

## اثر فنوباربتال در یرقان نوزاد

مجله نظام پزشکی

سال چهارم ، شماره ۴ ، صفحه ۳۴۲ ، ۱۳۵۴

دکتر رضا قریب \*

بیلی روبین سرم در نوزادان مجوز بالینی میباید. یرقان ناشی از بیماری همولیتیک نوزادان ویاسپتی سمی موضوع بحث این مقاله نیست زیرا همانطور که قبلاً بیان شد برای درمان و جلوگیری از ازدیاد بیلی روبین و عوارض مربوطه در این حالات باید به تعویض خون مبادرت نمود.

تجویز فنوباربتال یکی از روشهای یکی از روشهای اخیر برای پائین آوردن بیلی روبین سرم بکار رفته است. فنوباربتال را بدو صورت برای این منظور مصرف کرده اند. یکی استعمال فنوباربتال به مادران حامله قبل از تولد نوزاد و دیگر تجویز دارو به نوزاد در روزهای اول تولد.

فنوباربتال بموجب گزارشهای موجود باعث کاهش بیلی روبین سرم میگردد. ابتدا این اثر نزد حیوانات آزمایشگاهی مانند خرگوش و موش به ثبوت رسید (۷۰۶) و سپس در مورد نوزاد آدمی آزمایش گردید (۸).

مکانیسم دقیق پائین آمدن بیلی روبین سرم پس از استعمال فنوباربتال بخوبی معلوم نیست ولی بنظر میآید این دارو موجب افزایش و یا تشکیل آنزیم یوریدین دی فسفو گلو کورونیل ترانسفراز بشود (۷۰۹ و ۱۱۰ و ۱۱۱). این آنزیم واسطه پیوند بیلی روبین با گلیکورونید (Glucuronide Conjugation) است.

فنوباربتال در ارگانهای داخل سلولی کبد تغییراتی ایجاد میکند. چون ارگانهای سلولهای کبد محتوی آنزیمهای مختلف است لذا فنوباربتال بطور غیر مستقیم باعث تغییراتی در آنزیمهای کبدی منجمله یوریدین دی فسفو گلو کورونیل ترانسفراز میشود (۱۲). عیار 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 ازدیاد بیلی روبین سرم چه باید کرد. چنانچه بیماری همولیتیک نوزادان و یا سپتی سمی علت یرقان باشد میزان غلظت بیلی روبین به ارقام غیر معمول و خطیر برسد راه چاره فقط تعویض خون است تا بدین وسیله از تراکم بیلی روبین در نسج عصبی و پدایش کرنیک تروس (۱) جلوگیری شود. ولی اگر برای بالا بودن بیلی روبین دلیل روشنی نتوان یافت و غلظت این ماده در سرم بجدی نباشد که لزوم تعویض خون را ایجاب نماید آنوقت راه حل دیگری باید اندیشید.

بیلی روبینی 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 الی چند هفته اول عمر قدرت دفع بیلی روبین را بطور کامل ندارد و این عدم کفایت کبد را به کمبود آنزیم گلو کورونیل ترانسفراز منسوب کرده اند (۳).

مقدار بیلی روبین سرم در دو هفته اول تخمیناً در ۲۵ 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 میباید (۴). گرچه بعضی از مطالعات نشان داده که اگر بیلی روبین سرم در نوزاد از میزان معینی تجاوز نکند بی خطر است و بدرمان نیاز ندارد (۱ و ۴). برخی دیگر از محققین ثابت کرده اند که مهارت عضلانی و رشد عقلانی در ۸ ماهگی در تعدادی از کودکان که بهنگام تولد بیلی روبینی (بین ۱۶ تا ۱۹ میلی گرم درصد) داشته اند کمتر از گروه شاهد بوده است (۵) و بدین مناسبت یافتن روشی بمنظور پائین آوردن میزان

\* شیراز - دانشکده پزشکی - دانشگاه پهلوی.

یکی از این تحقیقات (۱۶) بمادران حامله دوهفته قبل از زایمان روزانه ۳۰ تا ۱۲۰ میلی گرم فنوباربییتال تجویز کردند. غلظت بیلی روبین سرم در نوزادان این دسته پائین تر از گروه شاهد بوده است. در بررسی دیگر (۱۷) نوزادان ۲۴ مادر درمان شده با فنوباربییتال (۶۰ میلی گرم در روز از سی امین هفته حاملگی) را با نوزادان ۲۱ مادر از گروه شاهد مقایسه نمودند. میزان بیلی روبین 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 روبین بالاتر از ۱۰ میلی گرم درصد فقط، در یک نوزاد از گروه درمان شده ملاحظه گردید. در صورتیکه این حالت در ۶ مورد از گروه شاهد مشاهده شد. در تحقیق دیگر (۱۸) غلظت بیلی روبین سرم در یرقان هائی که مربوط به کم خونی همولیتیک نوزادان و یا آنوکسی نبوده پس از تجویز فنوباربییتال بمیزان ۸ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز کاهش یافته است. در این بررسی تغییرات بیلی روبین سرم را در ۲۰ نوزاد پس از تجویز روزانه ۸ میلی گرم فنوباربییتال برای هر کیلو گرم وزن بدن با ۲۰ نوزاد شاهد مقایسه نمودند. رویهم رفته غلظت بیلی روبین سرم در گروه درمان شده پائین تر از گروه شاهد بوده است. در پژوهش دیگر (۹) ۸۰۸ نوزاد (بایش از ۲۵۰۰ گرم وزن هنگام تولد) را بصورت مختلف تحت اثر فنوباربییتال قرار داده و غلظت بیلی روبین سرم را بررسی کرده اند. فنوباربییتال در ۱۱۷ مورد فقط بمادران از دوهفته قبل از زایمان تجویز گردید. فنوباربییتال در ۴۵۲ مورد منحصراً به نوزادان داده شد. در ۲۳۹ مورد بقیه فنوباربییتال بمادران حامله و نوزادان داده شد که ذکر جزئیات مطالعه از حوصله این مختصر خارج است ولی نتیجه کلی باین شرح می باشد: اولاً غلظت بیلی روبین سرم نوزادان در سه شق مذکور پائین تر از گروه شاهد بوده است.

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

بمادران اقلانسه روز قبل از زایمان روزانه ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم فنوباربییتال از راه دهان تجویز میشود. به نوزادان در سه روز اول عمر ۵ میلی گرم فنوباربییتال داخل عضله تزریق میگردد (جمعاً ۷ تا ۱۰ تزریق).

معمولاً فنوباربییتال در پائین آوردن بیلی روبین، چنانچه غلظت این ماده در سرم خیلی بالا باشد، کمتر مؤثر است (۹).

دو تن از محققین کودکان چینی را برای مطالعه اثر فنوباربییتال بر روی غلظت بیلی روبین سرم انتخاب نمودند (۱۹) و دریافته اند که اولاً بیماری همولیتیک نوزادان از نوع ناسازگاری (Rh) خون مادر با نوزاد نادر است (فقط ۰/۱ درصد چینی ها Rh منفی اند)

حیوانات کم است. شاید جزئی از علت شدت یرقان فیزیولوژیک و یا یرقانهای ناشی از کم خونی همولیتیک نوزادان وسپتی سمی کمبود همین آنزیم باشد. ازدیاد آنزیم یوریدین دی فسفو گلو- کورونیل ترانسفراز پیوند بیلی روبین آزاد سرم (Bilirubin Conjugation) را تسهیل و تسریع میکند (۷).

فنوباربییتال در غلظت بیلی روبین سرم موش گان (Gunn Rat) یعنی حیوانیکه طبیعتاً فاقد آنزیم یوریدین دی فسفو گلو کورونیل ترانسفراز است اثری ندارد (۱۳). نزد آدمی نیز مرضی شبیه حالت موشهای گان وجود دارد و آن عبارتست از کم خونی غیر همولیتیک مادرزاد بعلت نقصان و یا فقدان آنزیم یوریدین دی فسفو- گلو کورونیل ترانسفراز. چون تجویز فنوباربییتال در ابتدا نزد این بیماران باعث کاهش بیلی روبین سرم گردید (۸) در ابتدا این آنزیم را دخیل نمیدانستند ولی تجارب بعدی نشان داد که موارد کم خونی غیر همولیتیک مادرزاد (سندرم کریگلر نجار) از لحاظ شدت علائم و تظاهرات بالینی و چگونگی وراثت و بلاخره مؤثر بودن و یا نبودن فنوباربییتال در بهر بیلی روبین امی بدو دسته تقسیم میشوند (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 قبولترین نظریه در خصوص چگونگی کاهش بیلی روبین سرم پس از تجویز فنوباربییتال است. برخی از محققین دیده اند که در اثر تجویز فنوباربییتال بیلیروبین سریعتر و بهتر از مجاری صفراوی نوزادان حیوانات آزمایشگاهی دفع می شود. این اثر در مواردیکه بمادران آنها قبل از زایمان فنوباربییتال میداده اند نیز مشاهده شده است (۷). فنوباربییتال بخردی خود در اتصال بیلی روبین به آلبومین سرم اثری ندارد (۱۵).

اینک بشرح پژوهش هائیکه در این زمینه انجام شده و سپس بذکر شمه ای از مضار فنوباربییتال مبادرت خواهیم کرد.

یکی از محققین (۱۰) پرورنده مادران حامله ای که بعلم مختلف (صرع و یا اکلامپسی) اقلانسه مدت دوهفته قبل از زایمان فنوباربییتال مصرف میکردند مورد مطالعه قرار داد. سپس میزان بیلی روبین نوزاد این مادران را بررسی نمود و نتایج زیر عاید گردید: بیلی روبین 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 روبین در ۲۲/۶ درصد از ۱۴۶۹ زایمان در مادرانیکه فنوباربییتال دریافت نمیداشته اند از ۱۰ میلی گرم درصد تجاوز کرده است. این تفاوت کاملاً نمایان 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 پژوهش گران (۱۷ و ۲۳) پیش از روز چهارم درمان در میزان بیلی روبین سرم پس از تجویز فنوباریتال قضاوت کرده باشند. مؤثر نبودن فنوباریتال در پائین آوردن بیلی روبین سرم نقص مهمی برای این دارو و یا نحوه درمان بحساب نمی آید ولی پاره ای از عوارض که به مصرف فنوباریتال منسوب کرده اند ایراد کلی در استعمال این دارو محسوب می گردد.

قبلا اشاره شد که فنوباریتال در ارگانل های سلولهای کبد که محتوی آنزیم های گوناگون منجمله یوریدین دی فسفو گلو کوروئیل ترانسفراز است تغییراتی ایجاد میکند. این تغییرات را نباید کلا نافع و یا لاقلی بی ضرر دانست زیرا ممکن است مقاومت سلولهای کبد را در مقابل داروهای هپاتوتوکسیک کاهش دهد (۱۲). بنابراین قضاوت در مورد آثار فنوباریتال در بافت کبد موقعی معتبر است که تغییرات حاصله پس از گذشت چندین سال بعد از مصرف دارو بررسی شود.

متابولیسیم و اثر درمانی بعضی از داروها بواسطه فنوباریتال تغییر پیدا میکند. قبل از اینکه استعمال فنوباریتال برای بهبود یرقان ترمیم پیدا کند اثر آن در مورد ساختن و یا ازدیاد آنزیم های کبدی جهت تسریع و یا تغییر متابولیسیم پاره ای از داروها شناخته شده بود. افزایش فعالیت آنزیم بطور تجربی در نوزاد خرگوش پس از تجویز فنوباریتال به ثبوت رسیده است (۲۳). متابولیسیم بعضی از داروها توسط فنوباریتال تسریع می گردد مانند دیلان تین (۲۴) و دیوی توکسین (۲۵) و سترولها (تستوسترون، پردیسترون و کورتیکوسترون) (۲۶ و ۲۷).

گوا اینکه مرگ و میر نوزادان نارس (۱۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم بهنگام تولد) ب موجب بررسی یکی از محققین پس از تجویز فنوباریتال کاهش یافته (۲۸) ولی این تحقیق مورد تأیید برخی دیگر از پژوهش گران واقع نشده است. بر طبق مطالعه یکی از مصنفین تجویز فنوباریتال به خوکچه هندی قبل از زایمان همراه با ازدیاد سقط جنین و نقصان وزن در بین نوزادان زنده این حیوان بوده است (۲۹). همچنین تزریق فنوباریتال به موشهای حامله مصادف با کندی رشد و ازدیاد مرگ و میر در جانور شیرخوار بوده است (۳۰). همچنین در مطالعه اخیر نشان داده شده که متابولیسیم استروئیدهای تناسلی در نوزاد موشهای درمان شده مختل می گردد و این تغییرات ممکن است در قدرت توالد و تناسل آینده حیوان مؤثر باشد.

عیوب انعقاد خون نیز به استعمال فنوباریتال منسوب گردیده است. بیماری خونریزی دهنده نوزادان با شکل شدید خود نزد کودکی که مادرش مقادیر هنگفت فنوباریتال مصرف می کرده گزارش داده

ثانیاً نارس بودن نسج و وظائف کبد و نتیجتاً کمبود قدرت ترکیبی بیلی روبین با پروتئین (Conjugation) نزد چینی ها با مقایسه با سایر نژادها شایع تر و واضح تر است. در تحقیق فوق ۲۱۰ نوزاد که غلظت بیلی روبین سرم آنها بین ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم درصد بود مورد مطالعه قرار گرفتند. میزان بیلی روبین سرم ۹۳ نوزاد پس از درمان با فنوباریتال (۵ میلی گرم سه مرتبه روزانه برای نوزادان رسیده و ۶ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز برای نوزادان کمتر از ۲/۵ کیلو گرم بمدت ۲ تا ۷ روز) را با ۱۱۲ نوزاد شاهد (بدون درمان) مقایسه نمودند. افزایش بیلی روبین 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 فنوباریتال غلظت بیلی روبین را در حالات دیگر نوزادان مانند عدم تجانس خون از نوع (ABO) و کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) بطور قابل ملاحظه پائین آورد.

معهدا باید ادعان کرد که نتایج حاصله در مورد اثر فنوباریتال در غلظت بیلی روبین سرم توسط کلیه محققین یکسان نبوده است. برخی از مؤلفین اثر قابل ملاحظه در بیلی روبین سرم نوزاد پس از تجویز فنوباریتال به مادران حامله (۲۰) یا به نوزادان (۱۲) مشاهده نکردند. تحقیقات دیگر نیز نظریه پیشین را مبنی بر کاهش بیلی روبین سرم متعاقب درمان با فنوباریتال تأیید نکرده اند (۱۷ و ۲۲ و ۲۳). در یکی از مطالعات (۱۷) به ۴۶ نوزاد رسیده در خلال سه روز اول عمر فنوباریتال (۲/۵ میلی گرم چهار مرتبه در روز) تجویز گردید و اثر قابل ملاحظه ای در غلظت بیلی روبین سرم مشاهده نشد. همین مؤلف به ۲۰ نوزاد نارس فنوباریتال (۲/۵ میلی گرم چهار مرتبه در روز) در مدت ۷ روز اول عمر تجویز نمود و تغییر محسوسی در میزان غلظت بیلی روبین سرم ملاحظه نکرد. در پژوهش دیگر (۲۲) مصنف ۵۲ نوزاد رسیده را که غلظت بیلی روبین سرم آنها تا ۱۲ میلی گرم درصد افزایش یافته بود با ۸ میلی گرم فنوباریتال برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز تحت درمان قرارداد و با بیلی روبین سرم ۱۲ نوزاد شاهد مقایسه نمود و اختلاف قابل ملاحظه ای مشاهده نکرد.

با توجه به این اختلاف عقاید، پزشک در انتخاب فنوباریتال برای درمان نوزادان یرقانی به تردید گرفتار میشود. معهدا تحقیقات اخیر از ایراداتی عاری نیستند. از اینقرار:

اولا ناکافی بودن مقدار فنوباریتال تجویز شده بقسمی که قادر به تحریک آنزیم یوریدین دی فسفو گلو کوروئیل ترانسفراز نبوده است (۹). ثانیاً کاهش غلظت بیلی روبین سرم قبل از روز چهارم

شده است (۱۲). بنظر میآید علت خونریزی در این کودک ناشی از نقصان فاکتور ستوارت باشد .  
 عوارض دیگری که در نوزاد پس از تجویز فنوباریتال بمادر قبل از زایمان ملاحظه گردیده است عبارتند از تضعیف مرکز تنفس و پائین افتادن فشار خون (۲۱) و پیدایش سندرم خماری در نوزاد (Withdrawal syndrome) (۳۱).  
 نتیجه : از مجموع بررسی‌های فوق اینطور استنتاج میشود که مقدار بیلی‌روبین سرم در نوزادان رسیده باتجریز فنوباریتال بمادران قبل از زایمان از ۲ تا ۴ میلی‌گرم درصد کاهش مییابد. از آنجا که غلظت بیلی‌روبین در ۷۷ تا ۹۵ درصد نوزادان رسیده (بدون کم‌خونی همولیتیک و یاسپتی سمی) معمولاً از ۱۰ میلی‌گرم درصد تجاوز نمیکنند و نیز این مقدار بیلی‌روبین بی‌خطر است (۵) لذا تجویز فنوباریتال بمادران قبل از زایمان روانیست .  
 اگر بخواهیم میزان بیلی‌روبین سرم نوزادان رسیده را از ارقام فوق پائین‌تر نگهداریم بناچار نباید در بسیاری از مادران حامله بدون‌ضرورت فنوباریتال تجویز گردد. ارزش‌درمانی فنوباریتال در مقایسه با عوارضی که در نوزاد پس از تجویز دارو بمادر پیش از زایمان بوجود می‌آورد [مانند تضعیف مرکز تنفس و پائین‌افتادن فشار خون (۲۱) و سندرم خماری (۳۱) و تغییرات متابولیک

(۲۳ و ۲۴ و ۲۵ و ۲۶ و ۲۷)] محل تردید است.  
 غلظت بیلی‌روبین در نوزادان نارس بمراتب بیشتر واحتمال بروز عوارض عصبی‌یرقان نیز در آنان زیادتر است. بنابراین اگر استعمال فنوباریتال قبل از تولد مجوزی داشته باشد در مادرانی است که احتمال می‌رود نوزاد نارس بدنیا آورند. ولی بموجب تجربه بعضی از محققین تأثیر فنوباریتال در اینگونه موارد کمتر از زایمان‌هائی است که منجر بموالید رسیده میگردد (۲۱).  
 باتوجه به اختلاف نظر هائی که در مورد مصرف فنوباریتال برای درمان یرقان وجود دارد بنظر می‌رسد که در حال حاضر این دارو نباید بطور همگانی جهت معالجه یرقان نوزادان بکار رود معهداً در بعضی از مراکز که وسایل تشخیص یرقان بسهولت در دسترس نباشد و بیلی‌روبین سرم نوزاد متدرجاً افزایش یابد میتوان از فنوباریتال استفاده نمود. در بیمارستانهای ماکه تهیه خون‌هنوز بامضلات فراوان همراه است شاید صلاح باشد از فنوباریتال در بعضی از بیمارها بعنوان داروی کمکی قبل از تهیه خون استفاده شود. اثر فنوباریتال در کاهش بیلی‌روبین سرم در ناسازگاری خون از نوع ABO و یا نقصان آنزیم G6PD به تجربه ثابت شده است (۱۹). درخاتمه باید تکرار شود که فنوباریتال قائم‌مقام تعویض خون در بیماری همولیتیک نوزادان و یاسپتی سمی نمیباشد .

## REFERENCES:

- Gerrard, J.: Kernicterus. Brain 75: 526, 52.
- Odell, G B : Physiologic hyperbilirubinemia in the neonatal period. New Engl. J. Med. 277: 193, 67.
- Brown, A.K., et al.: Studies on the neonatal development of glucuronide conjugating system. J. Clin. Invest. 37: 332, 58.
- Trolle, D: Incidence and possible relation to athetosis of neonatal jaundice of unknown etiology. Arch. Dis. Child. 39, 85, 64.
- Boggs, T.R., et al : Correlation of neonatal serum bilirubin concentration and developmental status at age 8 months. J. Pediat. 71: 553, 67.
- Catz, C., and Yaffee, S.J.: Pharmacological modification of bilirubin conjugation in the newborn. Amer. J. Dis. Child. 104: 516, 62
- Catz, C., and Yaffee, S.J.: Barbiturate enhancement of bilirubin conjugation and excretion in young and adult animals. Pediat. Res. 2: 361, 68.
- 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.
- Trolle, D : Decrease of total serum bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment Lancet 2: 705, 68.
- Trolle, D : Phenobarbitone and neonatal icterus. Lancet 1: 251, 68
- 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.
- 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 none-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.