبتلا به زردی غیر عارضه‌دار بستری شده در بخش نوزادان بیمارستان امام سجاد(ع) یاسوج انجام شد. نوزادان از طریق تخصیص تصادفی بلوکی به دو گروه آزمودنی شامل ۴۰ نوزاد و گروه کنترل شامل ۳۸ نوزاد تقسیم شدند. در گروه کنترل، نوردرمانی به عنوان روش متداول درمان زردی نوزادی به تنهایی انجام و در گروه آزمودنی، علاوه بر انجام نوردرمانی، سولفات روی خوراکی به صورت ۱۰ میلی‌گرم روزانه روی المنتال به مدت ۵ روز داده شد. سطح بیلی‌روبین تام سرم در شروع درمان، ۶ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان، زمان ترخیص و همچنین یک هفته بعد از ترخیص اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون مجذور کای، آزمون تی مستقل و آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: گروه آزمودنی و کنترل در زمان شروع مطالعه، از نظر جنس، سن، وزن هنگام تولد، میزان هموگلوبین، درصد رتیکولوسیت، نقص آنزیم G6PD و میزان بیلیروبین تام سرم همسان بودند ($p > 0.05$). آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد میزان بیلی‌روبین سرم در ۶ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان، زمان ترخیص و همچنین یک هفته بعد از ترخیص در گروه آزمودنی و گروه کنترل از تفاوت معنی‌دار آماری برخوردار نبود ($p > 0.05$). همچنین متوسط زمان بستری در دو گروه نیز تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ($p > 0.05$).

نتیجه‌گیری: اگر چه نمک‌های خوراکی روی از طریق مهار گردش روده‌ای - کبدی بیلی‌روبین می‌توانند سطح بیلی‌روبین را کاهش دهند، اما احتمالاً در درمان زردی فیزیولوژیک نوزادی مؤثر نیستند. به علت کمبود مطالعه‌های انسانی در مورد تأثیر نمک‌های خوراکی روی بر انواع مختلف زردی نوزادی، مطالعه‌های تکمیلی بیشتری توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: هایپر بیلیروبینمی، فتوتراپی، سولفات روی

* نویسنده مسئول: محمد ذوالعدل، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه پرستاری

Email: zoladl.mohammad@yums.ac.ir

مقدمه

زردی نوزادی (Neonatal Jaundice) که یک پدیده فیزیولوژیک غیر قابل پیشگیری و رایج در طی هفته اول زندگی محسوب شده و در ۶۰ درصد نوزادان رسیده (Term newborn) و ۸۰ درصد نوزادان زودرس (Preterm newborn) مشاهده شده، در اثر تجمع پوستی رنگدانه بیلی روبین (Bilirubin) که محصول نهایی تجزیه هم (Heme catabolism) است ایجاد می‌شود (۱-۳).

هرچند بیلی روبین به صورت فیزیولوژیک نقش یک آنتی‌اکسیدان (Antioxidant) را ایفا می‌کند، اما افزایش بیلی روبین غیرمستقیم (unconjugated) و رسوب آن در بافت مغز و آسیب این بافت به ویژه در بخش عقده‌های قاعده‌ای مغز (Basal ganglia)، موجبات کرن ایکتروس (kernicterus) در نوزادان را فراهم آورده که ضمن افزایش قابل توجه مرگ و میر نوزادان، عوارض عصبی طولانی مدت مانند فلج مغزی (Cerebral palsy)، کم شنوایی حسی عصبی (Sensorineural hearing loss)، مشکلات فکری (Intellectual difficulties) و تأخیر رشد (Developmental delay) را در نوزادان زنده مانده ایجاد می‌نماید (۲ و ۴).

برای پیشگیری از عوارض مورد اشاره، نوزادان مبتلا به زردی باید حتماً تحت مراقبت‌های پزشکی قرار گیرند تا از رسیدن غلظت بیلی روبین غیر مستقیم به سطحی که در آن ممکن است سمیت عصبی (Neurotoxicity) رخ دهد، جلوگیری شود. متداول‌ترین روش درمانی برای رسیدن به این هدف،

نور درمانی (Phototherapy) بوده که در آن با تابش نور آبی یا سفید شدید به نوزاد، بیلی روبین غیر مستقیم به هم ترکیب‌های (Isomer) محلول در آب تبدیل شده و پس از ترشح در صفرا، به وسیله کبد از بدن نوزاد دفع می‌شود (۳ و ۵).

مطالعه‌ها نشان می‌دهند که علاوه بر این مداخله که درمان انتخابی زردی نوزادی است، تا کنون مداخلات متعدد دیگری نیز برای درمان زردی نوزادی انجام شده که استفاده از ایمونو گلوبولین وریدی (Intravenous immunoglobulin)، تعویض خون (Blood exchange)، تزریق آلبومین (Albumin)، تجویز کلوفیبرات (Clofibrate)، آگار (Agar)، ریبوفلاوین (Riboflavin)، کلستیرامین (Colestiramina)، گلیسرین (Glycerin)، متالوپورفیرین‌ها (Metaloporphyrin)، چارکول (Charcoal)، دی - پنسیلامین (D-Penicillamine)، عناب، شیرخشت، شیرین بیان و گیاه درمنه، استفاده از هومئوپاتی (Homeopathy) و حجامت از جمله آنها محسوب شده که از طریق مکانیسم‌هایی نظیر پایین آوردن بیلی روبین آزاد در گردش خون از طریق خروج خون از بدن نوزاد و تعویض آن، کاهش تولید بیلی روبین از طریق مهار تجزیه هم، افزایش دفع بیلی روبین از طریق القای آنزیم‌های کبدی، کاهش سطح سرمی بیلی روبین غیر مستقیم از طریق کاهش جذب روده‌ای در اثر اتصال مواد غیر قابل جذب به بیلی روبین در روده یا افزایش اتصالات جذب کننده بیلی روبین در جریان خون و نیز کاهش جذب روده‌ای بیلی روبین به واسطه مهار چرخه روده‌ای

کبدی (Enterohepatic)، از افزایش و تجمع بیلی روبین غیر مستقیم مانعت نموده و سبب درمان زردی می‌شوند (۸-۳).

تغییر سطح سرمی (Serum) بیلی روبین با مکانیسم مهار چرخه روده‌ای- کبدی، یکی از رویکردهای درمانی تأثیرگذار در فرآیند بهبود زردی نوزادان بوده که در مطالعه‌های پیشین، با استفاده از مداخلات گوناگون مورد توجه واقع شده است. یکی از این مداخلات، استفاده از نمک‌های خوراکی روی بوده که اثر بخشی آن بر کاهش سطح سرمی بیلی روبین در مطالعه‌های اندک و محدود حیوانی و انسانی مورد بررسی قرار گرفته است.

مطالعه‌های انجام شده بر روی حیوانات نشان داده‌اند که علاوه بر نقش احتمالی روی (Zn) به عنوان کوفاکتور آنزیم‌های فعال در سوخت و ساز بیلی روبین، از یک سو، این عنصر می‌تواند به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان، مانع از تخریب گلبول‌های قرمز شده و از سوی دیگر نمک‌های آن با جذب بیلی روبین غیرمستقیم و دفع آن‌ها، سطح سرمی بیلی روبین را کاهش می‌دهند. همچنین تجویز خوراکی این نمک‌ها در موش بزرگ آزمایشگاهی، سبب کاهش سطح سرمی بیلی روبین از طریق کاهش ترشح این رنگدانه و مهار چرخه روده‌ای کبدی شده است (۹-۱۲).

نتایج مطالعه‌های انسانی حاکی از آن است که تجویز روی خوراکی در مبتلایان به سندرم گیلبرت (Gilbert syndrome) سبب کاهش سطح سرمی

بیلی روبین شده، اما تجویز گلوکونات روی خوراکی در هفته اول تولد، کاهش معنی‌دار زردی نوزادی را ایجاد ننموده است (۱۳ و ۱۴).

با عنایت به موارد پیشگفت و از آنجا که مطالعه‌های پیشین نشان داده‌اند که روی علاوه بر تأثیر کاهشی سطح سرمی بیلی روبین، یکی از مواد معدنی مورد نیاز جهت رشد و تکامل بوده و در مسیرهای اصلی متابولیسم دخالت داشته و از بین نمک‌های خوراکی این عنصر مشتمل بر سولفات روی، گلوکونات روی، استات روی و آسپاراتات روی، سولفات روی در جذب بیلی روبین غیر مستقیم و دفع آن مفیدتر است (۱۴ و ۱۵)، لذا این مطالعه با هدف تعیین تأثیر تجویز سولفات روی خوراکی بر زردی نوزادی غیر عارضه‌دار انجام شده است.

روش بررسی

در این کار آزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، تأثیر تجویز سولفات روی خوراکی بر زردی نوزادی غیر عارضه‌دار از طریق مقایسه تأثیر نور درمانی به تنهایی و نور درمانی توأم با تجویز هم‌زمان سولفات روی خوراکی در ۷۸ نوزاد رسیده ۲ تا ۷ روزه مبتلا به زردی غیر عارضه‌دار بستری شده در بیمارستان امام سجاد (ع) یاسوج مورد بررسی قرار گرفت.

در این مطالعه، با استفاده از فرمول $n > k(p_1q_1 + p_2q_2)/\Delta^2$ و با در نظر گرفتن p_1 و p_2 به عنوان نسبت‌های مفروض در دو گروه مورد مقایسه، $q_1 = 1 - p_1$ و $q_2 = 1 - p_2$ و k ضریب ثابت برای فرمول حجم نمونه بر

و عدم رضایت والدین جهت ورود نوزاد به مطالعه یا تمایل آنها جهت خروج وی از مطالعه بود.

در این مطالعه، ابتدا ضمن بیان کلیات طرح برای والدین نوزادان واجد شرایط ورود به نمونه که فاقد معیارهای خروج از نمونه بودند و توضیح این امر که نوزاد آنها در پژوهشی شرکت داده می‌شود که به طور تصادفی ممکن است در یکی از دو گروه آزمودنی و کنترل قرار گیرد و عدم شرکت نوزاد در این مطالعه هیچ مانعی جهت دریافت خدمات و مراقبت‌های معمول درمانی ایجاد نخواهد کرد، رضایت نامه آگاهانه کتبی از آنها اخذ گردید. سپس، تعداد ۴۸ نوزاد از طریق تخصیص بلوکی تصادفی به گروه آزمودنی و به همین تعداد به گروه کنترل اختصاص یافت.

علاوه بر تخصیص تصادفی نوزادان به گروه‌های آزمودنی و کنترل که سبب افزایش احتمال همسانی متغیرهای زمینه‌ای بین دو گروه خواهد شد، در راستای حصول اطمینان از مشابهت دو گروه، قبل از شروع مداخله، برخی از ویژگی‌های جمعیت شناختی و متغیرهای تأثیرگذار بین دو گروه آزمودنی و کنترل مقایسه گردید. بدین منظور علاوه بر ثبت ویژگی‌های جمعیت شناختی و سوابق مرتبط، در بدو ورود به مطالعه، از تمامی واحدهای پژوهشی، نمونه خون جهت تعیین سطح سرمی بیلی‌روبین تام، انجام تست کومبس مستقیم (Direct coombs test)، تعیین درصد رتیکولوسیت (Reticulocyte count)، اندازه‌گیری هموگلوبین، تعیین گروه خونی و Rh نوزاد و تشخیص

اساس آلفا و بتا و با لحاظ نمودن احتمال خطای نوع اول (α) معادل ۰/۰۵ و فرض نمودن بتا (β) برابر با 4α که معادل ۰/۲ بوده و توان آزمون ۸۰ درصد را ایجاد می‌نماید، منظور نمودن k معادل ۸/۷ بر اساس مراجعه به جدول ضریب ثابت k برای فرمول‌های حجم نمونه و لحاظ نمودن آزمون دوطرفه (۱۶)، جاگذاری بزرگ‌ترین مقدار عددی نسبت‌های مفروض در دو گروه مورد مقایسه بر اساس مطالعه‌های پیشین (۹-۱۴) و در نظر گرفتن احتمال ریزش ۲۵ درصدی، حجم نمونه لازم معادل ۴۸ نفر برای هر گروه تخمین زده شد.

تولد پس از اتمام هفته سی و هفتم بارداری، برخورداری از وزن مساوی یا بیشتر از ۲۵۰۰ گرم در زمان تولد، دارا بودن سن ۲ تا ۷ روزگی، برخورداری از سطح بیلی‌روبین تام (Total) بالاتر از ۱۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و بستری در بخش نوزادان بر اساس معیارهای استاندارد درمان زردی به عنوان ملاک‌های ورود به نمونه در نظر گرفته شد و معیارهای خروج از نمونه شامل نیاز به تعویض خون، بروز عوارض زردی مثل کرن ایکتروس و تشنج، بروز بیماری‌های دیگر به غیر از زردی نوزادی نظیر؛ بیماری‌های عفونی از قبیل؛ ذات‌الریه (Pneumonia)، عفونت خون (Septicemia)، عفونت مجاری ادراری (Urinary tract infection) و مننژیت (Meningitis)، کاهش قند خون (Hypoglycemia)، اختلالات الکترولیتی (Electrolytic) نظیر کاهش کلسیم خون (Hypocalcemia)، افزایش سطح بیلی‌روبین مستقیم

بیماری نقص آنزیم گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PD) و از مادران آنها نیز نمونه خون جهت تعیین گروه خونی و RH گرفته شد.

به دنبال این امر، در راستای دستیابی به اهداف اختصاصی مطالعه و نیز رعایت نکات اخلاق پژوهشی مبنی بر انجام نوردرمانی به عنوان درمان اصلی پذیرفته شده به وسیله مجامع علمی جهت تمامی افراد گروه آزمودنی و کنترل، در گروه کنترل، نوردرمانی به عنوان روش متداول درمان زردی نوزادی به تنهایی انجام و در گروه آزمودنی، علاوه بر انجام نوردرمانی، از محلول ۲/۲ درصد نمک سولفات روی هفت آبه در آب مقطر حاوی ۵ میلی گرم روی در هر سی سی که به وسیله داروساز تهیه شده بود، به میزان ۱ سی سی ۲ بار در روز معادل ۱۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ روز برای نوزادان تجویز شد. این مقدار با میزان پذیرفته شده درمانی منطبق بوده و از آنجا که این عنصر در سایر مطالعات انسانی نیز مورد استفاده قرار گرفت (۱۳) و عارضه جانبی مهمی برای آن شناخته نشده، لذا تجویز آن از منظر طب و اخلاق بلا اشکال می باشد. این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی یاسوج به تصویب رسیده است.

پس از نمونه گیری آغازین از کلیه نوزادان گروه های آزمودنی و کنترل و شروع مداخله در گروه آزمودنی، در مقاطع زمانی ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از شروع مطالعه، در زمان ترخیص و یک هفته بعد از ترخیص از بیمارستان نیز با نمونه گیری مجدد

از تمامی نوزادان گروه های آزمودنی و کنترل، سطح سرمی بیلی روبین تام تعیین و ثبت گردید.

شایان ذکر است که پرستاران مسئول خون گیری و ارزیابی کنندگان پیامدها که شامل کارکنان آزمایشگاه و پزشکان متخصص کودکان بودند، از تعلق نوزادان به گروه آزمودنی یا کنترل اطلاع نداشتند.

در این مطالعه جهت تعیین سطح سرمی بیلی روبین تام به روش خون لخته (Clot) از دو دستگاه مستقر در آزمایشگاه بیمارستان با عنوان Automatic biochemistry analyzer (BT1000) ساخت شرکت ایتالیایی Biotecnica Instruments و Technicom RA-1000 Analyzer ساخت شرکت تکنیکوم استفاده شد.

در این روش، سرم بیمار با محلول دیازو (Diazotized 2,4-dichloroaniline) مخلوط شده و بیلی روبین به آزوبیلی روبین (Azobilirubin) تبدیل شده و به روش فتومتری (Photometry) اندازه گیری می شود و سطح بیلی روبین تام به صورت میلی گرم بر دسی لیتر گزارش می گردد.

از آنجا که سطح بیلی روبین تام در نوبت های کاری گوناگون، به وسیله دو کارشناس مختلف با دو دستگاه متفاوت فوق الذکر در آزمایشگاه تعیین می شد، لذا بررسی پایایی ابزار و مشاهده گر ضروری بود. بدین منظور، بدون آن که کارمندان آزمایشگاه در جریان باشند، تعداد ۱۳ نمونه از ۱۳ نوزاد در طی سه روز گرفته شد و هر نمونه به دو قسمت تقسیم شد. نمونه های حاصله، در شیفتهای

انحراف معیار و آمار استنباطی نظیر آزمون مجذور کای، آزمون تی مستقل و آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این تحقیق، یافته‌های مربوط به ۷۸ نوزاد رسیده ۲ تا ۷ روزه با وزن مساوی یا بیشتر از ۲۵۰۰ گرم مبتلا به زردی غیر عارضه‌دار بستری شده در بیمارستان امام سجاد (ع) یاسوج از شهریورماه ۱۳۹۱ لغایت اسفندماه ۱۳۹۱ مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفته که از این میان ۴/۴۹ درصد نوزادان پسر و مابقی آنان دختر بوده، ۴۱ نفر آنان (۵۲/۶ درصد) از طریق زایمان طبیعی و ۳۷ نفر آنان (۴/۴۷ درصد) به وسیله سزارین متولد شده‌اند.

میانگین و انحراف معیار سن شرکت کنندگان در این مطالعه، $5/1 \pm 5/4$ روز و میانگین و انحراف معیار وزن هنگام تولد آنان 3109 ± 522 گرم بوده است. سایر یافته‌های این کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در زمینه خصوصیات آزمودنی‌ها در دو گروه آزمودنی و کنترل در جداول ۱ و ۲ ارائه شده است. در جدول ۱، متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار (انحراف معیار \pm میانگین) گزارش شده و تفاوت آنها در دو گروه آزمودنی و کنترل با استفاده از آزمون تی مستقل مقایسه شد.

بر اساس این آزمون، بین دو گروه آزمودنی و کنترل در متغیرهای سن نوزاد، سن مادر هنگام

مختلف به آزمایشگاه ارسال شد و نتایج حاصل از دو دستگاه مورد اشاره که از سوی کارشناس مربوطه اعلام شده بود با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون مورد ارزیابی قرار گرفت و از آنجا که نتایج این آزمون ($r = 0/824$ و $p = 0/001$) مؤید وجود همبستگی معنی‌دار بین نتایج حاصله بود، بنابراین پایایی ابزار و مشاهده‌گر مورد تأیید قرار گرفت.

خاطر نشان می‌سازد در حین انجام مطالعه، ۳ نوزاد از گروه آزمودنی و ۴ نوزاد از گروه کنترل به دلیل نیاز به تعویض خون، ۴ نوزاد از گروه آزمودنی و ۶ نوزاد از گروه کنترل به دلیل تمایل والدین جهت خروج نوزاد از مطالعه و ۱ نوزاد از گروه آزمودنی به دلیل ابتلا به ذات‌الریه از مطالعه خارج شدند. از آنجا که تعداد این خروجی‌ها از میزان ریزش پیش‌بینی شده در محاسبه حجم نمونه بیشتر نبود و کفایت حجم نمونه مورد تهدید قرار نگرفت، لذا داده‌های مربوط به این نوزادان از مطالعه حذف شد.

بدین ترتیب با خروج ۸ نوزاد از گروه آزمودنی و ۱۰ نوزاد از گروه کنترل، داده‌های مربوط به ۴۰ نوزاد در گروه آزمودنی و ۳۸ نوزاد در گروه کنترل وارد رایانه شده و به کمک نرم‌افزار آماری SPSS و ویرایش ۲۰ و پس از تأیید بر خورداری متغیرهای مورد مطالعه از توزیع طبیعی با استفاده از آزمون کولموگوروف اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov)، با استفاده از آمار توصیفی؛ نظیر فراوانی، میانگین،

زایمان، نوبت بارداری، تعداد زایمان، وزن هنگام تولد، میزان هموگلوبین، درصد رتیکولوسیت و سطح سرمی بیلی روبین تام در بدو مطالعه، تفاوت معنی دار آماری مشاهده نشد ($p > 0.05$). به بیان دیگر، نوزادان گروه آزمودنی و کنترل از نظر متغیرهای کمی پیشگفت همسان بودند.

اطلاعات توصیفی متغیرهای کیفی به صورت فراوانی مطلق و نسبی در جدول ۲ گزارش شده و تفاوت آنها در دو گروه آزمودنی و کنترل با استفاده از آزمون مربع کای مورد مقایسه قرار گرفته است.

بر اساس این آزمون، بین جنسیت، نوع زایمان، گروه خونی نوزاد، تغذیه نوزاد، نقص آنزیم G6PD، سابقه دیابت بارداری، سابقه عفونت، پارگی زودرس پرده‌های جنینی، سابقه زردی در نوزاد قبلی، سابقه دریافت فتوتراپی در نوزاد قبلی، سابقه تعویض خون در نوزاد قبلی، سابقه مصرف دارو در بارداری، گروه

خونی مادر، ناسازگاری Rh و ناسازگاری گروه خونی (ABO) تفاوت معنی دار آماری مشاهده نشد ($p > 0.05$).

آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر که نتایج آن در جدول ۳ و نمودار ۱ ارائه شده است، نشان داد که میزان بیلی روبین سرم در ۶ ساعت، ۱۲ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان، زمان ترخیص و همچنین یک هفته بعد از ترخیص در گروه آزمودنی و گروه کنترل از تفاوت معنی دار آماری برخوردار نبود ($p > 0.05$). شایان ذکر است متوسط تعداد روز بستری در گروه آزمودنی، $1/83 \pm 0/73$ روز و در گروه کنترل، $1/63 \pm 0/85$ روز بود. آزمون تی مستقل در سطح معنی دار آماری، تفاوتی را بین میانگین زمان بستری بین دو گروه آزمودنی و کنترل تأیید ننمود ($p > 0.05$).

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای کمی بین دو گروه آزمودنی و کنترل هنگام شروع مطالعه

متغیرها	گروه ها		سطح معنی داری
	آزمودنی (تعداد = ۴۰)	کنترل (تعداد = ۳۸)	
سن نوزاد بر حسب شبانه روز	$4/73 \pm 1/80$	$4/45 \pm 1/27$	$0/42$ NS*
سن مادر بر حسب سال	$27/89 \pm 6/12$	$29/26 \pm 5/54$	$0/31$ NS
نوبت بارداری	$1/9 \pm 0/96$	$2/29 \pm 1/39$	$0/15$ NS
تعداد زایمان	$1/83 \pm 0/93$	$2/05 \pm 1/33$	$0/38$ NS
وزن تولد بر حسب گرم	3105 ± 572	$3113/16 \pm 471/58$	$0/94$ NS
هموگلوبین	$15/87 \pm 2/59$	$16/76 \pm 1/81$	$0/08$ NS
درصد رتیکولوسیت	$1/13 \pm 0/98$	$0/81 \pm 0/22$	$0/07$ NS
سطح سرمی بیلی روبین تام	$17/72 \pm 2/24$	$17/22 \pm 2/17$	$0/34$ NS

*NS: Not Significant

جدول ۲: مقایسه فراوانی مطلق و نسبی متغیرهای کیفی بین دو گروه آزمودنی و کنترل هنگام شروع مطالعه

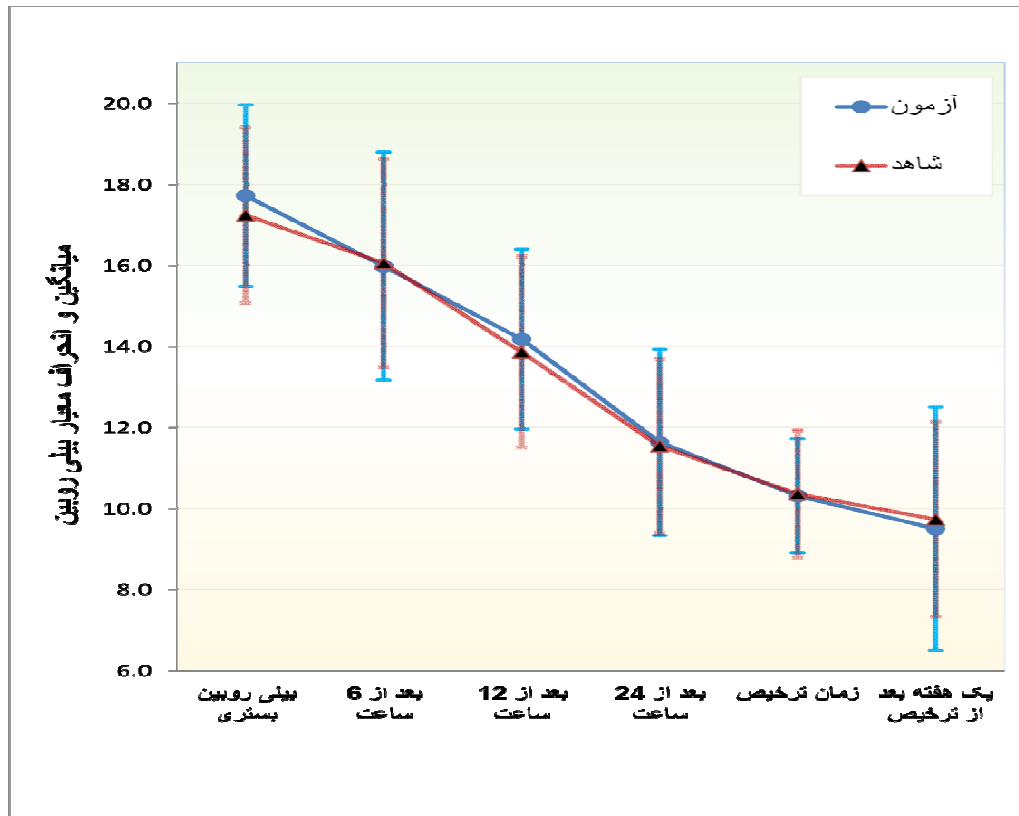
متغیر	سطح	گروه‌ها		سطح معنی داری
		آزمودنی (تعداد = ۴۰)	کنترل (تعداد = ۳۸)	
جنسیت	مؤنث	۲۲ (۵۳/۸)	۱۸ (۴۷/۴)	۰/۵۷ NS*
	مذکر	۱۸ (۴۶/۲)	۲۰ (۵۲/۶)	
نوع زایمان	طبیعی	۲۰ (۵۰)	۲۱ (۵۵/۳)	۰/۶۴۲ NS
	سزارین	۲۰ (۵۰)	۱۷ (۴۴/۷)	
سابقه دیابت بارداری	دارد	۴ (۱۰)	۴ (۱۰/۵)	۱/۰۰۰ NS
	ندارد	۳۶ (۹۰)	۳۴ (۸۹/۵)	
سابقه عفونت بارداری	دارد	۱۰ (۲۵)	۹ (۲۳/۷)	۰/۸۹۲ NS
	ندارد	۳۰ (۷۵)	۲۹ (۷۶/۳)	
پارگی زودرس	دارد	۲ (۵)	۱ (۲/۶)	۱/۰۰۰ NS
	ندارد	۳۸ (۹۵)	۳۷ (۹۷/۴)	
سابقه زردی در نوزاد قبلی	دارد	۹ (۲۲/۵)	۹ (۲۳/۷)	۰/۹۰۱ NS
	ندارد	۳۱ (۷۷/۵)	۲۹ (۷۶/۳)	
سابقه فتوتراپی در نوزاد قبلی	دارد	۶ (۱۵)	۷ (۱۸/۴)	۰/۶۸۵ NS
	ندارد	۳۴ (۸۵)	۳۱ (۸۱/۶)	
سابقه تعویض خون در نوزاد قبلی	دارد	۱ (۲/۵)	۰ (۰)	۱/۰۰۰ NS
	ندارد	۳۹ (۹۷/۵)	۳۸ (۱۰۰)	
سابقه مصرف دارو در بارداری	دارد	۷ (۱۷/۵)	۸ (۲۱/۱)	۰/۶۹۱ NS
	ندارد	۳۳ (۸۲/۵)	۳۰ (۷۸/۹)	
نوع تغذیه نوزاد	شیر مادر	۳۸ (۹۵)	۳۱ (۸۱/۶)	۰/۱۶ NS
	شیر خشک	۱ (۲/۵)	۲ (۵/۳)	
ناسازگاری Rh	دارد	۱ (۲/۵)	۵ (۱۳/۲)	۱/۰۰۰ NS
	ندارد	۳۹ (۹۷/۵)	۳۳ (۸۶/۴)	
ناسازگاری ABO	دارد	۸ (۲۴/۲)	۱۱ (۲۸/۹)	۰/۶۵۵ NS
	ندارد	۳۰ (۷۵/۸)	۲۷ (۷۱/۱)	
نقص G6PD	دارد	۲ (۵/۳)	۲ (۵/۳)	۰/۶۷۰ NS
	ندارد	۳۳ (۹۱/۷)	۳۶ (۹۴/۷)	

*NS: Not Significant

جدول ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار ($Mean \pm S.D$) سطح بیلی روبین تام سرم در دو گروه آزمودنی و کنترل

زمان اندازه گیری سطح بیلی روبین تام	میزان بیلی روبین تام سرم بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در گروه های مطالعه	سطح معنی داری	
	آزمودنی (تعداد = ۴۰)	کنترل (تعداد = ۳۸)	
۶ ساعت پس از شروع مطالعه	۱۵/۹۸ ± ۲/۸۱	۱۶/۰۶ ± ۲/۵۷	۰/۷۱ NS*
۱۲ ساعت پس از شروع مطالعه	۱۴/۱۸ ± ۲/۲۲	۱۳/۸۶ ± ۲/۳۶	
۲۴ ساعت پس از شروع مطالعه	۱۱/۶۳ ± ۲/۳	۱۱/۵۴ ± ۲/۱۶	
هنگام ترخیص	۱۰/۳۱ ± ۱/۴۱	۱۰/۳۶ ± ۱/۵۷	
یک هفته بعد از ترخیص	۹/۵ ± ۳	۹/۷۳ ± ۲/۴	

*NS: Not Significant



نمودار ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح بیلی روبین تام سرم در دو گروه آزمودنی و کنترل

بحث

همکاران بر روی هاستر انجام دادند نتیجه گرفتند که نمک سولفات روی، چرخه روده‌ای کبدی را مهار می‌کند و از روی خوراکی در درمان زردی‌های فیزیولوژیک می‌توان استفاده کرد. نمک‌های خوراکی روی با دفع بیلی‌روبین غیرمستقیم در افرادی که به خاطر نوع غذا، بیماری یا دارو مستعد سنگ‌های صفراوی هستند شانس تشکیل سنگ را کاهش می‌دهند (۱۱). یافته‌های مطالعه مندز و همکاران از مرکز تحقیق‌های گوارش شهر مکزیکوسیتی در سال ۲۰۰۲ در زمینه تأثیر تجویز ۱۰۰ میلی‌گرم نمک سولفات روی خوراکی به صورت روزانه به مدت ۷ روز بر سطح سرمی بیلی‌روبین غیرمستقیم در بیماران مبتلا به سندرم گیلبرت نشان داد که تجویز

با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه به نظر می‌رسد سولفات روی در درمان زردی نوزادی در هفته اول و همچنین در پیشگیری از عود آن بی‌تأثیر باشد.

در مطالعه‌ای که به وسیله رانا و همکاران در دهلی نو انجام شد، تجویز زود هنگام سولفات روی، میزان بروز زردی نوزادی را کاهش نداده بود، ولی مدت زمان بستری شدن جهت فتوتراپی در نوزادانی که دارو دریافت کرده بودند کاهش یافته بود (۱۴).

در مطالعه حاضر میانگین مدت بستری نوزادان در دو گروه آزمودنی و کنترل تفاوتی نداشت. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱، مندز و

نمک سولفات روی، احتمالاً از طریق مهار چرخه روده‌ای کبدی، سطح بیلی‌روبین را در مبتلایان به سندرم گیلبرت کاهش می‌دهد (۱۳).

نتایج مطالعه حاضر با نتایج ارایه شده فلاویو و همکاران از بخش نوزادان دانشگاه باری ایتالیا هم‌سو بوده و نظرات ارایه شده به وسیله وی از یافته‌های مطالعه حاضر حمایت می‌نماید. وی در مقاله‌ای با عنوان آیا نوزادان دچار زردی از نمک‌های خوراکی روی سود می‌برند؟، چنین اظهار نظر نموده است که تأثیر درمانی روی در موش بعد از دو هفته ایجاد می‌شود درحالی که اثرات زیان بار زردی نوزادی خیلی زودتر اتفاق می‌افتد؛ از سوی دیگر، تجویز کنترل نشده روی می‌تواند در متابولیسم مس نیز اثرگذار باشد، سوم آن که روده نوزادان ممکن است مانند روده موش قادر به جذب روی نباشد و آخرین دلیل، این است که به علت اختلال در نفوذپذیری روده‌ای که نسبت مستقیمی با سطح بیلی‌روبین دارد، مکمل‌های خوراکی ممکن است اثرات درمانی لازم را نداشته باشند؛ بنابراین باید در بیان تأثیر مکمل خوراکی روی در درمان زردی نوزادی محتاط بود هرچند ممکن است بر سایر انواع زردی مانند نشانگان گیلبرت و کریگلرنجار تأثیر بیشتری داشته باشد (۱۷).

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان چنین نتیجه گرفت که اگرچه مطالعه‌های گذشته نشان

دادند سولفات روی خوراکی به عنوان یک داروی بی‌ضرر با مهار چرخه روده‌ای کبدی سطح سرمی بیلی‌روبین را کاهش می‌دهد، اما رسیدن به این هدف به بیش از دو هفته درمان نیاز دارد و با توجه به بروز زودرس زردی فیزیولوژیک در هفته اول تولد، این دارو نمی‌تواند تأثیر چندانی در درمان زردی نوزادی و کاهش میزان عود در هفته اول بعد از ترخیص داشته باشد.

با توجه به این که زردی نوزادی از جمله بیماری‌های شایع نوزادان می‌باشد که می‌تواند بالقوه خطرناک باشد مطالعه‌های مختلفی لازم است تا بهترین روش‌ها از لحاظ ثمربخشی و بی‌خطر بودن انتخاب گردد. روش تجویز خوراکی نمک‌های غیر قابل جذب و بی‌خطری مثل نمک‌های روی در درمان زردی نوزادی یکی از این موارد است که با توجه به نتایج مطالعه حاضر و نیز کمبود مطالعه‌های انسانی در این زمینه، پیشنهاد می‌گردد پژوهشگران در تحقیق‌های بعدی با انجام مطالعه در گستره وسیع‌تر و به کارگیری سایر نمک‌ها و سپس جمع بندی کلیه بررسی‌ها راه گشای درمان زردی نوزادی باشند.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه دکترای تخصصی کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج می‌باشد که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شده است.

REFERENCES

1. Ato H, Uchida T, Toyota K, Nakamura T, Tamiya G, Kanno M, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia in breast-fed infants with UGT1A1 or SLCOs polymorphisms. *Journal of Human Genetics* 2015; 60(1): 35–40.
2. 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): 1-16.
3. Mohsenzadeh A, Javadi T, Yari F, Shahkarami K. Impact of Barley flour on decrease of neonatal jaundice. *Yafteh* 2005; 7(2):17-22.
4. Namasivayam A, Waldemar AC. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn', in *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Kennedy Blvd: Elsevier; 2011; 603-12.
5. Gamaledin R, Iskander I, Seoud I, Aboraya H, Aleksandr A. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2011; 28: e925–31.
6. Ebrahimi S, Pourmahmoudi A, Mohammadhosseini M, Nasrolahi H, Ashkani S. Determining the effect of zizphus jujba extract together with phototherapy in reducing bilirubin concentration in neonatal jaundice. *Armaghan Danesh* 2010; 14(4): 40-7.
7. Welsh A. Neonatal Jaundice. *National Collaborating Centre for Women and Children Health. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; 2010: 105-38.
8. Hafkamp AM, Havinga R, Sinaasappel M, Verkade HJ. Effective oral treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Gunn rats. *Hepatology* 2005; 41(3): 526-34.
9. Vitek L, Muchova L, Zelenka J, Zadinova M. The effect of zinc salts on serum bilirubin levels in hyperbilirubinemic rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 135-40.
10. Hafkamp AM, Havinga R, Sinaasappel M. Effective oral treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in Gunn rats. *Hepatology* 2005; 41: 526-34.
11. Mendez-Sanchez N, Roldan-Valadez E, Flores MA. Zinc salts precipitate unconjugated bilirubin in vitro and inhibit enterohepatic cycling of bilirubin in hamsters. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 773-80.
12. Tuncer M, Demirsoy S, Ozsoylu S. The significance of zinc, copper and magnesium levels of maternal, cord and newborns' sera in hyperbilirubinemia of unknown etiology. *The Turkish Journal of Pediatrics* 1982; 24: 227-33.
13. Nahum Mendez-Sanchez, Mariana Martinez, Veronica Gonzalez, 'Zinc Sulfate Inhibits the Enterohepatic Cycling of Unconjugated Bilirubin in Subjects with Gilbert's Syndrome', *Annals of hepatology*, 1 (2002):40-3.
14. Rana N, Mishra S, Bhatnagar S, Paul V, Deorari AK, Agarwal R. Efficacy of zinc in reducing hyperbilirubinemia among at-risk neonates: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Indian Journal of Pediatrics* 2011; 78(9): 1073-8.
15. Loui A, Raab A, Wagner M, Weigel H, Grüters-Kieslich A, Brätter P, et al. Nutrition of very low birth weight infants fed human milk with or without supplemental trace elements: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39(4): 346-53.
16. Daly LE, Geoffrey J. Bourke interpretation and uses of medical statistics. 5th ed. Singapore: Blackwell Science Ltd; 2007.
17. Indrio F, Baldassarre ME, Francavilla R. Will. Hyperbilirubinemic neonates ever benefit from oral zinc salt?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:118-9.

Impact of Oral Zinc Sulfate on Uncomplicated Neonatal Jaundice

Nabavizadeh SH¹, Keshavarz K², Sadati SMH³, Abidi H⁴, Poursamad A³, Zoladl M^{3*}

¹Pediatrics Medicine Department, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, ²Department of Pediatrics, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, ³Social Determinants of Health Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, ⁴Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

Received: 9 Feb 2015 Accepted: 7 May 2015

Abstract

Background & aim: Jaundice is one of the most significant problems to consider in the neonatal period. The aim of this study was to determine the impact of oral zinc sulfate on uncomplicated neonatal jaundice using comparison of effect of just phototherapy with the effect of combination of phototherapy and oral zinc sulfate.

Methods: The present double blind randomized clinical trial was carried out on 78 normal term neonates with the age of 2-7 days who were admitted for uncomplicated jaundice in neonatal ward of Imam Sajjad Hospital of Yasuj University of Medical Sciences. These infants were divided to experimental group (40 cases) and control group (38 cases) using block random allocation. In the control group, phototherapy was done alone and experimental group received elemental zinc orally as 10 mg daily for 5 days in combination with phototherapy. The total bilirubin serum levels were measured at the beginning of the study, 6 hours, 12 hours, and 24 hours after the beginning of the study, discharge, and one week after discharge. The collected data were analyzed by the Chi Square test, independent t-test, and analysis of variance with repeated measurement.

Results: There were no significant statistical difference between the experimental group and control group in sex, age, birth weight, hemoglobin, reticulocyte percentage, G6PD deficiency, and of serum total bilirubin level at the beginning of study ($p>0.05$). Analysis of variance with repeated measurement showed that there were no significant statistical difference between the total bilirubin serum level at 6 hours, 12 hours, 24 hours after beginning of the study, discharge, and one week after discharge ($p>0.05$). Also, the mean of hospitalization duration was not significantly different between the two groups ($p>0.05$).

Conclusion: Although oral zinc salts inhibit the enterohepatic circulation of bilirubin, however probably not effective in the treatment of neonatal physiologic jaundice. Due to lack of human studies on the effect of oral zinc salts, further studies are recommended.

Key Words: Hyperbilirubinemia, Phototherapy, Zinc sulfate, Jaundice

*Corresponding Author: Zoladl M, ³Social Determinants of Health Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

Email: zoladl.mohammad@yums.ac.ir

Please cite this article as follows:

Nabavizadeh SH, Keshavarz K, Sadati SMH, Abidi H, Poursamad A, Zoladl M. Impact of Oral Zinc Sulfate on Uncomplicated Neonatal Jaundice. Armaghane-danesh 2015; 20 (6): 460-471.