

## بررسی تأثیر ویتامین E بر روی عوارض نارسایی در نوزادان نارس

بهزاد برکتین<sup>۱</sup>، امیرمحمد آرمانیان<sup>۲</sup>، مریم فرقدانی<sup>۳</sup>، علی صفائی<sup>۴</sup>، آرمین دخت شاه‌نایی<sup>۵</sup>، سمیرا سرائیان<sup>۶</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** زایمان زودرس (Prematurity)، با درگیری‌های متعددی نظیر سپسیس، انتروکولیت نکروزان (Necrotizing enterocolitis یا NEC)، خونریزی داخل بطنی (Intraventricular hemorrhage یا IVH) و آپنه همراه است. در مطالعه‌ی حاضر، اثرات ویتامین E خوراکی بر بروز عوارض نارسایی در نوزادان نارس بررسی گردید.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر، یک کارآزمایی بالینی بود که بر روی ۷۶ نوزاد نارس در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال‌های ۹۶-۱۳۹۴ انجام شد. نوزادان به طور تصادفی در دو گروه با سن و جنس همسان تقسیم شدند. برای ۳۸ نوزاد در گروه مورد بررسی، ۱۰ واحد ویتامین E از راه لوله‌ی اوروگاستریک به مدت ۳ روز تجویز شد. گروه شاهد، تحت درمان با ۱ سی‌سی آب مقطر از راه لوله‌ی اوروگاستریک قرار گرفتند. بیماران دو گروه از لحاظ سپسیس، NEC و IVH مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** در این کارآزمایی بالینی، ۴۸/۷ درصد شرکت کنندگان پسر بودند. میانگین سن نوزادان،  $1/46 \pm 28/49$  هفته و متوسط وزن آنان  $167/97 \pm 1183/02$  گرم بود. بروز سپسیس ( $P = 0/77$ )، NEC ( $P = 0/53$ )، پرفشاری خون ( $P = 0/31$ )، مرگ ( $P = 0/45$ ) و IVH در روزهای چهارم ( $P = 0/30$ ) و هفتم تولد ( $P = 0/20$ ) در دو گروه معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** استفاده‌ی خوراکی از ویتامین E از لحاظ آماری تأثیر قابل توجهی بر پیش‌گیری از سپسیس، NEC و خونریزی داخل بطنی نداشت. با توجه به زیست-دسترس‌ی قابل کنترل‌تر مصرف خوراکی ویتامین E در مقایسه با استفاده‌ی داخل عضلانی و یا داخل وریدی و همچنین افزایش سپسیس و NEC در صورت استفاده از دزهای بالای ویتامین E در سایر مطالعات، مطالعات بیشتری با دزهای متفاوت خوراکی ویتامین E، پیشنهاد می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** زایمان زودرس، سپسیس، انتروکولیت نکروزان، خونریزی، پیش‌گیری

**ارجاع:** برکتین بهزاد، آرمانیان امیرمحمد، فرقدانی مریم، صفائی علی، شاه‌نایی آرمین دخت، سرائیان سمیرا. بررسی تأثیر ویتامین E بر روی عوارض نارسایی

در نوزادان نارس. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۴۶): ۱۱۸۵-۱۱۹۱

## مقدمه

زایمان زودرس (Prematurity)، به زایمان قبل از هفته‌ی ۳۷ بارداری گفته می‌شود. میانگین بروز زایمان زودرس در مطالعات مختلف، تا ۱۱ درصد در کشورهای توسعه یافته و تا ۱۸ درصد در کشورهای در حال توسعه برآورد شده است (۱).

زایمان زودرس، با عوارض متعددی همراه است و بروز بیماری و مرگ و میر بالایی به دنبال دارد. از جمله عوارض آن، می‌توان به سپسیس، انتروکولیت نکروزان (Necrotizing enterocolitis یا NEC)، خونریزی

داخل بطنی (Intraventricular hemorrhage یا IVH)، رتینوپاتی ناشی از زایمان زودرس (Retinopathy of prematurity یا ROP) و آپنه اشاره کرد (۲). با وجود تمام تلاش‌ها و مراقبت‌های ویژه‌ای که در جهت افزایش بقای این نوزادان انجام شده است، سپسیس همچنان یکی از علل اصلی بروز بیماری و مرگ و میر به شمار می‌رود. سپسیس، در بین شیرخواران نارس به علت عدم تکامل کافی سیستم ایمنی و همچنین، نقص در ایمنی ذاتی ایجاد می‌شود. اقدامات ویژه‌ی درمانی که در این بیماران به کار می‌رود و نیاز به بستری در بیمارستان

- ۱- استادیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دانشیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه رادیولوژی و تصویربرداری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۵- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۶- متخصص اطفال، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: alisafaei461993@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: علی صفائی

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی یک سورکور بر روی ۷۶ نوزاد بود که در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) در سال‌های ۹۶-۱۳۹۴ انجام شد.

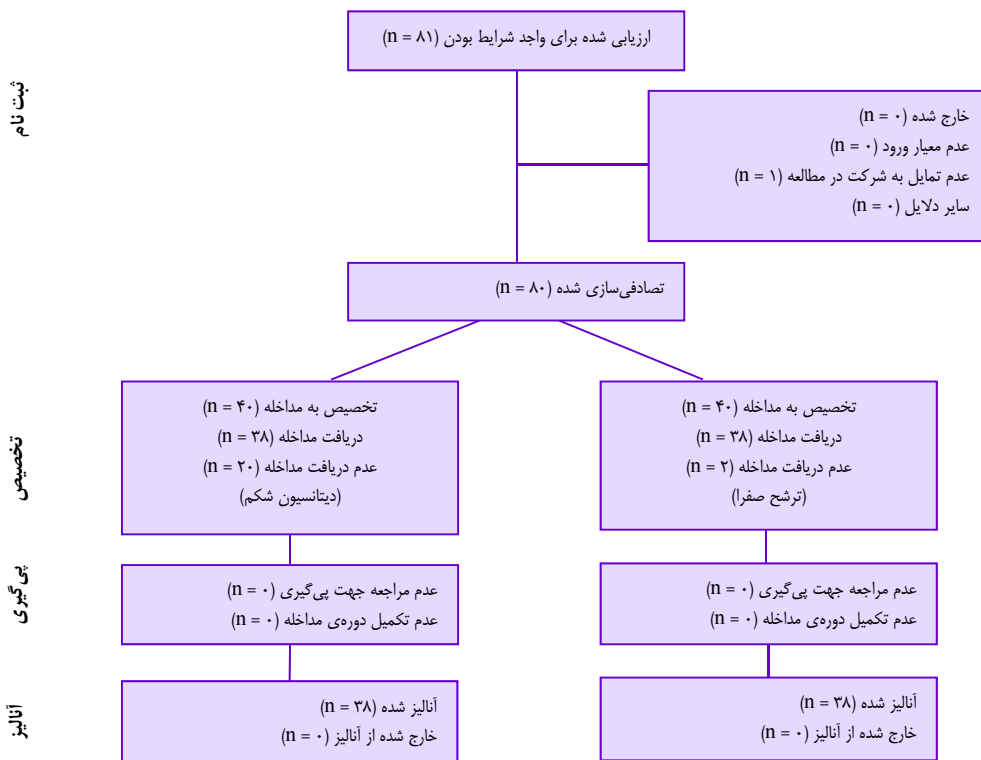
معیارهای ورود به مطالعه شامل نوزادان نارس با سن حاملگی کمتر یا مساوی ۳۰ هفته، فقدان هر گونه ناهنجاری و اختلالات مغزی، تجویز یک دز کورتیکواستروئید به مادر قبل از زایمان، عدم وجود کوریوآمنیونیت، عدم نیاز به تهویه‌ی مکانیکی، اشباع اکسیژن شریانی  $\leq 90$  درصد، فشار خون طبیعی، Apgar دقیقه‌ی پنجم  $\leq 7$ ، عدم وجود سپسیس، اتساع شکمی، ترشح صفراوی و IVH بود. نوزادانی که نیازمند تجویز سدیم بی‌کربنات یا انجام احیا و تهویه‌ی مکانیکی در ۳ روز اول زندگی خود بودند، از این مطالعه خارج شدند. علاوه بر آن، اتساع شکمی و ترشح صفراوی در طول این مطالعه، بررسی و به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

مطالعه‌ی حاضر بر اساس طرح شماره‌ی ۳۹۴۵۶۹ مصوب کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. تمامی اطلاعات مورد نیاز و فرم رضایت به والدین تمامی بیماران ارایه شد و توسط والدین افراد شرکت کننده در مطالعه، مورد امضا قرار گرفت. شکل ۱، نشان دهنده‌ی نمودار همبستگی جمعیت مورد مطالعه است.

به هر دلیلی پس از زایمان، خطر سپسیس را افزایش می‌دهد (۳-۵). از دیگر مشکلات در نوزادان نارس، NEC است که به دلیل از دست رفتن عملکرد سد مخاطی روده و عوامل باکتریال ایجاد می‌شود و از مشکلاتی است که متخصصین نوزادان با آن مواجه هستند (۴). عارضه‌ی دیگر ناشی از زایمان زودرس که به طور عمده در هفته‌ی اول پس از تولد اتفاق می‌افتد، IVH است. این خونریزی که اغلب از ماتریکس ژرمینال شروع می‌شود، می‌تواند در تکامل مغزی نوزاد اثرات سوء داشته باشد (۶).

با توجه به موارد پیش‌گفته، پیش‌گیری از عوارض نوزادی ناشی از زایمان زودرس، ضروری به نظر می‌رسد. به علاوه، با توجه به میزان بالای زایمان زودرس، باید بررسی‌های دقیقی برای پیش‌گیری و درمان موارد پیش‌گفته ارایه دهیم. یکی از فرضیه‌هایی که برای پیش‌گیری از این عوارض مطرح است، استفاده از ویتامین E می‌باشد. مطالعات حیوانی نشان داده است که ویتامین E به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی، می‌تواند نقش به‌سزایی در تقویت سیستم ایمنی داشته باشد (۷). مطالعات انجام شده در مورد استفاده‌ی پروفیلاکسی از ویتامین E جهت کاهش عوارض زایمان زودرس، محدود بوده و نتایج متفاوتی داشته است (۸-۹).

با توجه به موارد پیش‌گفته، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات ویتامین E خوراکی بر بروز عوارض در نوزادان نارس انجام شد.



شکل ۱. نمودار جمعیت مورد مطالعه

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک دو گروه

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	کل	مقدار P
سن حاملگی (هفته)	28/39 ± 1/50	28/59 ± 1/43	28/49 ± 1/46	0/55
وزن تولد (گرم)	1173/94 ± 161/72	1192/10 ± 175/70	1183/02 ± 167/97	0/64
اندازه‌ی نمونه	پسر دختر	۱۷ (۴۴/۷) ۲۱ (۵۵/۳)	۳۷ (۴۸/۷) ۳۹ (۵۱/۳)	0/49

مطالعه قرار گرفتند. ۳۷ نوزاد (۴۸/۷ درصد) پسر بودند و بقیه (۵۱/۳ درصد) دختر بودند. میانگین سن نوزادان  $28/49 \pm 1/46$  هفته بود که از ۲۴/۳ تا ۳۰ هفته متغیر بودند. وزن نوزادان بین ۱۴۰۰-۶۶۰۰ گرم با متوسط وزن  $1183/02 \pm 167/97$  گرم بود.

مشخصات دموگرافیک نوزادان گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است.

سپسیس بالینی در ۳۰ نوزاد (۳۹/۵ درصد) دیده شد، ۷ نوزاد (۹/۲ درصد) دارای کشت خون مثبت بودند و ۳۹ نوزاد (۵۱/۳ درصد) بدون علائم و نشانه‌های سپسیس بودند. NEC در ۱۳ نوزاد (۱۷/۱ درصد) تشخیص داده شد، ۹ نفر (۱۱/۸ درصد) از کل بیماران مشکوک به NEC بودند. در این میان، تشخیص قطعی NEC با توجه به یافته‌های رادیولوژی برای ۴ نفر (۵/۳ درصد) گذاشته شد.

اندازه‌گیری فشار خون نشان داد که ۷۵ نوزاد (۹۸/۷ درصد) دارای فشار خون طبیعی بودند و تنها در ۱ نوزاد (۱/۳ درصد) در گروه شاهد، کاهش فشار خون دیده شد و همگی بیماران در گروه مورد، فشار خون طبیعی داشتند. در این مطالعه، ۸ نوزاد نارس در طی مطالعه فوت کردند. علل زایمان زودرس عبارت پارگی زودرس پرده‌ها (۲۱/۱ درصد)، فشار خون ناشی از حاملگی (۳۶/۸ درصد)، خونریزی واژینال (۷/۹ درصد)، برادی‌کاردی جنینی (۱۱/۸ درصد) و زایمان زودرس (۱۷/۱ درصد) بودند. جدول ۲، این ویژگی‌ها را نشان می‌دهد.

سونوگرافی مغزی در روز چهارم بعد از تولد در ۵۰ نوزاد (۶۵/۸ درصد) نشانی از IVH نداشت. همچنین، ۱۳ نوزاد (۱۷/۱ درصد) خونریزی درجه‌ی ۱، ۱۱ نوزاد (۱۴/۵ درصد) خونریزی درجه‌ی ۲ و تنها ۲ نوزاد (۲/۶ درصد) خونریزی درجه‌ی ۳ داشتند. بروز IVH در گروه مورد (۲۶/۳ درصد) نسبت به گروه شاهد (۴۲/۱ درصد) کمتر بود. این در حالی است که تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مشاهده نشد. سونوگرافی مغزی در روز هفتم پس از تولد مجدد انجام گرفت. IVH در ۵۳ نوزاد (۶۹/۷ درصد) مشاهده نشد، ۸ بیمار (۱۰/۵ درصد) خونریزی درجه‌ی ۱، ۱۰ نوزاد (۱۳/۲ درصد) خونریزی درجه‌ی ۲ و ۱ نوزاد (۱/۳ درصد) خونریزی درجه‌ی ۳ داشتند. در این نوبت سونوگرافی، ۱ بیمار (۱/۳ درصد) نیز

نوزادان به طور تصادفی در دو گروه با سن و جنس همسان تقسیم شدند. برای گروه مورد (۳۸ نوزاد) ۱۰ واحد ویتامین E (۱ سی‌سی ویتامین E) از راه لوله‌ی اوروگاستریک به مدت ۳ روز تجویز شد. در گروه شاهد (۳۸ نوزاد)، ۱ سی‌سی آب مقطر از راه لوله‌ی اوروگاستریک به عنوان دارونما استفاده گردید.

در این مطالعه، وجود سپسیس مورد ارزیابی قرار گرفت و نوزادان از لحاظ سپسیس در ۳ گروه شامل گروه‌های بدون سپسیس، دارای علائم بالینی سپسیس و کشت خون مثبت بررسی گردیدند. کشت خون بیماران در محیط کشت مخصوص با استفاده از دستگاه BACTEC 9050 محصول شرکت BD آمریکا با سیستم شناسایی بر اساس میزان فلورسانس انجام گرفت.

شیوع NEC در این بیماران با علائم بالینی و گرافی ساده‌ی شکمی بررسی شد و در ۳ گروه شامل بدون NEC، مشکوک به NEC و مبتلا به NEC اثبات شده، قرار گرفتند.

بیماران همچنین، بار دیگر در روزهای ۴ و ۷ پس از تولد تحت سونوگرافی مغز قرار گرفتند و بروز IVH در هر دو گروه بیماران مورد بررسی قرار گرفت. در صورت بروز IVH در یافته‌های سونوگرافیک، شدت خونریزی مورد ارزیابی قرار گرفت. درجه‌های ۱ و ۲ خونریزی به عنوان خفیف و درجه‌های ۳ و ۴ به عنوان شدید در نظر گرفته شد (۱۰). فشار خون نوزادان هر ۶ ساعت در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان اندازه‌گیری شد و فشار خون پایین، در صورت مشاهده، گزارش گردید. علت نارسی نوزادان با جستجو در سوابق پزشکی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت.

همه‌ی داده‌های نوزادان شامل سن حاملگی، جنسیت، وزن، فشار خون و سایر مشکلات آن‌ها در چک لیست ثبت شد. داده‌های توصیفی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار، گزارش شدند. مقایسه‌ی داده‌ها با استفاده از آزمون‌های Paired t و Independent t انجام شد. کمیته‌ی تحقیق و اخلاق دانشکده‌ی پزشکی، طرح این مطالعه را تصویب کرد.

### یافته‌ها

در این کارآزمایی بالینی، ۷۶ نوزاد (۳۸ نوزاد در هر گروه) مورد

جدول ۲. مقایسه‌ی سپسیس، Necrotizing enterocolitis (NEC)، فشار خون و مرگ در دو گروه شاهد و مورد

مقدار P	کل	اندازه‌ی نمونه در گروه شاهد (درصد از کل)	اندازه‌ی نمونه در گروه مورد (درصد از کل)	زیرگروه	متغیر
۰/۷۷	۳۹ (۵۱/۳)	۱۸ (۴۷/۴)	۲۱ (۵۵/۳)	بدون سپسیس	سپسیس
	۳۰ (۳۹/۵)	۱۶ (۴۲/۱)	۱۴ (۳۶/۸)	سپسیس بالینی	
	۷ (۹/۲)	۴ (۱۰/۵)	۳ (۷/۹)	کشت خون مثبت	
۰/۵۳	۶۳ (۸۲/۹)	۳۰ (۷۸/۹)	۳۳ (۸۶/۸)	بدون NEC	NEC
	۹ (۱۱/۸)	۵ (۱۳/۲)	۴ (۱۰/۵)	مشکوک به NEC	
	۴ (۵/۳)	۳ (۷/۹)	۱ (۲/۶)	NEC اثبات شده	
۰/۳۱	۷۵ (۹۸/۷)	۳۷ (۹۷/۴)	۳۸ (۱۰۰)	طبیعی	فشار خون
	۱ (۱/۳)	۱ (۲/۶)	۰ (۰)	افت فشار خون	
۰/۴۵	۸ (۱۰/۵)	۵ (۱۳/۲)	۳ (۷/۹)	پله	مرگ
	۶۸ (۸۹/۵)	۳۳ (۸۶/۸)	۳۵ (۹۲/۱)	خیر	
۰/۷۰	۱۶ (۲۱/۱)	۱۰ (۲۷/۰)	۶ (۱۷/۱)	پارگی زودرس پرده‌ها	علت تولد زودرس
	۲۸ (۳۶/۸)	۱۵ (۴۰/۵)	۱۳ (۳۷/۱)	فشار خون حاملگی	
	۶ (۷/۹)	۳ (۷/۹)	۳ (۷/۹)	خونریزی واژینال	
	۹ (۱۱/۸)	۳ (۷/۹)	۶ (۱۷/۱)	کاهش ضربان قلب جنینی	
	۱۳ (۱۷/۱)	۶ (۱۵/۷)	۷ (۱۸/۴)	زایمان زودرس	

NEC: Necrotizing enterocolitis

متنوع است.

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین سن حاملگی در دو گروه مورد بررسی به طور تقریبی برابر بود و از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین، وزن بیماران نیز در دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت. در مجموع، سن حاملگی و وزن نوزادان مورد بررسی در مطالعه‌ی حاضر به عنوان متغیرهای احتمالی مخدوشگر در دو گروه یکسان‌سازی شده بود.

IVH درجه‌ی ۴ داشت. این بار نیز IVH در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود. این میزان کمتر نیز از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. اطلاعات مرتبط با IVH در جدول ۳ آمده است.

### بحث

نظرات مطالعات متفاوت در ارتباط با تأثیر استفاده از ویتامین E جهت پیش‌گیری از بروز عوارض ناشی از نارسى در نوزادان نارس

جدول ۳. شدت و درجه‌ی (IVH) Intraventricular hemorrhage در دو گروه مورد بررسی

مقدار P	کل	گروه شاهد تعداد (درصد)	گروه مورد تعداد (درصد)	نوع خونریزی	سونوگرافی
۰/۳۰	۵۰ (۶۵/۸)	۲۲ (۵۷/۹)	۲۸ (۷۳/۷)	عدم وجود خونریزی	روز چهارم بعد از تولد
	۱۳ (۱۷/۱)	۷ (۱۸/۴)	۵ (۱۵/۸)	درجه‌ی ۱	
	۱۱ (۱۴/۵)	۷ (۱۸/۴)	۴ (۱۰/۵)	درجه‌ی ۲	
	۲ (۲/۶)	۲ (۵/۳)	۰ (۰)	درجه‌ی ۳	
	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	درجه‌ی ۴	
۰/۲۰	۵۳ (۶۹/۷)	۲۴ (۶۳/۲)	۲۹ (۸۲/۹)	عدم وجود خونریزی	روز هفتم بعد از تولد
	۸ (۱۰/۵)	۴ (۱۰/۵)	۴ (۱۱/۴)	درجه‌ی ۱	
	۱۰ (۱۳/۲)	۸ (۲۱/۱)	۲ (۵/۷)	درجه‌ی ۲	
	۱ (۱/۳)	۱ (۲/۶)	۰ (۰)	درجه‌ی ۳	
	۱ (۱/۳)	۱ (۲/۶)	۰ (۰)	درجه‌ی ۴	

در این مطالعه، بیماران گروه مورد پس از دریافت ۳ دز ۱۰ واحدی از ویتامین E خوراکی و گروه شاهد پس از دریافت ۳ دز دارونما، از نظر سپسیس بالینی و همچنین، کشت خون ارزیابی شدند. با وجود این که بروز سپسیس بالینی و کشت مثبت در گروه دریافت کننده دارونما بیشتر بود، در مجموع، تفاوت معنی داری در میان دو گروه مشاهده نشد. این یافته‌ها در حالی است که سایر مطالعات از تأثیر مستقیم ویتامین E بر روی سیستم ایمنی بدن حمایت کردند، اما نظرات در ارتباط با تأثیر پروبیلاکتیک ویتامین E در پیش‌گیری از بروز سپسیس پری‌ناتال در نوزادان نارس متفاوت است.

نتایج مطالعه Chiswick و همکاران، نشان داد که استفاده از ویتامین E می‌تواند خطر سپسیس را افزایش دهد، به خصوص این که دزهای بالاتر از ۳۰ واحد بین‌المللی/کیلوگرم/روز در نوزادان Very low birth weight، منجر به افزایش خطر سپسیس شد (۹).

همچنین، Johnson و همکاران با بررسی اثرات فارماکولوژیک ویتامین E بر روی سپسیس و NEC، بیان کردند که استفاده از پروبیلاکتیک از ویتامین E منجر به افزایش سپسیس به خصوص در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم شده است (۱۱). در مطالعه Kuperman و همکاران که به صورت متاآنالیز به ارزیابی ۲۶ مطالعه در زمینه اثر ویتامین E بر عوارض دوران نوزادی پرداخته است، نتایج مشابهی به دست آمد. نتایج این مطالعه، نشان داد که با وجود این که ویتامین E اثر پیش‌گیرانه‌ای بر IVH دارد، اما دزهای بالاتر ۳/۵ میلی‌گرم/دسی‌لیتر، می‌تواند خطر بروز سپسیس را افزایش دهد. از این رو، در این مطالعه استفاده معمول از ویتامین E توصیه نشده است (۸). مطالعه دیگری که بر روی ۵۰ نوزاد تحت درمان با ویتامین E به صورت داخل عضلانی صورت گرفته بود، تفاوت معنی داری در استفاده از ویتامین E برای پیش‌گیری از سپسیس گزارش نشد (۱۲). یکی از دلایل استفاده از ویتامین E با دزهای پایین و از راه خوراکی در مطالعه حاضر، بررسی خطر استفاده از ویتامین E در پیش‌گیری از عوارض نارس همچون IVH، سپسیس و NEC در بیماران نارس بود.

بررسی دیگر انجام شده در این مطالعه، مربوط به بروز NEC در گروه مورد کمتر از گروه شاهد اتفاق افتاد، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار نبود. در یک بررسی سیستماتیک، Chiswick و همکاران بیان کردند که استفاده از مواد آنتی‌اکسیدان، تأثیری بر بروز NEC ندارد (۱۳). همان‌طور که گفته شد، در مطالعه دیگری بر روی ۹۱۴ نوزاد نارس بیان شد که استفاده از ویتامین E می‌تواند خطر سپسیس و NEC را افزایش دهد. در این مطالعه، گزارش شد که استفاده ویریدی از ویتامین E بیش از استفاده خوراکی ویتامین E سطح این ماده را در خون افزایش می‌دهد. از این رو، در مطالعه حاضر، توصیه به نظارت و پایش سطح خونی ویتامین E، در صورت

استفاده پروبیلاکتیک از این ماده شده است (۱۱).

میزان بروز مرگ و میر در گروه شاهد بیشتر از گروه تحت درمان با ویتامین E بود، اما این اختلاف نیز معنی دار نبود. مطالعه دیگری که بر روی ۱۴۹ نوزاد با وزن کمتر از ۱۰۰۰ گرم انجام گرفت، کاهش معنی دار در مرگ و میر نوزادان را با استفاده از ویتامین E به صورت داخل عضلانی گزارش کرد (۱۲). این در حالی است که مطالعه دیگری اثر مثبتی را در استفاده از ویتامین E ارایه نکرد (۹). نکته قابل توجه این است که مرگ و میر مورد بررسی در این مطالعات، می‌تواند فارغ از ویتامین E به علت عوامل ثانویه‌ای نظیر سپسیس، NEC و نیز IVH بوده باشد.

سونوگرافی مغز انجام گرفته در روز چهارم جهت بررسی IVH، بروز بالاتر IVH را در گروه شاهد نشان داد؛ اگر چه این تفاوت نیز معنی دار نبود. سونوگرافی روز هفتم بعد از تولد نیز انجام گرفت و یافته‌های مشابهی به دست آمد. مطالعه حاضر، نشان دهنده کاهش چشم‌گیر در میزان بروز IVH در گروه مورد نبود. نتایج عمده مطالعات به نفع استفاده از ویتامین E به منظور پیش‌گیری از IVH بوده است. مطالعه Chiswick و همکاران بر روی ۴۴ نوزاد با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم، نشان داد که استفاده داخلی عضلانی از تک دز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ویتامین E در ۱۲ ساعت اول بعد از تولد، باعث کاهش معنی دار در بروز IVH شده است (۱۳).

مطالعه دیگری تزریق داخلی عضلانی را در روزهای اول، دوم، چهارم و ششم بعد از تولد انجام داد و به نتایج مشابهی مبنی بر کاهش معنی دار بروز IVH دست یافت (۱۴). همچنین، یک مطالعه مروری بیان داشت که استفاده از ویتامین E در اولین روز تولد، می‌تواند بروز IVH را کاهش دهد؛ اگر چه به صورت معنی داری بر مرگ و میر نوزادان تأثیر ندارد (۱۵).

نتیجه‌گیری نهایی این که استفاده خوراکی از ویتامین E از لحاظ آماری تأثیر قابل توجهی بر پیش‌گیری از سپسیس، NEC و IVH نداشت. با توجه به زیست-دسترسی (Bioavailability) قابل کنترل‌تر مصرف خوراکی ویتامین E در مقابل استفاده داخلی عضلانی و با داخل ویریدی و همچنین، افزایش سپسیس و NEC در صورت استفاده از دزهای بالای ویتامین E در سایر پژوهش‌ها، مطالعات بیشتری با دزهای متفاوت خوراکی ویتامین E، پیشنهاد می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله، نهایت تقدیر و تشکر را از کارمندان و پرستاران بخش نوزادان بیمارستان الزهراء (س) اصفهان اعلام می‌دارند. این مطالعه بر اساس طرح پژوهشی به شماره‌ی ۳۹۴۵۶۹ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نگارش شده است.

## References

1. Khoshnood Shariat M, Karimi Z, Rezaeinejad M, Basiri A, Torkestani F, Saleh Gargari S. Perinatal complications associated with preterm deliveries at 24 to 33 weeks and 6 days gestation. *Iran J Reprod Med* 2015; 13(11): 697-702.
2. Volpe JJ. Postnatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and the critical role of systemic inflammation in white matter injury in premature infants. *J Pediatr* 2008; 153(2): 160-3.
3. Procianoy RS, Silveira RC. A influencia do tempo de coleta sobre os níveis de interleucina-6 na sepse neonatal precoce. *J Pediatr*. 2004; 80(4): 407-10.
4. Freitas BACd, Leao RT, Gomes A, Siqueira-Batista R. Terapia nutricional e sepse neonatal. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23(5): 492-8.
5. Tragante CR, Ceccon ME, Falcao MC, Seiti M, Sakita N, Vieira RA. Prevalencia de sepse por bacterias Gram negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido em Unidade de Cuidados Intensivos Neonata. *Rev Paul Pediatr* 2008; 26(1): 59-63.
6. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: Mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67(1): 1-8.
7. Tengerdy RP, Henzlering RH, Brown GL, Mathias MM. Enhancement of the humoral immune response by vitamin E. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973; 44(2): 221-32.
8. Kuperman AA, Kenet G, Papadakis E, Brenner B. Intraventricular hemorrhage in preterm infants: Coagulation perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(7): 730-6.
9. Chiswick M, Gladman G, Sinha S, Toner N, Davies J. Vitamin E supplementation and periventricular hemorrhage in the newborn. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(1 Suppl): 370S-2S.
10. Dolfen T, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM, Shennan AT. Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics* 1983; 71(4): 541-6.
11. Johnson L, Bowen FW, Jr., Abbasi S, Herrmann N, Weston M, Sacks L, et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1,500 grams or less. *Pediatrics* 1985; 75(4): 619-38.
12. Fish WH, Cohen M, Franzek D, Williams JM, Lemons JA. Effect of intramuscular vitamin E on mortality and intracranial hemorrhage in neonates of 1000 grams or less. *Pediatrics* 1990; 85(4): 578-84.
13. Protective effect of vitamin E against intraventricular haemorrhage in premature babies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6392): 617-8.
14. Speer ME, Blifeld C, Rudolph AJ, Chadda P, Holbein ME, Hittner HM. Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low-birth-weight infant: evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration. *Pediatrics* 1984; 74(6): 1107-12.
15. Smith J. RPA Newborn Care Guidelines. Small Baby Protocol [Online]. [cited 2009]; Available from: URL: [https://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/docs/small\\_baby.pdf](https://www.slhd.nsw.gov.au/rpa/neonatal/html/docs/small_baby.pdf)

## Evaluation of the Effects of Vitamin E on Prematurity Complications in Premature Neonates

Behzad Barekattain<sup>1</sup>, Amir Mohammad Armanian<sup>2</sup>, Maryam Farghadani<sup>3</sup>, Ali Safaei<sup>4</sup>,  
Armindokht Shahsanai<sup>5</sup>, Samira Saraeian<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Prematurity is accompanied with various complications including sepsis, necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), and apnea. In current study, we assessed the effects of oral vitamin E on incidence of prematurity complications in premature neonates.

**Methods:** This was a clinical trial study on 76 neonates in Alzahra hospital, Isfahan, Iran, during 2015-2017. Neonates were randomly divided in two age- and sex-matched group. 38 neonates of case group were treated with 10 units of vitamin E through orogastric tube for three days. Control group were treated with distilled water through orogastric tube. Patients in two groups were evaluated in terms of sepsis, NEC and IVH.

**Findings:** In this study, 48.7% of patients were boys. Mean neonates' age and weight was  $28.49 \pm 1.46$  weeks and  $1183.02 \pm 167.97$  g, respectively. Incidence of sepsis ( $P = 0.77$ ), NEC ( $P = 0.53$ ), hypotension ( $P = 0.31$ ), death ( $P = 0.45$ ), and IVH in 4<sup>th</sup> ( $P = 0.30$ ) and 7<sup>th</sup> ( $P = 0.20$ ) day of birth was not significantly different between the two groups.

**Conclusion:** Using oral vitamin E did not have statistically significant effect on prevention of sepsis, necrotizing enterocolitis, and intraventricular hemorrhage. Due to more controllable bioavailability of oral vitamin E in comparison to intramuscular and intravenous use of it, and increased risk of sepsis and necrotizing enterocolitis by using high doses of vitamin E in other reports, further studies with different doses of oral vitamin E are recommended.

**Keywords:** Preterm labor, Sepsis, Necrotizing enterocolitis, Hemorrhage, Prevention

**Citation:** Barekattain B, Armanian AM, Farghadani M, Safaei A, Shahsanai A, Saraeian S. **Evaluation of the Effects of Vitamin E on Prematurity Complications in Premature Neonates.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(446): 1185-91.

1- Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, School of Medicine, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, School of Medicine, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Radiology and Imaging, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, School of Medicine, Isfahan, Iran

4- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Assistant Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Pediatrician, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Ali Safaei, Email: alisafaei461993@yahoo.com