

## بررسی رابطه میزان افزایش بیلی‌روبین در ۴۸-۲۴ ساعت اول تولد با فصل تولد

### چکیده

نگار سجادیان<sup>\*۱</sup>

حمیده شجری<sup>۱</sup>، روزا مفید<sup>۲</sup>  
رامین جهادی<sup>۳</sup>، پیمان‌ه علیزاده طاهری<sup>۴</sup>

۱- گروه کودکان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- پزشک عمومی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، هرمزگان، ایران.

۴- گروه کودکان، بیمارستان کودکان بهرامی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران خیابان کارگر، بیمارستان شریعتی  
تلفن: ۰۲۱-۸۴۹۰۲۵۴۱  
E-mail: Nsajadian@yahoo.com

### مقدمه

زردی نوزادی (Neonatal jaundice) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نوزادی است به طوری که قریب به ۶۰ درصد نوزادان رسیده و ۸۰ درصد نوزادان نارس در طی هفته اول عمر دچار زردی می‌شوند.<sup>۱</sup> میزان شدت زردی در بین افراد مختلف متفاوت بوده و ممکن است با فاکتورهایی مثل نژاد، روش تغذیه، اقلیم منطقه و فصل تولد مرتبط باشد.<sup>۲</sup> نقش احتمالی فصل تولد روی خصوصیات فیزیکی و روانی و استعداد ابتلا به بیماری سال‌هاست که مورد توجه

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۴/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۸/۲۰

**زمینه و هدف:** رابطه فصل تولد با بروز بیماری‌ها شناخته شده و چنین رابطه‌ای ممکن است مربوط به نقش فصل و عوامل محیطی در مراحل اولیه نمو خارج رحمی باشد. تجربه متخصصین نوزادان این است که درجه زردی نوزادان ممکن است به دلیل تغییر در شدت تابش آفتاب که وابسته به تغییر فصل است باشد ولی اطلاعات مبتنی بر شواهد در این زمینه بسیار کم است. بنابراین نقش فصل را در میزان افزایش بیلی‌روبین در دوره نوزادی مورد بررسی قرار دادیم. **روش بررسی:** این یک مطالعه آینده‌نگر و کوهورت بود که ۶۲۹ نوزاد ترم و سالم که در بیمارستان شریعتی متولد شدند به ترتیب وارد مطالعه شدند. سطح بیلی‌روبین بندناف و سطح آن نزدیک به ۴۸ ساعت بعد از تولد اندازه‌گیری شد و تفاوت فصلی میزان افزایش بیلی‌روبین مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان افزایش بیلی‌روبین در فصل بهار  $3.95 \pm 1.4$  mg/dl، در فصل تابستان  $3.76 \pm 1.69$  mg/dl، در فصل پاییز  $3.51 \pm 1.60$  mg/dl و در فصل زمستان  $4.79 \pm 1.99$  mg/dl بود. میزان بیلی‌روبین بندناف رابطه‌ای با فصل تولد نداشت. بعد از تصحیح نقش احتمالی سایر متغیرها رابطه فصل تولد با میزان افزایش بیلی‌روبین قابل ملاحظه بود. میزان افزایش بیلی‌روبین به طور قابل توجهی در فصل زمستان بیش‌تر از سایر فصول بود ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** فصل به عنوان یک فاکتور مستقل در ایجاد زردی نوزادی عمل می‌کند و میزان افزایش بیلی‌روبین در فصل زمستان از سایر فصول بیش‌تر است. این مطالعه اطلاعاتی را جهت آگاهی پرستاران و در شناسایی عوامل خطر زردی و پیشگیری از بستری مجدد نوزادان ارائه می‌نماید.

**کلمات کلیدی:** فصل، زردی نوزادی، بیلی‌روبین.

متخصصین بوده است. چنین رابطه‌ای می‌تواند مربوط به نقش فصل و عوامل محیطی بر روی مراحل اولیه زندگی خارج رحمی باشد.<sup>۳-۵</sup> متابولیسم بیلی‌روبین در نوزاد تازه متولد شده در مرحله گذر از دوره جنینی به مرحله بزرگ‌سالی است و اتفاق مهمی که بعد از تولد می‌افتد افزایش ثابت بیلی‌روبین سرم است. بیلی‌روبین در بدن نقش محافظتی در برابر اکسیدان‌ها ایفا می‌کند. از آن‌جایی که نوزادان به صدمات اکسیداتیو بسیار حساس هستند<sup>۶</sup> ممکن است تفاوت‌های فصلی سطح بیلی‌روبین خون در چند روز اول عمر در نمو آن‌ها و استعداد ابتلا به بیماری‌ها و تظاهرات پاتولوژیکی بعدی مؤثر باشد.

## یافته‌ها

هدف مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین میزان افزایش بیلی‌روبین سرم نوزادان ترم در ۴۸-۲۴ ساعت اول بعد از تولد و فصل سال بود. در این تحقیق ۶۲۹ نوزاد ترم که شرایط ورود به مطالعه را داشتند از اول دی ماه ۸۶ تا اول دی ماه ۸۷ وارد مطالعه شدند. تعداد نوزادان مورد بررسی در فصل بهار ۱۵۲ (۲۴ درصد کل تولدها)، در تابستان ۱۷۵ مورد (۲۷٪)، پاییز ۱۵۷ مورد (۲۵٪) و در زمستان ۱۴۵ نوزاد (۲۳٪) بود. ۵۲ درصد نوزادان پسر و ۴۸ درصد دختر بودند. میانگین وزن نوزادان  $3153/9 \pm 472/6$  گرم و میانگین سن حاملگی  $38/6 \pm 0/9$  هفته بود. میانگین افزایش سطح بیلی‌روبین خون وابسته به فصل بود و بیش‌ترین میزان افزایش سطح بیلی‌روبین خون در فصل زمستان و کم‌ترین میزان در فصل پاییز بود (جدول ۱). سطح بیلی‌روبین خون بندناف رابطه‌ای با فصل تولد نداشت. میزان افزایش بیلی‌روبین نزدیک به ۴۸ ساعت بعد از تولد با سایر متغیرها مثل سن مادر، روش زایمان، میزان هماتوکریت در بدو تولد، حضور بیماری زمینه‌ای مادر، سن حاملگی، وزن تولد و جنس نوزاد رابطه معنی‌داری را نشان داد. بعد از تصحیح ارتباط احتمالی این متغیرها رابطه بین افزایش بیلی‌روبین خون و فصل تولد هم‌چنان معنی‌دار بود به طوری که تفاوت میانگین افزایش بیلی‌روبین در فصل زمستان نسبت به سایر فصول از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/0001$ ) (جدول ۲). ولی میزان افزایش بیلی‌روبین در سایر فصول نسبت به یک‌دیگر رابطه معنی‌داری را نشان نداد. میانگین افزایش بیلی‌روبین در جنس مؤنث  $4/08 \pm 1/93$  و در جنس مذکر  $3/9 \pm 1/6$  بود که ارتباط معنی‌داری با جنس نداشت ( $P = 0/16$ ).

جدول ۱: ارتباط بین میزان افزایش بیلی‌روبین در فصول مختلف سال

فصل	میانگین افزایش بیلی‌روبین $\pm$ انحراف معیار
بهار	$3/95 \pm 1/4$
تابستان	$3/76 \pm 1/69$
پاییز	$3/51 \pm 1/60$
زمستان	$4/79 \pm 1/99$

( $P < 0/0001$ )

آزمون آماری ANOVA، مقادیر معنی‌دار  $P < 0/05$ .

مطالعات اندکی در مورد میزان افزایش بیلی‌روبین خون و رابطه آن با فصل تولد انجام گرفته است که نتایج متفاوتی داشته است.<sup>۹-۷</sup> با توجه به نبود اطلاعات کافی مبتنی بر شواهد در مورد نقش فصل در میزان افزایش بیلی‌روبین بر آن شدیم که برای اولین بار این تحقیق را در ایران با توجه به اقلیم متفاوت آن انجام دهیم و رابطه افزایش میزان بیلی‌روبین در ۴۸-۲۴ ساعت اول عمر را با فصل تولد بررسی کنیم.

## روش بررسی

مطالعه به صورت آینده‌نگر و کوهورت بر روی کلیه نوزادان ایرانی و ترم و سالمی که از تاریخ اول دی ماه ۸۶ تا اول دی ماه ۸۷ در بیمارستان شریعتی تهران متولد شده‌اند، برای بررسی رابطه میزان افزایش سطح بیلی‌روبین در ۴۸-۲۴ ساعت اول عمر با فصل تولد انجام شد که نوزادان واجد شرایط به ترتیب وارد مطالعه شدند. اندازه‌گیری بیلی‌روبین در بدو تولد با نمونه‌گیری از خون بندناف نوزاد و بعد نزدیک به ۴۸ ساعت بعد از تولد با نمونه‌گیری از خون وریدی محیطی به دست آمد. قبل از نمونه‌گیری رضایت‌نامه کتبی جهت انجام مداخله از والدین اخذ شد. سنجش میزان بیلی‌روبین سرم به روش کالوری‌متری با کیت (Human, Germany) در آزمایشگاه بیمارستان شریعتی انجام شد. نوزادانی که کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) داشتند و هم‌چنین کلیه نوزادانی که ظرف ۴۸ ساعت اول زندگی فتوتراپی دریافت کرده بودند، از مطالعه حذف شدند.

برای مقایسه میزان افزایش بیلی‌روبین در فصول مختلف از تست ANOVA و برای مقایسه افزایش بیلی‌روبین بر حسب متغیرهای دو حالتی از Independent t-test استفاده شد و برای تعیین هم بستگی بین افزایش بیلی‌روبین با متغیرهای کمی از Pearson correlation analysis بهره جستیم. حجم نمونه حداقل ۶۰۰ نوزاد محاسبه شد. هزینه انجام آزمایش به طور کامل به عهده اجراکنندگان طرح بود و ابزار جمع‌آوری اطلاعات پرسش‌نامه بود که شامل اطلاعات دموگرافیک مثل سن، جنس، وزن، فصل تولد و غیره و میزان بیلی‌روبین بندناف و بیلی‌روبین ۴۸-۲۴ ساعت بعد از تولد بود. سطح معنی‌دار در آزمون‌ها  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد و آنالیز آماری با SPSS ویراست ۱۶ صورت گرفت.

جدول ۲: مقایسه میزان افزایش بیلی‌روبین در فصول مختلف سال نسبت به فصل

زمستان

فصل نسبت به فصل زمستان	میانگین تفاوت افزایش بیلی‌روبین	انحراف معیار	P*
بهار	۰/۸۳۴	۰/۱۹۶	≤۰/۰۰۰۱
تابستان	۱/۰۳۳	۰/۱۹۰	<۰/۰۰۰۱
پاییز	۱/۲۸۳	۰/۱۹۵	<۰/۰۰۰۱

\* آزمون آماری ANOVA، مقادیر معنی‌دار P<۰/۰۵

## بحث

در چند روز اول زندگی اکثریت نوزادان دچار افزایش سطح بیلی‌روبین خون می‌شوند و علائم زردی را نشان می‌دهند. این یک واقعه فیزیولوژیک بوده که به علت نقصان نسبی مکانیزم‌های مسئول دفع بیلی‌روبین می‌باشد.<sup>۱</sup> بیلی‌روبین غیر کونژوگه برای سیستم عصبی مرکزی سمی است ولی از سوی دیگر نقش محافظتی بیلی‌روبین در برابر استرس‌های اکسیداتیو را نبایستی از نظر دور داشت. فاکتورهایی مثل نژاد، مذهب، روش تغذیه و تفاوت‌های فصلی می‌توانند در شدت زردی در جمعیت‌های مختلف تأثیرگذار باشند<sup>۲</sup> و ما در این تحقیق نقش فصل را در میزان افزایش بیلی‌روبین در روزهای اول زندگی جویا شدیم، این مطالعه نشان داد که فصل تولد به عنوان یک فاکتور مؤثر در میزان افزایش بیلی‌روبین در ۲۴-۴۸ ساعت اول عمر نقش دارد و در فصل زمستان میزان افزایش بیلی‌روبین خون به طور معنی‌داری نسبت به سایر فصول بیش‌تر است. در حالی که سایر فصل‌ها نسبت به هم تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند. در ضمن میزان سطح بیلی‌روبین بندناف هیچ رابطه‌ای با فصل سال نداشت. مطالعات اخیر نقش مفید بیلی‌روبین را به عنوان یک فاکتور حفاظتی در برابر اکسیدان‌هایی شکل گرفته در پروسه‌های اکسیداتیو تقویت کرده است. این مطالعات مسئله تعادل بین صدماتی که ممکن است افزایش متوسط بیلی‌روبین خون داشته باشد را با تأثیرات منفی احتمالی فتوترابی مورد توجه قرار داده است.<sup>۳</sup> مکانیزم‌های دفاعی در نوزاد ضعیف هستند. نوزاد بسیار در مقابل صدمات اکسیداتیو حساس است. در ضمن بایستی به خاطر داشت که مراحل اولیه زندگی خارج رحمی یک دوره بسیار بحرانی از نظر نمو سیستم ایمنی

می‌باشد. رابطه سیکل‌های فصلی و افزایش بیلی‌روبین سرم در ساعت‌های اولیه عمر به تأثیرات مهم عوامل محیطی در طی مرحله بحرانی رشد و نمو اشاره دارد. سایر پدیده‌های نمودی هم ممکن است یک سیکل فصلی را دنبال کنند و بنابراین شاید به الگوی فصلی واکنش به وقایع عفونی و آنتی‌ژنی را توضیح دهد.<sup>۴</sup> در مطالعه Bottini که بر روی ۳۴۳ نوزاد برای بررسی ارتباط میزان افزایش بیلی‌روبین در روز اول زندگی با فصل تولد انجام شده بود نشان داد که میزان افزایش بیلی‌روبین در فصل پاییز از سایر فصول به طور معنی‌داری کم‌تر است و سایر فصول نیز با هم تفاوت آماری معنی‌داری را نشان ندادند. در ضمن این افزایش (در فصل بهار و تابستان) در جنس مؤنث به طور معنی‌داری بیش‌تر از جنس مذکر بود و بر این اساس نتیجه گرفت که عواملی غیر از عوامل محیطی در ارتباط فصل و میزان افزایش بیلی‌روبین تأثیرگذار هستند.<sup>۵</sup>

در مطالعه ما، جنسیت نقشی مؤثر در میزان افزایش بیلی‌روبین سرم نداشت بنابراین تأثیرات احتمالی عوامل محیطی مربوط به فصل به طور مشترک و به یک اندازه روی نوزاد مذکر و مؤنث تأثیرگذار بوده است و ما تفاوتی در میزان افزایش بیلی‌روبین سرم در بین دو جنس مشاهده نکردیم و فصل تولد به عنوان یک فاکتور مستقل در این افزایش مؤثر بوده است. با وجود این که میزان بیلی‌روبین بندناف هیچ‌گونه الگوی فصلی را نشان نداد که احتمال وجود بیاز را در مطالعه ما متفی می‌سازد.

در مطالعه Gonazales که بر روی ۶۱ نوزاد با هیپر بیلی‌روبین پاتولوژیک انجام شد میزان افزایش بیلی‌روبین به طور معنی‌داری در فصل تابستان بیش‌تر از سایر فصول بود که ذکر شده بود، احتمالاً درجه حرارت بالاتر در طی تابستان و احتمال بیش‌تر وقوع دهیدراتاسیون متعاقب آن می‌تواند این تفاوت را توضیح دهد.<sup>۶</sup> در مطالعه Bottini در سال ۲۰۱۰ رابطه‌ی بین فصل و سطح بیلی‌روبین را در دوره نوزادی با آنالیز میزان فتوترابی در ۵۵۴۰ نوزاد بررسی کرد. وی نشان داد که بیش‌ترین میزان استفاده از فتوترابی در بین ماه می و آگوست دیده می‌شود و بین فصل تولد و میزان استفاده از فتوترابی و احتمال وقوع زردی رابطه معنی‌دار وجود دارد.<sup>۱۱</sup> در مطالعه Cerna که میزان افزایش بیلی‌روبین در دو فصل زمستان و تابستان در نوزادان ترم و سالم مقایسه شده بود، میزان افزایش بیلی‌روبین در فصل زمستان بیش‌تر از تابستان و میزان استفاده از فتوترابی نیز در تابستان

ممکن است این تفاوت را توضیح دهد که نیازمند مطالعات بیش تری می‌باشد. به هر حال با توجه به عدم وجود مطالعاتی در این زمینه در ایران و توجه به اقلیم منطقه و فاکتورهای محیطی، انجام تحقیقات گسترده‌تر جهت یافتن علت‌های محیطی دخیل در افزایش میزان بیلی‌روبین در فصول مختلف لازم به نظر می‌رسد.

این مطالعه می‌تواند اطلاعات مفیدی برای بهبود آگاهی پرسنل پزشکی مسئول حمایت نوزاد در جهت شناسایی فاکتورهای خطر و احتمال زردی نوزاد در فصول خاص ارایه کند.

**سپاسگزاری:** این مقاله حاصل پایان‌نامه دکتر روزا مفید می‌باشد که با عنوان "بررسی ارتباط میزان افزایش بیلی‌روبین طی ۴۸ ساعت بدو تولد با فصل سال در نوزادان ترم متولد شده در بیمارستان شریعی" از آغاز زمستان ۸۶ تا پایان پاییز ۸۷ در مقطع دکترای عمومی که در سال ۱۳۸۹ و کد ۲۰۶۰۹ و با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی تهران اجرا شده است.

به طور معنی‌داری بیش‌تر بوده و نویسنده نقش تابش نور آفتاب بر میزان بیلی‌روبین سرم در نوزادان را منتفی دانسته بود.<sup>۱۲</sup> با توجه به مستقل بودن افزایش بیلی‌روبین خون نسبت به سایر متغیرهای ذکر شده به نظر می‌رسد که فصل به صورت یک عامل مستقل در افزایش بیلی‌روبین خون نوزادان نقش داشته باشد.

در مطالعه ما، در فصل زمستان این میزان افزایش بیش‌تر است. در فصول زمستان جهت پیشگیری از هیپوترمی درجه حرارت محیط نگره‌داری نوزاد افزایش می‌یابد که باعث دهیدراتاسیون نوزاد و افزایش میزان بیلی‌روبین خون می‌شود. در ضمن در فصل زمستان تابش آفتاب کم‌تر بوده که می‌تواند تجزیه بیلی‌روبین خون را کاهش داده و مقدار سرمی آن را افزایش دهد. از سایر دلایل احتمالی که نیازمند انجام تحقیقات بیش‌تر در این زمینه است تفاوت تغذیه و عادات تغذیه مادر در فصول مختلف سال است. ابتلای بیش‌تر مادر به بیماری‌های ویروسی و احتمالاً مصرف دارو در فصل زمستان

## References

1. Ambalavanan N, Carlo WA. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 603-7.
2. Ding G, Zhang S, Yao D, Na Q, Wang H, Li L, et al. An epidemiological survey on neonatal jaundice in China. *Chin Med J (Engl)* 2001;114(4):344-7.
3. Maimburg RD, Bech BH, Vaeth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010;126(5):872-8.
4. Dudink A. Birth date and sporting success. *Nature* 1994;368:592.
5. Sven Reher D, Gimeno AS. Marked from the outset: season of birth and health during early life in Spain during the demographic transition. *Continuity Change* 2006;21(1):107-29.
6. Bélanger S, Lavoie JC, Chessex P. Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants. *Biol Neonate* 1997;71(4):233-8.
7. Dailly E, Urien S, Barré J, Reinert P, Tillement JP. Role of bilirubin in the regulation of the total peroxyl radical trapping antioxidant activity of plasma in sickle cell disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;248(2):303-6.
8. Dahlquist G, Källén B. Early neonatal events and the disease incidence in nonobese diabetic mice. *Pediatr Res* 1997;42(4):489-91.
9. Bottini N, Dituri F, Bottini FG. Season of birth and early neonatal events. The rise of serum bilirubin. *Biol Rhythm Res* 2000;31:50-5.
10. González de Dios J, Moya Benavent M, Sirvent Mayor MC, Durá Travé T. Seasonal differences in neonatal jaundice. *An Esp Pediatr* 1996;45(4):403-8.
11. Bottini M, Meloni GF, Bottini FG. Seasonal pattern of phototherapy: A study in the Sardinian population. *Biol Rhythm Res* 2003;34:13-21.
12. Cerna M, Vitek L, Mala K, Konickova R. 1185 seasonal nature of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 2010;68:586.

## The relation of increasing serum bilirubin during 24-48 hours of birth and birth season

Negar Sajjadian M.D.<sup>1\*</sup>  
Hamideh Shajari M.D.<sup>1</sup>  
Rosa Mofid M.D.<sup>2</sup>  
Ramin Jahadi M.D.<sup>3</sup>  
Paymaneh Alizadeh Taheri M.D.<sup>4</sup>

1- Department of Pediatric, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- General Physician, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Surgery, Hormozgan University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Pediatric, Bahrami Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

Received: June 30, 2012 Accepted: November 10, 2012

**Background:** The relationship between season of birth and human diseases is well known and such a relationship could be mediated by seasonal and environmental effects on early events of extrauterine life. Empirical neonatological experience suggests that prevalence and degree of neonatal jaundice might be dependent on seasonal variation, mainly due to the sunshine duration. However, evidence based data on this issue are scarce. Thus, we have analyzed the seasonal effect on the rise of serum bilirubin level during the neonatal period.

**Methods:** A prospective cohort study was done on a sample of 629 term and healthy infants born consecutively in Shariati Hospital, Tehran, Iran, during the years 2008-2009. The cord bilirubin level and then the serum bilirubin level near to 48 hour of age were measured. Seasonal differences in rise of serum bilirubin were studied.

**Results:** Rise of serum bilirubin in spring was  $3.95 \pm 1.4$  mg/dl, in summer  $3.76 \pm 1.69$  mg/dl, in fall  $3.51 \pm 1.60$  mg/dl and in winter  $4.79 \pm 1.99$  mg/dl. Serum bilirubin level in cord blood did not appear to be correlated with season of birth. After correction for the possible effect of these variables the relation between season of birth and rise of serum bilirubin remained significant. The rise of serum bilirubin in winter was significantly higher than other season ( $P < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Season acts as an independent etiological factor of neonatal hyperbilirubinemia. Mean rise of serum bilirubin in winter is higher than other season. This provided information to improve education for nurses in identifying risk factors and the prevention of hyperbilirubinemia readmissions.

**Keywords:** Bilirubin, neonatal jaundice, season.

\* Corresponding author: Shariati Hospital, Karegar Ave., Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 84902541  
E-mail: Nsajjadian@yahoo.com