

بررسی تأثیر شیرخشت در پیشگیری از زردی نوزادان در بیمارستان بعثت سنندج

مجید منصوری^۱، ناهید قطبی^۲، لیلا بهادریگی^۳

۱. استادیار گروه کودکان، واحد تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مؤلف مسئول) تلفن ثابت: ۰۸۷۱-۶۶۶۸۳۱۵

Magidmansoori@Yahoo.com

۲. دانشیار گروه کودکان، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۳. پزشک عمومی، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

چکیده

مقدمه: درمان با داروهای گیاهی از روشهای شایع در طب سنتی میباشد. مطالعات قبلی نشان میدهد که شیرخشت میتواند در درمان زردی نوزادی کاربرد داشته باشد ولی مطالعه ای که اثرات پیشگیری کننده آن را در بروز زردی نوزادی بررسی کند، انجام نشده است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر شیرخشت بعنوان داروی پیشگیری کننده از زردی نوزادان انجام گردید.

مواد و روشها: این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی دوسو کور و در بین نوزادان ترم متولد شده در بیمارستان بعثت سنندج انجام شد. بیماران با روش بلوک-راندامیز به دو گروه تقسیم شدند که در گروه مداخله از ۲۴ ساعت اول بعد از تولد قطره خوراکی شیرخشت (بیلی ناستر تولیدی شرکت سبحان) به مقدار ۵ قطره، سه بار در روز و به مدت ۳ روز و به گروه شاهد، دارونمای تولیدی همین شرکت به نوزادان داده شد. در روزهای سوم الی پنجم بیلی روبین اندازه گیری گردید.

نتایج: در این مطالعه ۱۴۰ نوزاد بررسی شدند که بین دو گروه از نظر متغیرهای پایه از قبیل جنس، نوع زایمان، بیلی روبین تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در گروه شیرخشت تعداد ۱۱ نفر (۱۵/۷٪) و در گروه پلاسبو تعداد ۱۵ نفر (۲۱/۴٪) از افراد در معاینه روز ۳ تا ۵ دچار زردی نوزادی شده بودند که تفاوت معنی دار نبود ($P=0/38$). همچنین میانگین بیلی روبین روز ۳ تا ۵ در گروه شاهد $12/2 \pm 2/0$ و در گروه مداخله $12/5 \pm 1/9$ میلیگرم در دسی لیتر بود که تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ($P=0/54$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، شیرخشت مقدار ۵ قطره، سه بار در روز و به مدت ۳ روز تأثیر پیشگیری کننده در بروز زردی نوزادی در روز ۳ تا ۵ تولد ندارد. هرچند مطالعاتی آن را در درمان زردی نوزادی مفید دانسته اند ولی مفید بودن این دارو در پیشگیری از زردی ثابت نشد.

کلمات کلیدی: زردی نوزادی، شیرخشت، بیلی روبین، پیشگیری

وصول مقاله: ۹۰/۴/۴ اصلاحیه مقاله: ۹۰/۱۱/۲۹ پذیرش: ۹۱/۱/۲۲

مقدمه

زردی نوزادان یکی از مسایل شایع دوران نوزادی می باشد. بطوریکه نزدیک به ۶۰ درصد از بچه های رسیده و ۸۰ درصد از بچه های نارس به آن مبتلا می شوند. اهمیت زردی نوزادان نه به واسطه شیوع آن بلکه عوارض خطرناک ناشی از افزایش بیلی روبین در مغز است که منجر به صدمات شدید و غیرقابل برگشت مغزی و حتی مرگ می شود (۱-۳) که با توجه به صدمات وارده به نوزادان، درمان سریع و به موقع برای کاهش میزان بیلی روبین ضروری است. دو روش متداول در درمان زردی نوزادان که تأثیر آنها شناخته شده، نور درمانی و تعویض خون است. تعویض

زردی نوزادان یکی از مسایل شایع دوران نوزادی می باشد. بطوریکه نزدیک به ۶۰ درصد از بچه های رسیده و ۸۰ درصد از بچه های نارس به آن مبتلا می شوند. اهمیت زردی نوزادان نه به واسطه شیوع آن بلکه عوارض خطرناک ناشی از افزایش بیلی روبین در مغز است که منجر به صدمات شدید و غیرقابل برگشت مغزی و حتی مرگ می شود (۱-۳) که با توجه به صدمات وارده به نوزادان، درمان سریع و به موقع برای کاهش میزان بیلی روبین ضروری است. دو روش متداول در درمان زردی نوزادان که تأثیر آنها شناخته شده، نور درمانی و تعویض خون است. تعویض

مواد و روشها

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی دوسو کور انجام شد. بیماران از نوزادان ترم متولد شده در بیمارستان بعثت در سال ۱۳۸۸ در بلوک زایمان بیمارستان بعثت به صورت نمونه گیری آسان از زمان شروع مطالعه تا تکمیل حجم نمونه انتخاب شدند. معیارهای خروج شامل داشتن ناهنجاریهای مادرزادی و زرد بودن نوزاد هنگام تولد و تعویض خون بود. حجم نمونه با در نظر گرفتن خطای ۵٪، قدرت مطالعه ۸۰٪، کاهش قابل قبول بیلی روبین ۱ و انحراف معیار ۲ میلیگرم بر دسی لیتر برابر ۶۳ نفر در هر گروه محاسبه گردید که در این مطالعه تعداد ۷۰ نوزاد در هر گروه که به روش بلوک-راندامیز در دو گروه تقسیم شدند و مورد بررسی قرار گرفتند. پس از گرفتن رضایت نامه کتبی از والدین نوزادان و آموزش به آنها در گروه مداخله از ۲۴ ساعت اول بعد از تولد قطره خوراکی شیرخشت (بیلی ناستر تولیدی شرکت سبحان) به مقدار ۵ قطره، سه بار در روز و به مدت ۳ روز به نوزاد داده شد. به گروه کنترل، دارونمای تهیه شده توسط شرکت سبحان با همان مقدار تجویز گردید. در روزهای سوم الی پنجم که نوزادان جهت انجام تست غربالگری تیروئید مراجعه نمودند بیلی روبین نوزادان از طریق پوست بوسیله دستگاه بیلی تست (مدل JH20-1A ساخت کارخانه David medical device. Co.LTD چین) اندازه گیری گردید. برای اندازه گیری، سه بار دستگاه روی پیشانی نوزاد گذاشته شد و میانگین مقدار بیلی روبین محاسبه گردید. دستگاه به صورت روزانه با شاخص مخصوص کنترل و خطای آن صفر می شد.

در صورتیکه مقدار آن بالای ۱۵mg/dl بود (این دستگاه فقط تا مقدار فوق حساسیت دارد) نمونه خون از نوزاد به منظور اندازه گیری دقیق مقادیر بالاتر بیلی روبین گرفته شد و با روش اکسپکتو فو متری سنجش شد. در طی مطالعه

خون بعنوان آخرین راه جهت کاهش شدید و ناگهانی بیلی روبین مورد استفاده قرار می گیرد (۴). نور درمانی در نوزادان نارس می تواند بین ۱/۶ تا ۲ میلی گرم در دسی لیتر در ۲۴ ساعت افت بیلی روبین ایجاد کند (۵و۶)، البته استفاده از فتوتراپی عوارض عدیده ای از جمله آسیب به شبکیه چشم و دستگاه تناسلی، دهیدراتاسیون، اسهال و سندرم بچه برنزه دارد (۳). درمان دارویی از قبیل فنوباریتال، شارکول و ... نیز برای کاهش زردی نوزادی شناخته شده است که کاربردهای کمتری دارند (۷و۸).

گیاهان دارویی نیز در درمان هیپربیلی روبینمی کاربرد دارند (۹) که در ایران از شاطره، عناب، کاسنی، ترنجبین و شیرخشت استفاده میشود (۱۰). در بسیاری از مناطق ایران از جمله استان کردستان از شیرخشت بصورت سنتی در درمان زردی نوزادان استفاده می شود و در طب سنتی پیشنهاد گردیده است (۱۲ و ۱۱). شیرخشت ماده ای سفید رنگ کمی مایل به زرد و شیرین بوده که به پورگاتیومانا (Purgative manna) معروف است. این ماده از گیاه جنس *Cotoneaster SPP* از خانواده *Rosaceae* گرفته می شود و مهمترین ترکیبات شیرخشت از دسته کربوهیدراتها از جمله مانیتول، فروکتوز، گلوکز و ساکارز می باشند (۱۳).

در ایران مطالعه ای در زمینه تاثیرات پیشگیری کننده داروهای گیاهی در درمان هیپربیلی روبینمی صورت نگرفته است و مطالعات انجام شده اثرات درمانی شیرخشت بعد از بروز زردی نوزادی را بررسی کرده اند که در این مطالعات، شیرخشت تاثیر مثبتی داشته است (۱۵ و ۱۴ و ۱۰ و ۳). از آنجا که تاکنون در ایران مطالعه ای بر روی خواص پیشگیری کننده شیرخشت در بروز زردی انجام نشده است این مطالعه با هدف بررسی تاثیر شیرخشت بعنوان داروی پیشگیری کننده از زردی نوزادان انجام گردید.

خونگیری قرار گرفتند. این کار آزمایی در سایت ثبت کار آزمایه‌های بالینی به شماره IRCT138901223666N2 ثبت گردیده است.

نتایج

در کل، تعداد ۶۸ نفر (۴۸/۶٪) پسر و ۷۲ نفر (۵۱/۴٪) دختر بودند. تعداد ۹۳ نفر (۶۶/۴٪) با زایمان طبیعی بدنیا آمده بودند. بین دو گروه از نظر متغیرهای پایه از قبیل جنس، نوع زایمان، بیلی روبین تفاوت معنی داری مشاهده نشد ولی وزن بدو تولد در گروه دارونما بصورت معنی داری بیشتر از گروه شیر خشک بود ($P=0/003$) (جدول شماره ۱). در گروه شیر خشک تعداد ۱۱ نفر (۱۵/۷٪) و در گروه پلاسبو تعداد ۱۵ نفر (۲۱/۴٪) از افراد در معاینه روز ۳ تا ۵ دچار زردی نوزادی قابل تشخیص توسط پزشک شده بودند که تفاوت معنی دار نبود ($P=0/38$). تعداد ۱۱ نفر (۱۶/۲٪) از پسران و ۱۵ نفر (۲۰/۸٪) از دختران به زردی قابل تشخیص توسط پزشک مبتلا شدند که بین دو جنس از نظر ابتلا به زردی تفاوت معنی دار آماری مشاهده نشد ($P=0/48$). همچنین میانگین بیلی روبین روز ۳ تا ۵ در گروه شاهد $12/2 \pm 2$ و در گروه مداخله $12/5 \pm 1/9$ میلی‌گرم در دسی لیتر بود که تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد ($P=0/54$) (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه دو گروه مطالعه از نظر مشخصات پایه و بیلی روبین بعد از مداخله

| متغیر | شیر خشک | دارونما | سطح معنی داری |
|--------------------------|----------------|----------------|---------------|
| جنس | ۳۵ (۵۰) | ۳۳ (۴۷/۱) | ۰/۶۷ |
| | ۳۵ (۵۰) | ۳۷ (۵۲/۹) | |
| نوع زایمان | ۴۹ (۷۰) | ۴۴ (۶۲/۸) | ۰/۳۷ |
| | ۲۱ (۳۰) | ۲۶ (۳۷/۲) | |
| وزن بدو تولد | 3106 ± 347 | 3300 ± 361 | ۰/۰۰۳ |
| بیلی روبین پایه | $6/33 \pm 1/2$ | $6/61 \pm 1/5$ | ۰/۲۶ |
| بیلی روبین بعد از مداخله | $12/5 \pm 1/9$ | $12/2 \pm 2$ | ۰/۵۴ |

نوزادانی که در گروه کنترل بطور خودسرانه از شیر خشک استفاده نمودند از مطالعه خارج شدند. در پایان روز سوم که نوزادان تحت بررسی نهایی قرار گرفتند، نوزادانی که بر اساس کتاب منبع کودکان نلسون (بر اساس وزن و سن) در معرض خطر عوارض زردی قرار داشتند با فوتوتراپی تحت درمان قرار گرفتند و در صورت نیاز به تعویض خون، اینکار صورت می‌گرفت (۶).

برای هر نوزاد پرسشنامه ای به منظور گردآوری اطلاعات زمینه ای (جنس، سابقه ایکنتر در فرزندان قبلی، نوع تغذیه، نوع زایمان) تکمیل گردید. پرسشنامه ها پس از جمع آوری، بازبینی شده و سپس داده ها با کمک نرم افزار SPSS وارد رایانه شده و از آزمون کای دو و تست دقیق فیشر برای بررسی تفاوت متغیرهای کیفی و از t -test برای مقایسه متغیرهای کمی استفاده گردید. در نهایت یک نفر از گروه دارونما دریافت خودسرانه شیر خشک داشت که از تحلیل بیلی روبین پس از مداخله حذف شد.

در کلیه مراحل انجام تحقیق (مروری بر مطالعات، جمع آوری داده ها، تجزیه و تحلیل داده ها و...) به ملاحظات اخلاقی توجه و اطلاعات بدست آمده بصورت محرمانه فقط جهت انجام مطالعه مورد استفاده قرار گرفت. همچنین به منظور رعایت مسایل اخلاقی، فقط نوزادانی که با استفاده از بیلی تست، بیلی روبین بالای 15mg/dl داشتند تحت

بحث

دو گروه مورد مطالعه از نظر جنس، نوع زایمان و بیلی رویین پایه مشابه بودند و فقط وزن نوزادان گروه دارونما مقداری بیشتر از گروه شاهد بود که ممکن است باعث شده باشد بروز زردی در گروه مداخله بیشتر شود. علی رغم توصیه هایی که در طب سنتی برای استفاده از شیر خشک شده است ولی در مطالعه حاضر استفاده از شیر خشک نتوانست اثر معنی داری در پیشگیری از زردی در روز ۳ تا ۵ تولد بوجود آورد. اگرچه تفاوت های بین گروه مداخله و شبه دارو از نظر درصد ابتلا به زردی وجود داشت (۱۵/۷٪ در گروه مداخله و ۲۱/۴٪ در گروه کنترل) اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. پس بنظر میرسد شیر خشک اثر پیشگیری کننده در بروز زردی نداشته باشد ولی روی اثرات درمانی باید تحقیقات بیشتری صورت گیرد.

ابتلای تعداد زیادی از نوزادان به زردی در همان بدو تولد سبب می گردد دست اندر کاران طب کودکان در فکر روشی برای پیشگیری از این بیماری باشند. داروهای گیاهی از دیرباز در درمان هیپر بیلی-روبینمی نقش داشته اند و برای این کار مکانیسم های متفاوتی در نظر گرفته شده است. داشتن اثر ملین و افزایش دفعات مدفوع یا باند شدن به بیلی رویین در روده، یکی از راه های کاهش جریان روده ای - کبدی و در نهایت دفع بیلی رویین می باشد. عناب، شیر خشک و ترنجبین با داشتن اثر ملین احتمالاً این عمل را انجام می دهند (۱۶).

در کشور چین برای زردی نوزادان عمدتاً از گیاه افسنتین شرقی استفاده می شود. گیاهان دارویی دیگر مورد استفاده روبراب، شیرین بیان و ریشه عرقچین می باشند (۱۷). در آسیای شرقی برای درمان یرقان نوزادان از "بین - زی - وانگ" استفاده می شود که شامل افسنتین، روبراب، گاردنیا و ریشه عرقچین می باشد. این فرآورده باعث القای آنزیم متابولیزه کننده داروها و بیلی رویین می شود (۱۸) و در طب سنتی ایران از شیر خشک جهت درمان زردی نوزادان

استفاده شده است (۱۳). شیر خشک را می توان بعنوان یک داروی گیاهی موثر در کاهش زمان زردی دوره نوزادی بکار برد. که احتمالاً اثر آن به دلیل باند شدن رزین موجود در شیر خشک با بیلی رویین و جلوگیری از وارد شدن به چرخه انتروهپاتیک (روده ای - کبدی) که به ایجاد یرقان کمک می کند، باشد (۳). در مطالعه ای در مشهد سطح بیلی رویین سرم پس از درمان با شیر خشک در دو گروه مداخله و کنترل تفاوت معنی دار آماری نداشت. این مطالعه نشان داد که مصرف ۶ گرم شیر خشک برای درمان زردی نوزادان موثرتر از دارونما نمی باشد (۱۹) که با یافته های مطالعه ما همخوانی دارد. اما در مطالعه فیاض مقدم و همکاران در سنج مدت کاهش بیلی رویین به پایینتر از ۱۲ mg/dl در گروه مداخله در مدت ۱/۸ روز و دو گروه پلاسبو در مدت ۳ روز بود که اثر شیر خشک را در کاهش زردی نوزادی نشان می دهد (۳). در مطالعه دیگری که توسط قطبی و همکاران در تهران انجام شد کودکان مبتلا به زردی که تحت درمان با ۳۰ سی سی شیر خشک (حاوی ۵ گرم شیر خشک) قرار گرفته بودند کاهش بیشتری در بیلی رویین را نسبت به گروه دارونما نشان دادند و تفاوت معنی داری بین مقادیر اندازه گیری شده در دو گروه در ساعتهای ۱۲، ۲۴ و ۳۶ مشاهده شد (۱۴). آزاد بخت و همکاران نیز در مطالعه خود کاهش بیلی رویین را که در اثر مصرف قطره شیر خشک و نور ایجاد شده در مقایسه با گروه کنترل ۰ تا ۳ روز اول خیلی سریع دانسته و تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان داد (P < ۰/۰۰۱).

بعد از ۲/۵ روز از شروع درمان توسط قطره شیر خشک و نور، ۸۸٪ نوزادان و در گروه کنترل فقط ۲۱٪ نوزادان درمان شدند (۱۵).

بنظر میرسد اگرچه مطالعات محدودی با توجه به ایرانی بودن این باور در زمینه بررسی تاثیر شیر خشک بر روی زردی نوزادان انجام شده اما بیشتر این مطالعات بر موثر بودن شیر خشک در درمان زردی تاکید دارند. ولی نتایج مطالعه ما نشان می دهد که نمی توان از شیر خشک بعنوان پیشگیری

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، شیر خشک مقدار ۵ قطره، سه بار در روز و به مدت ۳ روز تأثیر پیشگیری کننده بر بروز زردی نوزادی در روز ۳ تا ۵ تولد ندارد هرچند مطالعاتی آن را در درمان زردی نوزادی مفید دانسته اند ولی مفید بودن این دارو در پیشگیری از زردی ثابت نشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دکتری عمومی سرکار خانم دکتر لیلا بهادریگی میباشد. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی برای تصویب و حمایت مالی از مطالعه تشکر و قدردانی میگردد.

کننده از زردی نوزادان استفاده نمود که شاید ناشی از دوز پایین شیرخشک تجویزی باشد. در این مطالعه ممکن است یکی دیگر از دلایل عدم تأثیر شیر خشک در جلوگیری از زردی، مکانیسم اثر شیر خشک باشد که از طریق افزایش دفعات مدفوع یا باند شدن به بیلی روبین در روده باعث دفع بیلی روبین میشود و مکانیسم القای آنزیمی ندارد. پیشنهاد میشود در تحقیقات بعدی از گیاهانی استفاده شود که میتوانند القای آنزیمی داشته باشند و در دفع بیلی روبین سرم نیز موثر باشند. همچنین انجام مطالعات دیگری در این زمینه با استفاده از شیرخشک با دوز بالاتر، برای مدت طولانی تر و شمارش دفعات دفع مدفوع در نوزاد و پیگیری جمعیت مورد مطالعه برای مدت زمان بیشتر توصیه می شود.

References

1. Cashore WY. Kernicterus and bilirubin encephalopathy. *Liver Dis* 1988;8:163 – 167.
2. Connolly AM, Volpe JJ. Clinical feature of bilirubin encephalopathy, clinic in perinatology. *Neonatal Jaundice* 1990;17:371 – 380.
3. Fayazmoghaddam K, Reshadmanesh N, Kamali Sh. Study of the effect of Manna Ash on the management of neonatal jaundice. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 1999;4:23-20. [in Persian]
4. Maisels MJ. Neonatal hyperbilirubinemia In: Klaus MH, Fanaroff AA, editors. *Care of the high risk neonate*. Pennsylvania: Saunders. 2001. p.324-62.
5. Lightner DA, Mc Donagh AF. Molecular mechanisms of phototherapy for neonatal jaundice. *Acc Chem Res* 1984;17:417 – 424.
6. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AA. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th. W.B. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2004. p.756-766.
7. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
8. Mohammadzadeh A, Farhat ASh, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr* 2005;72:123-6.
9. Fok TF. Neonatal jaundice-traditional Chinese medicine approach. *Journal of Perinatology* 2001;21:S98–S10.
10. Nabavi Zadeh SH, Safari M, Khoshnevisan F. The effect of herbal drugs on neonatal Jaundice. *Iranian Journal of Pediatrics* 2005;15:138-133. [in Persian]
11. Razi Z. AlHavi. Tehran: Alhavi Pharmaceutical Co publication, 1990. p.297-298. [in Persian]
12. Avisina SR. *Ghanoon dar Teb*. Translation: Sharafkandi AR. vol 2. Tehran: Soroush press; 1991. p.314.
13. Mirheidar H. *Herbal information*. vol 6, Tehran: Daftar-e Nashr-e Farhang-e Islam, 1992. p.125-129.

14. Ghotbi F, Nahidi Sh, Zangi M. Surveying the effect of cotoneaster spp. (shir khesht) on neonatal jaundice. *Journal of Shaheed Beheshti University of Medical Sciences And Health Services* 2007;30:347-352. [in Persian]
15. Azad Bakht M, Pishva N, Mohammadi Samani S, Ali Nejad F. Effect of Manna from Cotoneaster discolor on infant jaundice: Effect on blood Bilirubin level. *Journal of Medicinal Plants* 2005;4:44-36. [in Persian]
16. Zargari A. *Herbal Drugs*. vol 3. Tehran: Tehran University publication, 1973. p.330-331. [in Persian]
17. Ho NK. Understanding traditional Chinese medicine--a doctor's viewpoint. *Singapore Med J* 2001;42:487-92.
18. Yin J, Wennberg RP, Miller M. Induction of hepatic bilirubin and drug metabolizing enzymes by individual herbs present in the traditional Chinese medicine, yin zhi huang. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:186-94.
19. Shah Farhat A, Mohammadzadeh A, Ramezani M, Amiri M. The Effect of Shirkesht on newborns' indirect hyperbilirubinemia. *Journal of Iran University of Medical Sciences* 2005;12:93-98. [in Persian]