

Evaluation of glycerin suppository in prevention of neonatal jaundice in Besat Hospital in 2016-2017

Mansouri M¹, Nouri B², Iri R³

1. Associated Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0619-7364

2. Assistant Professor of Biostatistics, Social Determinants of Health Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

3. Medicine Student, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran (Corresponding Author), Tel: +98-1732178113, Email: dr.iri76@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6068-7922

ABSTRACT

Background and Aim: Neonatal jaundice is a common problem in the neonates which is caused by increased unconjugated bilirubin and can result in serious neurological side effects such as kernicterus. Several drugs have been used to treat unconjugated hyperbilirubinemia. The present study was conducted to determine the preventive effect of glycerin suppository on neonatal jaundice.

Materials and Methods: This single blind randomized clinical trial included 165 healthy term neonate without jaundice in Besat Hospital in Sanandaj. Neonates were divided into two groups. Case group treated with glycerin suppository at birth and 12 hours after birth. Control group didn't receive glycerin suppository. Serum bilirubin levels were measured by Bili Check device (spectrophotometry) 12, 24 and 48 hours and also 5 days after birth.

Results: After 48 hours the mean serum bilirubin levels were 8.667 and 11.4412 in the case and control groups respectively, which showed no significant difference ($p: 0.57$) between the two groups. After 5 day the respective mean serum bilirubin levels in the case and control groups were 10.0450 and 11.05 which revealed a significant difference between the two groups (P value:0.03).

Conclusion: Use of glycerin suppository showed significant effect on reducing bilirubin level in the neonates and can be considered as an adjuvant therapy for neonatal jaundice.

Key words: Jaundice, Neonatal, Glycerin suppository

Received: Feb 2, 2019

Accepted: May 19, 2019

How to cite the article: Mansouri M, Nouri B, Iri R. Evaluation of glycerin suppository in prevention of neonatal jaundice in Besat Hospital in 2016-2017. SJKU 2019;24(3):1-9.

بررسی تاثیر شیاف گلیسرین بر پیشگیری از زردی نوزادان در بیمارستان بعثت در سال ۹۶-۱۳۹۵

مجید منصوری^۱، بیژن نوری^۲، رحمت الله ایری^۳

۱. دانشیار کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. شناسه ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۰۶۱۹-۷۳۶۴
۲. استادیار آمار زیستی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۳. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسئول)، تلفن ثابت: ۰۱۷-۳۲۱۷۸۱۱۳، پست الکترونیک: dr.iri76@gmail.com، شناسه ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۶۰۶۸-۷۹۲۲

چکیده

زمینه و هدف: زردی نوزادی مشکل شایعی در نوزادان تازه متولد شده می باشد که بدلیل افزایش بیلی روبین غیر کنژوگه ایجاد میشود این بیماری می تواند به عارضه ی نورولوژیک جدی نظیر کرن ایکتروس منجر شود. داروهای متعددی در جهت درمان و پیشگیری از هایپر بیلی روبینمی غیر کنژوگه مورد استفاده قرار می گیرند. مطالعه ی حاضر جهت تعیین اثر شیاف گلیسرین در پیشگیری از زردی نوزادان انجام شده است.

روش بررسی: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده روی ۱۶۵ نوزاد سالم ترم که تازه به دنیا آمده بودند و مبتلا به زردی نبودند در بیمارستان بعثت شهر سنندج انجام شد. نوزادان به دو گروه تقسیم شدند. گروه مورد تحت درمان با شیاف گلیسرین در بدو تولد و ۱۲ ساعت بعد از تولد قرار گرفت. در حالی که گروه شاهد تحت درمان با شیاف قرار نگرفته است. میزان بیلی روبین بعد از ۱۲ و ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تولد و ۵ روز بعد از تولد اندازه گیری شد. سپس یافته ها مقایسه و آنالیز شدند.

یافته ها: میانگین بیلی روبین سرم بعد از ۴۸ ساعت در گروه مورد ۸/۶۸ و در گروه شاهد ۱۱/۴۲ بود و از لحاظ آماری معنادار نبود (p: ۰/۰۵۷). در گروه مورد میانگین بیلی روبین اندازه گیری شده بعد از ۵ روز ۱۰/۰۴۵۰ و در گروه شاهد ۱۱/۰۵ بود (p: ۰/۰۳) که از لحاظ آماری معنادار بود.

نتیجه گیری: شیاف گلیسرین در کاهش زردی نوزادی در ۵ روزگی تاثیر گذار میباشد و میتواند به عنوان داروی کمکی در کاهش زردی کودکان مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه ها: زردی، نوزاد، شیاف گلیسرین

وصول مقاله: ۹۷/۱۱/۱۳ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۲/۹ پذیرش: ۹۸/۲/۲۹

مقدمه

زردی حالتی پاتولوژیک است که می‌تواند حاصل افزایش گلبول‌های قرمز شکسته شده یا کاهش عملکرد کبد باشد که متعاقباً خود را با افزایش بیلی روبین نشان می‌دهد (۱). در صورتی که میزان بیلی روبین توتال سرم به بالای ۸۵ $\mu\text{mol/l}$ برسد خود را با زرد شدن پوست و ملتحمه نشان خواهد داد (۲). از عوامل تاثیرگذار در زردی نوزادی می‌توان به عدم سازگاری گروه‌های خونی ABO و Rh، همولیز، سفالوهماتوما، دیابت بارداری، افزایش چرخه انتروهپاتیک و مشکلات کبدی اشاره کرد (۳).

بطور کل ۶۰ درصد نوزادان ترم و ۸۰ درصد نوزادان پره ترم در هفته اول عمر به زردی مبتلا می‌شوند (۴) و ۱۰ درصد نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌شوند تا هفته چهارم به زردی مبتلا می‌شوند (۵). این بیماری علت ۷۵ درصد از بستری‌های نوزادان در بیمارستان را تشکیل می‌دهد (۶) و در سال ۱۹۹۰ شایع‌ترین علت پذیرش مجدد نوزادان بعد از ترخیص را در بیمارستان‌ها تشکیل داده است (۷).

در صورتی که میزان بیلی روبین توتال بیشتر از ۲۵ تا ۳۲ mg/dL باشد می‌تواند از سد مغزی خونی عبور کند و آسیب‌های نورولوژیکی برجای بگذارد (۸). فاکتورهای همچون زردی در ۲۴ ساعت اول تولد، افزایش میزان بیلی روبین بیش از ۵ mg/dL در ۲۴ ساعت یا میزان بیلی روبین بیش از ۱۲ mg/dL در نوزادان ترم و میزان بیلی روبین ۱۴ mg/dL نوزادان پره‌ترم از نشانه‌های ناگوار زردی است (۹) که در صورت عدم درمان موجب عوارضی همچون کرن ایکتروس می‌شود که ۷۸ درصد مرگ و میر را به همراه دارد و ۸۰ درصد نوزادانی که زنده می‌مانند عوارض پایدار نورولوژیک ناشی از زردی را به همراه خواهند داشت (۱۰). از استراتژی‌های نگهداری و درمانی در کاهش زردی نوزادی را می‌توان به کمک در جهت کاهش

چرخه انتروهپاتیک، افزایش شیردهی بوسیله شیر مادر، فتوتراپی و در نهایت تعویض خون اشاره کرد (۱۱).

یکی از علت‌های افزایش زردی نوزادان افزایش چرخه‌ی انتروهپاتیک می‌باشد که داروی‌های مسهل با کاهش این چرخه به کاهش میزان بیلی‌روبین خون کمک می‌کنند (۱۲). بسیاری از این ملین‌ها مانند گیاه دارویی شیرخشت، از دیرباز مورد استفاده در طب سنتی قرار گرفته‌اند (۱۳).

گلیسرین به مسهل اسموتیک است که با افزایش جذب آب باعث افزایش پرستالیزم روده‌ای شده و موجب دفع مدفوع می‌شود که از این ویژگی برای دفع مکنیوم اولیه نوزاد استفاده می‌شود (۱۴، ۱۵). مکنیوم دارای سطح بالایی از بیلی روبین است که تاخیر در دفع آن باعث افزایش چرخه انتروهپاتیک بیلی روبین شده و افزایش زردی را به همراه دارد (۱۶)، بدین ترتیب تخلیه اولیه مکنیوم بوسیله مسهل می‌تواند باعث کاهش مکنیوم موجود در روده نوزاد شده و بدین سان چرخه انتروهپاتیک ناشی از آن نیز کاهش می‌یابد و اینگونه باعث کاهش بیلی روبین خون می‌شود (۱۷).

از ویژگی‌ها مهم گلیسرین وجود عوارض پایین نسبت به بقیه مسهل‌ها است (۱۸) در مطالعات مختلف بیان شده مکنیوم کولون نسبت به گلیسرین حساسیت کمتری دارد همچنین بر الکترولیت‌های سرم نیز تاثیر کمی دارد (۱۹). گلیسرین نسبت به دیگر ملین‌ها شروع اثر سریع تری دارد (۱۳) البته گلیسرین نباید به صورت روتین مصرف شود (۲۰).

با توجه به شیوع بالا و عوارضی که زردی چه در نوع حاد چه در نوع مزمن می‌تواند بر سیستم عصبی بگذارد (۲۱) بر آن شدیم تا با بررسی اثر شیفاف گلیسرین در کاهش زردی نوزادان دریچه‌ای جدید از درمان و پیشگیری این بیماری شایع و پرهزینه را در اختیار سیستم درمان قرار بدهیم.

روش بررسی

و مشاوره اساتید فوق تخصصی کودکان صورت گرفت. برای تحلیل داده های مطالعه از نسخه ۲۴ نرم افزار SPSS استفاده شد. شاخص های تمرکز و پراکندگی به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین سطح بیلی روبین در دو گروه و برای بررسی اثر مداخله و تعدیل همزمان اثر متغیرهای زمینه ای از Repeat test analyses استفاده شد. سطح معناداری در تمامی مراحل ساخت مدل برابر ۵ درصد در نظر گرفته شد. کلیه کدهای اخلاقی در خصوص انجام مطالعه و محرمانه بودن اطلاعات بدست آمده رعایت شده است و فرم رضایت آگاهانه از والدین اخذ شد و در صورت ایجاد عوارض احتمالی برای بررسی های بیشتر به والدین توصیه شد به مرکز درمانی بعثت مراجعه کنند. هیچ گونه فرآیند اضافی روی بیمار صورت نگرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۲۲۰ نوزادی که وارد مطالعه شدند ۱۶۵ نوزاد پیگیری‌های لازم را انجام دادند از این ۱۶۵ نوزاد مورد بررسی قرار گرفته گروه شاهد شامل ۸۵ نوزاد بود که (۴۵ پسر و ۴۰ دختر) و گروه مورد ۸۰ نوزاد بودند (۳۸ پسر و ۴۲ دختر) که شیاف گلیسیرین را بلافاصله بعد از تولد و ۱۲ ساعت بعد تولد دریافت کردند (جدول ۱).

مطالعه‌ی حاصل یک کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) به شماره ثبت IRCT20180306038980N1 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی می‌باشد. این مطالعه بر روی تمامی نوزادان به دنیا آمده در بیمارستان بعثت شهر سنندج یا تازه به دنیا آمده ارجاعی به بیمارستان بعثت سنندج انجام شد. معیارهای ورود به این مطالعه تمامی نوزادان متولد شده به روش طبیعی با سن حاملگی ۴۲ - ۳۷ هفته بوده است. در این مطالعه تمامی عوامل احتمالی پاتولوژیک ایجاد کننده زردی به وسیله‌ی معیارهای خروج خارج شدند. معیارهای خروج شامل نوزادان با ریسک فاکتور وزن زیر ۲۵۰۰ گرم، تولد قبل ۳۷ هفته، کومبس مثبت، ناسازگاری گروه خونی، تب حوالی تولد، دیابت بارداری، سفالوهما توما، اعتیاد مادر و سزارین بودند. با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۹٪ و توان آزمون ۹۵ درصد حجم نمونه برابر ۱۱۰ نفر در هر یک از گروه‌های مداخله و شاهد و جمعاً ۲۲۰ نفر می‌باشد. بعد از هماهنگی‌های لازم با بلوک زایمان و بخش بعد زایمان، تمامی نوزادان تازه متولد شده بصورت طبیعی در بیمارستان بعثت یا ارجاعی به بیمارستان بعثت شهر سنندج بعد از کسب رضایت از والدین، نوزادان از لحاظ وزن، سن تولد، نوع تغذیه مورد بررسی گرفتند و در صورت عدم وجود معیار خروج وارد مطالعه شدند اطلاعات دریافتی در پرسشنامه قید شد. نوزادان به دو گروه تقسیم شدند برای یک گروه ۳۰ دقیقه بعد از تولد شیاف گلیسیرین استعمال شد و این امر بعد از ۱۲ ساعت دوباره تکرار شد ولی برای گروه دیگر شیاف مورد استفاده قرار نگرفت. بیلی روبین توتال هر دو گروه نوزاد بعد از ۱۲ ساعت، ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت بوسیله ایکترومتر مورد ارزیابی قرار گرفت و ۵ روز بعد با تماس تلفنی و پیگیری از والدین بیمار به جهت ادامه ارزیابی از نظر چک مجدد میزان بیلی روبین دعوت به عمل آمد. سپس پژوهشگر اطلاعات حاصل از زمان اولین دفع مکونیم، بیلی روبین توتال بعد از ۱۲ ساعت، بیلی روبین توتال بعد از ۲۴ و ۴۸ ساعت و بیلی روبین بعد ۵ روز را ثبت کرد. جمع آوری اطلاعات توسط دانشجوی دوره پزشکی عمومی و زیر نظر

جدول ۱: مقایسه ی ارتباط بین گروه مورد مطالعه و جنسیت

جمع	جنسیت		تعداد	گروه مورد مطالعه
	مؤنث	مذکر		
۸۵	۴۰	۴۵	تعداد	شاهد
% ۱۰۰۰	% ۴۷/۱	% ۵۲/۹	درصد	
۸۰	۴۲	۳۸	تعداد	مداخله
% ۱۰۰۰	% ۵۲/۵	% ۴۷/۵	درصد	
۱۶۵	۸۲	۸۳	تعداد	جمع
% ۱۰۰۰	% ۴۹/۷	% ۵۰/۳	درصد	

تحلیل با استفاده از کای-اسکوآر انجام شد و بین جنسیت در دو گروه آماری تفاوتی وجود ندارد. (p value : ۰/۴۸)

جدول ۲: مقایسه میانگین وزنی در دو گروه مورد مطالعه

دریافت شیاف	میانگین	تعداد	انحراف معیار
شاهد	۳۲۰۵/۸۸	۸۵	۸۹۷/۶۱۳
مداخله	۲۷۱۵/۳۷	۸۰	۱۱۰۳/۰۵۷
جمع	۲۹۶۸/۰۶	۱۶۵	۹۱۶/۲۹۷

در این تحقیق میانگین وزنی نوزادان مورد ۲۷۱۵ گرم و گروه شاهد ۳۲۰۵ گرم بود که براساس تی-تست ایندپندنت مورد بررسی قرار گرفت و از لحاظ آماری تفاوت معنادار (p : ۰/۰۰۱) (value)(جدول ۲).

جدول ۳: مقایسه میانگین زمان دفع اولین مکنیوم در دو گروه مورد مطالعه

دریافت شیاف	میانگین	تعداد	انحراف معیار
شاهد	۵/۸۹۷۶	۸۵	۴/۶۴۴۲۲
مداخله	۲/۳۳۰۰	۸۰	۳/۸۷۷۰۸
جمع	۴/۱۶۷۹	۱۶۵	۴/۶۳۵۳۹

میانگین دفع مکنیوم بعد از دریافت شیاف در گروه کنترل ۲/۳ ساعت بود که این میزان نسبت به گروه شاهد از لحاظ آماری معنادار بود (p value : ۰/۰۰۰) (جدول ۳).

جدول ۴: مقایسه ی میانگین سطح بیلی روبین در ۱۲ ساعت، ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت و ۵ روز بعد از تولد/ در دو گروه مورد مطالعه

دریافت شیافت	بیلی روبین ۱۲ ساعت	بیلی روبین ۲۴ ساعت	بیلی روبین ۴۸ ساعت	بیلی روبین ۵ روز بعد تولد
شاهد	میانگین ۳/۶۸۰۷	میانگین ۴۰۷۹/۴	میانگین ۸/۶۶۶۷	میانگین ۱۱/۰۳۵۳
مداخله	میانگین ۶/۵۶۴۱	میانگین ۵/۹۸۶۵	میانگین ۱۱/۴۴۱۲	میانگین ۱۰/۰۴۵۰
تعداد	۸۳	۷۶	۱۲	۸۵
انحراف از معیار	۱/۵۲۹۳۴	۱/۵۳۳۴	۳/۰۵۲۳۷	۲/۸۹۳۶۲
انحراف از معیار	۲/۲۱۳۲۴	۳/۲۲۰۲۰	۴/۰۷۶۹۳	۲/۹۰۵۷۳
P - value	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۵۷	۰/۰۳

از لحاظ آماری میانگین بیلی روبین نوزادان بعد از ۴۸ ساعت تفاوت آماری نداشت اما این میزان بعد از ۵ روز در افرادی که شیافت گلیسرین دریافت کرده بودند کمتر بود و از لحاظ آماری معنا دار بود (p value : ۰/۰۳) (جدول ۴).

بحث

هیپر بیلی روبینمی یکی از شایع ترین علل بستری نوزادان می باشد بطوری که در حدود یک سوم موارد بستری نوزادان در کشور ما را تشکیل می دهد. هیپر بیلی روبینمی غیر کنژوگه شایع تر بوده و ضرورت درمان سریع آن، جلوگیری از آسیب مغز توسط جز غیر کنژوگه بیلی روبین می باشد (۲۲). از نوزادان، ۵۲/۹ درصد گروه شاهد و ۴۷/۵ درصد گروه مداخله پسر بودند و از نظر جنسیت از لحاظ آماری معنا دار نبودند (p value : ۰/۴۸۵). میانگین دفع مکنونیوم در گروه مورد ۲/۳ ساعت بود که نسبت به گروه شاهد معنا دار بود (p : ۰/۰۰) (value).

در مطالعه ی Sirinivasjois بیان شده است شیافت گلیسرین می تواند در تسریع دفع اولین مکنونیوم تاثیر بگذارد (۲۳). در مطالعه ی Barder میزان دفع مکنونیوم در ۴۸ ساعت اول در گروهی که شیافت گلیسرین دریافت کرده بودند معنا دار بود (۸). مطالعه ی Chen بیان میدارد نوزادانی که تحت درمان با شیافت گلیسرین قرار گرفتند نسبت به گروه شاهد زودتر

مکنونیوم دفع کرده اند (۱۲). شیافت گلیسرین با اثر لاکساتیو و اثر تحریکی خود میتواند باعث تسریع در دفع اولین مکنونیوم شود. تغییرات بیلی روبین در طی ۴۸ ساعت اول در نمودارها هر دو گروه روند صعودی را نشان می داد. از لحاظ بررسی میزان تغییرات در مطالعه ی حاضر ۱۶۵ نوزاد سالم ترم که مبتلا به زردی نبودند و ریسک فاکتورهای مستعد کننده زردی را نداشتند مورد مطالعه قرار گرفت.

بیلی روبین، بعد از ۲۴ ساعت از لحاظ آماری در گروه کنترل نسبت به گروه شاهد بیشتر بود و از نظر آماری معنا دار بودند. با توجه به عدم همکاری شرکت کننده ها در ۴۸ ساعت بعد تولد نتایج در این ساعت قابل ارزیابی نیست. اما میزان بیلی روبین بعد از ۵ روز در گروه مداخله کمتر از گروه شاهد بود و لحاظ آماری معنا دار بود (p value: ۰/۰۳). این یافته با مطالعه Barder یکسان نبود. در مطالعه ی Megan و همکاران که در روی نوزادان بستری در NICU صورت گرفت شیافت گلیسرین در کاهش زردی نوزادان تاثیری نداشت (۱۲). در مطالعه ی Weissman شیافت گلیسرین در کاهش زردی در ۷۲ ساعت اولیه زندگی تاثیری ندارد (۲۱). البته علت این تفاوت را میتوان به تفاوت در مقدار دوز استفاده شده از دارو و دفعات استفاده از آن در مطالعات مختلف بیان داشت. در ضمن

پاسخ‌دهی به شیاغ گلیسرین نیز جنسیت را مورد بحث قرار داد که در جنس مذکر پاسخ دهی به شیاغ بیشتر است که می‌توان علت آن را دفع سریع‌تر مکونیوم در نوزادان مذکر اعلام کرد (۱۳).

نتیجه‌گیری

از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت در طولانی مدت شیاغ گلیسرین به عنوان داروی پیشگیری کننده از زردی نوزادی تاثیر دارد و می‌توان به صورت کمکی به جهت پیشگیری از زردی نوزادی مورد استفاده قرار گیرد. گرچه توصیه به استفاده مستمر این دارو نمی‌شود. در مطالعه‌ی حاضر عارضه‌ی داروی هنگام درمان و بعد از درمان مشاهده نشد هرچند مطالعات بیشتری به جهت ارزیابی بی‌خطر بودن این دارو نیاز است.

تشکر و قدردانی

از استادان گرامی بخش کودکان دانشگاه علوم پزشکی کردستان بخصوص جناب آقای دکتر اسکندری فر و جناب آقای دکتر همت پور به جهت رهنمودهای ارزشمند خویش کمال تشکر را دارم. از سرکار خانم شبنم صلواتی مامای محترم بخش بعد از زایمان، سرکار خانم دکتر مریم منوچهری، سرکار خانم دکتر مژده فتاحی زاده و جناب آقای دکتر سعید شیروانی به جهت کمک در انجام این طرح کمال تشکر را دارم. از مسئولین بخش بعد از زایمان و بلوک زایمان بیمارستان بعثت سنندج به جهت همکاری در انجام این طرح کمال تشکر را دارم. کسب اخلاق طـرح IR.MUK.REC.1395/387 میباشد.

کرایت‌های خروج در مطالعات مختلف و بررسی عوامل تشدید کننده نیز می‌تواند در تفاوت نتایج تاثیر بگذارد. اما در مطالعه‌ی نازیلا اسلامی یافته‌های حاصل بیانگر تاثیر شیاغ گلیسرین در کاهش بیلی روبین نوزادان می‌باشد همچنین تاثیر شیاغ گلیسرین در تغییرات بیلی روبین مشاهده گردیده است (۲۱). که هماهنگ با مطالعه‌ی حاضر بوده است. در مطالعه‌ی راضیه فلاحی تاثیر شیاغ گلیسرین در تغییرات بیلی روبین نسبت شیر خشت بیشتر است. از طرفی تاثیر شیاغ گلیسرین در کاهش زردی نوزادان در ۱۲ ساعت اول تولد مشاهده شد (۱۳). در مطالعه‌ی Carole بیان می‌دارد کاهش چرخه‌ی انتروپایتیک می‌تواند تا ۱ g/dL باعث کاهش بیلی روبین شود و این یافته در مطالعات مختلف تایید شده است (۲۴) که این تاثیر می‌تواند با اثر بر کاهش چرخه‌ی انتروپایتیک که باعث دفع بیشتر بیلی روبین میشود صورت پذیرد.

با وجود اینکه در مطالعه‌ی حاضر تمامی علل تاثیر گذار بر روی روند زردی از مطالعه خارج شدند ولی تمامی علت‌های ایجاد کننده‌ی زردی را نمی‌توان بطور کامل مورد بررسی قرار داد. یکی از این علل ژنتیک و قومیت می‌باشد بطور کلی در مطالعات غیر ایرانی شیاغ گلیسرین تاثیری در کاهش زردی نوزادان ندارد اما مطالعات ایرانی بیانگر تاثیر این دارو می‌باشند اما نکته‌ی اصلی چگونگی تاثیر فاکتور ژنتیک می‌باشد. هنوز معلوم نیست ژنتیک با اثر بروی چرخه‌ی انتروپایتیک تاثیر می‌گذارد یا با اثر بر روی باکتری‌های دخیل در این چرخه تاثیر خود را نشان می‌دهد (۸). از علل تاثیر گذار دیگر گروه خونی می‌باشد، بطوری در مطالعه‌ی Barder گروه خونی A نسبت به زردی مستعد تر است. عامل دیگر جنسیت می‌باشد که جنس مذکر نسبت به زردی مستعدتر است گرچه می‌توان در زمینه

References

1. Rennie J, Burman-Roy S, Murphy MS. Neonatal jaundice: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;340:c2409.

2. Keren R, Tremont K, Luan X, Cnaan A. Visual assessment of jaundice in term and late preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F317-22.
3. Bhutani VK, Srinivas S, Castillo Cuadrado ME, Aby JL, Wong RJ, et al. Identification of neonatal haemolysis: an approach to pre-discharge management of neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr* 2016;105:e189-94.
4. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson LH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2000;106:E17.
5. Leung TS, Kapur K, Guillian A, Okell J, Lim B, MacDonald LW, et al. Screening neonatal jaundice based on the sclera color of the eye using digital photography. *Biomed Opt Express* 2015;6:4529-38.
6. Lin CH, Yang HC, Cheng CS, Yen CE. Effects of infant massage on jaundiced neonates undergoing phototherapy. *Ital J Pediatr* 2015;41:94.
7. Maisels MJ, McDonagh AF. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* 2008;358:920-8.
8. Bader D, Yanir Y, Kugelman A, Wilhelm-Kafil M, Riskin A. Induction of early meconium evacuation: is it effective in reducing the level of neonatal hyperbilirubinemia?. *Am J Perinatol* 2005;22:329-33.
9. 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.
10. Ahourai A, Tohidkhah F, Tehrani HEF, Khayati R. Classification and prediction of neonatal jaundice using neural networks. *IJBE* 2007;1:63-70. [In Persian]
11. Bhutani VK, Johnson L. A proposal to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia and kernicterus. *J Perinatol* 2009;29:S61-7.
12. Chen JY, Ling UP, Chen JH. Early meconium evacuation: effect on neonatal hyperbilirubinemia. *Am J Perinatol* 1995;12:232-4.
13. Fallah R, Fallahzadeh MA, Noori-Shadkam M. Evaluation of safety and efficacy of purgative manna (billinaster drop) and glycerin suppository in icterus of healthy term newborns. *Curr Drug Saf* 2014;9:29-33.
14. Shinde S, Kabra NS, Sharma SR, Avasthi BS, Ahmed J. Glycerin suppository for promoting feeding tolerance in preterm very low birthweight neonates: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2014;51:367-70.
15. Chu DI, Balsara ZR, Routh JC, Ross SS, Wiener JS. Experience with glycerin for antegrade continence enema in patients with neurogenic bowel. *J Urol* 2013;189:690-3.
16. Mihatsch WA, Franz AR, Lindner W, Pohlandt F. Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition. *Acta Paediatr* 2001;90:409-11.
17. Shah V, Chirinian N, Lee S. Does the use of glycerin laxatives decrease feeding intolerance in preterm infants?. *Paediatr Child Health* 2011;16:e68-70.
18. Sugimura F, Ryoh H, Watanabe T, Kaneda N, Yonemitsu K, Aoki T, et al. Comparative studies on the usefulness of phosphate versus glycerin enema in preparation for colon examinations. *Gastroenterol Jpn* 1990;25:437-50.
19. Helman L, Martins JL, Fagundes DJ, Esteves E, Lima Cde P, Costa Ade S. Experimental antegrade enema. Effects on water, electrolyte and acid-base balances with different solutions. *Acta Cir Bras* 2007;22:372-8.

20. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B, Hansen TW. Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 2010;67:656-9.
21. Weisman LE, Merenstein GB, Digirol M, Collins J, Frank G, Hudgins C. The effect of early meconium evacuation on early-onset hyperbilirubinemia. *Am J Dis Child* 1983;137:666-8.
22. Torabi Z, Eskandarzadeh A, Ahmadiashar A. The effect of clofibrate with phototherapy on full-term newborns with non-hemolytic jaundice. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:285-6.
23. Srinivasjois R, Sharma A, Shah P, Kava M. Effect of induction of meconium evacuation using per rectal laxatives on neonatal hyperbilirubinemia in term infants: a systematic review of randomized controlled trials. *Indian J Med Sci* 2011;65:278-85.
24. Cottrell BH, Anderson GC. Rectal or axillary temperature measurement: effect on plasma bilirubin and intestinal transit of meconium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:734-9.