

Clinical Features and Factors Associated with the Frequency of Phototherapy in Premature Birth Gestation < 35 Weeks and Birth Weight $\leq 2,500$ g

So Yoon Choi¹, Ho Yeon Hwang¹, Yoo Rha Hong¹, Yu Jin Jung²

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, Kosin University, Gospel Hospital, Busan, Korea,

²Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

임신 기간 35주 미만인 미숙아에서 광선 치료 횟수에 미치는 인자와 임상적 특징

최소윤¹ · 황호연¹ · 홍유라¹ · 정유진²

¹고신대학교 복음병원 소아청소년과, ²인제대학교 해운대 백병원 소아청소년과

Objectives: Clinical features according to the frequency of phototherapy and clinical risk factors on the number of phototherapy were investigated in premature births with gestation <35 weeks and birth weight $\leq 2,500$ g.

Methods: The 186 infants with gestation <35 weeks and birth weight $\leq 2,500$ g were admitted to the neonatal intensive care unit of Kosin University Gospel Hospital from March 2009 to August 2010. The 171 infants were alive and had jaundice requiring phototherapy. Phototherapy was usually started to 50-70% of the maximal bilirubin level. They were divided into two groups according to the frequency of phototherapy as single phototherapy group (group I) and multiple phototherapy group (group II). We retrospectively reviewed the medical records of all patients.

Results: The mean gestational age and birth weight of group I were 31.0 ± 2.9 weeks and $1,596 \pm 485$ g and those of group II were 31.1 ± 2.6 weeks and $1,592 \pm 430$ g. Compared with group I, albumin and Apgar score at 1 minute of group II were significantly higher and the day of peak bilirubin was also late. Duration of phototherapy in group II was statistically longer than that group I but duration of ventilator and aminophylline use for apnea was significantly shorter. The frequency of antibiotic use, incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD), and intraventricular hemorrhage (IVH) of group II were significantly lower than those of group I.

Conclusions: The day of peak bilirubin was late and the frequency of antibiotic use, incidence of BPD, and IVH were low in group II. The aggressive phototherapy may be considered in premature births with jaundice.

Key Words: Jaundice, Phototherapy, Premature birth

임신 나이 35주 이상 신생아에서 황달이 발생하였을 때 광선 치료의 적응증은 임신 나이, 생후 나이와 위험 인자 유무에 따라서 달라진다.¹ 그러나 임신 나이 35주 미만인 신생아에서는 아직까지 국제적으로 인정되고 있는 가이드라인은 아직 없고, 최대 황달 수치 50-70%

에 달하는 혈청 빌리루빈 수치를 보일 때에 광선 치료를 시작한다는 문헌이 있어서 현재 일부에서 인용되어 쓰이고 있다.² 그래서 광선 치료 시작을 결정하는 것이 임상에 따라 차이가 있을 수 있다. 광선 치료가 신생아 황달을 치료하는 기본 치료 방법이며 교환 수혈이 요구되는 심한

Corresponding Author: Yu Jin Jung, Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Haeundae Paik Hospital, 1435, Jwa-dong, Haeundae-gu, Busan, 612-030, Korea
TEL: +82-51-797-2000 FAX: +82-51-797-2668 E-mail: hasaohjung@hanmail.net

Received: August 7, 2012
Revised: October 22, 2012
Accepted: October 25, 2012

황달을 예방할 수 있는 방법임에도 불구하고 임상 의에 따라 다르고, 92개 신생아실의 담당 임상가들의 응답한 바에 의하면 광선 치료의 기준이 되는 혈청 빌리루빈 수치도 매우 다양하여 환자의 임상적 상태에 따라 광선 치료가 시작된다고 하였다.³ 또한 광선 치료에 의해 묶은 변, 안구 손상, 피부 발진, 발열, 탈수, 오한, 직접 빌리루빈 증가인 경우 Bronze baby 증후군과 같은 부작용을 동반할 수 있어^{1,2} 치료 방침에 따른 광선 치료의 시작 시기를 고려할 필요가 있겠다. 본 연구자들은 미숙아와 저체중 출생아가 만삭아보다 뇌손상과 관계된 빌리루빈 수치에 도달할 위험이 높으므로 임신 나이 35주 미만이고 출생 체중 2,500 g 이하 미숙아를 대상으로 광선 치료 횟수에 영향을 주는 인자들을 살펴보고 광선 치료 횟수에 따른 환아들의 임상적 특징들을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상

2009년 3월 1일부터 2010년 8월 31일까지 본원 신생아 중환자실에 입원한 임신 나이 35주 미만이고 출생 체중 2,500 g 이하 미숙아 186명 중 생존하여 퇴원한 176명 중에서 1회 이상 광선 치료를 시행받은 171명을 대상으로 하였다. 동일 기간에서 광선 치료를 시행받지 않은 미숙아 환자 5명, 사망한 환자 9명 및 전원된 환자 1명은 제외되었다.

2. 방법

황달은 혈중 빌리루빈 농도가 최대 황달 농도의 50%를 넘으면 신생아 황달로 진단하였다. 광선 치료의 기준은 황달 수치가 최대 황달 농도의 50-70% 범위에서 결정되었고 광선 치료의 중단 시기는 최대 황달 농도의 50% 미만에서 이루어졌다. 본 연구에서 대상 환자의 대부분이 광선 치료를 받았기 때문에 광선 치료 1회 시행 받은 군(group I)과 다시 발생한 황달을 치료하기 위해 광선 치료를 2회 이상 시행 받은 군(group II)으로 나누어 산과적 요인 및 출생 당시와 출생 후 임상적 특징과 위험 요소

등을 조사하였다. 산모의 임신성 당뇨와 임신성 고혈압, 산전 항생제, 스테로이드 및 MgSO₄ 사용 여부, 조기양막 파수(>24 h) 등의 산과적인 요인과 임신 나이, 출생 체중, 성별, 분만방법, 출생 당시 pH와 PCO₂, 1분과 5분 아프가 점수, 신생아 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존증, 최대 황달 농도와 시기, 최대 황달 농도 시기의 알부민, 광선 치료 기간과 시작 시기, 최대 체중 감소 %와 시기, 출생 체중으로의 회복 시기, 수유 시작 시기, 수유 곤란, 완전 장관 영양 시기, 총 정맥영양 투여 기간, 괴사성 장염, 인공호흡기 치료 기간, 무호흡 기간, 기관지폐 형성 이상, 미숙아 망막증, 항생제 사용, 패혈증, 뇌실 내 출혈과 뇌실 주위 백질연화증 등의 출생 당시와 이후의 임상적 특징들과 위험 요소 등을 후향적으로 조사하였다. 광선 치료는 모델명 PIT-220TLR (Atom Medical Corp., Japan) 기기를 사용하였다. 그리고 이 연구는 본원 임상시험 및 의학연구 윤리심사위원회에서 2012년 승인받았다(No. 12-010).

3. 통계학적 분석

광선 치료를 1회 시행 받은 군과 2회 이상 시행 받은 군으로 나누어 조사한 항목들을 Microsoft Excel에 입력하여 관리하였다. 연속형 변수는 Student's t-test를 사용하여 두 군을 비교하였고 범주형 변수는 Chi-square test를 사용하였다. 자료 통계 결과는 $P < 0.05$ 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 정의하였으며 PASW (Version 19.0) 프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 환자의 특징

총 171명 중 광선 치료를 1회 시행받은 환자가 98명(57.3%), 2회 시행받은 환자가 52명(30.4%), 3회 시행받은 환자가 13명(7.6%), 4회 이상 시행받은 환자가 8명(4.7%)이었다(Fig. 1). 1회 광선 치료 군 98명(57.3%)과 2회 이상 광선 치료 군 73명(42.7%)으로 나누어 분석하였다. 1회 광선 치료 군의 임신 나이는 31.0 ± 2.9 주, 출생 체중은 $1,596 \pm 485$ g으로 2회 이상 광선 치료 군의 임신

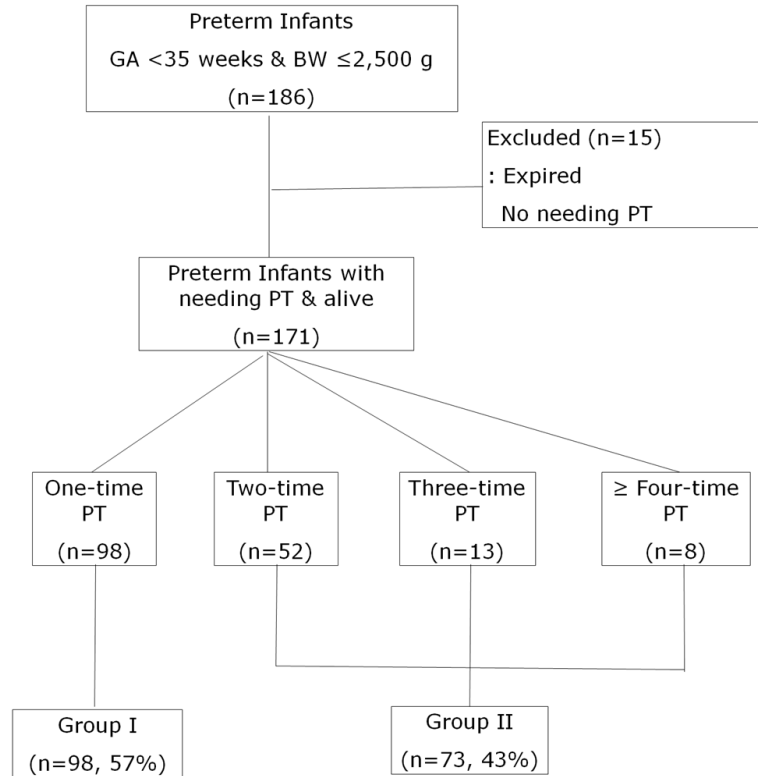


Fig. 1. Summary of preterm infants by the frequency of phototherapy
Abbreviations: GA, Gestational age; BW, Birth weight; PT, Phototherapy

Table 1. Demographic factors of preterm infants by the frequency of phototherapy (mean±SD)

Characteristics	Group I (n=98)	Group II (n=73)	P-value
Gestational age (weeks)	31.0±2.9	31.1±2.6	NS
Birth weight (gram)	1,596±485	1,592±430	NS
Cesarean section, n (%)	67 (68.4%)	46 (63.0%)	NS
Male, n (%)	48 (49.0%)	41 (56.2%)	NS
Apgar score, 1min, median (range)	6 (1-9)	7 (2-9)	<0.05
Apgar score, 5min, median (range)	8 (5-9)	8 (4-9)	NS
Antenatal steroids, n (%)	66 (67.3%)	54 (74.0%)	NS
Intrapartum antibiotics, n (%)	44 (44.9%)	38 (52.1%)	NS
PROM (>24 h), n (%)	28 (28.6%)	26 (35.6%)	NS
GDM, n (%)	4 (4.1%)	2 (2.8%)	NS
PIH, n (%)	11 (11.2%)	3 (4.1%)	NS

Abbreviations: PROM, premature rupture of membranes; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy induced hypertension.

나이 31.1±2.6주, 출생 체중 1,592±430 g과 비슷하였다 (Table 1).

2. 임상적 특징 및 결과

산모의 임신성 당뇨와 임신성 고혈압, 산전 항생제, 스테로이드 및 MgSO₄ 사용, 조기양막파수(>24 h)와 같은 산과적 요인은 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 성별,

분만방법, 출생 당시 pH와 PCO₂, 5분 아프가 점수, 최대 황달 농도, 광선 치료 시작 시기, 출생 체중으로의 회복 시기, 완전 장관 영양 시기와 총 정맥영양 투여 기간, 수유 곤란, 괴사성 장염, 신생아 호흡 곤란 증후군, 동맥관 개존증, 미숙아 망막증, 패혈증, 뇌실 주위 백질연화증 등과 같은 출생 당시와 출생 후 임상적 특징들과 위험 요소 등에 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1, 2, 3). 2회 이상 치료 군을 1회 치료 군과 비교하여 최대 황달 농도가 발생한 시기(6.7 ± 5.3 vs. 3.8 ± 1.5)와 광선 치료 기간(8.6 ± 3.7 vs. 5.0 ± 2.2)이 통계적으로 차이가 있었으

며, 알부민 농도(3.2 ± 0.4 vs. 2.9 ± 0.3)와 1분 아프가 점수(7 vs. 6)도 높게 나왔다. 그리고 인공호흡기 치료 기간(0.7 ± 3.4 vs. 3.2 ± 10.3)과 무호흡 기간(27.2 ± 23.9 vs. 38.1 ± 29.2)이 의미 있게 짧았다. 수유 시작 시기(1.5 ± 1.0 vs. 1.9 ± 2.1)도 의미 있게 일찍 시작되었다(Table 1, 2). 2회 이상 치료 군에서 1회 치료 군보다 기관지폐 형성 이상(6.8% vs. 19.6%), 항생제 사용 여부(50.7% vs. 68.4%)와 뇌실 내 출혈(5.6% vs. 18.6%)이 통계학적으로 의미 있게 낮았다(Table 3, 4).

Table 2. Clinical features of preterm infants by the frequency of phototherapy (mean \pm SD)

	Group I (n=98)	Group II (n=73)	P-value
pH at birth	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1	NS
PCO ₂ at birth	49.1 ± 12.7	47.1 ± 11.1	NS
Peak bilirubin (mg/dl)	8.9 ± 2.9	9.7 ± 2.4	NS
The day of peak bilirubin (day)	3.8 ± 1.5	6.7 ± 5.3	<0.05
Albumin (g/dl)	2.9 ± 0.3	3.2 ± 0.4	<0.05
Duration of PT (days)	5.0 ± 2.2	8.6 ± 3.7	<0.05
Duration of ventilator (days)	3.2 ± 10.3	0.7 ± 3.4	<0.05
Duration of AMP for apnea (days)	38.1 ± 29.2	27.2 ± 23.9	<0.05
Day of maximal weight loss (day)	5.4 ± 1.9	5.6 ± 1.5	NS
Day of recovery to birthweight (day)	13.7 ± 5.9	14.5 ± 4.6	NS
The day of first feed (day)	1.9 ± 2.1	1.5 ± 1.0	<0.05
Day of full feeding (day)	22.4 ± 17.2	21.4 ± 13.4	NS
Duration of TPN (days)	20.4 ± 17.2	19.5 ± 14.7	NS

Abbreviations: PT, Phototherapy; AMP, aminophylline; TPN, total parenteral nutrition.

Table 3. Outcomes of preterm infants by the frequency of phototherapy

	Group I (n=98)	Group II (n=73)	P-value
RDS, n (%)	23 (23.5%)	12 (16.4%)	NS
Symptomatic PDA, n (%)	26 (28.3%)	20 (30.8%)	NS
Sepsis, n (%)	15 (15.5%)	7 (9.9%)	NS
ROP \geq stage 3, n (%)	9 (11.1%)	4 (6.3%)	NS
BPD, n (%)	19 (19.6%)	5 (6.8%)	<0.05
Use of antibiotics, n (%)	67 (68.4%)	37 (50.7%)	<0.05
IVH \geq Grade 2, n (%)	18 (18.6%)	4 (5.6%)	<0.05
PVL, n (%)	5 (9.4%)	3 (6.3%)	NS

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; ROP, retinopathy of prematurity; BPD, bronchopulmonary dysplasia; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia.

Table 4. Logistic regression results of outcomes

	B	SE β	Wald Statistic	OR (95% CI)
BPD	-1.185	0.529	5.016	0.306 (0.108-0.862)
Use of antibiotics	-0.743	0.319	5.417	0.476 (0.524-0.889)
IVH \geq Grade 2	-1.356	0.577	5.531	0.528 (0.083-0.798)

고찰

본 연구에서는 연구 기간 동안 대상 환자의 97%가 1회 이상의 광선 치료가 필요한 황달이 관찰되었다. 만삭아의 60%, 미숙아의 80%까지³ 황달이 발견되는 것보다 높은 비율을 보였다. 이는 임상들이 광선 치료를 동일한 기준에서 시작할 수 있도록 사전에 결정하고 예방적 방법과 치료적 방법을 구분하여 이루어진 연구들과는 달리, 본 연구는 최대 황달 수치의 50-70%에 달하는 혈청 빌리루빈 수치를 보일 때에 광선 치료를 시작한다는 가이드라인²으로 임상들에게 따라서 환자들의 임상적 상태를 고려하여 광선 치료가 이루어졌다는 차이점이 있기 때문인 것으로 여겨진다. 임신 나이가 더 낮을수록 출생 체중이 더 적을수록 황달의 발생률이 높지만, 본 연구에서는 1회 광선 치료 군의 임신 나이와 출생 체중이 2회 이상 광선 치료 군과 차이를 보이지 않았다. 그리고 광선 치료 횟수에 산과적 요인들이 영향을 줄 수 있는지 보기 위해 비교해 보았으나 두 군 간에 차이는 보이지 않았다. 광선 치료의 적용에 위험 인자에 따라서 고빌리루빈혈증의 치료 범위가 차이가 있는데,² 이러한 위험 인자에도 산과적 요인은 포함되지 않는 것으로 보아 황달이 관찰될 때 환자들의 임상적 건강 상태를 살펴보는 것이 중요하리라 여겨진다. 출생 이후 빌리루빈 대사는 위장관을 통해 간접 빌리루빈의 형태로 배설되고 탈수나 칼로리 부족에 의한 체중 감소가 병적 황달의 위험 인자가 되므로² 두 군 간의 수유와 체중 변화를 비교해 보았다. 2회 이상 광선 치료 군에서 첫 수유가 일찍 시작되었음에도 불구하고 광선 치료 횟수와 기간이 더 길었다. 첫 수유 시기가 두 군 간에 통계학적인 차이를 보였지만 완전 경관 영양에 도달하는 시기와 총 정맥영양 투여 시기가 의미 있게 차이가 나지 않았고, 2회 이상 광선 치료 군에서 여러 요인들에 의해 체중 감소가 발생되었을 수도 있었지만 광선 치료와 연관된 불감손실 양의 증가⁴와 출생 체중으로의 회복이 늦게 일어난 이유들에 영향을 받았기 때문인 것으로 생각해 볼 수 있겠다.

본 연구에서 광선 치료를 2회 이상 시행한 군에서 무호흡 치료를 위한 아미노필린 투여 기간이 의미 있게 짧았

다. 미숙아에서 무호흡은 흔히 관찰되는 질환인데, 높은 혈청의 빌리루빈이 뇌간의 자율 신경의 기능을 억제하여 황달이 있는 미숙아에서는 무호흡이 악화될 수 있다.⁵ 그러므로 미숙아에서 무호흡의 발생을 감소시키는 기전으로 고빌리루빈혈증을 치료하기 위해서는 여러 번의 광선 치료가 필요해도 황달 치료가 적절하게 이루어지는 것이 중요하다. Choi 등⁶은 빌리루빈/알부민 비가 증가함에 따라 대뇌피질세포의 세포독성이 증가하였으므로 빌리루빈과 동시에 같이 존재하는 알부민의 양이 대뇌피질의 세포 손상과 관계있다고 하였다. 본 연구에서도 2회 이상 광선 치료 군에서 결과적으로 알부민 수치가 통계학적으로 높게 나왔다. 이는 알부민의 높은 수치가 뇌 세포 독성을 낮추는 효과가 있는 것으로 생각해 볼 수도 있겠다. 그러나 알부민 수치를 빌리루빈을 측정할 때마다 검사한 것이 아니므로 전향적인 방법을 통해 추가적인 연구가 이루어 져야 할 것이다. 또한 미숙아에서는 혈청 빌리루빈 농도가 광선 치료 기준에 도달하지 못하더라도 빌리루빈이 뇌에 침착 되어 있는 경우가 있어⁷ 황달이 관찰되었을 때 광선 치료의 필요성을 고려해야 하겠다.

황달의 발생과 관계있는 ABO나 Rh 부적합에 의한 용혈을 보인 환자는 본 연구에서는 없었고 교환수혈이 필요한 경우도 발생하지 않았다. 광선 치료의 발달로 황달이 있는 미숙아에서 교환수혈을 하는 횟수가 눈에 띄게 줄었다고 하였으며,^{8,9} 1,500 g 미만의 생존한 미숙아 1,213명 중에서도 교환수혈은 한 명에서도 일어나지 않았다고 하였다.⁹ 그리고 적극적인 광선 치료가 핵황달과 같은 합병증의 발생률도 줄이고 신경학적 예후를 예방할 수 있다고 하였다.¹⁰ 그래서 출생 체중 및 임신 나이에 따라 광선 치료 및 교환수혈을 하게 되는 황달 농도가 정해져 있다고 한다. 본 연구에서도 환자들의 장기적인 신경학적 예후를 추적해 보아야 하겠지만 2회 이상 광선 치료 군에서 2단계 이상의 뇌실내 출혈의 빈도가 낮게 보이는 것으로 보아 광선 치료의 적극적인 시행을 고려해야 하겠다. 또한 뇌실내 출혈과 같은 인자가 34주 미만의 미숙아에서는 황달 원인 중의 하나일 수도 있는데, 출생 체중 1,500 g 미만 미숙아를 대상으로 한 조사에서 생후 12시간 내에 일찍

광선 치료를 시작하여 빌리루빈 수치를 낮게 유지시키는 것이 더 나은 신경학적 예후를 가지게 한다고 하였다.³ 그러므로 미숙아에서 임상적 상태를 고려하여 황달을 일찍 의심하여 진단하고 광선 치료의 시작 시기와 반복되는 광선 치료의 횟수에 대해서 적극적으로 생각해 보아야 할 것이다.

본 연구에서 통계적 자료를 제시하지는 않았지만, 27주 미만 미숙아 22명을 대상으로 미숙아 망막증의 발생과 최대 총 혈청 빌리루빈 농도와의 관계에서 통계학적 의미가 없었다. 23주에서 26주 사이의 157명의 미숙아를 대상으로 한 연구에서도 총 혈청 빌리루빈 수치와 미숙아 망막증과 관계가 없다고 하였다.¹¹ 그러나 27주 이상 미숙아 149명 중에서 미숙아 망막증이 2명의 환자에게 발생하였고, 미숙아 망막증이 발생한 환자의 평균 최대 총 빌리루빈 농도가 미숙아 망막증이 없는 환자들보다 의미 있게 낮았다. 빌리루빈은 강력한 항산화제이고^{12,13} 신생아에서는 산화 방지제로서 생리적 역할을 가지 있으므로^{14,15} 광선 치료를 통해 총 혈청 빌리루빈 수치를 낮게 유지하는 것은 미숙아 망막증의 발생을 촉진할 수도 있겠다.¹⁰ 임신 나이별로 혈청 빌리루빈 농도에 따른 미숙아 망막증 발생과의 관계는 전향적인 방법을 통해 추가적으로 연구가 이루어져야 할 것이다. 그리고 최대 빌리루빈 농도의 발생 시기가 늦고 더 높은 빌리루빈 농도를 보인 2회 이상 광선 치료 군에서 인공호흡기 치료 기간이 짧고 기관지폐 형성 이상의 빈도가 낮은 것으로 미숙아 치료에 있어서 빌리루빈의 항산화제 역할을 고려해 보아야 할 것이다.¹³ 그러므로 광선 치료 시작을 최대 황달 농도의 50-70% 범위에서 낮은 기준으로 할 것인지, 높은 기준으로 할 것인지에 대한 광선 치료의 시작 시기에 논의가 필요할 것으로 보인다.

미숙아에서는 동맥관 개존증의 높은 발생률과 진단되는 시기가 광선 치료 기간과 관계가 있다고 한다.^{16,17} 이는 광선 치료를 하는 동안 체온, 말초혈액의 흐름, 위장관의 운동성 및 장관 내 혈액 관류의 변화로 신장의 혈액 양이 감소하고 심박출 양이 감소하기 때문이라고 한다.⁴ 하지만 본 연구에서는 두 군 간에 동맥관 개존증의 발생률에 차이가 없었고 광선 치료 중에 16명이 진단 받았으나 통계

적인 차이를 보이지 않았다. 그리고 본 연구에서 자료를 제시하지 않았지만 2회 이상 광선 치료 시행 군(group II)에서 3회, 4회 이상 광선 치료 횟수가 증가하여도 임신 나이와 출생 체중이 차이를 보이지 않았다. 하지만 최대 황달 발생 시기와 출생 체중으로의 회복 시기가 의미 있게 늦게 나타났다. 그러므로 미숙아에서는 1회 광선 치료 이후에도 고빌리루빈혈증이 발생할 수 있고 출생 체중으로의 회복 시기가 늦은 미숙아일수록 황달이 다시 관찰될 수 있음을 고려하여 황달의 진단 및 치료에 관심을 기울여야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 후향적인 방법으로 이루어진 것으로 광선 치료의 시작점이 환자의 의학적 상태와 임상적에 따라 동일하지 않다는 점이 있다. 그리고 미숙아의 제한된 조건으로 황달이 관찰될 때마다 빌리루빈 수치 검사를 시행할 수 없었기에 최대 황달 농도의 수치에 차이가 발생할 수 있다.

본 연구에서는 2회 이상 광선 치료를 시행했던 환자들에서 기관지폐 형성 이상과 뇌실 내 출혈의 빈도가 낮고 항생제 사용 기간이 짧았다. 반복되는 광선 치료 횟수에도 불구하고 임상적인 이로운 점이 있고 적극적인 황달 치료로 미숙아에서 장기적인 예후에 도움이 될 수 있을 것이라 여겨진다. 그리고 보다 적극적인 광선 치료의 필요성에 대해서는 전향적인 방법들을 통해 연구해 보아야 할 것이다.

참고문헌

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
2. Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In : Kliegman RM, Stanton RM, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2011:603-8.
3. de Almeida MF. When should we start phototherapy in preterm newborn infant? *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:256-8.
4. Benders MJ, van Bel F, van de Bor M. The effect of phototherapy on renal blood flow velocity in preterm infants. *Biol Neonate*

- 1998;73:228-34.
5. Mesner O, Miller MJ, Iben SC, Prabha KC, Mayer CA, Haxhiu MA, et al. Hyperbilirubinemia diminishes respiratory drive in a rat pup model. *Pediatr Res* 2008;64:270-4.
6. Choi CW, Min KW, Kim MN, Hwang JH, Shim JW, Koh SY, et al. Bilirubin cytotoxicity in primary mouse cerebral cortical cell culture. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:241-7.
7. Choi CW, Hwang JH, Kang S, Shim JW, Chung SH, Koh SY, et al. Effect of hyperbilirubinemia on the brainstem auditory evoked response in newborn piglets. *J Korean Soc Neonatol* 2003;10:248-53.
8. O'Shea TM, Dillard RG, Klinepeter KL, Goldstein DJ. Serum bilirubin levels, intracranial hemorrhage, and the risk of developmental problems in very low birth weight neonates. *Pediatrics* 1992;90:888-92.
9. Maisels MJ. Phototherapy--traditional and nontraditional. 2001; 21 Suppl 1:S93-7; discussion S104-7.
10. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:459-63.
11. DeJonge MH, Khuntia A, Maisels MJ, Bandagi A. Bilirubin levels and severe retinopathy of prematurity in 23-26 week estimated gestational age infants. *J Pediatr* 1999;135:102-4.
12. McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol* 1990;17:359-69.
13. 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;88:119-23.
14. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol* 1994;14:296-300.
15. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD, Rice-Evans CA. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett* 1994;349:197-200.
16. Rosenfield W, Sadhev S, Brunot V, Jhaveri R, Zabaleta I, Evans HE. Phototherapy effect of the incidence of patent ductus arteriosus in premature infants: prevention with chest shielding. *Pediatrics* 1986;78:10-4.
17. Barefield ES, Dwyer MD, Cassady G. Association of patent ductus arteriosus and phototherapy in infants weighing less than 1000 grams. *J Perinatol* 1993;13:376-80.