Efficacy of intermittent versus continuous phototherapy in the treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in newborns

Dr. Halla Yeni*
Ali Kamel Hassan**

(Received 20 / 1 / 2024. Accepted 27 / 2 / 2024)

□ ABSTRACT □

Background: Jaundice in newborns is a common disease and an important reason for hospitalization and medical intervention. Phototherapy is the first and most widely used in medical treatment of jaundice. Current studies refer to use intermittent rather than continuous phototherapy to reduce the side effects of phototherapy.

Objectives: To study the effectiveness of intermittent phototherapy versus continuous in the treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in newborns.

Methods: An analytical observational study involved 63 neonates at Tishreen University Hospital Latakia during the period from August 2022 to September 2023. The patients were divided into two groups: group A received intermittent phototherapy (2 hours on/ 1 hours off) and group B received continuous phototherapy for 12 hours. Total serum bilirubin values were measured at hospitalization and after 6 and 12 hours of phototherapy.

Results:The mean of total serum bilirubin at admission was 16.6±1.33 mg/dl for the intermittent group A and 16.8±1.34 mg/dl for the continuous group B. The TSB mean after 6 and 12 hours for the intermittent group A was 15.7±0.4 mg/dl, 13.7±1.33 mg/dl and 15.5±0.7 mg/dl, 13.5±1.22 mg/dl for the continuous group B, respectively. There was no any significant difference between the two groups regarding TSB (P-value>5%).

Conclusion: Intermittent phototherapy is as effectives as continuous one in the treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in newborns.

keyword: Jaundice- bilirubin- phototherapy- newborns

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Associate Professor - Faculty of Human Medicine - Tishreen University- Lattakia- Syria.
**Master's student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University- Lattakia- Syria.

فعالية العلاج الضوئي المتقطع مقارنة بالمستمر في علاج فرط بيليروبين الدم غير المقترن عند حديثي الولادة

د. **هلا يني***

علي كامل حسن**

(تاريخ الإيداع 20 / 1 / 2024. قبل للنشر في 27 / 2 / 2024)

□ ملخّص □

مقدمة: يعد اليرقان عند حديثي الولادة مرضاً شائع الانتشار وسبباً هاماً للاستشفاء والتدخل الطبي. تعد المعالجة الضوئية الخيار الأول والأكثر استخداماً في المعالجة الطبية لليرقان. تميل الدراسات الحالية لاستخدام المعالجة الضوئية المتقطعة بدلاً من المستمرة للتقليل من الآثار الجانبية غير المرغوبة للمعالجة الضوئية.

الهدف: دراسة فعالية المعالجة الضوئية المتقطعة مقارنة بالمعالجة الضوئية المستمرة لعلاج فرط بيليروبين الدم غير المقترن عند حديثي الولادة.

الطرائق: دراسة رصدية تحليلية أجريت على 63 وليداً في مشفى تشرين الجامعي –اللاذقية خلال الفترة من آب 2022 وحتى أيلول 2023. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: مجموعة A تلقت معالجة ضوئية متقطعة (2ساعة وصل/1 ساعة قطع) ومجموعة B تلقت معالجة ضوئية مستمرة وذلك لمدة 12 ساعة، وتمت معايرة قيم بيليروبين المصل الكلي عند الاستشفاء وبعد 6و12 ساعة من المعالجة الضوئية.

النتائج: كانت القيم المتوسطة لبيليروبين المصل الكلي عند القبول 16.6±1.39 mg/dlللمجموعة A و 16.6±1.34 mg/dl للمجموعة B. بعد 6 و12 ساعة من المعالجة الضوئية كانت القيم المتوسطة لبيليروبين المصل الكلي 15.7±0.4 mg/dl, 13.7±1.33mg/dl للمجموعة A و13.5±1.22mg/dl, 15.5±0.7mg/dl للمجموعة B على التوالي. لم يكن هناك أي فرق هام إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لقيم بيليروبين المصل الكلي (P-value>5%).

الخلاصة: العلاج الضوئي المتقطع يكافئ فعالية العلاج الضوئي المستمر في علاج فرط بيليروبين الدم غير المقترن عند حديثي الولادة.

الكلمات المفتاحية: يرقان، بيليروبين، معالجة ضوئية، وليد.

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* **أستاذ مساعد- كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.**

** **طالب ماجستير - كلية الطب البشري –جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.**

مقدمة:

يتم إنتاج حوالي10–8 ملغ/كغ من البيليروبين يومياً عند حديثي الولادة من تدرك جزيئات الهيم للهيموغلوبين والبروتينات الدموية الأخرى. (1)

إن حدوث خلل في إنتاج أو نقل أو استقلاب أو طرح البيليروبين يؤدي لتراكمه في الجلد وأنسجة الجسم واصطباغها باللون الأصفر وحدوث اليرقان. (2)

يتظاهر اليرقان عند60% من الولدان تمام الحمل و80% من الخدج خلال الأسبوع الأول من الحياة، ويعد اليرقان الوليدي أحد أشيع أسباب الاستشفاء والتدخل الطبي في فترة حديثي الولادة.(3 ,4)

إن الارتفاع الهام لمستوى بيليروبين الدم غير المقترن يؤدي إلى مضاعفات عصبية وخيمة لذلك لابد من الكشف المبكر عنه ومعالجته. (5 ,6)

تعد المعالجة الضوئية الخيار الأول والأشيع حول العالم لمعالجة اليرقان ويعود تاريخ استخدام المعالجة الضوئية لعام 1958 عندما أثبت كريمر وزملاؤه تأثير الضوء في إنقاص قيم البيليروبين. (7)

حددت الأكاديمية الأمريكية إرشادات المعالجة الضوئية عند حديثي الولادة بعمر حملي ≤ 35 أسبوعاً حملياً: (8)

1–توصي الأكاديمية الأمريكية استخدام معالجة ضوئية مكثفة (تركيز شعاعي >30 مكرو واط/سم2/نانومتر) عندما يتجاوز مستوى البيليروبين الكلي الحد المشار إليه وفق خطوط بيانية مرسومة تبعاً للعمر الزمني مقدراً بالساعة وقيم بيليروبين المصل.

2–وتوصي بالمعالجة الضوئية التقليدية (تركيز شعاعي <30 مكرو واط/سم2/نانومتر) عندما يكون مستوى البيليروبين الكلي أقل ب3–2 ملغ/دل من حد المعالجة الضوئية المكثفة.

كان هناك ميل لاستخدام المعالجة الضوئية المستمرة، ولكن أثبتت الدراسات أن التعرض المطول للضوء يمكن أن يسبب العديد من الآثار الجانبية وأن إنقاص مدة المعالجة الضوئية ينقص من هذه الآثار لذا أصبحت البيانات الحالية تدعم استخدام المعالجة الضوئية المتقطعة والتي تسمح بتخفيف العبء الاقتصادي، تقليل فترات التباعد بين الأم ورضيعها، تقليل الآثار الجانبية، توفير الوقت وعبء العمل على الكادر التمريضي دون زيادة مخاطر حدوث اليرقان النووي. قررنا إجراء هذه الدراسة بهدف مقارنة تأثير العلاج الضوئي المتقطع مقابل المستمر في علاج فرط بيليروبين الدم غير المقترن عند حديثي الولادة.

طرائق البحث ومواده:

دراسة رصدية تحليلية أجريت على 63 وليداً في مشفى تشرين الجامعي/ اللاذقية – وحدة العناية المركزة للوليد خلال الفترة من آب 2022 وحتى أيلول2023.

تضمنت معايير الإدخال: العمر الحملي≤35 أسبوعاً حملياً ومشعر أبغار≤7/10 والذين يتطلبون معالجة ضوئية مكثفة حسب المعايير الأكاديمية الأمريكية.

تضمنت معايير الإخراج:

1–الولدان الذين يحتاجون تبديل دم.

2–الولدان مع علامات يرقان نووي.

3-الولدان ممن لديهم قيم بيليروبين المصل حدية خطيرة (≤90% من حد تبديل الدم).

تم تقسيم مرضى البحث إلى مجموعتين، المجموعة الأولى A تلقت علاجاً ضوئياً متقطعاً (2ساعة وصل /ساعة قطع) والمجموعة الثانية B تلقت علاجاً ضوئياً مستمراً (مع استراحة لمدة 20د كل 3ساعات).

تم استخدام جهاز معالجة ضوئية Drager 4000مع 8مصابيح فلوريسنت (عدد2) مع مسافة بين الجهاز والوليد 30سم تحقق تركيزاً شعاعياً > 30 مكرو واط/سم2/نانومتر.

تمت معايرة قيم بيليروبين المصل الكلي عند المجموعتين قبل بدء المعالجة الضوئية ثم بعد 6 و12 ساعة من المعالجة وبشكل دوري حتى التخريج.

تم استخدام قانون Independent T-Student لمقارنة متوسطين حسابيين لعينتين مستقلتين.

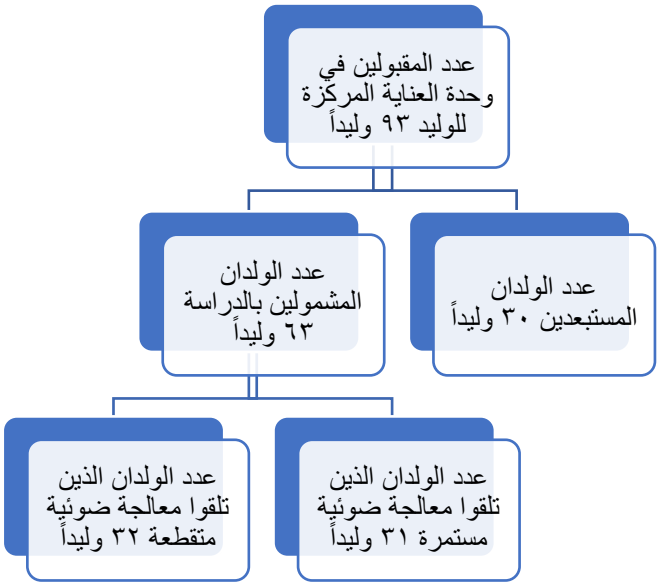
تم استخدام قانونChi-Square لدراسة العلاقة بين المتغيرات النوعية. تعتبر القيمة هامة إحصائياً عندما p-valu < 5%.

تم استخدام برنامج IBM SPSS statistics(version20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة

النتائج:

بلغ عدد الولدان المراجعين وبعمر حملي≤35 أسبوع حملي والذين تلقوا معالجة طبية لليرقان خلال فترة الدراسة 93 وليداً. تم استبعاد 30 وليداً ممن حققوا معايير الاستبعاد وبلغ عدد الولدان المشمولين بالدراسة 63 وليداً.



الشكل (1): مخطط يظهر عدد الولدان المشمولين والمستبعدين من الدراسة

ونلاحظ أن 31 وليداً تلقوا معالجة ضوئية مستمرة و32 وليداً تلقوا معالجة ضوئية متقطعة.

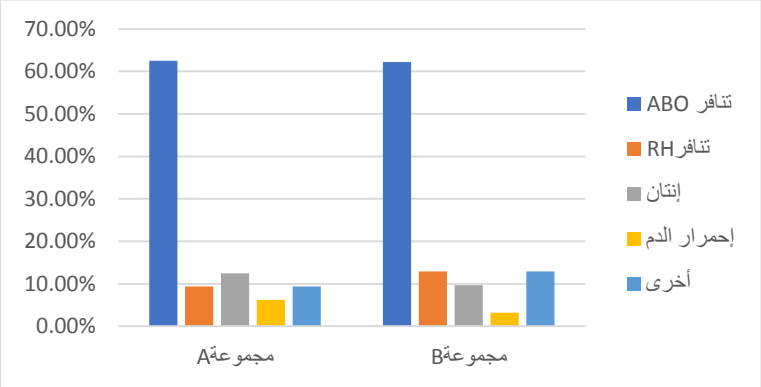
بلغ متوسط أوزان الولادة 303±2778 غ ومتوسط بيليروبين المصل الكلي 1.38±16.7 ملغ/دل ومتوسط العمر الزمني 3.4±5.6 يوم (الجدول 1).

بلغ عدد الذكور 27 (42.8%) فيما بلغ عدد الإناث 36 (57.2%).

جدول (1) يظهر القيم المتوسطة لمتغيرات عينة البحث الإجمالية.

الذكور	27 (42.8%)
الإناث	36 (57.2%)
الوزن مقدراً بالغرام	303±2778
بيليروبين المصل الكلي (ملغ/دل)	1.38±16.7
العمر الزمني مقدراً باليوم	3.4±5.6

شكل تنافر الزمر ABO غالبية أسباب اليرقان في عينتي البحث بنسبة 62.5% في المجموعة A و62.2% في المجموعة B. لم يكن هناك فرقاً إحصائياً هاماً بين عينتي البحث بالنسبة لأسباب اليرقان (P-value:0.25) (شكل2).



الشكل (2) يظهر النسب المئوية لأسباب اليرقان بين عينتي البحث.

كانت القيم المتوسطة للوزن والعمر الزمني والعمر الحملي في المجموعة A على التوالي: 261±2759 غ،3.1±5.9 يوماً،37 أسبوعاً حملياً، وفي المجموعة B: 296±2796غ، 3.7±5.5 يوماً، 37 أسبوعاً حملياً. بلغ عدد الذكور والإناث في المجموعة A على التوالي: 13، 19 وفي المجموعة B: 14، 17. لم يكن هناك فرقاً إحصائياً بين عينتي البحث (جدول 2).

جدول (2): يظهر القيم المتوسطة للمتغيرات بين عينتي البحث.

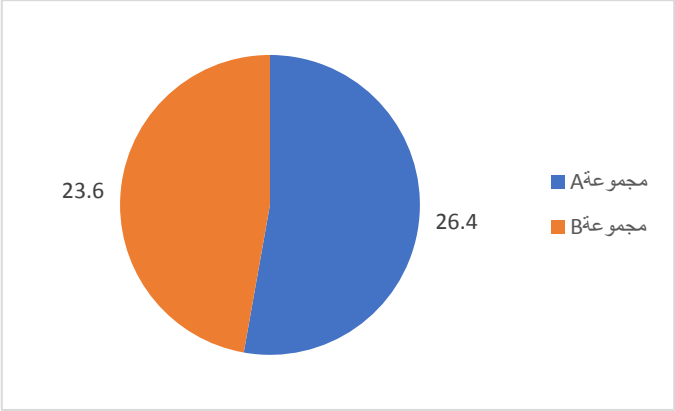
	المجموعة A	المجموعة B	P–value
الذكور	13 (40.6%)	14 (45.2%)	
الإناث	19 (59.4%)	17 (54.8%)	0.9
الوزن مقدراً بالغرام	261±2759	296±2796	0.8
العمر الزمني مقدراً بالأيام	3.1±5.9	3.7±5.5	0.6
العمر الحملي مقدراً بالأسابيع	37	37	–

كانت القيم المتوسطة لبيليروبين المصل الكلي في المجموعة A عند القبول وبعد 6 و12 ساعة على التوالي: 16.6±1.39 ملغ/دل، 15.7±0.4 ملغ/دل، 13.7±1.33 ملغ/دل، وفي المجموعة B: 16.8±1.34 ملغ/دل، 15.5±0.7ملغ/دل، 13.5±1.22 ملغ/دل. تم استبعاد 4 ولدان من المجموعة A واثنين من المجموعة B لعدم انخفاض قيم البيليروبين بعد 6 ساعات من المعالجة. لم يكن هناك فرقاً إحصائياً بين عينتي البحث (جدول 3).

جدول (3) يظهر القيم المتوسطة لبيليروبين المصل الكلي (ملغ/دل) قبل وبعد المعالجة الضوئية بين مجموعتي البحث.

	العدد	المجموعة A	المجموعة B	P-value
قبل المعالجة الضوئية	63	16.6±1.39	16.8±1.34	0.7
بعد6 ساعات من المعالجة الضوئية	63	15.7±0.4	15.5±0.7	0.2
بعد12 ساعة من المعالجة الضوئية	57	13.7±1.33	13.5±1.22	0.8

كانت مدة الاستشفاء متقاربة بين مجموعتي البحث دون وجود فرق إحصائي هام (P-value:0.3) (الشكل 3)



الشكل (3) يظهر متوسط مدة الاستشفاء بين عينتي البحث (57 وليداً).

كانت نسبة حدوث الآثار الجانبية في المجموعة A أقل من المجموعة B مع وجود فرق إحصائي هام (الجدول 4).

جدول (4) يظهر توزع الآثار الجانبية بين عينتي الدراسة

	المجموعةA	المجموعةB	P-value
ترفع حروري	3	6	
براز رخو	1	3	
طفح جلدي	2	4	
العدد الكلي	(10.5%) 6	(22.8%)13	0.03

المناقشة:

تمت دراسة الفروقات الإحصائية بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لكل من الوزن والعمر الحملي والعمر الزمني والجنس وأسباب اليرقان دون وجود فرق إحصائي هام مما يدعم عدم وجود تأثير على نتائج الدراسة.

تم استبعاد 4 ولدان من المجموعة A واثنين من المجموعة B بسبب عدم انخفاض قيم البيليروبين بعد 6 ساعات من المعالجة.

لم يكن هناك فروقات إحصائية هامة بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لقيم بيليروبين المصل الكلي قبل المعالجة الضوئية وبعد 6 و12 ساعة من المعالجة.

كان متوسط مدة الاستشفاء للمعالجة الضوئية أعلى قليلاً في مجموعة المعالجة الضوئية المتقطعة (26.4 مقابل 23.6 ساعة) ولكن دون وجود فرق إحصائي وهذا يتطابق مع نتائج بعض الدراسات الأخرى (11,10,9)

كانت نسبة حدوث الآثار الجانبية أعلى في المجموعة المستمرة من المتقطعة مع فارق هام إحصائياً بشكل مشابه لدراسة ZHOU (2019).

سمحت دراستنا بتخفيض نسبة المعالجة الضوئية في المجموعة المتقطعة بنسبة27.3%مقارنة بالمستمرة خلال 12 ساعة من المعالجة دون تأثير على الفعالية العلاجية ويمكن تعليل ذلك أن التحليل الضوئي للبيليروبين في الجسم الحي يعتمد على الخطوتين التاليتين:

1–تتضمن الخطوة الأولى تفاعلاً كيميائياً ضوئياً (أزمرة) في الجلد والذي يكتمل خلال ثواني.

2–في الخطوة الثانية يدخل البيليروبين غير المقترن من الدم إلى الجلد وتدخل المنتجات الضوئية للبيليروبين إلى الدم من الجلد وهذه الخطوة بطيئة ومحددة للمعدل تحدث على مدى بضع ساعات وبحد أقصى 3 ساعات (3–1ساعات) ومنه استخدام دورات إطفاء /إعادة تشغيل تسمح بإعادة تكدس البيليروبين في الجلد. **(11)**

على اعتبار أن التعرض للضوء يزيد من طرح البيليروبين فإن المعالجة الضوئية المستمرة يجب أن تكون أكثر فعالية من المعالجة المتقطعة، ولكن الدراسات المجراة أثبتت نتائج مناقضة.

في دراسة (ULLIH *et al*, 2022) على 160 وليداً والذين تلقوا معالجة ضوئية متقطعة (3ساعات وصل/3 ساعات قطع) ومعالجة ضوئية مستمرة كانت المعالجة الضوئية المتقطعة أكثر فعالية من المستمرة بشكل مخالف لدراستنا مع مدة استشفاء متقاربة.

كذلك دراسة (PATIL *et al*, 2020) على 190 وليداً ممن تلقوا نموذج معالجة ضوئية مطابقة لدراسة ULLIH أعطت نفس النتائج من حيث الفعالية ومدة الاستشفاء، وتم إرجاع نتائج الدراستين إلى أن استخدام فترات راحة أكبر أعطت وقتاً أطول لتغذية الرضيع ومنه إنقاص الدورة المعوية الكبدية.

بالمقابل كانت دراسة (AHMAD *et al*, 2023) على 38 وليداً مع نموذج معالجة ضوئية متقطع (3ساعات وصل/3ساعات قطع) ذات نتائج مختلفة حيث ساوت المعالجة الضوئية المتقطعة فعالية المعالجة المستمرة وربما كان لحجم العينة الصغير و/ أو اختلاف معايير القبول والاستبعاد دوراً في ذلك.

في دراسة (MARI *et al*, 2021) على 222 وليداً مع نموذج معالجة ضوئية متقطع (12ساعة وصل/12 ساعة قطع) كانت المعالجة الضوئية المتقطعة تعادل فعالية المعالجة الضوئية المستمرة وهذا يتوافق مع نتائج دراستنا.

بالمقابل العديد من الدراسات مع معالجة ضوئية تقليدية كدراسة NIKNAFS (2008) ودراسةABDUL-KAREEM (2011)مع نموذج معالجة ضوئية موحد (ساعة وصل/ساعة قطع) ودراسة BHATTA (2003) بنموذج معالجة متقطعة (6 ساعات وصل/6 ساعات قطع) كانت فعالية المعالجة الضوئية المتقطعة تعادل فعالية المعالجة المستمرة بشكل مشابه لنتائج دراستنا.

في دراسة أخرى أجريت على الخدج تم استخدام أربعة نماذج من المعالجة الضوئية: معالجة ضوئية مستمرة، معالجة ضوئية متقطعة نموذج (15د وصل/15 د قطع) ونموذج (15د وصل/30د قطع) ونموذج (15د وصل/60د قطع). سمحت هذه الدراسة بتخفيض مدة المعالجة الضوئية بنسبة 72% وأعطت فعالية متكافئة بين المعالجة الضوئية المستمرة والمتقطعة. (18)

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

العديد من نماذج المعالجة الضوئية المتقطعة تم ذكرها في الأدب الطبي مع دورات تشغيل/إطفاء مختلفة: بدءاً من 15د/ 15د وحتى دورات أطول 12ساعة / 12 ساعة مع نتائج سريرية مختلفة، وكانت دراستنا إضافة جديدة لنموذج معالجة ضوئية بمعدل (2 ساعة وصل/ 1ساعة قطع) مع فعالية متكافئة بين المعالجة المستمرة والمتقطعة في إنقاص قيم بيليروبين المصل.

يبقى من الحكمة استخدام معالجة ضوئية مكثفة مستمرة لعدة ساعات عندما تكون قيم بيليروبين المصل حدية خطيرة ريثما تصل قيم البيليروبين إلى مستويات آمنة.

التوصيات:

حسب دراستنا والدراسات الأخرى يمكن استخدام نموذج المعالجة الضوئية المتقطعة بشكل آمن وفعال لمعالجة فرط بيليروبين الدم غير المقترن عند حديثي الولادة.

حتى زمن إجراء هذه الدراسة فإن الأدب الطبي لم يذكر نموذجاً موحداً للمعالجة الضوئية المتقطعة، ومنه مانتزال هذه الدراسة مفتوحة لإجراء المزيد من الدراسات بهدف الحصول على النموذج الأمثل لتحقيق أقصى فعالية مع آثار جانبية غير مرغوبة أقل.

Reference

1-PORTER, Meredith L.; DENNIS, Beth L. Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American family physician*, 2002, 65.4: 599-607..

2- PAPADAKIS, Maxine A.; MCPHEE, Stephen J.; RABOW, M. CURRENT. *Medical Diagnosis & Treatment*. Mc Graw Hill: San Francisco, CA, USA, 2019.

3-RENNIE, Janet; BURMAN-ROY, Shona; MURPHY, M. Stephen. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *Bmj*, 2010, 340.

4-HANSEN, Thor Willy Ruud. The epidemiology of neonatal jaundice. *Pediatric Medicine*, 2021, 5.18: 18-18.

5-RASUL, Choudhury Habibur; HASAN, Md Abul; YASMIN, Farhana. Outcome of neonatal hyperbilirubinemia in a tertiary care hospital in Bangladesh. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 2010, 17.2: 40.

6-USMAN, Fatima, et al. Acute bilirubin encephalopathy and its progression to kernicterus: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology*, 2018, 33-44..
7-CREMER, Richard J.; PERRYMAN, P. W.; RICHARDS, D. H. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *The Lancet*, 1958, 271.7030: 1094-1097.
8-AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON HYPERBILIRUBINEMIA, et al. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 2004, 114.1: 297-316.
9-ULLAH, Irfan, et al. Comparison of Intermittent vs. Continuous Phototherapy in the treatment of Non-Haemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 2022, 16.04: 1168-1168.
10-PATIL, Mallanagouda M., et al. Continuous Vs Intermittent Phototherapy in the Management of Non-Haemolytic Neonatal Hyperbilirubinemia-A Randomised Non-Inferiority Study. *Journal of Nepal Paediatric Society*, 2020, 40.3: 185-189..
11-SACHDEVA, Monica, et al. Intermittent versus continuous phototherapy for the treatment of neonatal non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia in infants more than 34 weeks of gestational age: a randomized controlled trial. *European journal of pediatrics*, 2015, 174: 177-181.
12-ZHOU, Shiying, et al. Analysis of therapeutic effect of intermittent and continuous phototherapy on neonatal hemolytic jaundice. *Experimental and therapeutic medicine*, 2019, 17.5: 4007-4012.
13-AHMAD, Munir, et al. Intermittent versus continuous phototherapy among term infants presenting with non-hemolytic moderate hyperbilirubinemia at a tertiary care hospital: a randomized controlled trial. *The Professional Medical Journal*, 2023, 30.06: 695-699.
14-MARI, Shereen, et al. A Comparative Analysis of Intermittent and Continuous Phototherapy in Patients with Neonatal Jaundice. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 2021, 33.52A: 26-31.
15-NIKNAFS, Pedram, et al. Intermittent versus continuous phototherapy for reducing neonatal hyperbilirubinemia. 2008..
16-ABDUL-KAREEM, Muyesser. Comparison between continuous and intermittent phototherapy in the management of neonatal jaundice. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci)*, 2011, 15.2: 40-44.
17-BK, Bhatta; PS, Shrestha. A comparative study of rate of fall of total serum bilirubin in jaundiced babies following continuous and intermittent phototherapy. *Journal of Nepal Medical Association*, 2003, 42: 260-264.
18-VOGL, Thomas P., et al. Intermittent phototherapy in the treatment of jaundice in the premature infant. *The Journal of Pediatrics*, 1978, 92.4: 627-630.