

اثر فنوباریتال در یرقان نوزاد

مجله نظام پزشکی

سال جهارم ، شماره ۴ ، صفحه ۳۴۲ - ۳۵۴ ، ۱۳۵۴

دکتر رضا قریب*

بیلی رویین سرم در نوزادان مجوز بالینی میباشد. یرقان ناشی از بیماری همولیتیک نوزادان و با سپتی سمی موضوع بحث این مقاله نیست زیرا همانطور که قبل این شد برای درمان و جلوگیری از ازدیاد بیلی رویین وعوادض مربوطه در این حالات باید به تعویض خون مبادرت نمود.

تجویز فنوباریتال یکی از روش‌هایی است که در سالهای اخیر برای پائین آوردن بیلی رویین سرم بکار رفته است. فنوباریتال را بدو صورت برای این منظور مصرف کردند. یکی استعمال فنوباریتال به عادران حامله قبل از تولد نوزاد و دیگر تجویز دارو به نوزاد در روزهای اول تولد.

فنوباریتال بمحض کزارش‌های موجود باعث کاهش بیلی رویین سرم میگردد. ابتدا این اثر نزد حیوانات آزمایشگاهی مانند خرگوش و موش به ثابت رسید (۷ و ۶) و سپس در مورد نوزاد آدمی آزمایش گردید (۸).

مکanism دقیق پائین آمدن بیلی رویین سرم پس از استعمال فنوباریتال بخوبی معلوم نیست ولی بنظر می‌آید این دارو موجب افزایش و یا تشکیل آنزیم پوریدن دی فسفو گلوکورونیل ترانسферاز بشود (۹ و ۱۰). این آنزیم واسطه پیوند بیلی رویین با گلبکورونید (Glucuronide Conjugation) است.

فنوباریتال در ارگان‌های داخل سلولی کبد تغییراتی ایجاد می‌کند. چون ارگان‌های سلولهایی کبد محتوی آنزیم‌های مختلف است لذا فنوباریتال بطور غیر مستقیم باعث تغییراتی در آنزیم‌های کبدی منجمله پوریدن دی فسفو گلوکورونیل ترانسفراز می‌شود (۱۲). عبار آنزیم مزبور در سلولهای کبد نوزادان آدمی و بعضی از

در بالین نوزادیکه به یرقان مبتلا است همیشه این سؤال پیش می‌آید که برای جلوگیری از عوارض بعدی از دیاد بیلی رویین سرم چه باید کرد. چنانچه بیماری همولیتیک نوزادان و یا سپتی سمی علت یرقان باشد و میزان غلظت بیلی رویین بهارقام غیرمعمول و خطربر بر سر راه چاره فقط تعویض خون است تا بدین وسیله از تراکم بیلی رویین در نسخ عصبی و پیدایش کرنیک ترس (۱) جلوگیری شود. ولی اگر برای بالا بودن بیلی رویین دلیل روشنی نتوان یافت و غلظت این ماده در سرم بحدی نباشد که لزوم تعویض خون را ایجاب نماید آنوقت راه حل دیگری باید اندیشید.

بیلی رویینی که در زندگی داخل رحمی توسط جنین ساخته میشود از جفت عبور کرده و از طریق کبد مادر دفع میشود (۲). کبد نوزاد برای چند روز الى چند هفته اول عمر قدرت دفع بیلی رویین را بطور کامل ندارد و این عدم کفایت کبد را به کمبود آنزیم گلوكورونیل ترانسفراز منسوب کرده‌اند (۳).

مقدار بیلی رویین سرم در دوهفته اول تخمیناً در ۵۰ درصد نوزادان رسیده (۲۵۰۰ گرم یا بیشتر بهنگام تولد) و تقریباً در ۶۰ درصد نوزادان نارس (کمتر از ۲۵۰۰ گرم بهنگام تولد) تا ۱۰ میلی گرم درصد افزایش میباشد (۴). گرچه بعضی از مطالعات نشان داده که اگر بیلی رویین سرم در نوزاد از میزان معینی تجاوز نکند بی خطر است و بدرمان نیاز ندارد (۱ و ۴). برخی دیگر از محققین ثابت کرده‌اند که مهارت عضلانی و رشد عقلانی در ۸ ماهگی در تعدادی از کودکان که بهنگام تولد بیلی رویینی (ین ۱۶ تا ۱۹ میلی گرم درصد) داشته‌اند کمتر از گروه شاهد بوده است (۵) و بدین‌مانیست یافتن روشی منظور پائین آوردن میزان

* شیراز - دانشکده پزشکی - دانشگاه پهلوی.

یکی از این تحقیقات (۱۶) بمادران حامله دوهفتنه قبل از زایمان روزانه ۳۰ تا ۱۲۰ میلی گرم فتوباربیتال تجویز کردند. غلظت بیلی رویین سرم در نوزادان این دسته پائین تر از گروه شاهد بوده است. در بررسی دیگر (۱۷) نوزادان ۲۴ مادر درمان شده با فتوباربیتال (۶۰ میلی گرم در روز از سی امین هفته حاملگی) را با نوزادان ۲۱ مادر از گروه شاهد مقایسه نمودند. میزان بیلی رویین سرم در روز سوم زندگی نزد گروه اول $4/4 \pm 2/3$ و در دسته دوم $8/2 \pm 2/8$ میلی گرم درصد بوده است. بیلی رویین بالاتر از ۱۰ میلی گرم درصد فقط، در یک نوزاد از گروه درمان شده ملاحظه گردید. درصورتیکه این حالت در ۶ مورد از گروه شاهد مشاهده شد. در تحقیق دیگر (۱۸) غلظت بیلی رویین سرم در برقان هائی که بربوط به کم خونی همولیتیک نوزادان و یا آنوکسی نبوده پس از تجویز فتوباربیتال بمیزان ۸ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز کاهش یافته است. در این بررسی تغییرات بیلی رویین سرم را در ۲۰ نوزاد پس از تجویز روزانه ۸ میلی گرم فتوباربیتال برای هر کیلو گرم وزن بدن با ۲۰ نوزاد شاهد مقایسه نمودند. رویهم رفته غلظت بیلی رویین سرم در گروه درمان شده پائین تر از گروه شاهد بوده است. در پژوهش دیگر (۹) ۸۰ نوزاد (بایش از ۲۵۰ گرم وزن بهنگام تولد) را بصور مختلف تحت اثر فتوباربیتال قرار داده و غلظت بیلی رویین سرم را بررسی کرده اند. فتوباربیتال در ۱۷ مورد فقط بمادران از ده هفتنه قبل از زایمان تجویز گردید. فتوباربیتال فتوباربیتال بمادران حامله و نوزادان داده شد. در ۲۳۹ مورد بقیه از حوصله این مختصر خارج است ولی تبیجه کلی باین شرح می باشد: اولاً غلظت بیلی رویین سرم نوزادان در سه شق مذکور پائین تر از گروه شاهد بوده است.

ثانیاً روش سوم مؤثرترین طریق برای کاهش بیلی رویین سرم بوده از این قرار:

بمادران اقلام روز قبل از زایمان روزانه ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم فتوباربیتال از راه دهان تجویز می شود. به نوزادان در سه روز اول عمر ۵ میلی گرم فتوباربیتال داخل عضله تزریق می گردد (جمماً ۷ تا ۱۰ تزریق).

معمولًا فتوباربیتال در پائین آوردن بیلی رویین، چنانچه غلظت این ماده در سرم خیلی بالا باشد، کمتر مؤثر است (۹).

دوفتن از محققین کودکان چینی را برای مطالعه اثر فتوباربیتال بر روی غلظت بیلی رویین سرم انتخاب نمودند (۱۹) و دریافتند که اولاً بیماری همولیتیک نوزادان از نوع ناسازگاری (Rh) خون مادر با نوزاد نادر است (فقط ۱٪ درصد چینی ها Rh منفی اند)

حيوانات کم است. شاید جزوی از علت شدت برقان فیزیولوژیک و یا برقانهای ناشی از کم خونی همولیتیک نوزادان و سپتی سی کمبود همین آنزیم باشد. از دیگر آنزیم یوریدین دی فسفو گلو- کورونیل ترانسفراز پیوند بیلی رویین آزاد سرم (Bilirubin Conjugation) را تسهیل و تسریع می کند (۷).

فوتباربیتال در غلظت بیلی رویین سرم موش کان (Gunn Rat) یمنی حیوانیکه طبیعتاً فاقد آنزیم یوریدین دی فسفو گلو کورونیل ترانسفراز است اثری ندارد (۱۳). نزد آدمی فیزی هر ضی شیبه حالت موشهای گان وجود دارد و آن عبارتست از کم خونی غیر همولیتیک مادرزاد بعلت نقصان ویا فقدان آنزیم یوریدین دی فسفو گلو کورونیل ترانسفراز. چون تجویز فتوباربیتال در ابتدا نزد این بیماران باعث کاهش بیلی رویین سرم گردید (۸) در ابتدا این آنزیم را دخیل نمی داشتند ولی تجارت بعدی داده شان داده که موارد کم خونی غیر همولیتیک مادرزاد (سندرم کریگلر نجار) از لحاظ شدت علائم و ظاهرات بالینی چگونگی و راثت و بالاخره مؤثر بودن ویا نبودن فتوباربیتال در هپر بیلی رویین امی بدوسته تقسیم می شوند (۱۴) و استناد به تجربه قبل (۸). موقعی صورت گرفته که اشکال بالینی این سندرم متمایز نشده بوده است. بنابراین در حال حاضر افزایش فعالیت آنزیم یوریدین دی فسفو گلو کورونیل ترانسفراز قابل قبول ترین نظریه درخصوص چگونگی کاهش بیلی رویین سرم پس از تجویز فتوباربیتال است. برخی از محققین دیده اند که در اثر تجویز فتوباربیتال بیلی رویین سریعتر و بهتر از مجاری صفر اوی نوزادان حیوانات آزمایشگاهی دفع می شود. این اثر در مواردیکه بمادران آنها قبل از زایمان فتوباربیتال میداده اند نیز مشاهده شده است (۷). فتوباربیتال بخردی خود در اتصال بیلی رویین به آلبومین سرم اثری ندارد (۱۵).

اینک بشرح پژوهش هاییکه در این زمینه انجام شده و سپس بذکر شمهای از مضار فتوباربیتال مبادرت خواهیم کرد.

یکی از محققین (۱۰) پرونده مادران حامله ای که بعلل مختلف (صرع ویا اکلام پیسی) اقلام بعدت دوهفتنه قبل از زایمان فتوباربیتال هصرف می کرده اند مورد مطالعه قرار داد. سپس میزان بیلی رویین نوزاد این مادران را بررسی نمود و نتایج زیر عاید گردید: بیلی رویین در ۵/۱ درصد از ۹۸ نوزاد رسیده و در ۴/۸ درصد از ۲۱ نوزاد نارس بیش از ۱۰ میلی گرم درصد بوده است. حال آنکه مقدار بیلی رویین در ۲۲/۶ درصد از ۱۴۶ نوزاد در مادرانیکه فتوباربیتال دریافت نمیداشته اند از ۱۰ میلی گرم درصد تجاوز کرده است. این تفاوت کاملاً نایابان است. پژوهش های دیگری نیز در این زمینه صورت گرفته که مؤید بررسی فوق میباشد. در

درمان قابل ملاحظه نیست (۱۸) بنابراین امکان دارد بعضی از پژوهش‌گران (۲۳ و ۱۷) پیش از روز چهارم درمان در میزان بیلی‌روبن سرم پس از تجویز فنوباربیتال قضاوت کرده باشند.

مؤثر نبودن فنوباربیتال در پائین آوردن بیلی‌روبن سرم نفع مهمی برای این دارو ویانجوانه درمان بحساب نماید ولی باره‌ای از عوارض که به مصرف فنوباربیتال منسوب کرده‌اند ایراد کلی در استعمال این دارو محسوب می‌گردد.

قبل اشاره شد که فنوباربیتال در ارگان‌های سلولهای کبد که محتوى آنزیم‌های گوناگون منجمله یوریدین دی‌فسفو‌گلوکورونیل ترانسفراز است تغییراتی ایجاد می‌کند. این تغییرات را باید کلاً نافع و یالااقل بی‌ضرر دانست زیرا ممکن است مقاومت سلولهای کبد را در مقابل داروهای هپاتوتوكسبیک کاهش دهد (۱۲).

بنابراین قضاوت در مورد آثار فنوباربیتال در بافت کبد موقعي معتبر است که تغییرات حاصله پس از گذشت چندین سال بعد از مصرف دارو برسی شود.

متابولیسم واثر درمانی بعضی از داروها بواسطه فنوباربیتال تغییر پیدا می‌کند. قبل از اینکه استعمال فنوباربیتال برای بهبود یرقان تعیین پیدا کند اثر آن در مورد ساختن و یا ازدیاد آنزیم‌های کبدی جهت تسریع و یا تغییر متابولیسم پاره‌ای از داروها شناخته شده بود. افزایش فعالیت آنزیم بطور تجربی در نوزاد خرگوش پس از تجویز فنوباربیتال بهثبوت رسیده است (۲۳). متابولیسم بعضی از داروها توسط فنوباربیتال تسریع می‌گردد مانند دیلان تین (۲۴) و دیزی توکسین (۲۵) و سترولها (ستوسترون، پروژسترون و کورتیکوسترون) (۲۶ و ۲۷).

گواینکه مرگ و میر نوزادان نارس (۱۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم) بهنگام تولد بموجب بررسی یکی از محققین پس از تجویز فنوباربیتال کاهش یافته (۲۸) ولی این تحقیق مورد تأیید برخی دیگر از پژوهشی‌گران واقع نشده است. برطبق مطالعه یکی از مصنفین تجویز فنوباربیتال به خوکجه هندی قبل از زایمان همراه با ازدیاد سقط جنین و نقصان وزن درین نوزادان زنده این حیوان بوده است (۲۹). همچنین تزدیق فنوباربیتال به مشاهداتی حامله مصادف با کنندی رشد و ازدیاد مرگ و میر در جانور شیرخوار بوده است (۳۰). همچنین در مطالعه اخیر نشان داده شده که متابولیسم استروئیدهای تنسالی در نوزاد موهش‌های درمان شده مختل می‌گردد و این تغییرات ممکن است در قدرت تووالد و تناسل آینده حیوان مؤثر باشد.

عیوب انعقادخون نیز به استعمال فنوباربیتال منسوب گردیده است. پیماری خونریزی دهنده نوزادان باشکل شدید خود نزد کودکی که مادرش مقادیر هنگفت فنوباربیتال مصرف می‌کرده گزارش داده

نانیا نارس بودن نسج و وظائف کبد و تیجاناً کمبود قدرت ترکیبی بیلی‌روبن باپروتئین (Conjugation) نزد چینی‌ها با مقایسه با سایر نژادها شایع‌تر و واضح‌تر است. در تحقیق فوق ۲۱۰ نوزاد که غلظت بیلی‌روبن سرم آنها بین ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم درصد بود مورد مطالعه قرار گرفتند. میزان بیلی‌روبن سرم نوزاد پس از درمان با فنوباربیتال (۵ میلی‌گرم سه مرتبه روزانه برای نوزادان رسیده و ۶ میلی‌گرم برای هر کیلو‌گرم وزن بدن در روز برای نوزادان کمتر از ۲/۵ کیلو‌گرم بمدت ۲ تا ۷ روز) را با ۱۱۲ نوزاد شاهد (بدون درمان) مقایسه نمودند. افزایش بیلی‌روبن در ۵۳ کودک از دسته شاهد بحدی بود که تعویض خون ضرورت یافت. در صورتی‌که عمل تعویض خون فقط در ۴ مورد از دسته کودکان درمان شده لازم آمد.

همچنین درمان با فنوباربیتال غلظت بیلی‌روبن را در حالات دیگر نوزادان مانند عدم تجانس خون از نوع (ABO) و کمبود آنزیم گلوبلین ۶-فسفات دهیدروژنаз (G6PD) بطور قابل ملاحظه پائین آورد.

معهذا باید اذعان کرد که نتایج حاصله در مورد اثر فنوباربیتال در غلظت بیلی‌روبن سرم توسط کلیه محققین یکسان نبوده است. برخی از مؤلفین اثر قابل ملاحظه در بیلی‌روبن سرم نوزاد پس از تجویز فنوباربیتال به مادران حامله (۲۰) یا به نوزادان (۱۲) مشاهده نکرده‌اند. تحقیقات دیگر نیز نظریه پیشین را مبنی بر کاهش بیلی‌روبن سرم متعاقب درمان با فنوباربیتال تأیید نکرده‌اند (۲۱ و ۲۲). دریکی از مطالعات (۱۷) به ۴۶ نوزاد رسیده در خلال سه‌روز اول عمر فنوباربیتال (۵ میلی‌گرم چهارمرتبه در روز) تجویز گردید و اثر قابل ملاحظه‌ای در غلظت بیلی‌روبن سرم مشاهده نشد. همین مؤلف به ۲۰ نوزاد نارس فنوباربیتال (۲/۵ میلی‌گرم چهار مرتبه در روز) در مدت ۷ روز اول عمر تجویز نمود و تغییر محسوسی در میزان غلظت بیلی‌روبن سرم ملاحظه نکرد. در پژوهش دیگر (۲۲) مصنف ۵۲ نوزاد رسیده را که غلظت بیلی‌روبن سرم آنها ۱۲ میلی‌گرم در صد افزایش یافته بود با ۸ میلی‌گرم فنوباربیتال برای هر کیلو‌گرم وزن بدن در روز تحقیق درمان قرارداد و با بیلی‌روبن سرم ۱۲ نوزاد شاهده مقایسه نمود و اختلاف قابل ملاحظه‌ای مشاهده نکرد.

با توجه به این اختلاف عقاید، پژوهش در انتخاب فنوباربیتال برای درمان نوزادان یرقانی به تردیدگر فتار می‌شود. معهذا تحقیقات اخیر از ایراداتی عاری نیستند. از این‌گرای:

اولاً ناکافی بودن مقدار فنوباربیتال تجویز شده بقسمی که قادر به تحریک آنزیم یوریدین دی‌فسفو‌گلوکورونیل ترانسفراز نبوده است (۹). ثانیاً کاهش غلظت بیلی‌روبن سرم قبل از روز چهارم

(۱۲) ۲۷۵۶۵۲۴۵۲۳۵] محل تردید است.

غلظت بیلی رویین در نوزادان نارس به مراتب بیشتر و احتمال بروز عوارض عصبی یرقان نیز در آنان زیادتر است. بنابراین اگر استعمال فتوباریتال قبل از تولد مجوزی داشته باشد در مادرانی است که احتمال می‌رود نوزاد نارس بدنیا آورند. ولی بموجب تجربه بعضی از محققین تأثیر فتوباریتال در اینکونه موادرد کمتر از زایمان‌هایی است که منجر به موالید رسیده می‌گردد (۲۱).

باتوجه به اختلاف نظرهایی که در مورد مصرف فتوباریتال برای درمان یرقان وجود دارد بنظر می‌رسد که در حال حاضر این دارو نباید بطور همگانی جهت معالجه یرقان نوزادان بکار رود معهدها در بعضی از مراکز که وسائل تشخیص یرقان بسهولت در دسترس نباشد و بیلی رویین سرم نوراد متدرج آفزايش یابد میتوان از فتوباریتال استفاده نمود. در بیمارستانهای ماکه تهیه خون‌هنوذ بامضلات فراوان همراه است شاید صلاح باشد از فتوباریتال در بعضی از بیماریها بعنوان داروی کمکی قبل از تهیه خون استفاده شود. اثر فتوباریتال در کاهش بیلی رویین سرم در ناسازگاری خون از نوع ABO و با نقصان آنزیم G6PD به تجربه ثابت شده است (۱۹). در خاتمه باید تکرار شود که فتوباریتال قائم مقام تعویض خون در بیماری همولیتیک نوزادان و یا سپتی سعی نمی‌باشد.

شده است (۱۲). بنظر می‌آید عمل خونریزی در این کودک ناشی از نقصان فاکتور سقوارت باشد.

عوارض دیگری که در نوزاد پس از تجویز فتوباریتال بمادر قبل از زایمان ملاحظه گردیده است عبارتند از تضعیف مرکز تنفس و پائین افتادن فشار خون (۲۱) و پیدایش سندروم خماری در نوزاد (Withdrawal syndrome) (۳۱).

نتیجه: از مجموع بررسی‌های فوق اینطور انتنایج مشود که مقدار بیلی رویین سرم در نوزادان رسیده با تجویز فتوباریتال بمادران قبل از زایمان از ۲ تا ۴ میلی‌گرم درصد کاهش می‌باشد. از آنجاکه غلظت بیلی رویین در ۷۷ تا ۹۵ درصد نوزادان رسیده (بدون کم خونی همولیتیک و یا سپتی سعی) معمولاً از ۱۰ میلی‌گرم درصد تجاوز نمی‌کند و نیز این مقدار بیلی رویین می‌خطر است (۵) لذا تجویز فتوباریتال بمادران قبل از زایمان روانیست. اگر بخواهیم میزان بیلی رویین سرم نوزادان رسیده را از ارقام فوق پائین‌تر نگهداشیم بناچار نباید در بسیاری از مادران حامله بدون ضرورت فتوباریتال تجویز گردد. ارزش درمانی فتوباریتال در مقایسه با عوارضی که در نوزاد پس از تجویز دارو بمادر پیش از زایمان بوجود می‌آورد [مانند تضعیف مرکز تنفس و پائین افتادن فشار خون (۲۱) و سندروم خماری (۳۱) و تغییرات متابولیک

REFERENCES:

- 1- Gerrard, J.: Kernicterus. Brain 75: 526, 52.
- 2- Odell, G.B.: Physiologic hyperbilirubinemia in the neonatal period. New Engl. J. Med. 277: 193, 67.
- 3- Brown, A.K., et al.: Studies on the neonatal development of glucuronide conjugating system. J. Clin. Invest. 37: 332, 58.
- 4- Trolle, D.: Incidence and possible relation to athetosis of neonatal jaundice of unknown etiology. Arch. Dis. Child. 39: 85, 64.
- 5- Boggs, T.R., et al.: Correlation of neonatal serum bilirubin concentration and developmental status at age 8 months. J. Pediat. 71: 553, 67.
- 6- Catz, C., and Yaffee, S.J.: Pharmacological modification of bilirubin conjugation in the newborn. Amer. J. Dis. Child. 104: 516, 62
- 7- Catz, C., and Yaffee, S.J.: Barbiturate enhancement of bilirubin conjugation and excretion in young and adult animals. Pediat. Res. 2: 361, 68.
- 8- Crigler, J.F., et al.: Sodium phenobarbital induced decrease in serum bilirubin in an infant with congenital nonhemolytic jaundice and kernicterus. J. Clin. Invest. 45: 998, 66.
- 9- Trolle, D.: Decrease of total serum bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment. Lancet 2: 705, 68.
- 10- Trolle, D.: Phenobarbitone and neonatal icterus. Lancet 1: 251, 68
- 11- Yaffee, S.J., et al.: Enhancement of glucuronide conjugating capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital. New Engl. J. Med. 275: 1261, 66.
- 12- Quoted from Wilson, J.T.: Phenobarbital in the neonatal period. Pediat. 43: 424, 69.

- 13- De Leon, A., et al.: The effect of Phenobarbital on hyperbilirubinemia in glucuronyl transferase deficient rats. *J. Lab. Clin. Med.* 70: 273, 67.
- 14- Arias, I.M., et al.: Chronic non-hemolytic unconjugated hyper-bilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency: Clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence of heterogeneity. *Amer. J. Med.* 47: 95, 69.
- 15- Quoted from reference 9.
- 16- Mauer, H.M., et al.: Reduction in concentration of total serum bilirubin in off-spring of women treated with phenobarbitone during pregnancy. *Lancet* 2: 122, 68.
- 17- Ramboer, C., et al.: Controlled trials of phenobarbitone therapy in neonatal jaundice. *Lancet* 1: 966, 69.
- 18- Stern, L., et al.: Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in newborn infants. *Amer. J. Dis. Child.* 120: 26, 70.
- 19- Yeung, C.Y. and Field, C.E.: Phenobarbitone therapy in neonatal hyperbilirubinemia. *Lancet* 2: 135, 69.
- 20- Walker, W., et al.: Barbiturate and hyperbilirubinemia of prematurity. *Lancet* 1: 548, 69.
- 21- Behrnam, R.E., et al.: Phenobarbital for neonatal jaundice. *J. Pediat.* 76: 954, 70.
- 22- Cunningham, M.D., et al.: Clinical experience with phenobarbitone in icterus neonatorum. *Lancet* 1: 550, 69.
- 23- Hart, L.G. et al.: Stimulation of hepatic microsomal drug metabolism in the newborn and fetal rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 137: 103, 62.
- 24- Cucinell, S.A., et al.: Stimulatory effect of phenobarbital on the metabolism of diphenylhydantoin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 141: 157, 63.
- 25- Jelliffe, R.W., et al.: Effect of phenobarbital on digitoxin metabolism. *Clin. Res.* 14: 160, 66.
- 26- Conney, A.H., et al.: Increased activity of androgen by hydroxylases in liver microsomes of rats pretreated with phenobarbital and other drugs. *J. Biol. Chem.* 238: 1611, 68.
- 27- Kuntzman, R., et al.: Effect of drugs and insecticides on the anesthetic action of steroids. *Endocrinology* 77: 952, 65.
- 28- Trolle, D.: A possible drop in first week mortality rate for low-birth-weight infants after phenobarbutone treatment. *Lancet* 2: 1123, 68.
- 29- Becker, R. E.: The fate of off-spring from mother receiving Sodium pentobarbital before delivery. *Neurology* 8: 776, 58.
- 30- Fahim, M.S., et al.: Effect of phenobarbital on lactation and the nursing neonate. *Amer. J. Obst. Gynec.* 101: 1103, 68.
- 31- Desmond, M.M., et al.: Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. *J. Pediat.* 80: 190, 72.