

## بررسی اثر بخشی تزریق کلسیم گلوکونات در پیشگیری از بروز هیپوکلسمی در نوزادان پره ترم

دکتر نصرالله پزشکی\* ، مهندس خسرو مانی کاشانی\*\*

دریافت : ۸۴/۲/۲۱ ، پذیرش : ۸۴/۵/۳۰

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** هیپوکلسمی یکی از اختلالات شایع متابولیک دوران نوزادی است. شیوع آن در نوزادان زودرس تا ۳۰ درصد گزارش شده است. هیپوکلسمی با توجه به زمینه ساز بودن برای بسیاری از مشکلات دوران نوزادی و عوارض دراز مدت قابل توجه آن مانند عقب ماندگی ذهنی افت تحصیلی ناتوانی جسمی و... از اهمیت قابل ملاحظه ای برخوردار است. در مطالعه حاضر تاثیر تزریق کلسیم گلوکونات در پیشگیری از بروز هیپوکلسمی در نوزادان پره ترم مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش کار:** در این پژوهش که بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده کنترل دار دوسوکور انجام گرفت ۸۰ نوزاد زودرس (سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته از اولین روز آخرین قاعدگی مادر) در دو گروه ۴۰ نفری آزمون و کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. پس از نمونه گیری ساعت اول به گروه آزمون ۱ml/kg کلسیم گلوکونات ۱۰٪ تزریق شد. (رقبت ۰/۵) و به گروه کنترل همان مقدار نرمال سالیین بصورت تک دوز وریدی تزریق گردید و در ساعات ۲۴ و ۴۸ و ۷۲ پس از تولد غلظت کلسیم کل سرم مورد سنجش قرار گرفت.

**نتایج:** یافته های مطالعه بروز هیپوکلسمی در گروه دریافت کننده کلسیم گلوکونات را ۱۶ نوزاد (۴۰ درصد) و در گروه کنترل ۲۲ نوزاد (۵۵ درصد) نشان داد ( $p > 0/05$ ). در نوزادان دچار هیپوکلسمی ، هیپوکلسمی علامت دار در گروه آزمون ۴ نوزاد (۲۵ درصد) و در گروه کنترل ۹ نوزاد (۴۰/۹ درصد) بود ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه نهایی:** نتایج بررسی حاضر نشان داد که تزریق وریدی تک دوز کلسیم گلوکونات در بدو تولد در پیشگیری از بروز هیپوکلسمی علامتدار و بدون علامت در نوزادان زودرس مؤثر نمیباشد. اگرچه از نظر بالینی قابل ملاحظه است.

**کلید واژه ها:** کاهش کلسیم خون - پیشگیری و کنترل / کلسیم گلوکونات / نوزاد زودرس

### مقدمه :

زودرس و نوزادان هیپوکلسمیک بیشتر شده است. هیپوکلسمی زودرس میتواند علامتدار یا بدون علامت باشد. تظاهرات بالینی هیپوکلسمی نوزادان اختصاصی نبوده و میتواند به صورت تشنج موضعی یا عمومی، لرزش (Jitteriness) و انقباض عضلات صورت باشد (۴،۵). هم هیپوکلسمی و هم درمان آن که معمولا در روزهای اول پس از تولد وریدی صورت می گیرد ، میتواند عوارض قابل توجهی را در نوزادان در پی داشته باشد. در نوزادان نارس مشکلات مخاطره آمیزی مانند هیپوگلیسمی،

هیپوکلسمی زودرس که به غلظت کلسیم توتال سرم کمتر از ۷/۵mg/dl طی ۷۲ ساعت اول زندگی اطلاق میشود از اختلالات شایع متابولیک دوران نوزادی است و در نوزادان زودرس ، نوزادان مادران دیابتی و نوزادان با آسفیکسی هنگام تولد شایعتر است (۱).

شیوع هیپوکلسمی زودرس در نوزادان زودرس ۳۰٪-۵۰٪ گزارش شده است (۲،۳). با افزایش مراقبتهای ویژه قبل و بعد از زایمان احتمال تولد وزنده ماندن نوزادان

\* استادیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (pezeshki@umsha.ac.ir)

\*\* عضو هیأت علمی گروه پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

سپس ۲۴، ۴۸، و ۷۲ ساعت پس از تولد میزان کلسیم سرم کنترل گردید.

برای سنجش کلسیم سرم از روش فلیم فوتومتری (flame photometry) استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها با آزمون آماری مجذور کای و ضریب همبستگی پیرسون توسط مشاور آماری طرح که نسبت به هر دو گروه بی اطلاع بود انجام گرفت. در طول مدت بررسی، نوزادان از نظر علائم هیپوکلسمی، عوارض تجویز کلسیم وریدی و احتمال بروز سایر علائم نظیر دیسترس تنفسی بدقت تحت نظر قرار داشته در صورت بروز هر یک از موارد بلافاصله اقدامات درمانی انجام می گرفت. پس از توجیه خانواده در مورد اهداف طرح رضایت کتبی برای ورود نوزاد به طرح گرفته می شد.

### نتایج:

از ۸۰ نوزاد پره ترم مورد مطالعه ۴۲ نوزاد پسر (۵۲/۵ درصد) و ۳۸ نوزاد دختر (۴۷/۵ درصد) بودند. توزیع جنسی نوزادان پره ترم در دو گروه آزمون و کنترل متفاوت از یکدیگر نبود ( $P > 0/05$ ). ۸۵٪ از نوزادان پره ترم مورد مطالعه ۲۵۰۰-۱۵۰۰ گرم و ۱۵ درصد کمتر از ۱۵۰۰ گرم وزن داشتند میانگین وزن نوزادان در دو گروه آزمون و کنترل متفاوت از یکدیگر نبود ( $P > 0/05$ ). سن حاملگی بر اساس LMP و جدول بالارد در نوزادان گروههای آزمون و کنترل نیز متفاوت از یکدیگر نبود ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه سن حاملگی، وزن هنگام تولد و نسبت جنسی در نوزادان پره ترم دریافت کننده کلسیم گلوکونات و نرمال سالیین

شاخص مورد سنجش	تعداد	گروههای مقایسه	میزان	P.value
سن حاملگی (هفته)	۴۰	دریافت کننده کلسیم گلوکونات	۳۴/۴±۲/۸	>0/05
	۴۰	دریافت کننده نرمال سالیین	۳۴/۴±۲/۹	
سن حاملگی (جدول بالارد)	۴۰	دریافت کننده کلسیم گلوکونات	۳۴/۵±۲/۷	>0/05
	۴۰	دریافت کننده نرمال سالیین	۳۴/۷±۲/۲	
وزن هنگام تولد (گرم)	۴۰	دریافت کننده کلسیم گلوکونات	۱۹۸۱±۴۴۵	>0/05
	۴۰	دریافت کننده نرمال سالیین	۱۹۹۷±۳۹۱	
نسبت جنسی (مذکر/مونث)	۴۰	دریافت کننده کلسیم گلوکونات	۱/۲/۱	>0/05
	۴۰	دریافت کننده نرمال سالیین	۱/۱	

اسیدوز، هیپوترمی و خونریزی داخل بطنی شایع می باشد که هیپوکلسمی میتواند این مشکلات را تشدید نماید (۴). اثرات هیپوکلسمی بر راههای هدایتی قلب و مواردی از طولانی شدن فاصله QT و بلوک درجه ۲ قلبی در مطالعات قبلی گزارش شده است (۹-۶).

خطرناک ترین عارضه ی درمان وریدی برادیکاردی و ایست قلبی در صورت تزریق سریع و عارضه نسبتاً شایع نکرور بافتی موضعی در صورت خروج کلسیم از رگ است که می تواند منجر به عفونتهای خطرناک سطحی و عمقی شود (۱۰، ۴).

باتوجه به شیوع بالای هیپوکلسمی و عوارض ذکر شده که علاوه بر اثرات زودرس میتواند با ایجاد ناتوانیهای جسمی و ذهنی اثرات قابل توجهی بر جنبه های روانی و اقتصادی خانواده بجا بگذارد و با توجه به کمبود نیروی انسانی ورزیده نسبت به نوزادان زودرس بستری در بخش نوزادان که کنترل دقیق انفوزیون وریدی کلسیم را مشکل میسازد این مطالعه با هدف بررسی امکان پیشگیری از هیپوکلسمی در نوزادان زودرس با تزریق دوز واحد کلسیم گلوکونات انجام شد.

### روش کار:

مطالعه حاضر بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده کنترل دار و بروش دوسوکور انجام گرفت. جامعه آماری پژوهش را نوزادان نارس (سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته از اولین روز آخرین قاعدگی مادر) بستری در بخش نوزادان بیمارستان فاطمیه همدان تشکیل می دادند.

سن زایمانی بر اساس LMP و جدول بالارد (NBS) توسط دستیار کودکان تعیین و توسط پزشکان متخصص بخش تایید می گردید.

حجم نمونه با در نظر گرفتن حدود اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۰ درصد ۴۰ نوزاد در هر گروه تعیین گردید. لذا تعداد هشتاد نوزاد بصورت نمونه گیری مستمر انتخاب و به روش تصادفی در دو گروه آزمون و کنترل تخصیص یافتند.

در کلیه نوزادان در ساعت اول تولد کلسیم سرم کنترل و چنانچه هیپوکلسمی گزارش می شد از مطالعه خارج میگرددند. به نوزادان گروه آزمون بازای هر کیلوگرم وزن بدن یک میلی لیتر گلوکونات کلسیم ۱۰٪ (بارقت ۱/۲) با کنترل تعداد ضربان قلب و به نوزادان گروه کنترل همین مقدار نرمال سالیین بصورت تک دوز وریدی تزریق گردید.

دیررس مؤثر بوده اند در کاهش میزان بروز هیپوکلسمی زودرس تأثیری نداشته اند (۱۱).

در یک مطالعه آینده نگر پورسلی نشان داد که تزریق دوز واحد کلسیم گلوکونات به میزان ۱۰۰ mg/kg به نوزادان زودرس هیپوکلسمیک موجب افزایش سطح کلسیم توتال و یونیزه سرم و کاهش امتیاز (score) علائم بالینی هیپوکلسمی نسبت به گروه کنترل می شود (۱۲). اگرچه این مطالعه در نوزادان هیپوکلسمیک انجام شده است ولی در مقایسه با دو مطالعه نکات قابل تاملی وجود دارد که می تواند در تفسیر نتایج مطالعه ما کمک کننده باشد. در مطالعه مذکور هیپوکلسمی در ۸۹ درصد نوزادان بسیار کم وزن (۱۵۰۰ گرم) و ۳۰ درصد نوزادان کم وزن (۲۵۰۰ گرم) وجود داشته در حالیکه در مطالعه ما فقط ۱۰ درصد نوزادان در هر دو گروه بسیار کم وزن بودند که با توجه به شیوع بسیار بالاتر هیپوکلسمی در این نوزادان می تواند دلیلی بر عدم وجود اختلاف معنی دار دو گروه باشد.

بکارگیری درجه بندی (score) شدت علائم بالینی که در مطالعه پورسلی بکار رفته و مقایسه نوزادان علامتدار را کمی نموده است در مطالعه ما می توانست اثر تزریق کلسیم بر بروز علائم بالینی را بهتر نشان بدهد.

با توجه به مطالعات انجام شده قبلی در نوزادان نارس با وزن ۲۵۰۰ - ۱۵۰۰ گرم اقدامات پیشگیرانه کمتر تأثیر داشته و با توجه به شیوع کمتر هیپوکلسمی در این گروه، کنترل کلسیم سرم و درمان موارد ثابت شده منطقی تر به نظر می رسد. ولی با توجه به شیوع بالاتر عوارض مربوط به هیپوکلسمی و درمان وریدی آن در نوزادان بسیار کم وزن (۱۵۰۰ گرم <) پیشنهاد می گردد مطالعه ای مشابه در این نوزادان با اندازه گیری کلسیم یونیزه و درجه بندی علائم بالینی انجام گردد.

### نتیجه نهائی:

نتایج بررسی حاضر نشان داد که تزریق وریدی تک دوز کلسیم گلوکونات در بدو تولد در پیشگیری از بروز هیپوکلسمی علامتدار و بدون علامت در نوزادان زودرس مؤثر نمیباشد. اگرچه از نظر بالینی قابل ملاحظه است.

### منابع:

- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2004: 200-201.

بروز هیپوکلسمی در نوزادان پره ترم گروه آزمون ۱۶ نوزاد (۴۰ درصد) و در نوزادان گروه کنترل ۲۲ نوزاد (۵۵ درصد) گزارش گردید. تفاوت مشاهده شده در میزان بروز هیپوکلسمی در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ( $P > 0/05$ ). در نوزادان دچار هیپوکلسمی، هیپوکلسمی علامتدار در گروه آزمون ۴ نوزاد (۲۵ درصد) در گروه کنترل ۹ نوزاد (۴۰/۹ درصد) بود تفاوت مشاهده شده در میزان بروز هیپوکلسمی علامتدار از نظر آماری معنی دار نبود ( $P > 0/05$ ) (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه بروز هیپوکلسمی و هیپوکلسمی علامتدار در نوزادان پره ترم دریافت کننده کلسیم گلوکونات و

نرمال سالین		شاخص مورد	
تعداد	گروههای مقایسه	تعداد	سنجش
۱۶	دریافت کننده کلسیم گلوکونات	۴۰	بروز هیپوکلسمی
(۴۰)	دریافت کننده نرمال سالین	۴۰	فرآوانی هیپوکلسمی علامتدار
۲۲	دریافت کننده کلسیم گلوکونات	۱۶	
(۵۵)	دریافت کننده نرمال سالین	۲۲	
۴	دریافت کننده کلسیم گلوکونات	۹	
(۲۵)	دریافت کننده نرمال سالین	۲۲	
(۴۰/۹)			

### بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق دوز واحد کلسیم گلوکونات بر میزان بروز هیپوکلسمی بدون علامت و علامتدار در نوزادان زودرس اثر ندارد. اندازه گیری کلسیم یونیزه که در واقع جزء مؤثر کلسیم بوده و تحت تأثیر عواملی مانند اسیدوز و غلظت آلبومین سرم نمی باشد (۱،۴) میتواند نتایج دقیق تری را بدست دهد که امکان انجام آن در زمان مطالعه وجود نداشت.

علیرغم نبود اختلاف قابل ملاحظه از نظر آماری میزان بروز هیپوکلسمی با و بدون علامت در گروه دریافت کننده کلسیم گلوکونات ۱۵٪ کمتر از گروه کنترل بود که با توجه به عوارض هیپوکلسمی و درمان آن (۸-۶، ۴) از نظر بالینی می تواند با اهمیت باشد.

در مطالعه ای که جهت پیشگیری از هیپوکلسمی در نوزادان کم وزن توسط زکا و همکاران انجام گرفته است تجویز ارگوکلسیفرول (Vit.D<sub>2</sub>) و کلسی فدیول [Vit.25 (OH) D<sub>3</sub>] اگرچه در پیشگیری از هیپوکلسمی

2. Mc Millan JA, De Angelis CD, Feigin RD. Oski's pediatrics principles and practice. 4th ed. New York : Lippincott William's and Wilkins, 1999; 60 , 65 , 375 , 384-385, 1768-1770.
3. Oppe TE, Redstone D. Calcium and phosphorus levels in healthy newborn infants given various types of milk. Lancet. 1968 May; 1 (7551):104-8.
4. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-perinatal medicine , Disease of the fetus and infant. 7th ed. New York : Mosby, 2002; (38) 890 899 , (47) 1376-1385.
5. Paola A, Palma S. Endocrine disorders in the neonate. Pediatr Clin N Am 2004 Aug; 51(4):1141-1168.
6. Wahab SAI, Muniyand P. Functional atrioventricular block in a preterm infant. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2001 Nov ; 85 : F220-F221.
7. Baker PS, Johnston FD, Wilson FN. The duration of systole in hypocalcaemia. Am Heart J 1937; 14 : 82-86.
8. Fishbein JT, Hebert LJ, Shadravan I. An unusual cardiac arrhythmia caused by hypocalcaemia. Am J Dis Child 1982; 136 : 372 – 373.
9. Littledike ET, Glazier D, Cook HM. Electrocardiographic changes after induced hypercalcaemia and hypocalcaemia in cattle : reversal of the induced arrhythmia with atropine. Am J Vet Res 197 ; 37 : 383-388.
10. Chiang MC, Chou YH, Wang CR, Huang CC. Extravasation of calcium gluconate concomitant with osteomyelitis in a neonate. Acta Paediatr Taiwan 2004 Jan-Feb ; 45 (1) : 35-7.
11. Zecca E, Romganoli C, Alecei MC, Marchili R, Micanti M. Prevention of hypocalcemia in LBW newborn infants: a comparative clinical study on the efficacy of ergocalciferol (Vit.D<sub>2</sub>) and calcifediol (vit.25COH)D<sub>3</sub>). Minerva Pediatr 1990 May; 42 (5):185-8.
12. Porcelli PJ, Oh W. Effects of single dose calcium gluconate infusion in hypocalcemic preterm infants. Am J Perinatol 1995 Jan ; 12 (1) : 18-21.