

Therapeutic Effect of Clofibrate on Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Term Neonates

Ahmadreza Heidarynezhad¹ , Khairollah Asadollahi² , Jasem Mohamadi^{3*} 

¹ Medical School, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

² Dept of Social Medicine, Medical School, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

³ Dept of Pediatrics, Medical School, Ilam university of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info

Article type:

Research article

Article History:

Received: Nov. 17, 2025

Received in revised form:

Dec. 19, 2025

Accepted: Dec. 29, 2025

Published Online: Jan. 28, 2026

* Correspondence to:

Jasem Mohamadi

Dept of Pediatrics, Medical School, Ilam university of Medical Sciences, Ilam, Iran

Email:

jmhohamadi@medilam.ac.ir

ABSTRACT

Introduction: Neonatal jaundice is one of the most common conditions in the neonatal period and is primarily caused by elevated levels of unconjugated bilirubin. Although usually benign, prolonged unconjugated hyperbilirubinemia may increase parental anxiety, healthcare costs, and the risk of neurotoxic complications, highlighting the need for effective and safe therapeutic interventions. This study aimed to evaluate the therapeutic effect of clofibrate on prolonged unconjugated jaundice in term neonates.

Materials & Methods: This randomized clinical trial was conducted on 152 term neonates diagnosed with prolonged unconjugated hyperbilirubinemia who were referred to the pediatric outpatient clinic of Imam Khomeini Hospital, Ilam, Iran, between October 2024 and September 2025. Participants were randomly assigned to intervention and control groups. The intervention group received a single oral dose of clofibrate (50 mg/kg) in addition to standard care, while the control group received standard treatment alone. Total serum bilirubin levels were measured on days 1, 3, and 7. Data were analyzed using SPSS version 27. Independent t-test and repeated measures analysis of variance were applied, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean serum bilirubin level on day 1 was 11.4 ± 2.1 mg/dL in the intervention group and 13.6 ± 2.5 mg/dL in the control group. Following treatment, mean bilirubin levels decreased to 7.5 ± 1.8 mg/dL and 10.7 ± 2.1 mg/dL on day 3, and to 4.0 ± 1.6 mg/dL and 9.0 ± 1.8 mg/dL on day 7 in the intervention and control groups, respectively. The reduction in serum bilirubin levels was significantly greater in the clofibrate group compared with the control group (p < 0.001). No adverse effects were observed in either group.

Conclusion: A single oral dose of clofibrate at 50 mg/kg appears to be a safe and effective adjunctive therapy for reducing serum bilirubin levels and accelerating recovery in term neonates with prolonged unconjugated jaundice.

Keywords: Clofibrate; Unconjugated bilirubin; Prolonged jaundice; Term neonate

Cite this paper: Heidarynezhad A, Asadollahi Kh, Mohamadi J. Therapeutic Effect of Clofibrate on Prolonged Unconjugated Hyperbilirubinemia in Term Neonates. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2026;33(6):19-30.

Introduction

Jaundice is one of the most common clinical manifestations in newborns, affecting about two-thirds of term infants and nearly all preterm infants in the early days of life (1). Jaundice is caused by the deposition of bilirubin in body tissues, particularly the skin and the whites of the eyes, and is usually the result of increased production or decreased excretion of non-conjugated bilirubin (2). In some newborns due to liver enzyme deficiency or nutritional

problems, bilirubin levels remain high an extended period, leading to prolong jaundice, which is primarily associated with breastfeeding (3). Phototherapy is standard treatment for prolonged jaundice, as it converts bilirubin into water-soluble isomers, facilitating its excretion from the and preventing severe complications (4). Nevertheless, the need for prolonged hospitalization high costs, and parental concern made the use of adjunctive, including blood exchange, an option (4). Clofibrate is a fibrate drug typically used to treat hyperlipidemia in



© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

Journal of Ilam University of Medical Sciences, Volume 33, Issue 6, 2026

adults (5). However, studies have shown that it can the activity of glucuronyltransferase enzyme in the liver by stimulating nuclear PPAR- α , thereby the conjugation of non-bilirubin (4). Clofibrate effectively reduces total serum bilirubin in short-term use and can even have a promising effect in infants at a dose of 25 mg/kg (5). Given its suitable half-life, a single dose of clofibrate is sufficient, and there is no need for treatment or prolonged hospitalization (3-5). This study aimed to evaluate the therapeutic effect of clofibrate on prolonged unconjugated jaundice in term neonates.

Methods

This randomized clinical trial was conducted on 152 term neonates diagnosed with prolonged unconjugated hyperbilirubinemia who were referred to the pediatric outpatient clinic of Imam Khomeini Hospital, Ilam, Iran, between October 2024 and September 2025. Participants were randomly assigned to intervention and control groups. The intervention group received a single oral dose of clofibrate (50 mg/kg) in addition to standard care, while the control group received standard treatment alone. Total serum bilirubin levels were measured on days 1, 3, and 7. Data were analyzed using SPSS version 27. Independent t-test and repeated measures analysis of variance were applied, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The mean serum bilirubin level on day 1 was 11.4 ± 2.1 mg/dL in the intervention group and 13.6 ± 2.5 mg/dL in the control group. Following treatment, mean bilirubin levels decreased to 7.5 ± 1.8 mg/dL and 10.7 ± 2.1 mg/dL on day 3, and to 4.0 ± 1.6 mg/dL and 9.0 ± 1.8 mg/dL on day 7 in the intervention and control groups, respectively. The reduction in serum bilirubin levels was significantly greater in the clofibrate group compared with the control group ($p < 0.001$). No adverse effects were observed in either group.

Conclusion

A single oral dose of clofibrate at 50 mg/kg appears to be a safe and effective adjunctive therapy for reducing serum bilirubin levels and accelerating recovery in term neonates with prolonged unconjugated jaundice.

Authors' Contribution

Conceptualization, Methodology, Validation, Formal Analysis, Investigation, Resources, Software, Data Curation, Writing—Original Draft Preparation, Writing—Review & Editing, Visualization, Supervision, Project Administration: AH, KA, JM.

Ethical Statement

This study was approved by the Ethics Committee of Ilam University of Medical Sciences (Iran) (IR.MEDILAM.REC.1402.253). The authors avoided data fabrication, falsification, plagiarism, and misconduct.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

Authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript.

Acknowledgment

The present article was extracted from the General Practitioner thesis written by Ahmad Reza Heydarynezhad. The authors thank the all of participants and persons who help in this project.

بررسی تأثیر درمانی کلوفیرات بر ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه در نوزادان ترم

احمد رضا حیدری نژاد^۱ ID، خیراله اسدالهی^۲ ID، جاسم محمدی^۳ ID

^۱ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

^۲ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

^۳ گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۲۶

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۰۸

تاریخ انتشار: ۱۴۰۴/۱۱/۰۸

نویسنده مسئول:

جاسم محمدی

گروه اطفال، دانشکده پزشکی،

دانشگاه علوم پزشکی ایلام،

ایلام، ایران

Email:

jmohamadi@medilam.ac.ir

مقدمه: زردی نوزادی یکی از شایع ترین مشکلات دوره نوزادی است که معمولاً در اثر افزایش سطح بیلی روبین غیر کونژوگه در خون رخ می دهد. این وضعیت اغلب خوش خیم است؛ اما نگرانی والدین، هزینه های درمانی و احتمال عوارض نورو توكسیك، ضرورت مداخلات درمانی مؤثر و ایمن را افزایش می دهد. این مطالعه با هدف تعیین اثر درمانی کلوفیرات در کاهش ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه در نوزادان ترم صورت گرفت.

مواد و روش ها: این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی روی ۱۵۲ نوزاد ترم مبتلا به ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه مراجعه کننده به درمانگاه اطفال بیمارستان امام خمینی ایلام، از مهر ۱۴۰۳ تا شهریور ۱۴۰۴ انجام شد. نوزادان به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم گردیدند. گروه مداخله علاوه بر مراقبت های استاندارد، یک دوز خوراکی کلوفیرات (۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروه کنترل، تنها درمان های معمول را دریافت کرد. در هر دو گروه، سطح بیلی روبین تام سرمی در روزهای اول، سوم و هفتم اندازه گیری شد. داده ها با نرم افزار SPSS vol.27 و آزمون های t مستقل و آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر تحلیل گردید. مقدار P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش: میانگین سطح بیلی روبین در روز اول، در گروه مداخله $11/4 \pm 2/1$ و در گروه کنترل $13/6 \pm 2/5$ میلی گرم بر دسی لیتر بود. پس از درمان، میانگین سطح بیلی روبین در روز سوم، به ترتیب به $7/5 \pm 1/8$ و $10/7 \pm 2/1$ و در روز هفتم، به $4/1 \pm 0/6$ و $9/0 \pm 1/8$ کاهش یافت. کاهش سطح بیلی روبین در گروه مداخله به صورت معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0.001$). هیچ گونه عارضه جانبی در دو گروه مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری: تجویز تک دوز خوراکی کلوفیرات با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن می تواند به طور مؤثر، موجب کاهش سطح بیلی روبین و تسریع روند بهبودی در نوزادان ترم مبتلا به ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه شود.

واژه های کلیدی: کلوفیرات، بیلی روبین غیر کونژوگه، ایکتر طول کشیده، نوزاد ترم

استاد: حیدری نژاد احمد رضا، اسدالهی خیراله، محمدی جاسم. بررسی تأثیر درمانی کلوفیرات بر ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه در نوزادان ترم. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام،

بهمن ۱۴۰۴؛ ۳۳(۶): ۳۰-۱۹.

مقدمه

زردی یا ایکتر یکی از تظاهرات بالینی شایع در دوران نوزادی است که حدود دوسوم نوزادان ترم و تقریباً همه نوزادان نارس را در روزهای ابتدایی زندگی درگیر می‌کند (۱-۴). زردی به علت رسوب بیلی‌روبین در بافت‌های بدن، به‌ویژه پوست و صلبیه چشم ایجاد می‌شود و معمولاً در اثر افزایش تولید یا کاهش دفع بیلی‌روبین غیر کونژوگ به‌وجود می‌آید (۵).

زردی در بیشتر موارد، فیزیولوژیک است و خودبه‌خود برطرف می‌شود؛ اما در برخی از نوزادان، به علت نارسایی عملکرد آنزیم‌های کبدی یا مشکلات تغذیه‌ای، سطح بیلی‌روبین برای مدت طولانی بالا باقی می‌ماند و به حالت زردی طول کشیده تبدیل می‌شود که عمده‌تاً ناشی از تغذیه با شیر مادر است (۶). در زردی طول کشیده، اگرچه اغلب علت پاتولوژیک خاصی وجود ندارد؛ اما پیگیری دقیق بیماری ضروری است؛ زیرا افزایش مداوم بیلی‌روبین می‌تواند خطر بروز عوارض نوروتوکسیک مانند کرن‌ایکتروس را در پی داشته باشد (۷، ۸).

فتوتراپی درمان استاندارد زردی طول کشیده است که با تبدیل بیلی‌روبین به ایزومرهای محلول در آب، موجب تسریع دفع آن از بدن می‌شود و از عوارض شدید پیشگیری می‌کند (۹). با این حال، نیاز به بستری طولانی، هزینه بالا و نگرانی والدین، استفاده از داروهای کمکی از جمله تعویض خون را به گزینه‌ای جذاب تبدیل کرده است (۸). کلوپیرات یکی از داروهای گروه فیبرات‌هاست که به‌طور معمول، برای درمان هیپرلیپیدمی در بزرگسالان به کار می‌رود؛ اما مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این دارو می‌تواند با تحریک گیرنده‌های هسته‌ای PPAR- α ، باعث افزایش فعالیت آنزیم گلوکونیل ترانسفراز در کبد و در نتیجه، تسریع کونژوگ شدن بیلی‌روبین غیرمستقیم گردد (۱۰-۱۲).

از دیدگاه فیزیولوژیک، سازوکار اصلی اثر کلوپیرات از طریق فعال‌سازی گیرنده هسته‌ای PPAR- α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha) در سلول‌های کبدی است (۱۳، ۱۴). این گیرنده‌ها با افزایش

سنتر آنزیم

UDP-glucuronosyl transferase و بالا بردن ظرفیت کونژوگه‌سازی بیلی‌روبین، باعث تسریع تبدیل بیلی‌روبین غیر کونژوگ به شکل محلول در آب و دفع آن از طریق صفرا می‌شوند (۱۵). افزون بر این، کلوپیرات ممکن است با افزایش جریان صفراوی، حذف بیلی‌روبین از بدن را تسهیل کند (۱۶). بر اساس نتایج برخی مطالعات، کلوپیرات نتایج امیدوارکننده‌ای در کاهش سطح بیلی‌روبین غیر کونژوگ، به‌ویژه در نوزادان ترم و بدون بیماری همولیتیک داشته است (۱۷، ۱۸). کلوپیرات در استفاده کوتاه‌مدت، به‌طور مؤثر بیلی‌روبین توتال سرم را کاهش می‌دهد و حتی می‌تواند در دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، در نوزادان ترم تأثیر امیدوارکننده‌ای داشته باشد (۱۶). با توجه به اینکه کلوپیرات نیمه‌عمر مناسبی دارد، تجویز تک‌دوزی آن کفایت می‌کند و نیازی به درمان مکرر یا بستری طولانی نیست؛ بنابراین، کاربرد این دارو در نوزادان ترم، ضمن کوتاه‌تر کردن دوره زردی و مدت بستری در بیمارستان (۱۹، ۱۸، ۱۰)، بار مالی و روانی خانواده‌ها و دستگاه درمانی را کاهش دهد. علاوه بر این، عارضه جانبی چشمگیری برای آن گزارش نشده است (۱۰، ۲۰). با این حال، ارزیابی کارایی و ایمنی این درمان در چارچوب رویه‌های بالینی و ساختار خدمات سلامت خاص هر منطقه جغرافیایی می‌تواند به تصمیم‌گیری آگاهانه‌تر در سطح محلی کمک کند.

اگرچه اثربخشی داروی کلوپیرات در کاهش هایپر بیلی‌روبینمی نوزادی در برخی مطالعات پیشین گزارش شده است؛ اما اغلب این پژوهش‌ها بر زردی حاد نوزادی و در شرایط بستری متمرکز داشته‌اند. در مقابل، ایکتر طول کشیده غیر کونژوگ در نوزادان ترم، از نظر تظاهرات بالینی، روند طبیعی بیماری و رویکرد درمانی، ویژگی‌های متمایزی دارد و تاکنون به‌صورت هدفمند و مستقل کمتر بررسی شده است. از سوی دیگر، بیشتر شواهد موجود از جمعیت‌های بستری به‌دست آمده‌اند، درحالی‌که تصمیم‌گیری بالینی درباره نوزادان مبتلا به ایکتر طول کشیده، اغلب در محیط‌های درمانگاهی و به‌صورت سرپایی انجام

می‌شود؛ بنابراین، ارزیابی اثربخشی کلوفیرات در نوزادان ترم مبتلا به ایاکتر طول کشیده غیر کوئزوگه در شرایط درمانگاهی می‌تواند شواهد کاربردی و بومی‌تری را برای راهنمایی تصمیم‌گیری بالینی فراهم کند؛ بنابراین، این مطالعه با هدف تعیین اثر درمانی کلوفیرات در کاهش ایاکتر طول کشیده غیر کوئزوگه در نوزادان ترم مراجعه‌کننده به درمانگاه اطفال بیمارستان امام خمینی ایلام انجام گردید.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مداخله‌ای از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical Trial) بود که با هدف تعیین اثر درمانی داروی کلوفیرات بر کاهش ایاکتر طول کشیده غیر کوئزوگه در نوزادان ترم انجام شد. طراحی مطالعه به صورت دوگروهی (مداخله و کنترل) و با تخصیص تصادفی ساده صورت گرفت. این پژوهش در سال ۱۴۰۳ و ۱۴۰۴، در درمانگاه اطفال بیمارستان امام خمینی ایلام انجام گردید. مطالعه مطابق با دستورالعمل‌های CONSORT تدوین و گزارش شد.

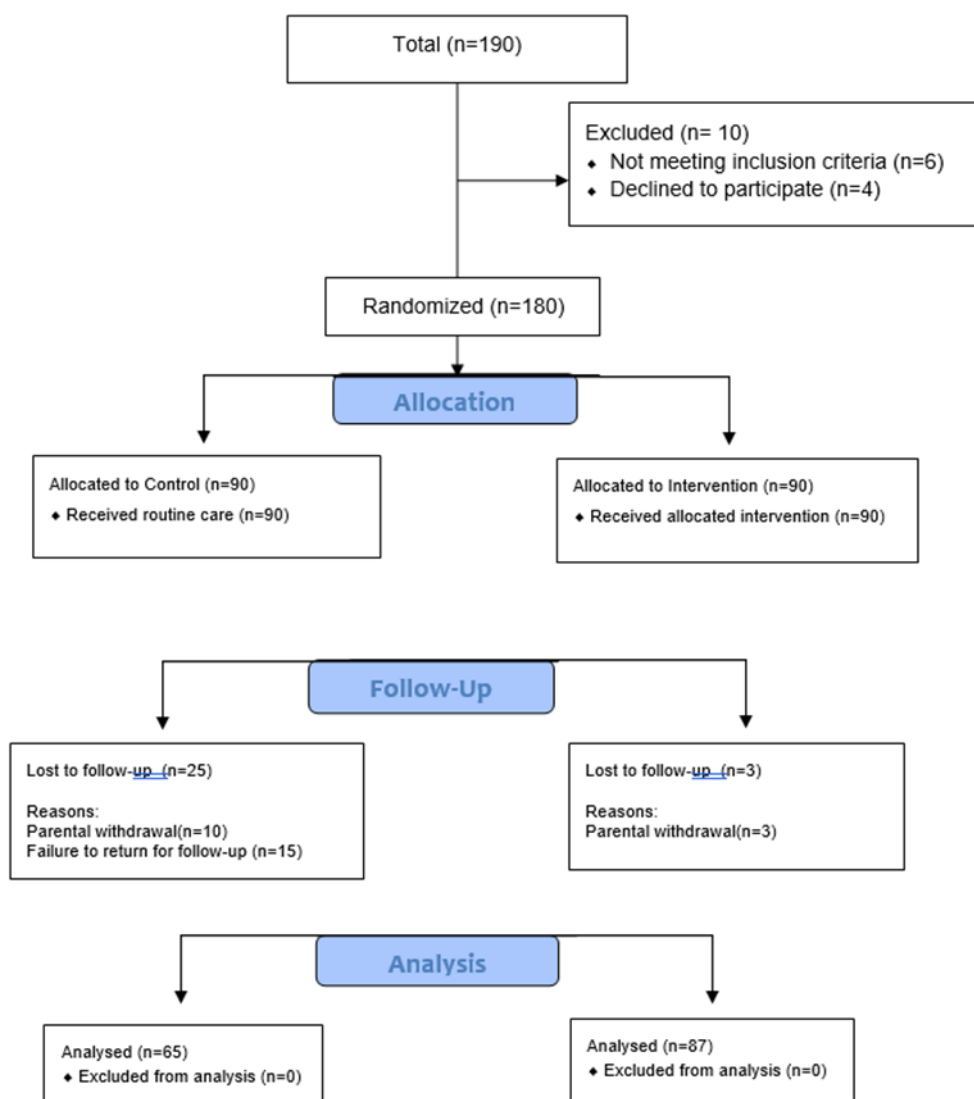
جامعه پژوهش شامل همه نوزادان ترم (سن حاملگی ۳۷ تا ۴۲ هفته) مبتلا به ایاکتر طول کشیده غیر کوئزوگه بود که در فاصله مهر ۱۴۰۳ تا شهریور ۱۴۰۴، به درمانگاه اطفال بیمارستان امام خمینی ایلام مراجعه کردند. این مرکز یکی از مراکز مرجع استان در زمینه ارجاع نوزادان مبتلا به زردی است.

روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس، از میان همه نوزادان واجد شرایط مراجعه‌کننده در بازه زمانی ذکرشده انجام گرفت. حجم نمونه بر اساس مطالعه مشابه محمدزاده و

همکاران (۲۰۰۵) و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و تفاوت میانگین بیلی‌روبین میان دو گروه به میزان ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر تعیین گردید. بر اساس این، برای هر گروه حداقل ۶۰ نوزاد برآورد شد. با در نظر گرفتن ریزش احتمالی، در هر دو گروه، بیماران شرکت‌کننده در مطالعه بیشتر از حجم نمونه تعیین‌شده بود. در صورت پیگیری نکردن یا انصراف والدین از ادامه همکاری، شرکت‌کنندگان از تحلیل نهایی خارج گردیدند. در نهایت، ۱۵۲ نوزاد (۸۷ نفر در گروه مداخله و ۶۵ نفر در گروه کنترل) در تحلیل حضور داشتند.

ملاک‌های ورود به مطالعه شامل نوزادان ترم (سن بارداری بین ۳۷ تا ۴۲ هفته)، وزن تولد بیشتر از ۲۵۰۰ گرم، تداوم زردی بیش از ۱۴ روز از زمان تولد، سطح بیلی‌روبین غیر کوئزوگه بالا با بیلی‌روبین مستقیم کمتر از ۲۰ درصد مقدار کل، سلامت نوزاد از نظر معاینه فیزیکی و نداشتن علائم بیماری سیستمیک، مبتلا نبودن به کم‌کاری مادرزادی تیروئید، عفونت ادراری، سپسیس یا کمبود G6PD، مصرف نکردن هرگونه داروی مؤثر بر متابولیسم بیلی‌روبین از سوی نوزاد و ناسازگاری نداشتن گروه خونی ABO یا Rh بودند؛ همچنین معیار خروج از مطالعه شامل بروز عوارض دارویی پس از مصرف کلوفیرات یا پیگیری نکردن در مراحل بعدی بود.

پس از انتخاب نوزادان واجد شرایط و اخذ رضایت‌نامه کتبی از والدین، افراد به صورت تصادفی ساده، به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. تخصیص با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام گرفت.



شکل شماره ۱. فلوچارت تصادفی سازی گروه ها

در گروه های مداخله و کنترل از ۱۸ میلی گرم بر دسی لیتر فراتر نرفت و در نتیجه، برای هیچ یک از نوزادان فتوتراپی انجام نشد. در هر دو گروه، سطح بیلی روبین تام سرمی در سه نوبت روز اول (پایه)، روز سوم و روز هفتم پس از شروع درمان اندازه گیری گردید. اندازه گیری در روز اول، به روش سرمی و در روزهای سوم و هفتم، با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر انجام شد. علاوه بر این، متغیرهای مربوط به نوزادان دو گروه شامل سن، جنس، وزن، طول مدت ایکنر و بروز عوارض جانبی در چک-لیست ثبت گردید. در همه مراحل، پزشک اطفال وضعیت بالینی نوزادان را پایش می کرد و یک پرستار آموزش دیده داده ها را ثبت می نمود. گفتنی

در گروه مداخله، نوزادان علاوه بر مراقبت های معمول شامل شیردهی منظم (هر ۲ تا ۳ ساعت)، کنترل وزن و در صورت بیلی روبین بالای ۱۸ میلی گرم در دسی لیتر فتوتراپی، یک دوز خوراکی کلوفیرات به میزان ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. دارو به صورت سوسپانسیون خوراکی تهیه و توسط پزشک معالج تجویز گردید. با توجه به ملاحظات اخلاقی، نوزادان گروه کنترل از مراقبت های استاندارد شامل شیردهی منظم، کنترل وزن و در صورت بیلی روبین بالای ۱۸ میلی گرم در دسی لیتر، از فتوتراپی محروم نشدند. تنها کلوفیرات برای آنان تجویز نگردید. گفتنی است، سطح بیلی روبین در هیچ کدام از نوزادان

هرگونه عارضه بالینی مرتبط با مصرف دارو، مداخله درمانی بلافاصله قطع می‌شد، نوزاد از مطالعه خارج می‌گردید و مراقبت‌های درمانی لازم بدون هیچ‌گونه محدودیتی ارائه می‌شد؛ همچنین والدین در هر مرحله از مطالعه، حق انصراف آگاهانه را داشتند.

یافته‌های پژوهش

در این مطالعه، ۱۵۲ نوزاد ترم مبتلا به ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه وارد پژوهش گردیدند که از این تعداد، ۸۷ نوزاد در گروه مداخله و ۶۵ نوزاد در گروه کنترل قرار گرفتند. در گروه مداخله، در مجموع ۹۰ نوزاد وارد مطالعه شدند که ۳ نفر به علت انصراف از ادامه مطالعه، از تحلیل نهایی خارج گردیدند و در نهایت، داده‌های ۸۷ نوزاد تحلیل شد. در گروه کنترل نیز، در مجموع ۹۰ نوزاد وارد مطالعه گردیدند که از این تعداد، ۲۵ نفر در طول پیگیری از مطالعه خارج شدند؛ شامل ۱۵ مورد به علت تکمیل نکردن پیگیری و ۱۰ مورد به علت انصراف والدین از ادامه مطالعه. در نهایت، داده‌های ۶۵ نوزاد در تحلیل نهایی استفاده گردید. میانگین سنی نوزادان در کل نمونه $4/5 \pm 21/8$ روز و میانگین وزن بدن $3/5 \pm 4/3$ کیلوگرم بود. از مجموع شرکت کنندگان، ۹۸ نوزاد (۶۴/۵ درصد) پسر و ۵۴ نوزاد (۳۵/۵ درصد) دختر بودند. از نظر جنس، سن و وزن، میان دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری ($P > 0.05$) مشاهده نشد (جدول شماره ۱).

است، دستگاه اسپکتروفتومتر از دقت آزمایشگاهی مناسبی برخوردار است و خطای اندازه‌گیری بیلی‌روبین توسط دستگاه در حد دهم میلی‌گرم (حدود ۰/۱ تا ۰/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و صحت اندازه‌گیری بیلی‌روبین از طریق کنترل کیفیت داخلی دستگاه آزمایشگاهی تضمین شد.

تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS vol.27 انجام گردید. متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد گزارش شدند. برای مقایسه میانگین‌های میان دو گروه، از آزمون t مستقل و برای بررسی تغییرات بیلی‌روبین در طول زمان، از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر (Repeated Measures ANOVA) استفاده گردید. آزمون کای دو برای متغیرهای کیفی و آزمون کولموگروف-اسمیرنوف برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها به کار رفت. سطح معنی‌داری آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه پس از تأیید کمیته

اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایلام با کد اخلاق IR.MEDILAM.REC.1402.253 و ثبت در سامانه کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT20250722066600N1 انجام گردید. رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از والدین همه نوزادان پیش از ورود به مطالعه اخذ شد. همه مراحل پژوهش مطابق با اصول اخلاق در پژوهش و بیانیه هلسینکی انجام گردید. در صورت بروز

جدول شماره ۱. ویژگی‌های دموگرافیک، طول مدت ایکتر و عوارض جانبی درمان در نوزادان شرکت کننده برحسب گروه مطالعه

P-value	گروه		متغیر / مقیاس	
	کنترل تعداد (درصد)	مداخله تعداد (درصد)		
۰/۱۸۱	۳۸ (۵۸/۵)	۶۰ (۶۹/۰)	پسر	جنس
	۲۷ (۴۱/۵)	۲۸ (۳۱/۰)	دختر	
۰/۹۰۳	۲۷ (۴۱/۵)	۳۷ (۴۲/۵)	≤ 20	سن (روز)
	۳۸ (۵۸/۵)	۵۰ (۵۷/۵)	> 20	
۰/۰۸۲	۱۱ (۱۱)	۱۱ (۱۱)	$\leq 3/5$	وزن (Kg)
	۱۱ (۱۱)	۱۱ (۱۱)	$> 3/5$	

طول ایکتر (روز)	۱۵> ۲۰-۱۵ ۲۰	۳۳ (۳۷/۹) ۲۱ (۲۴/۲) ۳۳ (۳۷/۹)	۲۵ (۳۸/۵) ۱۶ (۲۴/۶) ۲۴ (۳۶/۹)	۰/۹۹۲
عوارض جانبی	خیر بلی	۸۷ (۱۰۰) ۰ (۰)	۶۵ (۱۰۰) ۰ (۰)	-

گروه کنترل به 10.7 ± 2.1 کاهش یافت ($P < 0.001$). در روز هفتم، این مقادیر به ترتیب 4.0 ± 1.6 و 9.0 ± 1.6 میلی گرم بر دسی لیتر گزارش شد که تفاوت میان دو گروه از نظر آماری معنی دار ($P < 0.001$) بود (جدول شماره ۲).

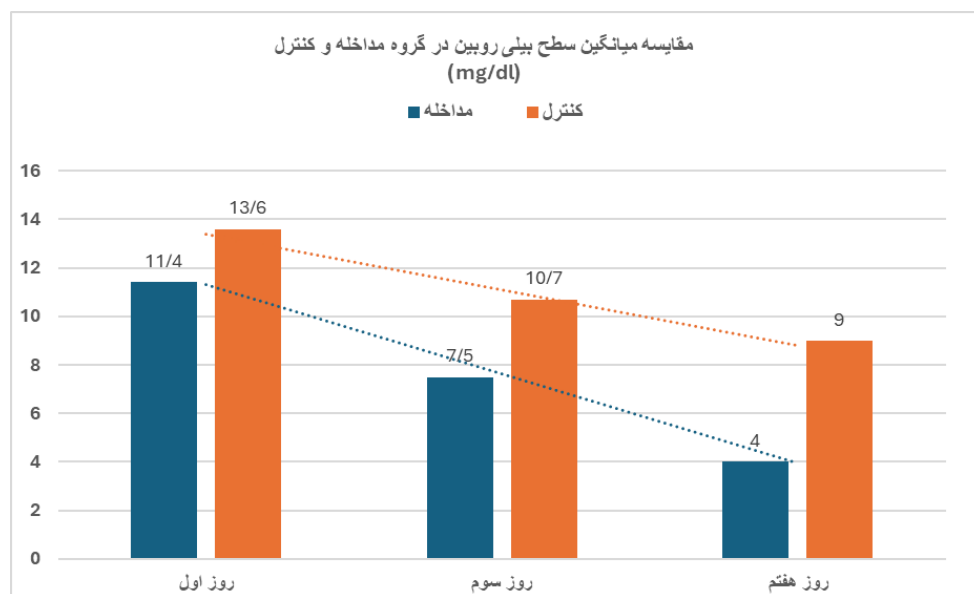
میانگین سطح بیلی روبین تام سرمی در بدو ورود (روز اول)، در گروه مداخله 11.4 ± 2.1 و در گروه کنترل 13.2 ± 6.5 میلی گرم بر دسی لیتر بود ($P < 0.001$). در روز سوم، سطح بیلی روبین در گروه مداخله به 7.5 ± 1.8 و در

جدول شماره ۲. میانگین و انحراف معیار سطح بیلی روبین، سن و وزن نوزادان شرکت کننده در مطالعه

متغیر	مداخله mean $\pm$ SD	کنترل mean $\pm$ SD	مقدار P
سطح بیلی روبین (mg/dl)	روز اول (پایه)	11.2 ± 4.1	13.2 ± 6.5
	۳ روز پس از درمان	7.1 ± 5.8	10.7 ± 2.1
	۷ روز پس از درمان	4.1 ± 0.6	9.1 ± 0.8
	مقدار P	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
وزن (Kg)	$3.0 \pm 88/43$	$3.0 \pm 75/40$	۰/۰۹۵
سن (روز)	$21.5 \pm 80/31$	$22.4 \pm 21/88$	۰/۵۶۳

و نوع مداخله روی میانگین بیلی روبین، اثر مداخله ($P < 0.001$) و اثر توأمان زمان و مداخله ($P < 0.001$) در تغییرات میانگین بیلی روبین در میان دو گروه معنادار بود (شکل شماره ۲ و جدول شماره ۳).

با توجه به اینکه گروه‌ها از نظر بیلی روبین پایه همسان نبودند، به منظور حذف اثر مخدوش کنندگی بیلی روبین پایه بر نتایج، از آزمون آنالیز واریانس مشاهدات با اندازه‌های مکرر، بیلی روبین پایه به عنوان کوواریت در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که در بررسی تأثیر عوامل زمان



شکل شماره ۲. میانگین سطح بیلی روبین نوزادان در روزهای اول، سوم و هفتم مطالعه گروه‌های مداخله و کنترل

جدول شماره ۳. نتایج تحلیل درون گروهی و بین گروهی آنالیز واریانس مشاهدات تکراری

P-value	F	میانگین مربعات	df	مجموع مربعات (Type III)	منبع تغییرات
					مقایسه درون گروهی
۰/۸۶۶	۰/۰۲۹	۰/۰۳۲	۱	۰/۰۳۲	زمان (روز ۳ به ۷)
<۰/۰۰۱	۱۳/۰۴	۱۴/۸۶	۱	۱۴/۸۶	زمان × بیلی روبین پایه
<۰/۰۰۱	۵۸/۲۲	۶۶/۳۲	۱	۶۶/۳۲	زمان × گروه
		۱/۱۴	۱۳۰	۱۴۸/۱۰	خطا (درون گروهی)
					مقایسه بین گروهی
<۰/۰۰۱	۳۸/۵۶	۱۶۵/۷۹	۱	۱۶۵/۷۹	بیلی روبین پایه (کوواریات)
<۰/۰۰۱	۱۴۲/۵۰	۶۱۲/۷۶	۱	۶۱۲/۷۶	گروه
		۴/۳۰	۱۳۰	۵۵۹/۰۵	خطا (بین گروهی)

میان گروه مداخله و کنترل از نظر تغییرات بیلی روبین
روز هفتم درمان نسبت به شروع درمان به تفکیک جنسیت،
سن، وزن و مدت ایاکتر تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) مشاهده شد (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴. اختلاف میانگین سطح بیلی روبین نوزادان گروه‌های مداخله و کنترل در روزهای اول و آخر مطالعه برحسب سن، جنس، وزن و طول مدت ایاکتر

مقدار P	میانگین تغییرات (Δ) سطح بیلی روبین از روز اول تا روز هفتم		متغیر	
	کنترل Mean±SD	مداخله Mean±SD		
<۰/۰۰۱	-۵/۱۳±۲/۸۹	-۷/۷۱±۱/۹۴	پسر	جنس
<۰/۰۰۱	-۳/۵۵±۲/۷۳	-۸/۳۳±۱/۵۴	دختر	
<۰/۰۰۱	-۳/۹۴±۳/۴۴	-۷/۲۲±۱/۹۵	≤۲۰	سن (روز)

	>20	$-4/74 \pm 1/90$	$-4/94 \pm 2/38$	$<0/001$
وزن (Kg)	$\leq 3/5$	$-6/81 \pm 2/28$	$-4/62 \pm 3/51$	$0/049$
	$>3/5$	$-7/41 \pm 1/86$	$-4/48 \pm 2/67$	$<0/001$
طول ایکتر (روز)	<15	$-7/18 \pm 1/98$	$-3/20 \pm 2/73$	$<0/001$
	$20-15$	$-7/60 \pm 2/03$	$-4/54 \pm 2/74$	$<0/001$
	>15	$-7/26 \pm 1/76$	$-5/64 \pm 2/09$	$0/015$

Δ به صورت اختلاف سطح بیلی روبین در روز هفتم منهای روز اول محاسبه شده است. مقادیر منفی نشان دهنده کاهش سطح بیلی روبین در طول دوره پیگیری است.

مؤثر، ایمن و قابل اعتماد، در مدیریت زردی طول کشیده نوزادان استفاده گردد.

نتایج این پژوهش با بسیاری از مطالعات پیشین هم خوانی دارد. در مطالعه محمدزاده و همکاران (۲۰۰۵) روی ۶۰ نوزاد ترم مبتلا به هایپر بیلی روبینمی، تجویز تک دوز خوراکی کلوفیرات (۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم)، بدون بروز عوارض جانبی، موجب کاهش معنی دار سطح بیلی روبین در مدت ۷۲ ساعت شد (۱۲)؛ همچنین در پژوهش بادلی و همکاران (۲۰۰۷)، میانگین سطح بیلی روبین نوزادان دریافت کننده کلوفیرات، پس از سه روز، کاهش ۳/۵ میلی گرم بر دسی لیتر داشت (۱۰) که با یافته های مطالعه حاضر هم خوانی دارد.

در متا آنالیز انجام شده ژیونگ و همکاران (۲۰۱۲) روی بیش از ۱۵ کار آزمایی بالینی مشخص شد که مصرف خوراکی کلوفیرات یا فنوفیرات، به طور معناداری زمان فتوترپی را کوتاه می کند و میزان کاهش بیلی روبین را افزایش می دهد (۱۷). نتایج مطالعه حاضر نیز این تأثیر را تأیید کرد.

در پژوهش حبیبی (۲۰۱۲) و احمدپور-کاجو (۲۰۱۸) در ایران، استفاده از کلوفیرات در نوزادان با زردی غیر کونژوگه، بدون مشاهده عارضه جانبی قابل توجه، موجب کاهش بیلی روبین به میزان ۲ تا ۳ میلی گرم در دسی لیتر در مقایسه با گروه کنترل شد (۲۱، ۱۸). در مطالعه جدیدتر عبداللطیف و همکاران (۲۰۲۳) که در کشور مصر صورت گرفت، استفاده از فنوفیرات به عنوان داروی مشابه کلوفیرات، علاوه بر کاهش سطح بیلی روبین، مدت زمان بستری نوزادان را نیز به طور معناداری کاهش داد (۲۲)؛ همچنین در دو مطالعه مرور سیستماتیک ویسمندنا و همکاران (۲۰۲۴) که شامل ۲۲

تحلیل زیر گروه ها: تحلیل جداگانه بر اساس جنس نوزاد نشان داد که میانگین کاهش سطح بیلی روبین در هر دو جنس مشابه است و تفاوت معنی داری میان پسران و دختران مشاهده نشد ($P=0.47$)؛ همچنین بررسی ارتباط میان وزن بدن و پاسخ به درمان نشان داد که اثر دارو در نوزادان با وزن کمتر از ۳ کیلو گرم و بیش از ۳ کیلو گرم تفاوت معنی داری نداشت (جدول شماره ۳).

عوارض جانبی دارو: در طول مدت پیگیری، هیچ گونه عارضه جانبی جدی نظیر اسهال، نفخ شکم، استفراغ، ثورات پوستی یا علائم آلرژیک در نوزادان گروه مداخله مشاهده نشد. تنها در دو مورد (۲/۳ درصد)، والدین گزارش مختصری از افزایش دفعات اجابت مزاج در ۲۴ ساعت اول پس از مصرف دارو داشتند که بدون نیاز به درمان خاصی برطرف گردید. هیچ نوزادی به علت عوارض از مطالعه خارج نشد.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که تجویز تک دوز خوراکی کلوفیرات به میزان ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، در نوزادان ترم مبتلا به ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه، موجب کاهش معنی دار سطح بیلی روبین در مقایسه با مراقبت های معمول می شود. روند کاهش بیلی روبین در گروه دریافت کننده کلوفیرات سریع تر بود و در روز سوم پس از درمان، تفاوت آماری واضحی با گروه کنترل پیدا کرد. علاوه بر این، هیچ گونه عارضه جانبی چشمگیری در نوزادان گروه مداخله مشاهده نشد. این یافته ها نشان می دهد که داروی کلوفیرات در دوز پایین می تواند به عنوان یک درمان کمکی

این مطالعه همچنین در سامانه کارآزمایی بالینی و کمیته اخلاق دانشگاه ثبت و به تصویب رسیده است.

محدودیت‌های مطالعه شامل همگن نبودن گروه‌ها از نظر بیلی‌روبین پایه، انجام آن در یک مرکز درمانی (کاهش تعمیم‌پذیری نتایج)، کورسازی نکردن کامل پژوهش به علت ماهیت مداخله و نداشتن پیگیری بلندمدت برای بررسی آثار متابولیک احتمالی دارو بود.

سپاس‌گزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی ایلام است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه، کارکنان درمانگاه اطفال بیمارستان امام خمینی ایلام و بیماران ارجمندی که در انجام این پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی کنند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که نتایج مطالعه با منافع نویسندگان در تضاد نیست.

کد اخلاق

این مطالعه پس از تأیید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایلام با کد اخلاق IR.MEDILAM.REC.1402.253 و ثبت در سامانه کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT20250722066600N1 انجام گردید.

حمایت مالی

این پژوهش حاصل یک پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای بوده و گرنتی برای انجام آن دریافت نشده است.

مشارکت نویسندگان

جاسم محمدی در تدوین پروپوزال، نظارت بر اجرای مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها مشارکت داشتند. داده‌ها توسط احمدرضا حیدری نژاد جمع‌آوری و توسط خیراله اسدالهی تحلیل آماری شدند. پیش‌نویس مقاله توسط احمدرضا حیدری نژاد، جاسم محمدی و خیرالله اسدالهی نوشته شد و تمام نویسندگان در انجام ویرایش و تأیید نسخه نهایی آن مشارکت داشتند.

مطالعه با بیش از ۱۶۰۰ نوزاد بود، نتیجه گرفته شد که فیرات‌ها به‌ویژه کلوفیرات، داروهایی مؤثر و ایمن برای کاهش بیلی‌روبین نوزادی هستند (۲۲، ۲۳).

از دیگر یافته‌های قابل‌توجه پژوهش حاضر، بروز نیافتن عوارض جانبی بالینی مهم بود. در بیشتر مطالعات، ازجمله پژوهش‌های مایسلز (۲۰۱۹) و قلی‌تبار (۲۰۱۲) گزارش شده است که فیرات‌ها در نوزادان از نظر گوارشی و کبدی بی‌خطر هستند (۲۴، ۳). تنها در برخی موارد، افزایش خفیف حرکات روده یا استفراغ گذرا گزارش شده است که در بررسی حاضر نیز دو مورد مشابه مشاهده شد؛ اما خودبه‌خود برطرف گردید.

مقایسه میان دو جنس و گروه‌های وزنی مختلف در مطالعه حاضر نشان داد که پاسخ به درمان در نوزادان پسر و دختر مشابه است و وزن بدن بر اثربخشی دارو تأثیری ندارد. این یافته با مطالعات کاپلان (۲۰۱۰) و بهوتانی (۲۰۱۱) همخوانی دارد که بیان کرده‌اند متابولیسم بیلی‌روبین در نوزادان ترم، بیشتر به عملکرد کبد و تغذیه بستگی دارد تا به جنسیت یا وزن نوزاد.

درمجموع، مطالعات پیشین اثربخشی کلوفیرات را در کاهش هایپر بیلی‌روبینی نوزادی تأیید کرده‌اند؛ اما اغلب این شواهد مربوط به نوزادان بستری و مبتلا به زردی حاد بوده است. مطالعه حاضر با تمرکز بر نوزادان ترم مبتلا به ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه و در شرایط درمانگاهی و سرپایی، به گسترش شواهد موجود در یک جمعیت بالینی کمتر بررسی شده کمک می‌کند.

درمجموع، یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تجویز تک‌دوز خوراکی کلوفیرات می‌تواند به‌طور ایمن، موجب کاهش مؤثر سطح بیلی‌روبین در نوزادان ترم مبتلا به ایکتر طول کشیده غیر کونژوگه شود.

از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به حجم نمونه مناسب، همگنی گروه‌ها از نظر متغیرهای زمینه‌ای (به‌جز بیلی‌روبین پایه)، بررسی اثربخشی دارو در یک زیرگروه خاص و چالشی، یعنی نوزادان با ایکتر طول کشیده و استفاده از دستورالعمل استاندارد اندازه‌گیری بیلی‌روبین اشاره کرد.

References

- Giannattasio A, Ranucci G, Raimondi F, editors. Prolonged neonatal jaundice. *Ital J Pediatr*. 2015;41:A36. doi: 10.1186/1824-7288-41-S2-A36.
- Hyperbilirubinemia AAoPSo. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*. 2004;114:297-316. doi: 10.1542/peds.114.1.297.
- Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant $\geq$ 35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124:1193-8. doi: 10.1542/peds.2009-0329.
- Sharif MR, Madani M. Evaluating the causes of prolonged jaundice among the newborns referred to Kashan Shahid-Beheshti hospital during 2011-2012. *Feyz Med Sci J*. 2014; 18 :91-96
- Johnston M, Ravindran RR. *Jaundice*. Surgery (Oxford). 2023.
- Misels MG. Prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MMk. *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.825-33.
- Chang PW, Newman TB, Maisels MJ. Update on predicting severe hyperbilirubinemia and bilirubin neurotoxicity risks in neonates. *Curr Pediatr Rev*. 2017;13:181-7. doi: 10.2174/1573396313666170123151408.
- Chastain AP, Geary AL, Bogenschutz KM. Managing neonatal hyperbilirubinemia: An updated guideline. *JAAPA*. 2024;37:19-25. doi: 10.1097/01.JAA.0000000000000120.
- Bhutani VK, Wong RJ, Turkewitz D, Rauch DA, Mowitz ME, Barfield WD. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation: technical report. *Pediatrics*. 2024;154:e2024068026. doi: 10.1542/peds.2024-068026.
- Eghbalian F, Hasanpour-Dehkordi A, Raeisi R. The Effects of Clofibrate on Neonatal Jaundice: A Systematic Review. *Int J Prev Med*. 2022;13:3. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_407_20.
- Eghbalian F, Raeisi R, Faradmali J, Asgharzadeh A. The effect of clofibrate and phototherapy on prolonged jaundice due to breast milk in full-term neonates. *Clin Med Insights Pediatr*. 2023;17:11795565231177987. doi: 10.1177/11795565231177987.
- Mohammadzadeh A, Farhat AS, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr*. 2005;72:123-6. doi: 10.1007/BF02760695.
- Zahedpasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Hajiahmadi M, Naderi S. Effect of clofibrate in jaundiced full-term infants: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2007;10:349-53.
- Watson V, Litovitz T, Rodgers G. Complete drug reference. 2004.
- Sakha SH, Gharehbaghi MM, Rahbani ME. The effect of clofibrate with phototherapy in late pre-term newborns with non-hemolytic jaundice. *Indian J Med Sci*. 2009;63:174-9.
- Eghbalian F, Hasanpour-Dehkordi A, Raeisi R. The Effects of Clofibrate on Neonatal Jaundice: A Systematic Review. *Int J Prev Med*. 2022;13:3. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_407_20.
- Xiong T, Chen D, Duan Z, Qu Y, Mu D. Clofibrate for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a systematic review. *Indian Pediatr*. 2012;49:35-41. doi: 10.1007/s13312-012-0012-x.18.
- Habibi M, Abolfazl M, Ayazi P, Ahmadabadi F, Javadi A. The effect of clofibrate on hyperbilirubinemia of term neonates. *Acta Med Iran*. 2012;50:21-5.
- Fallah R, Islami Z, Lotfi SR. Single dose of 50 mg/kg clofibrate in jaundice of healthy term neonates: randomised clinical trial of efficacy and safety. *Indian J Pediatr*. 2012;79:194-7. doi: 10.1007/s12098-011-0531-9.
- Mohammadzadeh A, Farhat AS, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Indian J Pediatr*. 2005;72:123-6. doi: 10.1007/BF02760695.
- Ahmadpour-kacho M, Zahed Pasha Y, Moghadamnia AA, Khafri S, Vafaeinezhad M. The effect of oral fenofibrate on serum bilirubin level in term neonates with hyperbilirubinemia: a randomized clinical trial. *Int J Pediatr*. 2018;6:8317-27.
- Abdellatif M, Abozaid AAF, Shah PS, Dhoubi N, Nguyen-Khac T, Khleif R, et al. Efficacy and safety of fenofibrate in combination with phototherapy for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analyses. *Can J Physiol Pharmacol*. 2024;102:242-253. doi: 10.1139/cjpp-2023-0213.
- Wismananda AV, Zahra AL, Lukinanda RK. Use of fenofibrate as adjuvant to phototherapy in unconjugated neonatal hyperbilirubinemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neonatal Perinatal Med*. 2024;17:615-22. doi: 10.3233/NPM-230189.
- Gholitabar M, McGuire H, Rennie J, Manning D, Lai R. Clofibrate in combination with phototherapy for unconjugated neonatal hyperbilirubinaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD009017. doi: 10.1002/14651858.CD009017.pub2.