

## The correlation between neonatal phototherapy and risk of childhood asthma in children referred to pediatric clinic of Kashan Shahid Beheshti Hospital during 2009-10

Mosayebi Z<sup>1</sup>, Heidarzadeh M<sup>2</sup>, Movahedian A<sup>2</sup>, Abedi AR<sup>2\*</sup>, Mousavi GA<sup>3</sup>, Eslamian MR<sup>2</sup>

1- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

2- Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Department of Biostatistics and Public Health, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received June 1, 2010; Accepted November 20, 2010

### Abstract:

**Background:** Asthma is the most common chronic disease in childhood. Several factors have been considered as the disease risk factors. The neonatal phototherapy has recently been recognized as the main childhood risk factor. The aim of this study was to evaluate the relationship between the neonatal phototherapy and childhood asthma.

**Materials and Methods:** This analytical case-control study was conducted on the asthmatic children with a history of neonatal icterus as the case group and those with no history of neonatal icterus as the control group with similar characteristics (age, gender, type of delivery and birth weight). Twenty-eight out of 200 subjects in the case and 34 in the control group had the inclusion criteria. Phototherapy and its duration were compared in the case and control groups. Data were analyzed using chi-square and t-test.

**Results:** Twenty-six (92.8%) subjects in the case group and 20 (58.8%) subjects in the control group had a past history of phototherapy ( $P=0.002$ ). The mean number of days for neonatal phototherapy in the case and control groups was 4.9 and 3.2, respectively ( $P=0.001$ ).

**Conclusion:** This study shows that neonatal phototherapy, as well as its duration, is an effective factor affecting childhood asthma. So, the phototherapy must be avoided except in rare situations with the least duration.

**Keywords:** Asthma, Icterus, Phototherapy

\* Corresponding Author.

Email: aabedi58@yahoo.com

Tel: 0098 913 202 6528

Fax: 0098 361 555 8900

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Spring, 2011; Vol. 15, No 1, Pages 41-46

# بررسی رابطه فتوتراپی نوزادی با آسم در کودکان مراجعه کننده به درمانگاه اطفال بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال ۱۳۸۸

زیبا مسیبی<sup>۱</sup>، مرضیه حیدر زاده<sup>۲</sup>، امیر حسین موحدیان<sup>۳</sup>، احمدرضا عابدی<sup>۴\*</sup>، سید غلامعباس موسوی<sup>۵</sup>، محمدرضا اسلامیان<sup>۴</sup>

## خلاصه

**سابقه و هدف:** آسم شایع‌ترین بیماری مزمن دوران کودکی است و عوامل متعددی به‌عنوان ریسک فاکتور برای ابتلا به آن ذکر شده است. یکی از این عوامل فتوتراپی نوزادی می‌باشد. این مطالعه به‌منظور بررسی رابطه فتوتراپی نوزادی با آسم در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۳۸۸ انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مورد-شاهدی بر روی کودکان مبتلا به آسم به‌عنوان گروه مورد و کودکان غیر مبتلا به آسم به‌عنوان گروه شاهد (پس از انجام همسان‌سازی از نظر سن، جنس، روش زایمان و وزن تولد) انجام گرفت. از بین ۲۰۰ کودکی که مورد ارزیابی اولیه قرار گرفتند، در نهایت در گروه مورد ۲۸ نفر و در گروه شاهد ۳۴ نفر معیارهای ورود به مطالعه را داشتند. افراد مورد مطالعه از نظر دریافت فتوتراپی و طول مدت آن با یکدیگر مقایسه شدند. برای مقایسه داده‌ها از آزمون‌های Chi-square و t استفاده شد.

**نتایج:** یافته‌های این مطالعه نشان داد که ۹۲/۸ درصد (۲۶ نفر) کودکان مبتلا به آسم و ۵۸/۸ درصد (۲۰ نفر) کودکان گروه شاهد سابقه دریافت فتوتراپی داشته ( $P=۰/۰۰۲$ ). همچنین، میانگین تعداد روزهای دریافت فتوتراپی در دوره نوزادی در کودکان مبتلا به آسم ۴/۹ روز و در کودکان گروه کنترل ۳/۲ روز بود ( $P=۰/۰۰۱$ ).

**نتیجه‌گیری:** فتوتراپی نوزادی از فاکتورهای موثر ابتلا به آسم کودکی می‌باشد و طول مدت فتوتراپی نیز در ابتلا به آن نقش دارد. لازم است که فتوتراپی فقط در موارد لازم و با کمترین مدت زمانی که اندیکاسیون دارد، انجام گردد.

**واژگان کلیدی:** آسم، زردی، فتوتراپی

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره پانزدهم، شماره ۱، بهار ۱۳۹۰، صفحات ۴۶-۴۱

## مقدمه

آسم شایع‌ترین بیماری مزمن دوران کودکی است و در حدود ۵ میلیون کودک زیر ۱۸ سال در جوامع غربی را گرفتار کرده است [۲۰۱]. طبق شواهد موجود شیوع و شدت بیماری در سال‌های اخیر رو به افزایش بوده [۴، ۳] و بنابراین تعیین جنبه‌های همه‌گیرشناسی این بیماری از وظایف مهم سیستم بهداشتی درمانی هر کشور می‌باشد. از هر ۱۳ کودک سنین مدرسه یک نفر مبتلا به آسم است.

این بیماری به‌عنوان یکی از عوامل اصلی مراجعات پزشکی به مطب‌ها، بخش‌های اورژانس، بستری شدن در بیمارستان و غیبت از مدرسه مطرح است. در فاصله سال‌های ۱۸۹۳ تا ۱۹۸۰ میزان مرگ و میر ناشی از آسم تقریباً دو برابر شده است و بر پایه گزارشات موجود این بیماری باعث مرگ و میر ۵۵۰۰ نفر در سال می‌گردد. عوامل پری‌ناتال متعددی همانند نوع زایمان، بیماری‌های مادر، وزن زمان تولد و سن جنینی پایین در ارتباط با بروز آسم عنوان شده‌اند [۷-۵]. اگر چه ژنتیک مهمترین نقش را در بروز آسم دارد، ولی این سرعت افزایش که در طی دو دهه گذشته دیده می‌شود به‌وسیله تغییرات ژنتیکی توجیه نمی‌شود [۱]. اخیراً یکی از ریسک فاکتورهای بروز آسم در کودکان استفاده از فتوتراپی در درمان زردی نوزادی ذکر شده است [۸]. در حدود ۶۰ درصد نوزادان ترم و ۸۰ درصد نوزادان پره ترم طی هفته اول عمر به زردی نوزادی مبتلا گردیده و برای درمان آن از فتوتراپی یا تعویض خون استفاده می‌شود. عوارض حاد فتوتراپی شامل اسهال، بثورات پوستی، اختلالات الکترولیتی و دهیدراتاسیون می‌باشند. همچنین، افزایش تخریب ریبوفلاوین در نوزادانی که زردی نوزادی داشته و با فتوتراپی درمان شده‌اند دیده شده است.

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه نوزادان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۲</sup> استادیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان  
<sup>۳</sup> دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان  
<sup>۴</sup> دستیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان  
<sup>۵</sup> مربی، گروه آمار و بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

## \* نشانی نویسنده مسوول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب روانی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۹۱۳ ۲۰۲۶۵۲۸ دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

پست الکترونیک: aabedi58@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۳/۸ تاریخ پذیرش نهایی: ۸۹/۸/۲۹

جنس همسان سازی شدند و همچنین با توجه به اینکه طبق نتایج مطالعات مختلف، روش زایمان (زایمان به روش سزارین)، نوع تغذیه (تغذیه با شیر خشک) و وزن تولد (وزن پایین موقع تولد) از جمله ریسک فاکتورهای ابتلا به آسم کودکی می‌باشند [۷-۵]، کلیه کودکان در هر دو گروه از این نظر نیز همسان سازی شدند، تا تأثیر ریسک فاکتور مورد بررسی یعنی فتوترایی بر بروز آسم کودکان به‌خوبی مشخص گردد. همچنین نوزادانی که تعویض خون شده بودند یا در زمان نوزادی مبتلا به عفونت بودند، از مطالعه خارج گردیدند. به‌علاوه، با در نظر گرفتن نقش پیشگیری کننده عفونت نوزادی از بروز آسم کودکی [۱۲]، کودکان با سابقه بستری در دوره نوزادی به هر علتی غیر از زردی، از مطالعه کنار گذاشته شدند. نوزادانی که موقع تولد نارس بوده‌اند نیز از مطالعه کنار گذاشته شدند. جهت جمع آوری اطلاعات از پرسشنامه‌های مشابه پرسشنامه استفاده شده در مطالعه Aspberg که روایی و پایایی آن تایید شده است استفاده شد [۸]. کلیه اطلاعات بیماران بر اساس پرسشنامه تدوین شده و پس از جلب رضایت مادر جهت شرکت در مطالعه و توضیح مبنی بر محرمانه ماندن اطلاعات از طریق مصاحبه با مادر استخراج گردید. اطلاعات بیماران از فرم-های ثبت اطلاعات استخراج گردیده و با استفاده از جداول فراوانی مناسب براساس متغیرها، داده‌های لازم تجزیه و تحلیل گردیدند. پس از جمع آوری اطلاعات، داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ آنالیز شدند. برای مقایسه وضعیت فتوترایی در دو گروه از آزمون مجذور کای استفاده شد و همچنین OR به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد آن ارائه گردید. برای مقایسه تعداد روزهای فتوترایی در دو گروه از آزمون t استفاده گردید.

#### نتایج

/ / .  
/ ± / / ± /  
/ / (P= / )  
/ /  
/ Low birth weight (LBW)  
/ /  
(P> / )

فتوترایی دارای عوارض درازمدت نیز می‌باشد؛ به‌طوری‌که برخی مطالعات اشاره به شکسته شدن DNA و ایجاد موتاسیون در آن کرده‌اند [۹]. از جمله خطرات و عوارض دیگر فتوترایی اثرات درازمدت و بالقوه بر سیستم اندوکراین و بلوغ جنسی و مکانیسم-های ترمیم DNA در سلول‌های اپیتلیال پوست می‌باشد [۶]. با انجام یک مطالعه در سوئد رابطه مستقیمی بین زردی نوزادی و فتوترایی در ابتلا به آسم کودکی به‌دست آمده است [۸]. در حالی که در مطالعه دیگری از نقش زردی در بهبود علائم آسم صحبت شده است [۱۰]. فتوترایی با تأثیر مستقیم بر روی لنفوسیت های T، سیستم ایمنی نوزاد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در دراز مدت موجب اختلال در تکامل سیستم ایمنی می‌شود. از لحاظ تنوری مهار فعالیت لنفوسیت‌های T در زمان تکامل سیستم ایمنی در دوره نوزادی سبب کاهش تبدیل Th2 به Th1 و افزایش ریسک آسم دوران کودکی می‌گردد [۱۱]. از آنجایی که یکی از ریسک فاکتورهای بروز آسم دریافت فتوترایی در دوره نوزادی ذکر شده است و با توجه به وجود تناقضات در این زمینه و مطالعات محدود در زمینه رابطه زردی نوزادی و درمان‌های آن با آسم دوران کودکی در ایران و سایر کشورها، این مطالعه با هدف تعیین رابطه فتوترایی و آسم کودکی در شهرستان کاشان طی سال ۱۳۸۸ صورت پذیرفت.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۲۸ کودک مبتلا به آسم به‌عنوان گروه مورد و ۳۴ کودک غیر مبتلا به آسم به‌عنوان گروه کنترل در سال ۱۳۸۸ انجام شد. ملاک تشخیصی آسم کودکی بر اساس علائم بالینی که شامل تنگی نفس، سرفه و ویزینگ به همراه اسپرومتری (در کودکان بالای ۵ سال) می‌باشد و تایید تشخیص توسط متخصص آسم و آلرژی صورت پذیرفته است. این کودکان از بین کودکان مراجعه کننده به کلینیک آسم و آلرژی و بیمارستان شهید بهشتی کاشان در ۶ ماه اول سال ۸۸ انتخاب گردیدند. ۳۴ کودک غیر مبتلا به آسم حاضر در گروه کنترل به صورت کاملاً تصادفی پس از انجام همسان سازی گروهی با گروه مورد از میان کودکان بستری شده در بخش اطفال بیمارستان شهید بهشتی در همان زمان انتخاب شدند. معیارهای ورود این کودکان به مطالعه به قرار ذیل بود: سابقه ابتلا به زردی نوزادی در دو گروه؛ سن بالای ۲ سال و کمتر از ۱۲ سال، در هر دو گروه؛ عدم وجود سابقه ابتلا به بیماری‌های تنفسی مزمن در کودکان گروه شاهد و عدم ابتلا به آتوپی در هر دو گروه. بیماران فاقد معیارهای فوق از مطالعه حذف شدند. بیماران هر دو گروه از لحاظ سن و

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی کودکان مورد مطالعه بر حسب متغیرهای دموگرافیک

P	گروه		متغیر
	شاهد تعداد (درصد)	مورد تعداد (درصد)	
۰/۵۶۳	(۵۵/۹)۱۹	(۵۷/۱)۱۶	مذکر
	(۴۴/۱)۱۵	(۴۲/۹)۱۲	مونث
۰/۷۹۸	(۵۸/۸)۲۰	(۵۳/۶)۱۵	طبیعی
	(۴۱/۲)۱۴	(۴۶/۴)۱۳	سزارین
۰/۶۱	(۱۱/۸)۴	(۱۰/۷)۳	دارد
	(۸۸/۲)۳۰	(۸۹/۳)۲۵	ندارد
۰/۳۱۴	(۵۵/۹)۱۹	(۴۶/۴)۱۳	شیر مادر
	(۴۴/۱)۱۵	(۵۳/۶)۱۵	شیر خشک
	(۱۰۰)۳۴	(۱۰۰)۲۸	جمع

دریافت کننده فتوتراپی در دوره نوزادی ۹/۱ برابر کودکان فاقد سابقه دریافت فتوتراپی به دست آمد (جدول شماره ۲).

۹۲/۸ درصد کودکان گروه مورد و ۵۸/۸ درصد کودکان گروه کنترل فتوتراپی دریافت کرده بودند. این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P=۰/۰۰۲$ ) و بخت (odds) ابتلا به آسم در کودکان

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی کودکان مورد پژوهش بر حسب وضعیت ابتلا به آسم و به تفکیک سابقه دریافت فتوتراپی

OR (فاصله اطمینان ۹۵٪)	نتیجه آزمون	گروه		
		جمع تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	مورد تعداد (درصد)
۹/۱ (۱/۸۵-۴۴/۷۲)	۰/۰۰۲	(۷۴/۲)۴۶	(۵۸/۸)۲۰	(۹۲/۸)۲۶
		(۲۵/۸)۱۶	(۴۱/۲)۱۴	(۷/۲)۲
		(۱۰۰)۶۲	(۱۰۰)۳۴	(۱۰۰)۲۸

حدود ۱/۷ روز در گروه مورد بیشتر از گروه کنترل بود ( $P<۰/۰۰۱$ ) (جدول شماره ۳)

میانگین تعداد روزهای دریافت فتوتراپی در دوره نوزادی در کودکان گروه مورد با سابقه فتوتراپی ۴/۹ روز و در کودکان گروه کنترل با سابقه فتوتراپی ۳/۲ روز بود. تعداد روزهای فتوتراپی

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی کودکان فتوتراپی شده بر حسب مدت زمان دریافت فتوتراپی

P	انحراف معیار	مدت فتوتراپی (روز)		
		میانگین	فراوانی	گروه‌ها
۰/۰۰۱	۱/۳	۴/۹	۲۶	مورد
		۳/۲	۲۰	شاهد

ارتباط بین فتوتراپی و بروز آسم اشاره شده است. در حال حاضر فتوتراپی به طور وسیع جهت درمان زردی دوره نوزادی استفاده می شود. فتوتراپی با تأثیر مستقیم بر روی لنفوسیت های T، سیستم ایمنی نوزاد را تحت تأثیر قرار می دهد و در دراز مدت موجب اختلال در تکامل سیستم ایمنی می شود. از لحاظ تئوری مهار فعالیت لنفوسیت های T در زمان تکامل سیستم ایمنی در دوره نوزادی سبب کاهش تبدیل Th2 به Th1 و افزایش ریسک آسم

### بحث

آسم یکی از شایع ترین بیماری ها در دنیا می باشد که شیوع آن در حال افزایش است، و این سرعت افزایش در طی دو دهه گذشته بوسیله تغییرات ژنتیکی توجیه نمی شود [۱]. طبق بررسی های انجام گرفته عوامل متعددی در ایجاد آسم دوران کودکی نقش دارند که در این میان می توان به جنس، روش زایمان، عفونت نوزادی و وزن تولد اشاره کرد [۷-۵]. اخیراً به

باعث طولانی شدن مدت درمان می‌شود و با توجه به نتایج مطالعه حاضر که طول مدت فتوتراپی در گروه مورد بیشتر بوده است، می‌تواند به‌عنوان یک عارضه به حساب آید. یافته‌های مطالعه حاضر ضرورت درمان هیپربیلیروبینمی نیازمند فتوتراپی را رد نمی‌کند و احتمالاً زمینه‌های مشترک (مانند علل ایمونولوژیک) در ایجاد آسم و زردی وجود دارد که نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد. از طرفی دیگر در سال‌های اخیر مشخص شده است که بیلی روبین خاصیت آنتی اکسیدان سودمندی در نوزادانی که در معرض مسمومیت با اکسیژن هستند دارد و در بیماری‌هایی که عوامل اکسیدان در ایجاد آن‌ها دخالت دارند، نقش محافظتی ایفا می‌کند که از آن جمله می‌توان بیماری مزمن ریه نوزادان نارس (bronchopulmonary dysplasia)، رتیئوپاتی پره مچوریتی (retinopathy of prematurity)، خون ریزی داخل بطنی (intraventricular hemorrhage) و لکومالاسی اطراف بطنی (periventricular leukomalacia) را نام برد [۱۷-۱۵]. بنابراین با توجه به نتیجه‌گیری مطالعه حاضر و مطالعات انجام گرفته قبلی، با پایین نیاوردن و درمان تهاجمی بیلی روبین در سطوحی که خطرناک نمی‌باشد، هم می‌توان از عوارض حاد و درازمدت فتوتراپی (مانند آسم) جلوگیری کرد و هم می‌توان از خاصیت بیلی روبین به عنوان آنتی اکسیدان در بیماری‌هایی که عوامل اکسیدان در ایجاد آن دخالت دارند سود برد.

#### نتیجه‌گیری

فتوتراپی نوزادی از فاکتورهای موثر ابتلا به آسم کودکی می‌باشد و طول مدت فتوتراپی نیز در ابتلا به آسم کودکی نقش دارد و لازم است که فتوتراپی فقط در موارد لازم و با کمترین مدت زمانی انجام گردد. عدم امکان تعیین شدت زردی از محدودیت‌های مطالعه بوده و امکان دارد تفاوت مشاهده شده بین دو گروه مربوط به شدت زردی باشد.

#### تشکر و قدردانی

با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و قدردانی از کلیه همکارانی که ما را در انجام این پایان نامه یاری نموده‌اند.

#### References:

[1] Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen H, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and the risk of asthma in childhood- A population based

دوران کودکی می‌گردد [۱۱]. در مطالعه‌هایی که در سوئد و دیگر کشورهای اروپایی صورت گرفته است، مشخص شده است که وقایع بدو تولد مانند دریافت فتوتراپی سبب افزایش ابتلا به دیابت اتوایمیون می‌گردند [۱۳، ۱۱] و لذا تئوری دیگری که آسم را به- عنوان یک بیماری اتوایمیون معرفی می‌کند، همراهی آسم و بیماری‌های اتوایمیون می‌باشد [۱۴]. در مطالعه حاضر مشخص گردید که سابقه دریافت فتوتراپی به‌علت زردی در دوره نوزادی در کودکان مبتلا به آسم نسبت به کودکان گروه کنترل بیشتر بود و بخت (odds) ابتلا به آسم در کودکان دریافت کننده فتوتراپی در دوره نوزادی ۹/۱ برابر کودکان فاقد سابقه دریافت فتوتراپی می- باشد. همچنین، میانگین تعداد روزهای دریافت فتوتراپی در دوره نوزادی در کودکان مبتلا به آسم با سابقه فتوتراپی بیشتر از کودکان گروه کنترل بود. لذا با توجه به نتایج به‌دست آمده، به نظر می‌رسد انجام فتوتراپی می‌تواند با خطر بروز آسم در کودکان ارتباط داشته باشد و انجام مطالعات آینده نگر با حجم نمونه بیشتر توصیه می‌شود. مطالعات انجام شده در این زمینه بسیار محدود می‌باشد، تنها مطالعه Aspberg و همکارانش در سوئد به رابطه مستقیم بین زردی نوزادی و فتوتراپی در ابتلا به آسم کودکی اشاره نموده است [۸]. در این مطالعه بین زردی نوزادی و فتوتراپی عامل موثر بر آسم کودکی مشخص نشده است، زیرا شیوع زردی و فتوتراپی در مبتلایان به آسم بیشتر از گروه کنترل بوده است و مشخص نیست که آیا ابتلا به زردی دوره نوزادی سبب افزایش احتمال ابتلا به آسم کودکی می‌گردد و یا دریافت فتوتراپی در دوره نوزادی؟ در صورتی که در مطالعه حاضر با توجه به سابقه ابتلا دو گروه به زردی، فتوتراپی به عنوان عامل موثر بر آسم کودکی مشخص شد. همچنین کودکان گروه مورد مدت زمان بیشتری نیز تحت فتوتراپی قرار گرفته بودند و در نتیجه، با توجه به اینکه در مطالعه ما، فتوتراپی و طول مدت آن به صورت معنی‌داری در گروه مورد بیشتر از شاهد بود، این سوال مطرح است که آیا فتوتراپی عامل موثر بر روی آسم می‌باشد و یا طول مدت فتوتراپی؟ و این موضوع اهمیت نیاز به طراحی مطالعات جدید و بیشتر در این زمینه را نشان می‌دهد. در هر حال باید توجه داشت که در صورت اندیکاسیون داشتن باید از فتوتراپی استفاده کرد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که فتوتراپی در زمانی موثر است که سطح بیلی روبین به اندازه کافی بالا باشد، در غیر این صورت تنها

register study in Finland. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 170-8.

[2] Kero J, Gissler M, Grönlund MM, Kero P,

- Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma--is there a connection? *Pediatric Res* 2002; 52(1): 45.
- [3] Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ* 1994; 308(6944): 1600-4.
- [4] Senthilselvan A. Prevalence of physician diagnosed asthma in Saskatchewan 1989 to 1990. *Chest* 1998; (114): 388-92.
- [5] Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D, et al. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001; 30(6): 1473-84.
- [6] Kiechl-Kohlendorfer U, Horak E, Mueller W, Strobl R, Haberland C, Fink FM, et al. Neonatal characteristics and risk of atopic asthma in schoolchildren: results from a large prospective birth-cohort study. *Acta Paediatr* 2007; 96(11): 1606-10.
- [7] Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75(5): 392-8.
- [8] Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(4): 313-9.
- [9] Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Filippi L, Rossetti M, et al. plasma bilirubin level and oxidative stress in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F119-23.
- [10] Ohru T, Yasuda H, Yamaya M, Matsui T, Sasaki H. Transient relief of asthma symptoms during jaundice: a possible beneficial role of bilirubin. *Tohoku J Exp Med* 2003; 199(3): 193-6.
- [11] Robert M, Schoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 132(3): 210-4.
- [12] Feyzullah C, Hasan S, Asiye N. Effect of neonatal sepsis on the development of allergies and asthma in later childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142: 145-50.
- [13] Dahilquist G, Kallen B. Indications that phototherapy is a risk factor for insulin-dependend diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 247-8.
- [14] Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4(37): 1-191.
- [15] Stevenson DK, Vreman HJ, Wong RJ, Contag CH. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Semin Prenatol* 2001; 25: 85-93.
- [16] Belanger S, Lavoie JC, Chessex P. Influence of bilirubin on the antioxidant capacity of plasma in newborn infants. *Biol Neonate* 1997; 71(4): 233-8.
- [17] Dennery PA, McDonagh AF, Spitz DR, Rodgers PA, Stevenson DK. Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(4): 395-404.