



Comparison of Bilirubin Levels in Neonates with Hyperbilirubinemia according to Delivery Methods

Gwang Yeon Lee, MD,
Jong Woon Choi, MD, PhD

Department of Pediatrics, Bundang
Jesaeng General Hospital,
Seongnam, Korea

Received: 8 March 2019

Revised: 22 April 2019

Accepted: 14 May 2019

Correspondence to

Jong Woon Choi, MD, PhD
Department of Pediatrics, Bundang
Jesaeng General Hospital, 20
Seohyeon-ro 180beon-gil, Bundang-
gu, Seongnam 13590, Korea

Tel: +82-31-779-0275

Fax: +82-31-779-0894

E-mail: cjw@dmc.or.kr

Copyright© 2019 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Objective: This study aimed to find out the correlation between bilirubin levels and delivery methods in term babies with neonatal hyperbilirubinemia.

Methods: This retrospective study was performed in a single center. The subjects were full-term neonates (37-41 weeks of gestational age) with a chief complaint of hyperbilirubinemia (serum total bilirubin ≥ 12 mg/dL) admitted to the Bundang Jesaeng General Hospital from May 2015 to July 2018. The subjects were divided into two groups according to delivery methods (vaginal delivery [VD] and cesarean section [CS]). Total bilirubin levels were compared between the two groups, and the correlation between severe hyperbilirubinemia (serum total bilirubin ≥ 25 mg/dL) and delivery methods was analyzed.

Results: A total of 87 neonates were enrolled. Of 87 neonates, 59 (67.8%) were born by VD and 28 (32.2%) by CS. The mean serum total bilirubin level of the VD group was significantly higher than that of the CS group (21.5 ± 4.0 mg/dL and 17.5 ± 3.4 mg/dL, respectively; $P < 0.001$). There were also significant differences in bilirubin levels according to delivery methods in subgroups based on demographic characteristics, except in cases when the age of neonates exceeded 7 days on admission and in breast-feeding neonates. In addition, VD was significantly correlated with an increased risk of severe hyperbilirubinemia (relative risk 1.5; 95% confidence interval 1.2-1.9; $P = 0.031$).

Conclusion: This study showed that term neonates with hyperbilirubinemia born by VD had significantly higher bilirubin levels than those born by CS, and were also significantly correlated with severe hyperbilirubinemia.

Key Words: Hyperbilirubinemia, neonatal, Delivery, obstetric

서론

신생아 시기에 발생한 고빌리루빈혈증은 평가와 치료를 필요로 하는 가장 흔한 신생아 질환이며, 출생 후 첫 1주일 동안 병원에 입원하게 되는 가장 흔한 원인이다.¹ 고빌리루빈혈증은 그 정도가 심해지면 단백질과 결합하지 않은 유리 빌리루빈이 혈관-뇌 장벽을 통과하여 뇌세포에 침착해 핵황달 등의 신경 독성을 초래할 수 있다.² 그러므로 신생아 고빌리루빈혈증의 조기 진단과 치료가 중대한 합병증을 예방하기 위하여 필수적이다.³ 총 혈청 빌리루빈 수치가 25 mg/dL 이상인 경우 중증 고빌리루빈혈증으로 받아들여지는데,⁴ 이 중증 고빌리루빈혈증과 연관된 것으로 알려진 주요 위험 요인들로는 Rh 및 ABO 혈액형 부적합, glucose-6-phosphate dehydrogenase 결핍, 생후 첫 24시간 이내에 발생한 황달, 형제 자매가 황달로 광선 치료를 받은 경우, 35-36주의 준만삭아, 모유수유만 한 경우, 아시아인 그리고 두혈종이 있는 경우 등이 있다.⁵⁻⁸ 산과적 요인 중 하나인 분만 방법 또한 혈청 빌리루빈 농도에 영향을 미친다고 여러 문헌에서 보고하고 있지만, 분만 방법이 고빌리루빈혈증과 어떠한 연관이 있는지에 대하여 연구들 사이에 일치된 결과는 없었다.^{3,9-14} 국내에도 고빌리루빈혈증과 분만 방법 사이에 어떤 유의한 관계가 있는지 명확하게 밝힌 연구가 없는 상태이다. 이에 본 저자들은 고빌리루빈혈증을 주소로 입원한 만삭 신생아들을 대상으로 분만 방법에 따라

빌리루빈 수치가 차이가 있는지를 분석하여 분만 방법과 고빌리루빈혈증 사이에 어떤 연관성이 있는지 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 5월부터 2018년 7월까지 분당제생병원 소아청소년과 신생아 중환자실에 고빌리루빈혈증을 주소로 입원한 신생아들을 대상으로 하였다. 본원에서 고빌리루빈혈증을 주소로 내원한 신생아들은 만삭아에서 혈청 빌리루빈 농도 12 mg/dL 이상, 미숙아에서 혈청 빌리루빈 농도 10 mg/dL 이상인 경우 또는 출생 후 10일이 경과하였는데도 황달이 지속되는 경우 입원하여 고빌리루빈혈증의 원인을 찾기 위한 검사를 시행하였다. 이들 중 재태 연령 37주 미만의 미숙아, 입원 당시 나이가 생후 2주 이상인 신생아, 부당 경량아 그리고 거대아는 연구 대상에서 제외하였다. 또한 선천 기형, 신생아 가사, 자궁 내 성장 지연, 용혈성 질환, ABO 부적합, 두혈종 및 기타 다른 신생아 질환이 동반되어 있거나 산모가 당뇨병이나 갑상선 질환 등의 병력이 있는 환아도 연구 대상에서 제외하였다.

2. 방법

연구 분석은 최종적으로 87명의 신생아를 대상으로 하였으며, 이들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 혈청 총 빌리루빈은 입원 당일 시행한 정맥혈 채혈을 통하여 측정하였고, 이외에도 직접 빌리루빈, Coombs 검사, 혈색소 및 망상 적혈구 수, 간 효소치 등을 측정하였다. 연구 대상자의 인구학적 특징을 파악하기 위하여 성별, 재태 연령, 출생 체중, 입원 시 나이, 분만 방법, 산모 나이, 출생 순서, 수유 형태 등을 조사하였다. 연구 대상자들을 분만 방법에 따라 자연분만군과 제왕절개군으로 분류하여 두 군 사이에 혈청 총 빌리루빈 수치를 비교하였고, 앞서 언급하였던 인구학적 특징에 따라 분류한 군에서도 자연분만군과 제왕절개군으로 나누어 총 빌리루빈 수치를 비교하였다. 그리고 중증 고빌리루빈혈증(총 혈청 빌리루빈 수치가 25 mg/dL 이상)과 분만 방법 사이에 연관성이 있는지도 조사하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS ver. 24 (IBM Co., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 통계 기법은 두 군 사이의 연속형 변수들이 정규성을 가지는 경우는 independent samples *t*-test, 정규성을 가지지 않는 경우는 Mann-Whitney *U*-test를 이용하여 비교하였

으며, 세 군 사이의 연속형 변수는 one-way ANOVA test를 이용하여 비교하였다. 두 범주형 변수 사이의 연관성은 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결과

1. 대상 환아들의 임상적 특징

연구 기간 중 고빌리루빈혈증을 주소로 입원한 전체 신생아는 301명이었다. 이 중 재태 연령 37주 미만의 미숙아 26명은 연구 대상에서 제외하여 37주 0일부터 40주 4일까지의 만삭아들이 포함되었고, 입원 당시 나이가 생후 2주 이상인 신생아 7명, 부당 경량아 1명은 연구 대상에서 제외하였다. 또한 선천 기형 1명, 신생아 가사 2명, ABO 부적합 2명, 두혈종 11명 및 기타 다른 신생아 질환(급성 장염 136명, 저칼슘혈증 8명, 요로감염 8명, 빈혈 7명)이 동반된 환자 159명과 산모가 임신성 당뇨병 갑상선 질환 등의 병력이 있는 환자 5명은 연구 대상에서 제외되었다. 최종적으로 연구 대상의 조건을 만족하는 환자 87명 중 남아는 53명(60.9%), 여아는 34명(39.1%)으로 성비는 약 1.56:1이었다. 입원 시 평균 나이는 생후 7.2±2.8일로 연령 분포는 4일부터 13일이었고, 7일 미만이 45명(51.7%), 7일 이상이 42명(48.3%)이었다. 평균 재태 연령은 38.8±0.9주이며 37주 0일부터 40주 4일까지 분포하였고, 평균 출생 체중은 3.3±0.4 kg이었다. 분만 방법에서는 자연분만으로 출생한 경우가 59명(67.8%), 제왕절개로 출생한 경우가 28명(32.2%)으로 약 2.1:1의 비율이었다. 출생 당시 산모의 평균 연령은 31.8±3.9세로 22세부터 40세까지 분포하였다. 환아가 첫째 아이인 경우는 36명(41.4%), 둘째 이상인 경우는 51명(58.6%)이었다. 입원 시 평균 혈청 총 빌리루빈 수치는 20.2±4.3 mg/dL, 직접 빌리루빈 수치는 0.4±0.1 mg/dL이었다. 수유 형태는 모유 수유가 22명(25.3%), 분유 수유가 25명(28.7%), 혼합 수유가 40명(46%)이었다(Table 1).

2. 분만 방법에 따른 총 빌리루빈 수치의 비교

자연분만으로 출생한 경우 총 빌리루빈 수치는 21.5±4.0 mg/dL, 제왕절개로 출생한 경우 17.5±3.4 mg/dL로 자연분만으로 출생한 경우에 총 빌리루빈 수치가 더 높았고, 이는 통계적으로 유의하였다(*P*<0.001) (Table 2). 인구학적 특징에 따라 분류한 군에서 자연분만군과 제왕절개군 간의 총 빌리루빈 수치의 비교에서도 거의 모든 경우에 자연분만군에서 더 높은 수치를 보였다. 신생아의 성별, 입원 시 나이, 산모의 나이, 출생 순서, 수유 형태에 따라 분류한 군에서 입원 시 나이가 생후 7일이

상인 경우와 수유 형태가 모두 수유인 경우를 제외하고는 모두 자연분만인 경우가 더 높은 총 빌리루빈 수치를 보였다(Table 3).

3. 환자의 임상적 특징에 따른 총 빌리루빈치의 비교

성별에 따른 총 빌리루빈 수치는 남아인 경우 21.0 ± 4.4 mg/dL, 여아인 경우 18.9 ± 3.7 mg/dL로 남아에서 유의하게 높았다($P=0.025$). 그 외에 입원 시 나이, 산모의 나이, 출생 순서, 수유 형태에 따른 총 빌리루빈 수치는 군 간에 통계적으로 유의

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Neonatal Hyperbilirubinemia (n=87)

Characteristics	Values
Postnatal age at the time of admission (day)	7.2±2.8
<7 days	45 (51.7)
≥7 days	42 (48.3)
Birth weight (kg)	3.3±0.4
Total bilirubin (mg/dL)	20.2±4.3
Direct bilirubin (mg/dL)	0.4±0.1
Sex	
Male	53 (60.9)
Female	34 (39.1)
Delivery methods	
Vaginal delivery	59 (67.8)
Cesarean section	28 (32.2)
Mother's age	
Mean age (year)	31.8±3.9
<35 years	67 (77.0)
≥35 years	20 (23.0)
Birth order	
First child	36 (41.4)
Second child or after	51 (58.6)
Feeding type	
Breast feeding	22 (25.3)
Formula feeding	25 (28.7)
Mixed feeding (breast+formula)	40 (46.0)

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Table 2. Comparison of the Mean Serum Total Bilirubin Levels according to Delivery Methods (by Independent Samples *t*-test)

	Total bilirubin level (mg/dL)	<i>P</i> -value
Vaginal delivery	21.5±4.0	<0.001
Cesarean section	17.5±3.4	

Values are presented as mean±standard deviation.

한 차이가 없었다(Table 4). 하지만 수유 형태에 따라서 각각 총 빌리루빈 수치를 비교하였을 때에는 모유 수유군과 분유 수유군 사이에 유의한 차이가 있었다($P=0.046$) (Table 5).

Table 3. Comparison of the Mean Serum Total Bilirubin Levels according to Delivery Methods in Subgroups based on Demographic Characteristics of Neonates (by Independent Samples *t*-test or Mann-Whitney *U*-test)

Characteristics	Total bilirubin level (mg/dL)		<i>P</i> -value
	Vaginal delivery	Cesarean section	
Postnatal age <7 days	21.4±3.3	16.3±3.0	<0.001
Postnatal age ≥7 days	21.5±4.7	18.8±3.3	0.071
Male	22.5±4.1	18.0±3.5	<0.001
Female	19.9±3.6	16.4±3.0	0.010
Mother's age <35 years	20.5 (11.1-35.9)	16.2 (13.5-22.9)	<0.001
Mother's age ≥35 years	21.7 (15.2-29.9)	19.3 (12.0-25.1)	0.037
First child	21.4±3.1	17.4±3.1	0.001
Second child or after	21.5±4.6	17.5±3.6	0.004
Breast feeding	22.8 (11.1-26.7)	21.6 (20.6-25.1)	1.000
Formula feeding	20.0±2.3	16.9±3.1	0.009
Mixed feeding	20.7 (16.6-35.9)	16.5 (12.0-22.3)	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation or median (minimum-maximum).

Table 4. Comparison of the Mean Serum Total Bilirubin Levels according to Characteristics of Neonates

Characteristics	Total bilirubin level (mg/dL)	<i>P</i> -value
Postnatal age*		
<7 days	19.7±4.0	0.274
≥7 days	20.7±4.5	
Sex*		
Male	21.0±4.4	0.025
Female	18.9±3.7	
Mother's age*		
<35 years	20.0±4.2	0.614
≥35 years	20.6±4.5	
Birth order*		
First	20.1±3.6	0.873
Second or after	20.2±4.7	
Feeding type [†]		
Breast feeding	21.7±4.0	0.059
Formula feeding	18.8±3.0	
Mixed feeding	20.2±4.8	

Values are presented as mean±standard deviation.

*Independent samples *t*-test.

[†]One-way ANOVA.

Table 5. Comparison of the Mean Serum Total Bilirubin Levels according to Feeding Types (by Post-hoc Analysis)

Feeding type	Total bilirubin level (mg/dL)	P-value
Breast feeding	21.7±4.0	0.046
Formula feeding	18.8±3.0	
Breast feeding	21.7±4.0	0.368
Mixed feeding	20.2±4.8	
Formula feeding	18.8±3.0	0.367
Mixed feeding	20.2±4.8	

Values are presented as mean±standard deviation.

Table 6. The Correlation between Severe Hyperbilirubinemia (Total Bilirubin ≥25 mg/dL) and Delivery Methods (by Fisher's exact test; Relative Risk 1.5; 95% Confidence Interval 1.2-1.9; $P=0.031$)

	Delivery method		Total
	Vaginal delivery	Cesarean section	
Total bilirubin ≥25 mg/dL	13 (22.0)	1 (3.6)	14 (16.1)
Total bilirubin <25 mg/dL	46 (78.0)	27 (96.4)	73 (83.9)
Total	59 (100)	28 (100)	87 (100)

Values are presented as number (%).

4. 분만 방법과 중증 고빌리루빈혈증 사이의 연관성

87명 중 총 혈청 빌리루빈 수치가 25 mg/dL 이상인 중증 고빌리루빈혈증 환아는 14명이었다. 자연분만군에서는 중증 고빌리루빈혈증이 13명(22.0%), 중증 고빌리루빈혈증이 아닌 경우는 46명(78.0%)이었으며, 제왕절개군에서는 중증 고빌리루빈혈증이 1명(3.6%), 아닌 경우는 27명(96.4%)이었다. Fisher's exact test 결과 분만 방법과 중증 고빌리루빈혈증 사이에 통계적으로 유의한 연관성이 있었다(relative risk 1.5; 95% confidence interval 1.2-1.9; $P=0.031$) (Table 6).

고찰

신생아 고빌리루빈혈증은 가장 흔한 신생아 질환이며, 현재까지 여러 요인들이 신생아 고빌리루빈혈증의 위험 요인으로 받아들여지고 있다.⁵⁻⁸ 산과적 요인 중 분만 방법이 신생아의 혈청 빌리루빈 농도에 영향을 미친다고 여러 문헌에서 보고되고 있지만, 분만 방법이 고빌리루빈혈증과 어떠한 연관이 있는지에 대하여 일치된 결과는 없었다.^{3,9-14} 본 연구에서는 고빌리루빈혈증이 있는 만삭 신생아에서 분만 방법에 따라 혈청 총 빌리루빈 수치가 차이가 있는지를 비교하였으며, 자연분만으로 출생한 신생아들의 총 빌리루빈 수치(21.5±4.0 mg/dL)가 제왕절개로 태어난 신생아들(17.5±3.4 mg/dL)보다 약 4 mg/dL 더 높

았고, 이는 통계적으로 유의함을 확인하였다.

국외에서도 본 연구와 유사한 연구가 있었는데, Bulbul 등¹⁵은 광선 치료를 시행하였던 1,335명의 준만삭아 및 만삭아를 대상으로 2000년부터 2009년까지 10년의 기간 동안 후향적 연구를 시행한 결과, 입원 당시의 평균 혈청 총 빌리루빈 수치가 정상 자연분만군, 진공 흡입분만군, 제왕절개군에서 각각 19.6±5.2 mg/dL, 21.2±2.0 mg/dL 그리고 18.2±3.7 mg/dL였으며($P<0.001$), 자연분만을 중증 고빌리루빈혈증 발생의 중요한 위험 요인이라고 밝혔다. 본 연구는 고빌리루빈혈증을 주소로 입원한 환자들을 포함하였기 때문에 광선 치료를 시행하였던 신생아를 연구 대상으로 설정한 Bulbul 등¹⁵의 연구와 환자군이 어느 정도 유사하였고, 자연분만군이 제왕절개군보다 빌리루빈 수치가 유의하게 더 높았다는 점도 일치하는 결과였다. 하지만 Bulbul 등¹⁵은 제태 연령 35주와 36주의 준만삭아도 연구 대상에 포함시켜 37주 이상의 만삭아만을 포함한 본 연구와는 차이가 있었다. Chang 등⁹은 2006년 4월 1일부터 2009년 10월 31일까지 모유 수유만 하는 252명의 만삭 신생아를 대상으로 고빌리루빈혈증의 위험 요인을 조사하기 위하여 전향적 연구를 수행하였는데, 자연분만으로 출생한 신생아에서 고빌리루빈혈증의 유병률이 더 높아서 자연분만이 고빌리루빈혈증 발생의 독립적인 위험 요인이라고 하였다.

본 연구에서 자연분만으로 태어난 고빌리루빈혈증 신생아들의 빌리루빈 수치가 제왕절개로 태어난 경우보다 높았는데, 이를 설명할 수 있는 원인으로 자연분만 중 옥시토신의 사용, 진공 흡입분만의 사용 그리고 고빌리루빈혈증의 위험 요인으로 알려진 두혈종의 발생 등을 들 수 있다.⁹ 본 연구에서는 진공 흡입분만으로 출생하였거나 두혈종이 있었던 신생아들은 연구 대상에서 제외되었고, 분만 시 옥시토신의 사용 여부는 조사할 수 없었다. 옥시토신의 사용은 고빌리루빈혈증의 위험 요인으로 오래 전부터 인식되었고,¹⁶⁻¹⁸ 옥시토신이 신생아에서 빌리루빈 대사에 직접적인 영향을 미친다고 보고되었다.¹⁹ 국내의 다른 연구에서도 분만 전에 옥시토신을 사용한 군에서 그렇지 않은 경우보다 약 2.4배 높은 고빌리루빈혈증의 빈도를 보고하면서, 옥시토신의 사용이 신생아 고빌리루빈혈증을 초래하는 위험인자라고 하였다.²⁰⁻²² 국내에서 유도분만이 전체 임신의 약 20%에서 이루어진다는 점을 감안하였을 때,²³ 본 연구의 자연분만 산모 중 옥시토신을 투여한 산모가 포함되어 있었을 것이고 이것이 혈청 빌리루빈 수치 상승에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 또한 두혈종 외에도 자연분만 중 산도를 통과하며 발생하는 멍(bruising) 역시 더 많은 적혈구의 파괴로 인하여 빌리루빈 생산을 증가시켜 고빌리루빈혈증을 일으킬 수 있는 위험 요인으로 알려져 있어,^{7,24,25} 이 역시 자연분만군에서 빌리루빈 수치가 더

높았던 이유로 생각해볼 수 있다.

이 연구에서 제왕절개 분만이 고빌리루빈혈증을 낮추는 효과를 주는 것처럼 보이는데, 이에 대한 설명으로는 제왕절개로 출생한 신생아들이 주로 조제 분유를 먹는 경향이 있어 모유를 먹을 때만큼 고빌리루빈혈증을 자주 일으키지 않는다는 점을 들 수 있겠다.²⁶ Osborn 등¹²도 제왕절개 분만과 수유 방법 사이의 연관성을 제시하였는데, 제왕절개로 분만한 산모들이 신생아 출생 후 첫 48시간 동안 적절한 모유 수유를 하지 못하여 이들 신생아들의 간호가 잘 이루어질 때까지는 주로 분유 수유를 하였다고 밝혔다.

참고로 본 연구에서 대상 환아들의 인구학적 특징에 따라 자연 분만군과 제왕절개군의 빌리루빈 수치를 비교하였을 때 입원 시 나이가 생후 7일 이상인 경우와 수유 형태가 모유 수유인 경우에는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 입원 시 나이가 생후 7일 이상인 경우에는 자연분만의 경우 총 빌리루빈 수치 21.5 ± 4.7 mg/dL, 제왕절개의 경우 18.8 ± 3.3 mg/dL로 자연분만군이 더 높았지만 유의한 차이는 아니었다. 입원 시 나이가 생후 7일 이상인 42명 중에서 모유 수유한 환아는 18명(42.9%)으로 많은 편인데 반하여, 생후 7일 미만인 45명 중에서 모유 수유한 환아는 4명(8.9%)으로 훨씬 적었다($P < 0.001$). 본 연구에서 조사한 수유 형태 중 모유 수유는 완전 모유 수유(exclusive breast-feeding)인 경우였는데, 태대 주수 35주 이상 신생아에서 완전 모유 수유가 중증 고빌리루빈혈증의 주요 위험인자인 점을 고려하였을 때,⁵⁻⁸ 이것이 생후 7일 이상인 환아의 빌리루빈 수치에 영향을 주었을 가능성이 있다. 수유 형태가 모유 수유인 경우에 자연분만과 제왕절개 두 군 간에 유의한 차이가 없었던 것도 앞서 언급한 완전 모유 수유의 영향을 그 이유로 들 수 있겠다.

한편, 분만 방법과 신생아의 빌리루빈 수치 사이에 아무런 연관이 없다고 밝힌 연구들도 있다. 가장 최근에는 Farhat 등²⁷이 전향적 단면 연구에서 182명의 만삭 신생아를 대상으로 자연 분만군과 제왕절개군의 평균 혈청 빌리루빈 수치를 비교하여, 자연분만군은 9.4 ± 2.9 mg/dL, 제왕절개군은 9.8 ± 3.4 mg/dL로서 신생아 황달과 분만 방법 사이에 연관성이 없다고 하였다($P = 0.53$). 이는 혈청 총 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상인 고 빌리루빈혈증 환아들을 연구 대상에 포함시켰던 본 연구와 달리, 해당 병원에서 출생한 모든 만삭 신생아들을 대상으로 하였기 때문에 본 연구와는 연구 대상 선정에 있어서 차이가 있었고, 이로 인하여 연구 결과 역시 다르게 나타날 수 있다고 생각된다. 또한 Alkan 등²⁸은 제왕절개로 출생한 68명의 신생아와 자연분만으로 출생한 155명의 신생아를 대상으로 하여 황달의 유병률을 조사하였고, 분만 방법과 총 빌리루빈 수치 사이에 연관성이 없다고 하였다. 이외에도 Saber 등²⁹과 Boskabadi 등³⁰이 신생

아 고빌리루빈혈증과 분만 방법 사이에 연관성이 없다고 보고 하였으며, Agrawal 등³¹도 분만 방법은 신생아 빌리루빈 수치에 영향을 주지 않는다고 하였다.

분만 방법과 고빌리루빈혈증 사이의 관계를 다룬 연구들이 저마다 상반되는 결과를 보이는 것은 아마도 연구 디자인과 연구 대상의 선정 등을 포함한 연구 방법의 차이에서 비롯한 것으로 추정된다. 참고로 본 연구에서 남아의 총 빌리루빈 수치가 여아보다 유의하게 높았는데, 이는 이전의 다른 연구에서 보여주었던 결과들과 동일하였다.^{30,32} 그리고 일반적으로 모유 수유아가 분유 수유아에 비하여 혈청 빌리루빈이 더 높은 것으로 보고되고 있는데,³³ 본 연구에서도 통계적으로 유의한 차이가 있었다(Table 5). 한편 건강한 만삭 신생아에서 아기가 첫째아인 경우 가족들의 수유 경험 부족 및 불충분한 수유로 인하여 고빌리루빈혈증이 더 자주 발생할 것을 예상하고 이에 대한 연구가 시행되었으나, 첫째아로 태어난 것이 중증 고빌리루빈혈증의 위험 요인이 아니라고 보고되었고,³⁴ 본 연구에서도 출생 순서에 따른 빌리루빈 수치의 차이는 보이지 않았다.

본 연구의 한계점으로는 입원 환자들만 대상으로 하였기 때문에 정미한 황달을 가진 신생아는 연구에 포함되지 않았고, 단일 기관 연구여서 전체 고빌리루빈혈증 신생아를 대표하기엔 무리가 있겠다. 그리고 후향적 연구이기 때문에 빌리루빈 수치에 영향을 줄 수 있는 다른 요인을 조사하지 못하였다. 특히 신생아 고빌리루빈혈증의 경우 수유량이 체중에 비하여 부족한 경우 칼로리 섭취 감소에 따른 체중 감소로 인하여 고빌리루빈혈증이 악화될 수 있는데, 이번 연구에서 이러한 요인은 고려하지 못하였다. 그리고 유도분만 과정에서의 옥시토신 노출이 고 빌리루빈혈증의 위험인자로 알려져 있지만, 본 연구에서는 자연분만 중에서 옥시토신 등을 이용한 유도분만이 있었는지에 대하여 조사하지 않았기 때문에 분만 중 옥시토신 사용과 빌리루빈 수치의 관련 여부는 알 수 없었다.

결론적으로 본 연구는 고빌리루빈혈증을 주소로 입원한 생후 2주 미만의 만삭 신생아들을 대상으로 분만 방법에 따른 총 혈청 빌리루빈 수치를 비교하여, 자연분만군이 제왕절개군에 비하여 유의하게 더 높은 빌리루빈 수치를 보이고 중증 고빌리루빈혈증 환아도 더 많다는 것을 발견하였다는 점에서 의의가 있다고 할 수 있겠다. 향후 여러 기관에서 대규모 연구를 통하여 분만 방법과 신생아 고빌리루빈혈증 사이의 연관성을 좀 더 명확히 밝힐 필요가 있겠다고 생각하며, 그러한 연구가 고빌리루빈혈증의 중증도를 예측하는 것과 분만 방법이 고빌리루빈혈증에 영향을 미치는 기전의 이해에 도움을 줄 수 있으리라 생각한다.

References

- 1) Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33:839-52.
- 2) Shapiro SM, Bhutani VK, Johnson L. Hyperbilirubinemia and kernicterus. *Clin Perinatol* 2006;33:387-410.
- 3) Tamouk A, Saleh Zadeh F, Amini Sani N, Moghadam Yeganeh ZH. Etiology of neonatal hyperbilirubinemia at Ardabil Sabalan Hospital, 2003. *J Ardabil Univ Med Sci* 2005;5:316-20.
- 4) Bhutani VK, Johnson LH. Urgent clinical need for accurate and precise bilirubin measurements in the United States to prevent kernicterus. *Clin Chem* 2004;50:477-80.
- 5) Bulbul A, Okan FF, Unsur EK, Nuhoglu A. Adverse events associated with exchange transfusion and etiology of severe hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Turk J Med Sci* 2011;41:93-100.
- 6) Newman TB, Liljestrand P, Escobar GJ. Jaundice noted in the first 24 hours after birth in a managed care organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1244-50.
- 7) Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, Escobar GJ. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:1140-7.
- 8) Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998;101:995-8.
- 9) Chang PF, Lin YC, Liu K, Yeh SJ, Ni YH. Risk of hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *J Pediatr* 2011;159:561-5.
- 10) Davies DP, Gomersall R, Robertson R, Gray OP, Turnbull AC. Neonatal jaundice and maternal oxytocin infusion. *Br Med J* 1973;3:476-7.
- 11) Boskabadi H, Navaei M. Relationship between delivery type and jaundice severity among newborns referred to Ghaem Hospital within a 6-year period in Mashhad. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2011;14:15-21.
- 12) Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in the full-term neonate. *Pediatrics* 1984;73:520-5.
- 13) Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-4.
- 14) Yamauchi Y, Yamanouchi I. Difference in TcB readings between full term newborn infants born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:824-8.
- 15) Bulbul A, Cayonu N, Sanli ME, Uslu S. Evaluation of risk factors for development of severe hyperbilirubinemia in term and near term infants in Turkey. *Pak J Med Sci* 2014;30:1113-8.
- 16) Chew WC, Swann IL. Influence of simultaneous low amniotomy and oxytocin infusion and other maternal factors on neonatal jaundice: a prospective study. *Br Med J* 1977;1:72-3.
- 17) Calder AA, Ounsted MK, Moar VA, Turnbull AC. Increased bilirubin levels in neonates after induction of labour by intravenous prostaglandin E2 or oxytocin. *Lancet* 1974;2:1339-42.
- 18) Keren R, Bhutani VK, Luan X, Nihtianova S, Cnaan A, Schwartz JS. Identifying newborns at risk of significant hyperbilirubinaemia: a comparison of two recommended approaches. *Arch Dis Child* 2005;90:415-21.
- 19) Buchan PC. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction of labour with oxytocin. *Br Med J* 1979;2:1255-7.
- 20) Koh BH, Lee DK, Hwang HB, Kim SD, Ahn JY. Obstetric factors influencing the incidence rate of neonatal hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol Sci* 1984;27:2151-6.
- 21) Lee HS, Kwon GH, Kim JD. Clinical study on the oxytocin effect on neonate. *Obstet Gynecol Sci* 1986;29:942-9.
- 22) Jang HH, Kim YH, Ha YS, Park JS. Obstetric factors influencing the incidence rate of neonatal hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol Sci* 1987;30:506-13.
- 23) Jeong YA, Chung CW. Pregnant women's labor progress, childbirth outcome, and childbirth satisfaction according to the presence or absence of labor induction. *Korean J Women Health Nurs* 2018;24:58-70.
- 24) Punnoose AR, Schwartz LA, Golub RM. Neonatal hyperbilirubinemia. *JAMA* 2012;307:2115.
- 25) Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godó A. Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr* 2001;90:166-70.
- 26) Gourley GR. Breast-feeding, neonatal jaundice and kernicterus. *Semin Neonatol* 2002;7:135-41.
- 27) Farhat AS, Hafizi L, Pourhoseini MT, Halimi F, Mohamadzadeh A, Saeidi R. Comparison of bilirubin level in term infants born by vaginal delivery and C/S. *IJN* 2016;7:45-9.
- 28) Alkan S, Tiraş U, Dallar Y, Sunay D. Effect of anaesthetic agents administered to the mothers on transcutaneous bilirubin levels in the neonates. *Acta Paediatr* 2010;99:993-6.
- 29) Saber A, Ferdowsi S, Askari F, Farsi L. Epidemiology of pathological jaundice and its association with demographic factors in infants born in the 22 Bahman Hospital in Gonabad, 2011. *Razi J Med Sci* 2013;20:42-8.
- 30) Boskabadi H, Zakerihamidi M, Bagheri F. Outcomes of vaginal delivery and cesarean in Mashhad Ghaem University Hospital. *Tehran Univ Med J* 2014;71:807-15.
- 31) Agrawal V, Singh V, Goel SP, Gupta B. Maternal and neonatal factors affecting physiological jaundice in Western U.P. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007;51:203-6.
- 32) Gale R, Seidman DS, Dollberg S, Stevenson DK. Epidemiology of neonatal jaundice in the Jerusalem population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:82-6.
- 33) Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96(4 Pt 1):730-3.
- 34) Huang A, Tai BC, Wong LY, Lee J, Yong EL. Differential risk for early breast-feeding jaundice in a multi-ethnic Asian cohort. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:217-24.