

Role of lifestyle factors of mothers on the incidence of idiopathic hyperbilirubinemia (jaundice) of their neonates in Tehran

Sahar Naseri¹, Sepideh Arbabi Bidgoli²

¹ PharmD, Pharmaceutical Sciences Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

² PharmD, PhD, Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran- Iran.

Abstract

Background: Hyperbilirubinemia is a neonatal ubiquitous condition but the role of life style factors and endocrine disrupting chemicals (EDCs) on the incidence of this globally prevalent symptoms remained unclear. This study aimed to determine the role of EDCs and other predisposition factors in this regard.

Materials and methods: At first, 120 mothers and infants (60 pairs as control and 60 pairs as cases) were conveniently sampled after delivery and before their discharge. The mothers were interviewed and their case records were reviewed for risk factors for neonatal jaundice using SPSS software 24. We used student's t test for parametric and Chi-square test for non-parametric analysis of variables. Risk factors calculated by Mann-Whitney U test and p- values < 0.05, OR > 1 and CI > 1 were considered as significant difference and jaundice risk factors respectively.

Results: Out of different demographical and lifestyle factors including exposure to outdoor and indoor chemicals, extensive exposure to air fresheners (OR=16.319, 95%CI=2.06-129.292, p=0.001) and detergents (OR=4.958, 95%CI=2.074-11.852, p=0.0001) were considered as two major life style predisposing factors of idiopathic hyperbilirubinemia.

Conclusion: According to the results obtained from this study, unhealthy life style and endocrine disrupting chemicals consumption could significantly increase the risk of jaundice but further animal and clinical studies are necessary to find out their direct associations.

Keywords: Lifestyle, Neonates, Jaundice, Idiopathic, Hyperbilirubinemia, Tehran.

Cited as: Naseri S, Arbabi Bidgoli S. Role of Lifestyle Factors of mothers on the Incidence of Idiopathic Hyperbilirubinemia (Jaundice) of their neonates in Tehran. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(4): 443-452.

Correspondence to: Sepideh Arbabi Bidgoli

Tel: +98 9121776800

E-mail: Sepideharbabi@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4830-8680

Received: 19 Jun 2019; **Accepted:** 4 Jun 2020

بررسی تاثیر سبک زندگی در بروز هایپر بیلی روبینمی (زردی) ایدیوپاتیک نوزادان مادران ساکن تهران

سحر ناصری^۱، سپیده اربابی بیدگلی^۲

^۱ داروساز، مرکز تحقیقات علوم دارویی مرکز تحقیقات علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

^۲ استاد، گروه سم شناسی داروشناسی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع هایپر بیلی روبینمی ایدیوپاتیک نوزادان و ناشناخته بودن رابطه بین سبک زندگی و کیفیت بروز اختلالات، این مطالعه مورد شاهدی صورت گرفت.

روش بررسی: ۱۲۰ جفت مادر و نوزاد (۶۰ جفت بدون زردی به عنوان گروه شاهد و ۶۰ جفت مبتلا به زردی به عنوان گروه مورد) در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران در بازه زمانی ۱۳۹۶ الی ۱۳۹۷ بررسی شدند. اطلاعات پرونده مادران و نوزادان هردو گروه و پرسشنامه حاصل از مصاحبه حضوری با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ تحلیل شد. برای تحلیل آماری از روش های آماري Student T test و Chi-square/استفاده شد و ریسک فاکتورها با تست Mann-Whitney U بین گروه مورد و شاهد محاسبه شد.

یافته ها: از بین عوامل مختلف مختل کننده سیستم اندوکراین، سابقه مواجهه مادران با مواد شوینده خانگی نزدیک ۵ برابر (۱۱/۸۵۲ - ۲/۰۷۴، CI= ۴/۹۵۸، OR= ۰/۰۰۱، $p=$) و استفاده دائم از خوشبو کننده های هوا بیش از ۱۶ برابر (۱۲۹/۳۹۲ - ۲/۰۶، CI= ۱۶/۳۱۹، OR= ۰/۰۰۱، $P=$)، ریسک بروز زردی نوزادان را افزایش داد. فاکتورهای دموگرافیک مادران، مصرف سیگار، الکل، مواجهه با میدان های الکترومغناطیسی و سایر عوامل مختل کننده، عملاً ارتباطی با افزایش خطر بروز زردی ایدیوپاتیک نوزادان نشان ندادند.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه برای نخستین بار نقش عوامل مختل کننده سیستم اندوکراین ناشی از سبک زندگی ناسالم را در افزایش سطح بیلی روبین نوزادان نشان می دهد، اما قطعی آن نیاز به مطالعات ارزیابی ریسک و مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده تری دارد.

واژگان کلیدی: سبک زندگی، زردی، هایپر بیلی روبینمی، ایدیوپاتیک، مادران، نوزادان، تهران.

مقدمه

جهان گزارش شده است (۲). متأسفانه هایپر بیلی روبینمی شدید پدیده ای است که غالباً در نوزادان تولد یافته در کشورهایی با سطوح در آمد پایین تا متوسط رخ می دهد و حدود ۵ الی ۱۰ درصد از موارد ذکر شده نیاز به درمان های جدی تر و پرهزینه از جمله فوتوتراپی یا تعویض خون دارند (۳). طبق تحقیقات، انجام فوتوتراپی در نوزادان، حدود دو برابر خطر بروز تومورهای جامد را در سنین ۴ الی ۱۱ سالگی کودکان افزایش می دهد، اما وضعیت مشابهی در خصوص عدم انجام فوتوتراپی در نوزادان و خطر دو برابری بروز سرطان های سیستم خون ساز بدن در سنین بالاتر برای نوزدان مبتلا به زردی هم وجود دارد (۴). ضمن اینکه خطر دیگر انجام

هایپر بیلی روبینمی یا زردی نوزادان، یکی از مشکلات شایع پس از تولد است که معمولاً یک روز بعد از تولد نوزاد، با تشکیل سطوح بالای از بیلی روبین غیر کونژوگه و باند نشده به آلبومین سرمی رخ داده و اغلب دو الی سه روز پس از آن مرتفع می شود (۱). اگرچه آمار دقیقی از میزان بروز زردی نوزادان در کشور ایران موجود نیست، اما احتمال وقوع آن در ۶۰ درصد از نوزادان رسیده و ۸۰ درصد از نوزادان نارس در سراسر

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه سم شناسی داروشناسی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، سپیده

اربابی بیدگلی (email: Sepideharbabi@gmail.com)

ORCID ID: 0000-0003-4830-8680

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۳/۲۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۱۰/۱۴

فوتوتراپی نوزدان، کاهش سطح سرمی کلسیم و مینیزیم و بالارفتن غیر طبیعی سطح سرمی ویتامین D است (۵).

از دلایل شناخته شده و اصلی بروز هیپربیلی روبینمی نوزادان می توان به مواردی چون عوامل نژادی، پلی مرفیسم ژن UGT1A1، نا کارآمدی ژن G6PD (۶)، عوامل توارثی و همچنین عوامل اکتسابی از جمله اسفروسایتوزیس و سندرم گیلبرت اشاره کرد (۷). اما مطالعات مورد شاهدهی جدیدتر بر روی ۱۹۵۱ مورد و ۳۲۲۰۸ شاهد در کشورهای هندوستان، نیجریه، پاکستان، نپال و مصر نقش زایمان اول، زایمان خارج بیمارستان، ناسازگاری های خونی، بیماری خونی رزوس (Rhesus hemolytic disease)، کمبود وزن زمان تولد، تولد نوزاد زودرس و بروز سپسیس را به عنوان عوامل اصلی بروز آن بدون در نظر گرفتن وضعیت اقتصادی و اجتماعی مطرح کرده اند (۸). با این حال، درصد قابل توجهی از موارد هیپربیلی روبینمی نوزادان، به عنوان موارد ایدیوپاتیک تشخیص داده می شوند که رابطه علت معلولی با هیچیک از موارد فوق نشان نمی دهند (۹) و به عنوان موضوع اصلی این مطالعه مد نظر قرار گرفته اند.

با بالارفتن سطح سرمی بیلی روبین غیر کونژوگه از حد آستانه مجاز سنی نوزادان طبیعی و یا محدود ماندن اندازه آن در محدوده مجاز در نوزادان دارای ریسک آسیب های مغزی، خطر جدی ایجاد اثرات سمی بر سیستم عصبی نوزادان پدیدار می شود. اگرچه افزایش خفیف بیلی روبین باعث القای آپاتوزیس در سلول های عصبی می شود، اما افزایش متوسط تا شدید آن باعث نکروز شدید سلول های عصبی می شود. مکانسیم پیشنهادی برای بروز این آسیب های سمی مذکور، ریلیز شدید گلوتامات، اختلال در انرژی میتوکندریایی، آزاد شدن سایتوکاین های پیش التهابی و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی است (۱۰). این مکانسیم ها وضعیتی شبیه به وضعیت ایسکمی هیپوکسیک را در نوزاد مبتلا به زردی القا می کنند و خطر بروز اختلالات اوتیسم در سنین بالاتر را در نوزادان افزایش می دهند. یافته های نوروپاتولوژیک در خصوص سمیت عصبی ناشی از بیلی روبین، حکایت از القای آسیب های مغزی با کاهش تعداد سلول های پورکنز و اختلال در فیدبک های چندحسی بین مخچه و نرون های کورتیکال دارد که می تواند توجیه کننده روند بروز اوتیسم در نوزادان با سابقه زردی هم باشد (۳). به علاوه استمرار زردی نوزادان با افزایش خطر بروز عفونت دستگاه تناسلی در نوزادان ایرانی نیز به کرات گزارش شده است (۱۱).

عوامل مختل کننده سیستم اندوکراین ترکیباتی هستند که می توانند باعث کاهش یا افزایش سنتز، ریلیز و یا جابجایی هورمون های مختلف بدن شده و عوارضی را به صورت بالینی در طول زمان از جمله اختلالات جنینی، کاهش میزان باروری و کاهش طول عمر را ایجاد کنند. دامنه مواجهه با عوامل و آلاینده های زیست محیطی مختل کننده سیستم اندوکراین تا اندازه ای است که به عنوان یکی از فوریت های اصلی سازمان های قانون گذار بین المللی از جمله سازمان بهداشت جهانی و آژانس محیط زیست آمریکا قرار گرفته است (۱۲). علاوه بر این واقعیت که مواجهه با این ترکیبات می تواند باعث افزایش ریسک بروز انواع سرطان و اختلال در ارگان های جنسی زن و مرد شده (۱۳)، احتمال بروز اختلالات تیروئیدی را افزایش داده (۱۴) و احتمال بروز ناباروری در مردان (۱۵) و زنان (۱۶) و دیابت (۱۷) را در دوجنس افزایش دهد، تاثیر این عوامل بر روی جنین نیز مطرح است. این تاثیرات می توانند از طریق مواجهه مادر با شوینده های خانگی (۱۸)، پلاستی سایزرها، آفت کش ها، فلزات سنگین، فتالات ها، بیس فنول A (۱۹) و موارد دیگر متوجه جنین شده، ریسک بروز اختلالات جنینی از وزن نوزاد در زمان تولد گرفته (۲۱) تا عوارض چاقی در نوزادان و کودکان مادرانی که در معرض این ترکیبات بوده اند را موجب شوند و این موضوع بارها طی مطالعات مختلف طی دو دهه اخیر به اثبات رسیده است (۲۱). علی رغم اطلاعات ذکر شده فوق، هیچگونه اطلاعاتی در خصوص کمیت و میزان دوز این مواد و بروز اثرات جنینی به انتشار نرسیده و هیچ گونه غربالگری اولیه ای نیز در خصوص رابطه علت معلولی احتمالی بین این مواجهه ها و افزایش ریسک هیپربیلی روبینمی ایدیوپاتیک نوزادان صورت نگرفته است.

با وجود شیوع فزاینده زردی در نوزادان، اگرچه اندازه گیری صحیح غلظت بیلی روبین و درمان صحیح و به موقع آن می تواند خطر بروز کرن ایکتروس و آنسفالوپاتی نوزادان را به حداقل رسانده و روزانه مرگ هزاران نوزاد در سطح جهان را کاهش دهد (۳)، لیکن تمرکز بر دلایل این رخداد از دیدگاه سم شناسی و با رویکرد ویژه ای به سبک زندگی مادران، میزان مواجهه آنها در طول دوران بارداری با انواع ترکیبات مختل کننده سیستم اندوکراین، وضعیت مواجهه با ترکیبات خانگی، سابقه مصرف سیگار، قلیان و الکل، مواجهه با میدان های الکترومغناطیسی، مواجهه های شغلی با مواد شیمیایی و سایر موارد ناشناخته دیگر به عنوان عوامل اصلی مختل کننده سیستم اندوکراین می تواند به عنوان یک راهکار پیشگیرانه مطرح شود. با توجه به اینکه یک سوال اساسی و کلیدی در

۳. تشخیص قطعی هایپر بیلی روبینمی در نوزاد بر اساس دستورالعمل تشخیصی NIH (غلظت بیلی روبین $>10.0 \text{ mmol/lit}$ (Brits H 2018)

۴. عدم سابقه خانوادگی زردی یا ناهنجاری مادرزادی

۵. عدم سابقه ابتلای مادر به بیماری‌های زمینه‌ای دیگر

۶. عدم وجود ناسازگاری‌های خونی مادر و نوزاد

۷. دسترسی به مادر رضایت وی جهت مصاحبه و تکمیل فرم پرسشنامه

موارد زیر معیارهای خروج را تشکیل می‌دادند:

۱. عدم رضایت بیمار به تکمیل اطلاعات
۲. سابقه ابتلای مادر به هرگونه اعتیاد،
۳. سابقه خانوادگی ناهنجاری‌های مادرزادی
۴. تولد نوزادان نارس (کمتر از هفته ۳۸)
۵. ناسازگاری‌های خونی مادر و نوزاد
۶. کمبود وزن نوزاد در زمان تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم)
۷. وجود هرگونه انسداد در مجاری صفراوی
۸. اختلالات کولستاتیک وابسته به TPN
۹. کمبود آنزیم Alpha 1Antitrypsin
۱۰. بیماری سیستمیک فیبروزیس
۱۱. وجود هرگونه عفونت
۱۲. Alagille Syndrome

برای تامین اهداف این مطالعه، پرسشنامه مربوطه طراحی و اعتبار سنجی شد. سپس اقدام به تکمیل پرسشنامه از ۶۰ مادر با تولد نوزادان مبتلا به زردی و ناهنجاری مادرزادی و براساس توصیه و تشخیص پزشک فوق تخصص اطفال و با رعایت کامل معیارهای ورود و خروج از مطالعه شد. تعداد ۶۰ پرسشنامه از مادران با تولد فرزندان سالم در شرایط مشابه در همان بیمارستان تکمیل شد. پر کردن پرسش نامه با مصاحبه حضوری به مدت حداقل ۲۰ دقیقه با نگرش بر اطلاعات دموگرافیک، عادات زیستی، سوابق خانوادگی ابتلا به زردی و بیماری‌های مادرزادی نوزاد، سوابق بارداری و شیردهی، تغییرات وزن، عادات تغذیه‌ای و میزان مواجهه با آلاینده‌های زیست محیطی از طرق مختلف، سوابق مربوط به باروری، سوابق بیماری‌ها، اختلالات سیستم اندوکرین، مصرف داروها و غیره براساس ریسک فاکتورهای احتمالی موجود در منابع جهت این بیماری صورت گرفت.

پر کردن پرسشنامه با مصاحبه حضوری بر اساس فاکتورهای دموگرافیک مادران (سن، قد، وزن، افزایش وزن، سوابق بارداری و شیردهی) و نوزادان (قد، وزن، اندازه دور سر، ضریب آپگار)، فاکتورهایی از قبیل فعالیت فیزیکی مادران، میزان مصرف کلسیم، ویتامین D، مصرف انواع مکمل‌ها و داروها، مواجهه

راستای دلایل بروز فزاینده این عارضه در نوزادان مغفول باقی مانده و کمتر به رابطه علت معلولی آنها با بروز زردی نوزادان پرداخته شده است. هدف از طراحی این مطالعه این بود که سبک زندگی در مادران دارای نوزادان مبتلا هایپر بیلی روبینمی با سبک زندگی در مادران دارای نوزاد سالم از نظر کیفیت مواجهه با سموم و عوامل آلاینده مختل کننده سیستم اندوکرین مقایسه شود.

مواد و روشها

پس از هماهنگی با مرکز آموزشی درمانی شهید اکبرآبادی تهران و کسب تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران و انجام هماهنگی‌های لازم، مادران مراجعه کننده به بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران در بازه زمانی فروردین ماه ۱۳۹۶ الی شهریور ماه ۱۳۹۶ بررسی شدند. تعداد ۶۰ جفت نوزاد رسیده و مادر در گروه مورد و ۶۰ جفت نوزاد رسیده و مادر در گروه شاهد مورد مصاحبه و ارزیابی پرونده قرار گرفتند.

روش تعیین حجم نمونه: جهت تعیین حجم نمونه تحقیق حاضر ، با توجه به محدودیت زمانی شش ماهه ، محدودیت بودجه و محدودیت در مراکز همکار، از روش نمونه گیری در دسترس در تنها مرکز همکار (بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران) استفاده شد . در این راستا کلیه مادران و نوزادانی که با معیارهای ورود و خروج مطالعه مطابقت داشته و مطابق کد اخلاقی اختصاص داده شده ،جهت تکمیل فرم و شرکت در مصاحبه آمادگی کتبی داشتند، وارد مطالعه گردیدند.

تخصیص نمونه ها و شاهد ها: کلیه مصاحبه شونده‌ها مادران داوطلب جوان با سن کمتر از ۳۵ سالی بودند که جهت انجام زایمان طبیعی به بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران مراجعه کرده بودند. در فاصله زمانی بستری بودن چنانچه هرگونه علائم زردی با شواهد پاراکلینیکی بالارفتن غلظت بیلی روبین به بیش از $>10.0 \text{ mmol/lit}$ ثبت می شد، این مادران در گروه مورد و سایر مادران در گروه شاهد قرار می گرفتند. غربالگری بعدی در گروه های مورد و شاهی به ترتیب و دوباره بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه به شرح ذیل صورت گرفت.

معیارهای ورود کلیه زنان داوطلب جهت شرکت در این مطالعه شامل موارد زیر بود:

۱. سن کمتر از ۳۵ سال
۲. زایمان پس از هفته ۳۸ مطابق پرونده پزشکی بیمار

ویژگی‌های تحصیلی، اقتصادی، اجتماعی و سلامت عمومی مادران و هیپربیلیروبینمی نوزادان

مادران این مطالعه در هردو گروه مورد و شاهد از نظر تحصیلی، اشتغال، سابقه ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای جسمی و روحی و درآمد ماهیانه تفاوت معنی‌داری نداشتند.

مواجهه با مواد شیمیایی و هیپربیلیروبینمی نوزادان نظافت منزل و استنشاق مواد شوینده فنی

مطابق با جدول ۲ از میان فاکتورهای زیست محیطی و عادات زیستی مواجهه مستمر مادران باردار از طریق مصرف مواد شوینده فنی در منزل، نزدیک به ۵ برابر خطر بروز هیپربیلیروبینمی نوزادان را افزایش داد (۱۱/۸۵۲-۲/۰۷۴، $OR=4/958$ ، $CI=0/0001$ ، $P=$).

استفاده از اسپری‌های خوش بو کننده هوا

مطابق با جدول ۲ از میان فاکتورهای زیست محیطی و عادات زیستی مواجهه مستمر مادران باردار، استفاده مستمر مادران از اسپری‌های خوش بو کننده هوا در منزل نزدیک به ۱۶ برابر خطر بروز هیپربیلیروبینمی را در نوزادان افزایش داد (۱۲۹/۲۹۲ - ۲/۰۶، $OR=16/319$ ، $CI=2/06$ ، $P=0/001$).

مصرف الکل

به جز یکی از مادران گروه مورد، هیچکدام از مادران دو گروه سابقه مصرف الکل در طول بارداری و قبل از آن نداشتند لذا تاثیر این فاکتور نیز عملاً از جهت آماری در افزایش ریسک بروز هیپربیلیروبینمی قابل اندازه‌گیری نبود.

دود سیگار و قلیان

اگرچه تعداد مادران در معرض دود سیگار و قلیان اطرافیان در دوران بارداری در گروه مورد بیش از گروه شاهد بود،

مادران طی بارداری با مواد شیمیایی از جمله مواد ضد عفونی کننده خانگی، دترجنت‌ها، مواد رنگی، بطری‌های یک بار مصرف پلاستیکی صورت گرفت. در بخش بعدی، فاکتورهای تغذیه‌ای از جمله میزان مصرف سبزیجات، حبوبات، فرآورده‌های چرب، ماهی، روغن‌های جامد و مایع و لبنیات بین دوگروه مقایسه شد. مصرف فرآورده ضد عرق و انواع لوازم آرایشی نیز در فاز بعدی مورد بررسی قرار گرفت که این مقاله صرفاً به تبیین بخش اول فاکتورهای مرتبط با سبک زندگی مادران پرداخت.

پس از تکمیل پرسشنامه‌ها به بررسی آماری و تکمیل اطلاعات به وسیله نرم افزار آماری SPSS24 پرداخته شد و بررسی ارتباط متغیرها با یکدیگر محاسبه شد. برای تحلیل آماری از روش‌های آماری Student T test و Chi-square استفاده شد و ریسک فاکتورها با تست Man Witeny U test بین گروه مورد و شاهد محاسبه شد.

یافته‌ها

مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک نوزادان و مادران گروه‌های مورد و شاهد

همان طور که در جدول ۱ ذکر شده است، علی رغم وجود تفاوت معنی‌دار در ضریب آپگار بین گروه‌های مورد با میانگین ۸/۸۹۱۶۷ و انحراف معیار ۰/۴۵ و شاهد با میانگین ۹/۶ با انحراف معیار ۰/۴۹ و شاخص آماری کمتر از ۰/۰۰۱ بین فاکتورهای قد، وزن، دورسینه و سر نوزادان گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. همان طور که در جدول ۱ آمده است، فاکتورهای دموگرافیک مادران شامل قد، وزن و سن ازدواج نیز عملاً تفاوتی را بین گروه مورد و شاهد پس از اعمال معیارهای ورود و خروج نشان ندادند.

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک مادران و نوزادان مبتلا به هیپربیلیروبینمی در مقایسه با گروه کنترل

مشخصات نوزادان و مادران	گروه مورد	گروه شاهد	p-value
وزن نوزادان (گرم)	۳۱۵۶/۵۳ (۵۸۲/۹)*	۳۰۳۶/۱۶۶۷ (۳۷۰/۷)	۰/۱۸۰
قد نوزاد (سانتی متر)	۴۸/۲۲۵۰ (۵/۳۷)	۴۸/۴۱۶۷ (۱/۷۷)	۰/۷۹۴
دورسر نوزاد (سانتی متر)	۳۲/۸۲۵ (۱/۷۵)	۳۲/۶۵ (۱/۴۵)	۰/۱
دور سینه نوزاد (سانتی متر)	۳۳/۲۸۳۳ (۱/۷۴)	۳۳/۴۱۶۷ (۱/۲۷)	۰/۶۳۳
عدد آپگار	۸/۹۱۶۷ (۰/۴۵)	۹/۶۰۰۰ (۰/۴۹)	۰/۰۰۰۱*
سن مادر	۲۹/۸۵ (۴/۸۶)	۲۸/۳۳ (۴/۳۱)	۰/۰۷۳
وزن مادر (کیلوگرم)	۷۷/۴۵ (۱۲/۷۵)	۷۷/۲ (۷/۴)	۰/۸۹۶
قد مادر (سانتی متر)	۱۶۲/۹۸ (۳)	۱۶۱/۷ (۲/۵۶)	۰/۲۱۶
سن ازدواج	۲۲/۷ (۳/۱۵)	۲۱/۸ (۴/۳۲)	۰/۲۲۸

* تعداد (درصد)

جدول ۲. مقایسه فاکتورهای زیست محیطی و عادات زیستی در جمعیت مادران دارای نوزاد مبتلا به زردی و جمعیت کنترل

فاکتورهای زیست محیطی	مورد (۶۰ نفر)	شاهد (۶۰ نفر)	P-value	نسبت شانس (OR)	فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI 95%)
مواجهه با مواد شیمیایی در محیط کار	۲	۰	۰/۲۱۵	۰/۳۷۷	-
دارد	۵۷	۶۰			
ندارد					
سابقه مصرف الکل در بارداری	۱	۰	۰/۳۱۵	۰/۴۹۶	۰/۴۱۴-۰/۵۹۴
بله	۵۹	۶۰			
خیر					
سابقه مصرف سیگار در بارداری	۴۲	۴۶	۰/۳۷۰	۱/۹۸۸	۰/۳۹۵-۲/۶۴۳
غیر سیگاری و اطرافیان غیر سیگاری	۱۸	۱۳			
غیر سیگاری و اطرافیان سیگاری	۰	۰			
ترک سیگار در بارداری	۰	۰			
مصرف تفننی سیگار در بارداری	۰	۰			
مصرف مداوم سیگار در بارداری	۰	۰			
سم پاشی در منزل در دوران بارداری	۳۵	۲۶	۰/۱۰۰	۱/۸۳۱	۰/۸۸۸-۳/۷۷۶
دارد	۲۵	۳۴			
ندارد					
استفاده مکرر از دترجنت های خانگی در دوران بارداری	۵۱	۳۲	*۰/۰۰۰۱	۴/۹۵۸	۲/۰۷۴-۱۱/۸۵۲
دارد	۹	۲۸			
ندارد					
سیستم تصفیه هوای منزل	۱۳	۱	*۰/۰۰۱	۱۶/۳۱۹	۲/۰۶۰-۱۲۹/۲۹۲
استفاده دائم از اسپری خوش بو کننده هوا	۴۷	۵۹			
پنجره ها					

* در سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی دار است.

جدول ۳. مقایسه مواجهه با میدان های الکترومغناطیسی در جمعیت مادران دارای نوزاد مبتلا به زردی و جمعیت کنترل

فاکتورهای زیست محیطی	مورد (۶۰ نفر)	شاهد (۶۰ نفر)	P-value	نسبت شانس (OR)	فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI 95%)
استفاده از ماکروویو	۱۲	۱۷	۰/۲۸۶	۰/۶۳۲	۰/۲۷۱-۱/۴۷۳
دارد	۴۸	۴۳			
ندارد					
قرارگیری در میدان برق فشار قوی بواسطه محل سکونت در دوران بارداری	۲۸	۳۳	۰/۳۶۱	۰/۷۱۶	۰/۳۴۹-۱/۴۶۸
بله	۳۲	۲۷			
خیر					
استفاده از وای فای	۳۴	۴۴	*۰/۰۵۶	۰/۴۷۶	۰/۲۲۱-۱/۰۲۴
بله	۲۶	۱۶			
خیر					
تماس شبانه روزی با گوشی همراه	۳۲	۳۳	۰/۸۵۵	۰/۹۳۵	۰/۴۵۶-۱/۹۱۸
بله	۲۸	۲۷			
خیر					

* در سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی دار است.

ولی این وضعیت تفاوت معنی داری را از نظر آماری با گروه شاهد نشان نداد (جدول ۲).

مواجهه شغلی با مواد شیمیایی

از بین ۱۲۰ مادر موضوع این مطالعه در دو گروه مورد و شاهد، صرفاً ۲ نفر سابقه مواجهه شغلی با مواد شیمیایی داشتند و این تعداد در مقایسه با جمعیت کل تاثیری از

جهت آماری در افزایش ریسک بروز هایپر بیلی روبینمی نداشت.

قرارگیری در معرض میدان های الکترومغناطیسی و هایپر بیلی روبینمی نوزادان

همانطور که در جدول ۳ نمایش داده شده است، این وضعیت از طریق مقایسه میزان تماس شبانه روزی مادران

با گوشی همراه، داشتن ماکرو ویو و استفاده از آن، قرار گیری منزل در نزدیکی دکل‌های برق فشار قوی و استفاده از گوشی‌های بی سیم در منزل و داشتن وای فای ارزیابی شد. هیچگونه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از جهت سبک زندگی و قرار گیری در معرض این میدان‌ها مشاهده نشد.

بحث

تاکنون مطالعات گسترده‌ای در خصوص نقش عوامل مختل کننده سیستم اندوکراین در بروز ناهنجاریهای مادرزادی صورت گرفته است (۲۲، ۲۳)، که در این راستا بیشترین رویکرد نسبت به اثرات چاق کنندگی (Obsogenic) این ترکیبات و نقش آنها در تغییرات وزن زمان تولد تا ۷ سالگی است (۲۱). به علاوه نقش ترکیبات شوینده خانگی به عنوان عوامل مختل کننده سیستم اندوکراین بر روی سلامت نوزادان نیز برای اولین بار در سال ۲۰۱۶ مطرح شد (۱۸). هیپربیلی روبینمی نوزادان که با تظاهرات بالینی زردی بعد از تولد بروز می‌کند وضعیتی شایع و به ظاهر خوش خیم است، اما در شکل حاد خود ضمن بستری شدن نوزادان، موجب انسفالوپاتی و کرن‌ایکتروس با خطر مرگ و میر و اختلالات درازمدت سیستم عصبی همراه است (۲۴) که دلایل مشخصی در خصوص بروز ایدیوپاتیک آن در نوزادان رسیده و فاقد ریسک فاکتورهای شناخته شده تاکنون به انتشار نرسیده است. مشکل افزایش فزاینده زردی نوزادان در کشورهای صنعتی و همین طور در کشورهای در حال توسعه، مکرراً در مقالات و منابع جدید مورد تاکید قرار گرفته است (۴، ۸، ۲۵)، اما نگاه عمقی به دلایل بروز ایدیوپاتیک آن در نوزادان رسیده و بالغ و وجود ارتباط احتمالی آن با ریسک فاکتورهای زیست محیطی و سبک زندگی برای نخستین بار در سال ۱۹۸۵ به انتشار رسید. در این مطالعه که بر روی بیش از ۱۲۰۰۰ مادر دارای نوزاد رسیده مبتلا به زردی انجام شد، وزن کم زمان تولد، نژاد شرقی، خونریزی سه ماهه اول مادر و کشیدن سیگار به عنوان عوامل اتیولوژیک بروز زردی مطرح شدند (۲۶) اما آنچه به عنوان آخرین رویکرد در خصوص بروز فزاینده این پدیده در نوزادان مدنظر قرار گرفته است، ارتباط علت معلولی قوی بین سطح بیلی روبین سرمی به عنوان یک فاکتور آنتی اکسیدان و ضد التهاب سرمی و محافظت کننده در برابر بیماری‌های ناشی از سموم از جمله دیابت، اختلالات کلیوی، بیماری‌های قلبی-عروقی و حتی مرگ و میر است و محور اصلی این فرضیه از اطلاعاتی در خصوص زردی

کودکان، سندرم‌های وابسته (گیلبرت) تا آسیب‌های کبدی بزرگسالان حادث شده است. (۲۷). در این مطالعه برای نخستین بار در ایران و جهان، با رویکرد اختصاصی به سبک زندگی در ۱۲۰ جفت مادر و نوزاد با سطح اقتصادی ضعیف در بیمارستان شهید اکبر آبادی تهران، به بررسی دلایل اتیولوژیک این موضوع با رویکرد سم شناسی پرداخته شد.

نتایج تحقیق حاضر در مقایسه با نتایج تحقیق سال ۲۰۱۸ دکتر توکل زاده و همکارانش در بیمارستان‌های ضیائی‌ان و امام خمینی تهران، که با تکمیل بیش از ۲۰۰۰ پرسشنامه از مادران مبتلا به نوزاد رسیده دچار زردی به انتشار رسیده بود و عواملی چون سن مادران طی بارداری، بارداری اول، تعداد بارداری، فاصله کمتر از ۳ سال بین دو بارداری، نوع زایمان، استفاده از اکسی توسین حین تولد نوزاد، مشکلات بند ناف، زایمان طولانی، سزارین، چند قلو زایی، سرعت تنفس حین بارداری، تعداد ضربان قلب حین بارداری، وزن مادران قبل و حین بارداری، نمایه توده بدن، سابقه سقط جنین و کاهش وزن حین بارداری را مد نظر قرار داده بود (۲) و تحقیق دیگری در افریقای جنوبی که با همین رویکرد، زایمان طبیعی و مسائل نژادی و ژنتیکی را در این راستا مطرح کرده بود (۲۲)، رویکرد نوینی را در این زمینه با توجه به عوامل سمی داخل منزل و سبک زندگی مادران مطرح می‌کند. بیماران مطالعه حاضر با گروه کنترل از نظر سنی، سن ازدواج، تعداد فرزند و وزن و نمایه توده بدنی و زایمان طبیعی و سزارین عملاً تفاوتی نداشتند، اما این مادران طی دوران بارداری با شوینده‌های فنلی و خوش بو کننده‌های هوا که هر دو از عوامل سمی خطرناک برای نوزادان و مادران محسوب می‌شوند، تماس طولانی داشته‌اند که باید مورد بحث و تعمق بیشتری قرارگیرد، چرا که تاثیر عوامل شوینده فنلی در بروز ناهنجاری‌های سیستم عصبی نوزادان طی تماس‌های دوران بارداری نیز به اثبات رسیده است (۲۸). در واقع فاکتور سبک زندگی، تماس با آلاینده‌ها و آلرژن‌های خانگی در سال ۲۰۱۹ نیز به طور هم‌زمان توسط محققین دیگری در بروز رینیت آلرژیک نوزادان و ریسک بروز زردی مطرح شده است (۲۵). مادران این مطالعه بیشتر از طبقه فقیر جامعه بودند، که احتمالاً به دلیل کوچک بودن فضای زندگی و رنج بردن از بوهای نامساعد محیط اطراف به استفاده از خوشبو کننده هوا و مواد شوینده فنلی جهت رعایت نظافت خود و جنین متوسل شده بودند و یا اینکه به واسطه کار در منازل و اماکن جهت درآمدزایی به طور جدی‌تری در معرض این مواد بوده‌اند.

خوش بو کننده‌های هوا (Air freshener) یکی از منابع اصلی داخلی مواجهه با سموم مختل کننده سیستم اندوکرین (Endocrine Disrupting Chemicals) از جمله ترکیبات آلی فرار (volatile organic compounds) محسوب می‌شوند. مصرف این ترکیبات باعث افزایش جذب استنشاقی عوامل هیدروکربنی از جمله زایلن، بنزن، استرها، آلدئیدها و توزیع سریع آنها در بافت‌های بدن از جمله جفت می‌شوند. اگرچه در یک نگاه گذرا، بیشترین تبعات جذب سیستمیک این سموم استنشاقی اختلالات تنفسی، تحریک تنفسی، آسم و کاهش کارایی ریه‌ها در نظر گرفته شده است، لیکن این مواد در واکنش با ازن، آلاینده‌های ثانویه‌ای از جمله فرمالدئید، ترکیبات اکسیده کننده و ذرات معلق ناشناخته ریز دیگری را تولید می‌کنند که باعث آسیب به سیستم عصبی مرکزی و تغییر در سطح هورمون‌های بدن می‌شوند (۲۹) و این مطالعه نیز بالا رفتن بیلی روبین نوزاد را به عنوان یک فاکتور حفاظتی آنتی اکسیدان و ضد التهاب به دانش حاضر اضافه می‌کند. اگرچه اختلاف معنی‌دار مواجهه روزانه با خوش بو کننده‌های هوا در مادران گروه مورد (۲۷٪) در مقایسه با گروه شاهد (۱/۷٪)، با $OR=16/13$ ($p=0/001$) قوی‌ترین عامل مرتبط با سبک زندگی مادران در مقایسه با ده‌ها پارامتر سمی و غیرسمی دیگر از جمله مصرف سیگار، قلیان، الکل، حشره کش‌ها، سوابق تولید مثلی و عوامل دموگرافیک را مطرح کرده است، اما به نظر می‌رسد پایش دقیق‌تر در خصوص سمیت خوش بو کننده‌های هوای موجود در بازارهای کشور و ارتباط علت معلولی آنها با سلامت نوزادان و مادران باید به طور جدی‌تر و در مطالعات جداگانه حیوانی مشابه با مطالعه کیم و همکارانش در سال ۲۰۱۸ (۳۰) با تمرکز بر گروه‌های سنی خاص صورت پذیرد. در مطالعات تخصصی سم شناسی با مدل حیوانی، اثر ترکیبات شیمیایی سنتتیک سازنده خوش بو کننده‌های هوا و رپلانت‌های خانگی از جمله 1,4-Dichlorobenzene (DCB) و 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethylene (p,p'-DDE) به عنوان متابولیت دائمی 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane که به عنوان آفت‌کش نیز قابلیت استفاده دارند، بر روی موش بارداری بررسی شد و نشان داد که جنین موش چندین برابر بیشتر در معرض این آلاینده‌ها در مقایسه با مادر قرار می‌گیرد؛ لذا تماس با مخلوط این مواد در دوران بارداری به مراتب می‌تواند خطرناک‌تر باشد (۳۱). مطالعه حاضر برای نخستین بار شواهد اولیه ناشی از نقش مواد مذکور را در زنان بارداری به سطح اقتصادی ضعیف مطرح کرد.

از ترکیبات مهم دیگر موجود در خوش بو کننده‌های خانگی، بنزن است که اگرچه ارتباط بین این ترکیب و متابولیت‌هایش با افزایش مقاومت به انسولین و اکسیداتیو استرس به عنوان دو دلیل اصلی ایجاد پاسخ‌های سمی در بدن کودکان و نوجوانان به طور جدی‌تری مطرح شده است (۳۲)، اما رابطه بین غلظت خونی آن با اختلالات خونی و دفع ادراری بیلی روبین نیز در جمعیت انسانی چین نیز اخیراً به انتشار رسیده است (۳۳). این مطالعه برای نخستین بار به وجود یک ارتباط اولیه ولی بسیار قوی این عوامل با افزایش ایدیوپاتیک بیلی روبین غیر کونژوگه بالاتر از ۱۰ میکروگرم در لیتر در نوزادان پرداخته است، اما یقیناً تحلیل و تعمیق این فرضیه نیاز به تعیین رابطه بین سطح خونی ترکیبات آلی فرار مادر و نوزاد با سطح بیلی روبین غیر کونژوگه خون نوزادان اعم از بروز یا عدم بروز علائم بالینی زردی دارد که می‌تواند چشم انداز ارزشمندی برای مطالعات آینده جهت تکمیل فرضیه اولیه مطرح شده در این تحقیق باشد.

فاکتور دیگری که رابطه علت معلولی آن با افزایش بیلی روبین خون نوزادان مطرح شد، مصرف دترجنت‌های خانگی با ماهیت عمدتاً فنلی است که به عنوان یکی از عوامل اصلی ایجاد اختلالات اندوکرین شناخته شده‌اند (۳۴). دترجنت‌های فنلی، به عنوان اصلی‌ترین عوامل مختل کننده سیستم اندوکرین می‌توانند ضمن ایجاد انواع اختلالات هورمونی گسترده در مادر و جنین باعث افزایش سطح بیلی روبین شوند (۳۵)، اگرچه این تحقیقات نیز عمدتاً بر روی مدل‌های سم شناسی آبریان صورت گرفته‌اند و اطمینان از این رابطه علت معلولی موضوعی است که نیاز به مطالعات متمرکزتری بر روی مدل جوندگان و یافته اپیدمیولوژیک وسیع‌تر دارد. با این حال این رابطه معنی‌دار قوی حاصل از مطالعه حاضر با افزایش ریسک بیش از ۵ برابری بروز زردی در نوزادان این گروه از مادران، موضوعی است که برای نخستین بار در این مطالعه مورد شواهدی گزارش و تحلیل شده است.

این مطالعه مورد-شاهدی، برای نخستین بار نقش عوامل خانگی مختل کننده سیستم اندوکرین را در بروز هیپر بیلی روبینمی و زردی نوزادان متولد تهران مطرح کرد. از بین فاکتورهای دموگرافیک مادران و نوزادان و فاکتورهای متعدد دیگر مرتبط با سبک زندگی مادران صرفاً مصرف مداوم خوش بو کننده‌های هوا و دترجنت‌های خانگی تأثیر قابل تعمقی را بر روی افزایش ریسک این پدیده نشان داد. اگرچه مطالعات موجود می‌توانند توجه کننده وجود رابطه علت معلولی بین عوامل مختل کننده سیستم اندوکرین و افزایش سطح بیلی

این مطالعه هستند. این مطالعه بخشی از پایان نامه دکتری حرفه‌ای داروسازی خانم دکتر سحر ناصری بود که طی مدت دو سال از ۱۳۹۵ الی ۱۳۹۷ در واحد علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی به پایان رسیده است. بخش آنالیز اداری این مطالعه در چارچوب بخش دوم تحقیق با همکاری خانم دکتر مهناز قمی و خانم دکتر پرشیا بهبهانی به انجام رسیده است که در آینده به انتشار خواهد رسید.

روبین غیر کونژوگه سرمی باشند، لیکن تعیین قطعی ارتباط علت- معلولی مذکور نیاز به مطالعات حیوانی متمرکز در مدل‌های معتبر سم شناسی جهت ارزیابی دقیق ریسک و توسعه مطالعات اپیدمیولوژیک موجود دارد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله قدردان حمایت‌های بی‌دریغ مدیریت و پرسنل محترم بیمارستان شهید اکبر آبادی تهران جهت انجام

REFERENCES

1. Yu TC, Nguyen C, Ruiz N, Zhou S, Zhang X, Böing EA, Tan H. Prevalence and burden of illness of treated hemolytic neonatal hyperbilirubinemia in a privately insured population in the United States. *BMC Pediatr* 2019; 19: 53.
2. Tavakolizadeh R, Izadi A, Seirafi G, Khedmat L, Mojtahedi SY. Maternal risk factors for neonatal jaundice: a hospital-based cross-sectional study in Tehran. *Eur J Transl Myol* 2018;28: 7618.
3. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health* 2016;45: 558-68.
4. Auger N, Laverdiere C, Ayoub A, Lo E, Luu TM. Neonatal phototherapy and future risk of childhood cancer. *Int J Cancer* 2019;145:2061-69.
5. Shahriarpanah S, Haji Ebrahim Tehrani F, Davati A, Ansari I. Effect of Phototherapy on Serum Level of Calcium, Magnesium and Vitamin D in Infants With Hyperbilirubinemia. *Iran J Pathol* 2018;3: 357-362.
6. D'Silva S, Colah RB, Ghosh K, Mukherjee MB. Combined effects of the UGT1A1 and OATP2 gene polymorphisms as major risk factor for unconjugated hyperbilirubinemia in Indian neonates. *Gene* 2014;547: 18-22.
7. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004;56:682-9.
8. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk factors for severe neonatal hyperbilirubinemia in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:0117229.
9. Kaveh M, Esmailnia T, Nayeri F, Nili F, Davari Tanha F, Ghajarzadeh M. UDP-glucuronosyltransferase promoter polymorphism in Iranian neonates with idiopathic hyperbilirubinemia. *Acta Med Iran* 2013;51:789-92.
10. Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatr Res* 2019;85: 183-190.
11. Tola HH, Ranjbaran M, Omani-Samani R, Sadeghi M. Prevalence of UTI among Iranian infants with prolonged jaundice, and its main causes: A systematic review and meta-analysis study. *J Pediatr Urol* 2018;14: 108-115.
12. Browne P, Noyes PD, Casey WM, Dix DJ. Application of Adverse Outcome Pathways to U.S. EPA's Endocrine Disruptor Screening Program. *Environ Health Perspect* 2017;125:096001.
13. Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol* 2017;51:56-70.
14. Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 355:240-48.
15. Sidorkiewicz I, Zaręba K, Wołczyński S, Czerniecki J. Endocrine-disrupting chemicals-Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health* 2017;33:601-609.
16. Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol* 2017; 233: R109-29.
17. Velmurugan G, Ramprasath T, Gilles M, Swaminathan K, Ramasamy S. Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28: 612-25.

18. Ginsberg GL, Balk SJ. Consumer products as sources of chemical exposures to children: case study of triclosan. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 235-42.
19. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2009; 30: 293-342.
20. Woods MM, Lanphear BP, Braun JM, McCandless LC. Gestational exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to infant birth weight: a Bayesian analysis of the HOME Study. *Environ Health* 2017;16:115.
21. Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagaña X, Robinson O, et al. Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 1030-7.
22. Brits H, Adendorff J, Huisamen D, Beukes D, Botha K, Herbst H, Joubert G. The prevalence of neonatal jaundice and risk factors in healthy term neonates at National District Hospital in Bloemfontein. *Afr J Prim Health Care Fam Med* 2018;10:e1-6.
23. Mallozzi M, Bordi G, Garo C, Caserta D. The effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on fetal and neonatal development: A review on the major concerns. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016; 108: 224-242.
24. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 610-20.
25. Kang X, Tu H, Tian T, Huang Z, Luo L, Shen L, Ye J. Home environment and diseases in early life are associated with allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;118:47-52.
26. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 770-4.
27. Coltell O, Asensio EM, Sorlí JV, Barragán R, Fernández-Carrión R, Portolés O, et al. Genome-Wide Association Study (GWAS) on Bilirubin Concentrations in Subjects with Metabolic Syndrome: Sex-Specific GWAS Analysis and Gene-Diet Interactions in a Mediterranean Population. *Nutrients* 2019;11: E90.
28. Lin CC, Chien CJ, Tsai MS, Hsieh CJ, Hsieh WS, Chen PC. Prenatal phenolic compounds exposure and neurobehavioral development at 2 and 7 years of age. *Sci Total Environ* 2017; 605: 801-810.
29. Kim S, Hong SH, Bong CK, Cho MH. Characterization of air freshener emission: the potential health effects. *J Toxicol Sci* 2015; 40: 535-50.
30. Kim JH, Lee D, Lim H, Kim T, Suk K, Seo J. Risk assessment to human health: Consumer exposure to ingredients in air fresheners. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 98: 31-40.
31. Makita Y. Effects of perinatal, combined exposure to 1,4-dichlorobenzene and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene on rat female reproductive system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:360-4.
32. Amin MM, Rafiei N, Poursafa P, Ebrahimpour K, Mozafarian N, Shoshtari-Yeganeh B, et al. Association of benzene exposure with insulin resistance, SOD, and MDA as markers of oxidative stress in children and adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018; 25: 34046-052.
33. Li X, Guo Y, Song X, He Y, Zhang H, Bao H, et al. A cross-sectional survey based on blood VOCs, hematological parameters and urine indicators in a population in Jilin. Northeast China. *Environ Geochem Health* 2019; 41: 1599-615.
34. Monneret C. What is an endocrine disruptor? *C R Biol* 2017; 340: 403-405.
35. Senthil Kumaran S, Kavitha C, Ramesh M, Grummt T. Toxicity studies of nonylphenol and octylphenol: hormonal, hematological and biochemical effects in *Clarias gariepinus*. *J Appl Toxicol* 2011; 31: 752-61.
36. Zhou J, Yang C, Zhu W, Chen S, Zeng Y, Wang J, Zhao H, Chen Y, Lin F. Identification of Genetic Risk Factors for Neonatal Hyperbilirubinemia in Fujian Province, Southeastern China: A Case-Control Study. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 7803175.