

## اثر اریتروپوئین در درمان آنمی ناریسی

دکتر اشرف محمدزاده\*، دکتر احمد شاه فرهت\*\*، دکتر فاطمه ناصری\*\*

### چکیده:

تجویز اریتروپوئین انسانی باعث تشدید خون سازی در نوزادان نارس می شود. این مطالعه جهت تعیین تأثیر تجویز اریتروپوئین در درمان آنمی ناریسی انجام شده است.

نوزادان ناریسی که هماتوکریت کمتر از ۳۰ درصد در هفته دوم تا سوم زندگی یا هماتوکریت کمتر از ۲۵ درصد بعد از پایان هفته سوم زندگی داشتند، بطور تصادفی در دو گروه ۱۰ نفری با متوسط سن حاملگی ۳۲/۱±۱/۸۵ هفته و وزن تولد ۱۴۸۹±۲۱۸ گرم در گروه شاهد و متوسط سن حاملگی ۳۱/۵±۲/۱۲ هفته و وزن تولد ۱۳۶۷±۲۲۷ گرم در گروه مورد قرار گرفتند. در گروه مورد درمان با اریتروپوئین با میزان ۵۰۰ u/kg دو بار در هفته همراه با آهن خوراکی و در گروه شاهد فقط آهن خوراکی برای مدت ۸ هفته تجویز شد. اندازه گیری هماتوکریت و شمارش رتیکولوسیت نوزادان در ابتدای ورود به مطالعه، سه روز بعد از شروع و یک هفته بعد از اتمام مطالعه ارزیابی شد. اندازه گیری وزن، قد و دورسر نیز بطور هفتگی در بیماران انجام گردید.

مقایسه مقادیر هماتوکریت و شمارش رتیکولوسیت در نوبت سوم بین دو گروه تفاوت قابل ملاحظه ای را نشان داد (به ترتیب  $P < ۰/۰۰۰۱$  و  $P = ۰/۰۲۴$ ) و در گروه کنترل تجویز آهن خوراکی به تنهایی، نه تنها باعث افزایش سطح هماتوکریت بیماران نشد بلکه کاهش در میانگین میزان هماتوکریت در انتهای مطالعه مشاهده شد که با مقادیر اولیه از لحاظ آماری تفاوت قابل ملاحظه ای داشت ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ).

این مطالعه نشان می دهد که تجویز اریتروپوئین انسانی همراه با آهن خوراکی در درمان آنمی ناریسی تأثیر قابل ملاحظه ای در افزایش هماتوکریت دارد و با افزایش واضح سطح هماتوکریت احتمالاً در صورتی که بتوانیم مقادیر خون از دست رفته جهت انجام آزمایشات را به حداقل برسانیم، می تواند نیاز به تجویز خون را در این بیماران کاهش دهد.

**کلید واژه ها:** اریتروپوئین - استفاده درمانی / کم خونی نوزادی - دارودرمانی / نوزاد نارس

### مقدمه:

اکسیژنی شدن بافتی را که بیانگر یک کم خونی واقعی است، نشان دهند (۲). اگرچه رشد سریع بدن یک عامل بروز این نوع کم خونی است، ولی علت اصلی بروز آن کمبود اریتروپوئین اندوژن حتی در شرایط هیپوکسیک می باشد (۱).

کاهش پاسخ اریتروپوئین و وجود سلولهای پیش ساز رده قرمز حساس به اریتروپوئین، مطرح کننده تأثیر تجویز این دارو در درمان کم خونی ناشی از ناریسی می باشد.

کم خونی ناشی از ناریسی یک نوع کم خونی نورموکروم و نورموسیتیک با شمارش رتیکولوسیت پایین است که معمولاً بعد از هفته دوم عمر در نوزادان نارس بروز کرده و حداکثر شدت آن در دومین ماه عمر است (۱). اطلاق کلمه فیزیولوژیک به این نوع کم خونی هنوز مورد بحث می باشد زیرا نوزادانی که مبتلا به این کم خونی هستند ممکن است علائم و نشانه های عدم کفایت

\* دانشیار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
\*\* استادبار گروه کودکان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

می شد. تغذیه کلیه بیماران با شیر مادر انجام می شد. این نوزادان اسید فولیک و ویتامین D در حد نگهدارنده دریافت می کردند ولیکن به آنها ویتامین E داده نمی شد. در ضمن گروه کنترل دارونما دریافت نمی کرد.

اندازه گیری وزن، قد و دور سر در شروع درمان و سپس به طور هفتگی در کلیه بیماران انجام می گرفت. نمونه گیری خون از ورید محیطی برای آزمایشات خونی شامل شمارش رتیکولوسیت و هماتوکریت در ابتدای مطالعه و سه روز بعد از شروع درمان و یک هفته بعد از پایان درمان انجام می شد. تعیین هماتوکریت بوسیله دستگاه Sismax (ساخت ژاپن به نمایندگی شرکت آنالیز در ایران) و شمارش رتیکولوسیت به روش دستی انجام می شد. به بیمارانی که هماتوکریت کمتر از ۲۵ گرم با علائم بالینی تاکیپنه، تاکیکاردی، آپنه و اختلال رشد داشتند خون تجویز می شد.

بعد از تکمیل مطالعه تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS(9) و آزمونهای آماری t و  $\chi^2$  انجام شده و مقادیر  $P < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### نتایج:

از ۲۰ نوزاد مورد مطالعه تعداد ۱۰ نوزاد (۶ پسر و ۴ دختر) در گروه مورد و ۱۰ نوزاد (۷ پسر و ۳ دختر) در گروه شاهد بررسی شدند. با استفاده از آزمون آماری از لحاظ جنس دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند ( $P=0/639$ ).

متوسط وزن تولد در بیماران گروه مورد  $1367 \pm 227$  گرم و در بیماران گروه شاهد  $1479 \pm 218$  گرم و متوسط سن حاملگی در گروه مورد  $31/5 \pm 2/12$  هفته و در گروه شاهد  $32/1 \pm 1/85$  هفته بود که با استفاده از آزمون آماری بیماران از لحاظ سن حاملگی و وزن تولد در دو گروه اختلاف معنی داری نداشتند (به ترتیب  $P=0/5$ ،  $P=0/23$ ).

مقایسه مقادیر رتیکولوسیت در ابتدای ورود به مطالعه و در پایان مطالعه در دو گروه مورد و شاهد نشان داد که اگرچه در ابتدای مطالعه دو گروه اختلاف مشخصی در سطح رتیکولوسیت نداشتند ( $P=0/686$ )، در پایان مطالعه مقایسه مقادیر رتیکولوسیت نشان دهنده اختلاف آماری واضحی بین دو گروه مورد و شاهد بود ( $P=0/024$ ). مقایسه میانگین مقادیر هماتوکریت نیز در دو گروه در ابتدای ورود به مطالعه اختلاف معنی داری نداشت ولی در پایان مطالعه اختلاف مشخصی در

با این هدف که حجم توده گلبولهای قرمز افزایش یابد و نیاز به تجویز خون کم شود (۳).

اولین بررسیها در مورد تأثیر اریتروپوئتین در درمان این نوع کم خونی در اواخر سال ۱۹۸۰ شروع شد. مطالعات مختلف نشان دادند که تجویز اریتروپوئتین انسانی با تجویز همزمان آهن باعث افزایش تولید گلبولهای قرمز، کاهش موارد تجویز خون و کاهش حجم خون تزریق شده می گردد (۴). Halperin و Soubasi در مطالعات جداگانه نشان دادند که تجویز اریتروپوئتین باعث مهار پایدار تولید اریتروپوئتین اندوزن نمی شود (۵،۶).

علیرغم مطالعات مختلف انجام شده، هنوز سئوالاتی پیرامون دوز مناسب دارو، فواصل بین تجویز دارو و مدت درمان و این که چه نوزادانی واقعا کاندید درمان می باشند، وجود دارد. بهمین منظور این مطالعه جهت تعیین تأثیر تجویز اریتروپوئتین در درمان آنمی نارسی انجام شد.

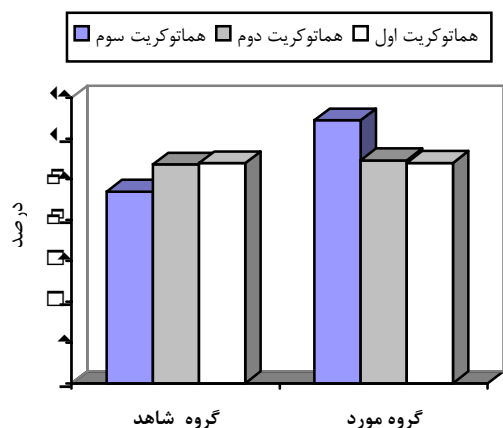
### روش کار:

این پژوهش بصورت آینده نگر توصیفی شاهد موردی در بخش NICU بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه مشهد در نوزادانی که از این بخش مرخص شده بودند انجام گرفت. نوزادانی که وارد مطالعه شدند شامل: ۱- سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته ۲- هماتوکریت کمتر از ۳۰ درصد در صورتی که سن بیمار بین هفته دوم و سوم بعد از تولد باشد یا کمتر از ۲۵ درصد در صورتی که سن بیمار بیش از ۳ هفته بعد از تولد باشد.

بیمارانی که مبتلا به کم خونی همولتیک، خونریزی فعال یا بیماری عضوی سیستمیک و ناهنجاری مادرزادی بودند وارد مطالعه نمی شدند یا در صورت مشاهده این مشکلات در طی درمان از مطالعه حذف می شدند.

بیماران پس از اجازه از والدین بطور تصادفی در دو گروه شاهد و مورد قرار می گرفتند که هر گروه شامل ۱۰ نوزاد بود. بیماران گروه مورد اریتروپوئتین انسانی با مقدار  $500 \text{ u/kg}$  دوبار در هفته به روش تزریق زیرجلدی دریافت می کردند و مدت درمان ۴ هفته متوالی بود. به کلیه بیماران در گروه مورد و شاهد آهن خوراکی از قطره سولفات فرو به میزان ۴ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم در روز برای نوزادان با وزن تولد کمتر یا مساوی ۱۵۰۰ گرم و ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز برای نوزادان با وزن تولد بیش از ۱۵۰۰ گرم تجویز

افزایش سطح هماتوکریت بیماران در گروه مورد مشاهده شد ( $P < 0/0001$ ) در حالی که مقایسه مقادیر هماتوکریت در گروه شاهد از ابتدا تا انتهای مطالعه نشان دهنده افت مشخص در سطح هماتوکریت می باشد که این کاهش نیز از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0/0001$ ) (نمودار ۲).



نمودار ۲: تغییرات سطح هماتوکریت در سه نوبت اندازه گیری شده در بیماران تحت درمان با اریتروپوئین و گروه شاهد در بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه مشهد در مدت مطالعه

متوسط میزان وزن گیری روزانه در گروه مورد ۲۴/۳ گرم و در گروه شاهد ۲۴/۹ گرم که مقایسه این مقادیر نیز اختلاف واضحی نداشت.

باتوجه به این که بیماران مورد بررسی در گروه شاهد و مورد هیچکدام در طی مطالعه نیاز به تجویز خون پیدا نکردند، تأثیر تجویز اریتروپوئین بر کاهش میزان نیاز به تجویز خون بررسی نگردید.

**بحث:**

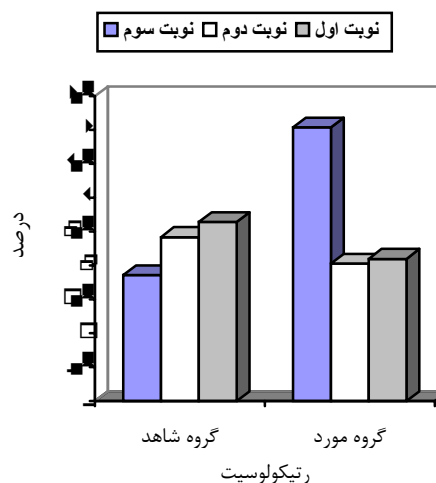
تجویز اریتروپوئین انسانی باعث تشدید خون سازی در نوزادان نارس می شود (۱،۷). از آنجائی که افزایش میزان رتیکولوسیت معیاری از تحریک خون سازی به شمار می رود، در این مطالعه نیز از شمارش رتیکولوسیت به عنوان یک متغیر هدف برای بررسی تأثیر درمان با اریتروپوئین در آمی ناشی از نارسی استفاده شده است. همانطور که در مطالعات مختلف ملاحظه می شود، در مطالعه حاضر نیز افزایش مشخصی در شمارش رتیکولوسیت خون در بیماران درمان شده با اریتروپوئین در مقایسه با بیماران گروه شاهد مشاهده گردید که نشان دهنده تأثیر این درمان در افزایش خون سازی می باشد (۵،۸،۲).

مقادیر هماتوکریت در دو گروه مشاهده شد ( $P < 0/0001$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین رتیکولوسیت و هماتوکریت در بیماران تحت درمان با اریتروپوئین و گروه شاهد در بخش NICU بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه مشهد در مدت مطالعه

مقادیر P	گروه		متغیرها
	شاهد	مورد	
	میانگین (± انحراف معیار) محدوده تغییرات	میانگین (± انحراف معیار) محدوده تغییرات	
۰/۶۸	۲/۴۶ (±۱/۴۴) ۰/۸-۵/۱	۲/۱ (±۲/۳۶) ۰/۷-۷/۱	رتیکولوسیت اول
۰/۵۲	۲/۴۲ (±۱/۴۶) ۰/۴-۵	۲/۰۳ (±۱/۲۹) ۰/۵-۳/۵	رتیکولوسیت دوم
۰/۰۲	۱/۸۶ (±۱/۱۹) ۰/۷-۳/۹	۴/۰۴ (±۲/۵۴) ۰/۸-۶/۹	رتیکولوسیت سوم
۰/۹۵	۲۶/۹۷ (±۲/۳۸) ۲۳/۱-۳۰	۲۷/۰۳ (±۲/۳۴) ۲۳-۳۰	هماتوکریت اول
۰/۶۳	۲۶/۸۰ (±۲/۳۰) ۲۳/۴-۳۰	۲۷/۳۴ (±۲/۶۸) ۲۳-۳۰	هماتوکریت دوم
< ۰/۰۰۰۱	۲۳/۴۹ (±۲/۲۷) ۲۱-۲۸/۲	۳۲/۲۰ (±۲/۰۸) ۲۹-۳۵	هماتوکریت سوم

در گروه مورد اختلاف معنی داری در افزایش مقادیر رتیکولوسیت بیماران از ابتدای درمان تا پایان مطالعه وجود داشت. در حالی که مقایسه این میانگین ها در گروه شاهد نشان دهنده اختلاف معنی داری در کاهش شمارش رتیکولوسیت در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه می باشد (نمودار ۱).



نمودار ۱: میانگین شمارش رتیکولوسیت در سه نوبت اندازه گیری شده در بیماران تحت درمان با اریتروپوئین و گروه شاهد در بخش NICU بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه مشهد در مدت مطالعه

ارتباط مثبت و مشخصی بین تجویز اریتروپوئین و

گرفتند که نوزادان نارس با وزن ۱۵۰۰ تا ۹۰۰ گرم که وضعیت بالینی پایداری دارند، در مواردی که خونگیری برای انجام آزمایشات به حداقل رسانده شود و معیارهای تجویز خون محدود گردند، تجویز اریتروپوئین تأثیری در کاهش نیاز به ترانسفوزیون اضافی نخواهد داشت (۱۱). در مطالعه Meyer و همکارانش نیز در ارزیابی تأثیر اریتروپوئین در کاهش نیاز به ترانسفوزیون خون در نوزادان نارس نشان دادند که اختلافی در گروه درمان شده و گروه کنترل وجود ندارد، اگرچه وقتی آنها موارد ترانسفوزیون نوزادان کمتر از ۱۰۰۰ گرم را بعد از ماه اول عمر مقایسه کردند، این اختلاف معنی دار بود و در گروه درمان شده موارد ترانسفوزیون بطور مشخصی کمتر از گروه کنترل بود (۱۲). دیگر محققین هم نشان دادند که تجویز زود هنگام اریتروپوئین انسانی افزایشی در شمارش رتیکولوسیت ایجاد اما در کاهش نیاز به تجویز خون کافی نمی‌باشد (۱۳). با وجود این بسیاری از مراکز بطور روتین اریتروپوئین را توأم با آهن به شیر خواران نارس تجویز می‌کنند، گرچه مدارک واضحی دال بر کاهش ترانسفوزیون خون وجود ندارد. علاوه بر آنمی نارسی از اریتروپوئین در آنمی مزمن نوزادان با دیسپلازی برونکوپولمونر، آنمی هیپورژنرا تیو و اریتروپلاستوز جنینی نیز استفاده می‌شود (۱۴). در این مطالعه ما نتوانستیم تأثیر درمان اریتروپوئین را در کاهش موارد ترانسفوزیون بررسی کنیم زیرا هیچکدام از نوزادان مورد مطالعه در طی این مدت نیاز به ترانسفوزیون خون پیدا نکردند. علت این مسئله می‌توانست وضعیت بالینی نسبتاً پایدارتر و سیر بالینی نسبتاً کم عارضه تر بیماران مورد مطالعه ما در مقایسه با سایر مطالعات دیگر و محدود بودن معیارهای ترانسفوزیون باشد.

در این مطالعه از مصرف اریتروپوئین در ضمن اولین ۷ تا ۱۴ روز عمر خودداری شده است زیرا علت اصلی کم خونی در این زمان، کاهش تولید گلبولهای قرمز نمی‌باشد بلکه کم خونی در روزهای اول عمر عمدتاً علت همولتیک یا هموراژیک ناشی از تعداد و حجم زیاد خونگیری انجام شده برای آزمایشات مختلف دارد. هیچ افزایشی در میزان تشنج، هیپرتانسون و ترومبوز که بدنبال مصرف اریتروپوئین در بیماران با فاز آخر بیماری کلیوی دیده می‌شود در درمان این دارو در آنمی نارسی گزارش نشده است. سندرم مرگ ناگهانی شیرخواران در مطالعات مختلف

کاهش سطح هماتوکریت مشاهده شده در نوزادان مبتلا به آنمی ناشی از نارسی می‌تواند با تجویز اریتروپوئین در دوز حداقل  $300 \text{ u/kg}$  در هفته یا بیشتر پیشگیری شود. در یک مطالعه چندمرکزی که در امریکای شمالی انجام شد و در مطالعه چندمرکزی دیگر که در افریقای جنوبی انجام گرفت، از سقوط هماتوکریت با دوزهای  $500 \text{ u/kg}$  و  $600-750 \text{ u/kg}$  در هفته جلوگیری بعمل آمد (۵،۸). در مطالعه حاضر نیز اختلاف سطح هماتوکریت در پایان درمان در گروه مورد بطور مشخصی بالاتر از گروه شاهد بود و مشاهده شد که در گروه شاهد تجویز آهن خوراکی به تنهایی، نه تنها باعث افزایش سطح هماتوکریت نشد بلکه کاهشی نیز در سطح هماتوکریت این بیماران در انتهای مطالعه بوجود آمد که این افت هماتوکریت نسبت به سطح اولیه هماتوکریت در زمان ورود به مطالعه از لحاظ آماری معنی دار بود. در مطالعات مختلفی که توسط Shannon و Emmerson بطور جداگانه انجام گرفت نیز سطح هموگلوبین در گروه درمان شده با اریتروپوئین نسبت به گروه کنترل بطور مشخص بالاتر گزارش شد (۷،۹).

در مطالعه ای که توسط Soubasi و همکارانش انجام گرفت افزایش مشخص در سطح هموگلوبین در بیماران درمان شده با اریتروپوئین در مقایسه با بیماران گروه کنترل وجود داشت که این افزایش حتی تا ۳ ماه بعد از قطع درمان نیز تداوم داشت (۶).

هدف عمده در درمان اریتروپوئین در نوزادان نارس کاهش نیاز به ترانسفوزیون خون می‌باشد. در مطالعات مختلف که با هدف جلوگیری از اولین ترانسفوزیون بعد از دومین هفته عمر در نوزادان نارس انجام شده است، نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. نیاز به تجویز خون با مقادیر پایین اریتروپوئین تا حد  $300 \text{ u/kg}$  در هفته برطرف نمی‌شود، اما کاهش واضحی در نیاز به ترانسفوزیون در دوزهای بالاتر یعنی حدود  $1400-3000 \text{ u/kg}$  گزارش شده است (۲). در یک مطالعه چند مرکزی که در امریکای شمالی انجام شد کاهشی از  $1/1$  به  $1/6$  در موارد ترانسفوزیون مشاهده شد، اگرچه در مطالعه آفریقای جنوبی فقط کاهش متوسطی در نیاز به ترانسفوزیون خون مشاهده گردید (۷،۱۰). در مطالعه ای که توسط Avent و همکارانش انجام گرفت اختلاف مشخصی در تعداد موارد تجویز خون با گروه کنترل مشاهده نشد. آنها نتیجه

- Diamonti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995;127: 291-297.
7. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulated erythropoiesis and reduced erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95:1-8.
  8. Beck D, Masserey E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 767-772.
  9. Emmerson AJ, Coles HJ, Stern CM, Pearson TC. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 291-296.
  10. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double-blind placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93: 918-928.
  11. Avent M, Cory BJ, Galpin J, Ballot DE, Cooper PA, Sherman G, et al. A comparison of high versus low dose recombinant human erythropoietin versus blood transfusions in the management of anemia of prematurity in a developing country. *J Trop Pediatr* 2002 Aug; 48(4): 227-233.
  12. Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan; 88(1) 41-45.
  13. Luchtman JL, Schwartz AL, Wilson DB. Anemia of prematurity; neonatal-perinatal medicine, disease of the fetus and infant. 7th ed. New York: Mosby, 2002:1202.
  14. Stoll BJ, Kliegman RM. Anemia in the newborn infant: Nelson textbook of pediatric. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2004: 599-601.

بین ۳-۱ مورد دیده شده که از نظر آماری بارز نبوده است. اریتم و اندوراسیون در محل تزریق در سه نوزاد گزارش شده است اما آنتی بادی علیه EPO در خون تاکنون مشاهده نشده است (۱۰). در مطالعه حاضر هیچ عارضه مشخصی ناشی از تجویز اریتروپوئین دیده نشد. نتیجه نهایی اینکه درمان زودرس آنمی ناشی از نارس با تجویز اریتروپوئین و آهن خوراکی می تواند باعث افزایش سطح هماتوکریت و شمارش رتیکولوسیت در این بیماران شود. اگرچه هنوز هم در کشور ما به دلیل عدم دسترسی به روش های Micro Sampling حجم قابل توجهی خون برای انجام آزمایشات در نوزادان نارس از دست می رود. با توجه به این مطالعه امیدواریم که بتوانیم با تجویز زودرس اریتروپوئین از افت واضح هماتوکریت و نیاز به تجویز خون و در نتیجه عوارض متعدد ناشی از ترانسفوزیون خون در این بیماران جلوگیری کنیم.

#### سپاسگزاری:

با تشکر از همکاریهای صمیمانه جناب آقای دکتر نیکو زاده، سرکار خانم امیری و پرسنل محترم بخش NICU بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه مشهد بخاطر همکاری ایشان و همچنین تشکر فراوان از آقای دکتر ایرانیپور فلوشیپ محترم بخش نوزادان که در ترسیم نمودارهای مقاله زحمت فراوانی کشیدند.

#### منابع:

1. Carbonell E, Figueras AJ. Anemia of prematurity: treatment with erythropoietin. *Early Hum Dev* 2001; 65 suppl: 63-7.
2. Ferlin ML, Jorge SM, Ricco RG. Prematurity anemia: effect of iron supplementation. *Nutrition Res* 2001; 21: 149-158.
3. Obladen M, Maier RF. Erythropoietin therapy in preterm infants: current topics in neonatology. New York: W.B.Saunders, 1997:108-121
4. Juul SE. Nonerythropoietic roles of erythropoietin in the fetus and neonate. *Clin Perinatol* 2000 Sep; 27(3):527-41.
5. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatr* 1990; 116: 776-786.
6. Soubasi V, Kremenopoulos G,