

NOVOROĐENAČKA ŽUTICA

IVANKA ANTONČIĆ FURLAN, MIRA BARLE, MILA DRUŽIĆ*

Povišena koncentracija bilirubina jedno je od najčešćih potencijalno patogenih stanja u novorođenčadi. Novorođenačka žutica javlja se kako u donešene tako i nedonešene novorođenčadi. Potrebno je točno odrediti o kojoj se žutici radi te prema tome provesti terapijske postupke koji se sastoje u fototerapiji najčešće, a prema potrebi i u eksangvitotransfuziji zbog moguće neurotoksičnosti bilirubina. Preglednim člankom pokušali smo ukazati na novije kao i već prije poznate dijagnostičke i terapijske postupke novorođenačke žutice.

Deskriptori: ŽUTICA, NOVOROĐENČE, DIJAGNOSTIKA, TERAPIJA

FIZIOLOGIJA BILIRUBINA

Bilirubin nastaje u organizmu iz hemoglobina cirkulirajućih eritrocita (80%), a oko 20% nastaje iz drugih hem proteina te slobodnog hema u jetri i od uništenih eritrocitnih prekursora u koštanoj srži ili ubrzo nakon njihovog otpuštanja u cirkulaciju tzv. neučinkovita eritropoeza. Razgradnja hema do bilirubina zahtjeva prisutnost kisika i reducirajući oblik NADPH. Katalizator te reakcije je *hemoksisgenaza* te se pokušalo liječiti žuticu davanjem inhibitora hem oksigenaze (mezo i protoporfirini), ali zbog rizika farmakoterapije kod žute djece te posljedičnim rizikom od neurotoksičnosti odustalo se od terapijske primjene.

U organizmu nalazimo tri oblika bilirubina: nekonjugirani, monokonjugirani i dikonjugirani. Nekonjugirani (vezani ili indirektni) bilirubin se u krvi većinom prenosi vezan za albumine plazme. Dinamička

ravnoteža postoji između slobodnog i vezanog bilirubina, a ovisi o brojnim faktorima. Koncentracija slobodnog bilirubina određuje toksičan učinak bilirubina na stanice mozga. Nekonjugirani bilirubin topiv je u lipidima, a nije topiv u vodi u fiziološkom pH, a transportira se vezan za albumine plazme i procesom olakšane difuzije uz nosač ligandin kroz citoplazmu hepatocita. Unutar hepatocita bilirubin se konjugira s glukuronskom kiselinom, a kao katalizator koristi se enzim uridin difosfoglukuronil transferaza. Fenobarbital povećava koncentraciju ligandina u hepatocitima. Konjugirani - direktni bilirubin je vodotopiv, ali ne može difuzijom ući u hepatocit. Veći dio takvog bilirubina bude izlučen iz organizma, a manji dio hidroliziran s glukuronil transferazom u nekonjugirani bilirubin koji se resorbira iz crijeva natrag u portalni optok i jetru tzv. enterohepatična cirkulacija bilirubina koja je kod novorođenčadi znatno veća nego li kod odraslih.

mlijekom imaju nešto višu koncentraciju bilirubina zbog povećane koncentracije 3 α , 20 β - pregnandiola, te pojačano aktivne β - glukuronidaze, ali njihova biokemijska djelovanja za sada nisu poznata. Kako je takva žutica benigna ne preporuča se prekidanje dojenja (2).

Uzroci fiziološke žutice su višestruki. Povećani volumen eritrocita kao i njihov kraći životni vijek svakako su jedni od važnih uzroka fiziološke žutice kao i niži albumini u plazmi novorođenčeta potrebni za transport bilirubina. Postojanje duktusa venosusa nakon rođenja te "zaobilaženje" jetre uz nemogućnost konjugacije bilirubina doprinosi razvoju fiziološke žutice. Odmah iza njih slijedi nezrelost enzima UDP - glukuronil transferaze kao i velika enterohepatična cirkulacija bilirubina te manje koncentracije razina ligandina i kao posljedica smanjeno vezanje bilirubina za jetrene stanice.

PATOLOŠKE ŽUTICE

Uzroci patološke žutice u novorođenčeta mogu se podijeliti na one koje povećavaju produkciju bilirubina i na one koje smanjuju njegovo izlučivanje. Kod pojedinih bolesti mogu oba uzroka biti udružena (3). Rana žutica je ona koja se javlja u prvim satima života, produžena je ona koja traje duže od tjedan dana, te teška koja je jačeg intenziteta od fiziološke žutice.

FIZIOLOŠKA ŽUTICA

Žutica postaje vidljiva pri koncentraciji bilirubina od 120 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl). Pojam fiziološke žutice vezan je za porast bilirubina kod donesenog novorođenčeta u prvim danima života uz pad bilirubina na normalne vrijednosti do kraja prvog tjedna života (1). Novorođenčad hranjena majčimim

*Klinička bolnica Split
Klinika za ženske bolesti i porode
Klinički Odjel za neonatologiju
i intenzivno liječenje

Adresa za dopisivanje:
Dr. Ivanka Antončić Furlan
Klinika za ženske bolesti i porode
Sveučilišta u Splitu
21000 Split, Spinčićeva 1

Tablica 1.

Kriteriji za odbacivanje dijagnoze fiziološke žutice.

Table 1

Criteria that rule out the diagnosis of physiologic jaundice.

Klinički prisutna žutica u prva 24 sata života
Prirast ukupnog bilirubina više od 85 umol/l/danu
Koncentracija ukupnog bilirubina kod donešenog 221umol/l i 257umol/l kod nedonešenog
Koncentracija direktnog bilirubina 26-34 umol/l
Kliničko postojanje žutice duže od 1 tjedna donešenog ili duže od 2 tjedna kod nedonešenog

From Avery GB (Ed): Neonatology 1995. Lippincot Company Philadelphia, p. 104.

Toksičnost bilirubina, encefalopatija, kernikterus

Povišena koncentracija bilirubina je toksična za sve stanice u organizmu, a najviše za stanice središnjeg živčanog sustava zbog prodora slobodnog bilirubina kroz hematoencefalnu barijeru. Još 1875. godine uočen je patološki nalaz obojenosti bilirubinom bazalnih ganglija uz neuronsku degeneraciju i nekrozu što je nazvano kernikterus. Klinička slika novorođenčeta koje ima kernikterus očituje se u vidu pospanosti, hipotonije, plačem, a kasnije slijedi nemir, hipertonus, opistotonus te konvulzije.

Bolest može biti fatalna ili ostaju posljedice trajnog oštećenja u smislu cerebralne paralize atetotskog tipa, mentalne retardacije i oštećenja sluha i to naročito za visokofrekventne zvukove (4). Posljedice ne moraju uvijek biti tako teške, ponekad mogu biti u blažem obliku kao neurološke disfunkcije, hiperkineza ili smetnje učenja (5). Kritična razina bilirubina koja dovodi do oštećenja središnjeg živčanog sustava je i danas predmet rasprava mnogih skupova kao i terapijski postupci budući da ni danas nije potpuno jasan mehanizam bilirubinske toksičnosti.

RH izoimunizacija

Prepoznavanja Rh izoimunizacije vrši se pomoću indirektnog antiglobulina u krvi majke kojim se identificiraju IgG antitijela u njezinoj cirkulaciji ili spektrofotometrijskim ispitivanjem amnijske tekućine. Identifikacija se kod novorođenčadi provodi nalazom direktnog

antiglobulina. 15-20% Rh pozitivne djece rode se od strane Rh negativne majke i ne pokazuju znakove bolesti dok 25% njih ima tešku bolest s fetalnom ishodom, hidropsom ili teškom anemijom kod rođenja.

ABO inkompatibilnost

Sličan proces koji je ranije opisan događa se i ovdje tj. anti-A i anti-B antitijela majke reagiraju s fetalnim A ili B antigenima na površini eritrocita. Ovo se gotovo isključivo događa majkama koji imaju krvnu grupu O. Žutica se javlja unutar 24-72 sata nakon rođenja.

Greške eritrocitnih enzima

Nedostatak glukoza - 6 - fosfat - dehidrogenaze: To je bolest kod koje se javlja teška novorođenačka žutica.

Tablica 2.

Uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije.

Table 2

Causes of unconjugated hyperbilirubinaemia.

Uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije	
Povećana proizvodnja bilirubina (hemoliza)	Poremećena konjugacija ili izlučivanje
Neslaganje krvnih grupa	Manjak hormona
Rh, ABO, Well, Kell itd.	Hipotireoza, hipopituitarizam
Abnormalnosti enzima eritrocita	Bolesti metabolizma bilirubina
G6PD, Piruvat kinaza	Crigler-Najjar sy Tip I
Sepsa	Crigler-Najjar sy Tip II (Ariasova bolest)
Defekt membrane eritrocita	Gilberova bolest
Hereditarna sferocitoza, eliptocitoza, poikilocitoza	Lucey-Driscoll sy
Ekstravaskularna krv	Povećana enterohepatična cirkulacija
Policitemija	Opstrukcija intestinuma, pilorostenoza
	Ileus, mekonijski ileus, cistična fibroza

From Avery GB (Ed): Neonatology 1995. Lippincot Company Philadelphia, p. 1014.

Prevalira kod Afrikanaca, Mediteranaca kao i u Aziji.

Nedostatak piruvat kinaze: Kod novorođenčadi s neobjašnjivom žuticom moramo posumnjati da se radi o nedostatku PK, ali je ona znatno rjeđa nego li nedostatak G6PD.

Septikemija

Poznato je da je sepsa udružena s prevelikom produkcijom bilirubina. Zadnje vrijeme se pretpostavlja da bi bilirubin kao zaštitni antioksidans u infekciji porastao kao rezultat njegovog trošenja.

Greške eritrocitne membrane

Nasljedna sferocitoza: Bolest koja je praćena sa žuticom koja se u 50% slučajeva dijagnosticira kao fiziološka.

Nasljedna eliptocitoza: Manje česta u odnosu na sferocitozu i bez značajne anemije. Ponekad dovede do žutice.

Ekstravaskularna krv

Najčešće kod novorođenčadi vidimo kao postporođajnu traumu u obliku kefalhematoma u kojima se raspadaju eritrociti i dovode do pojačane žutice. Intrakranijalno krvarenje se češće javlja kod bolesne prijevremeno rođene djece

(6).

Policitemija

Zbog kraćeg životnog vijeka eritrocita kao i pojačane fragilnosti stvara se velika količina hema, a posljedično i žutica. Kod novorođenčadi dijabetičnih majki češća je žutica, ali zbog ograničene konjugacije bilirubina (7).

Hipotireoza

Zbog nezrelosti enzima koji su neophodni za konjugaciju bilirubina dolazi do produžene žutice kod novorođenčadi s kongenitalnom hipotireozom. Kod hipoparatiroidizma također se javlja produžena žutica koja je često udružena s refrakternom hipoglikemijom. Mehanizam nije sasvim jasan.

Prirođene greške metabolizma bilirubina

Crigler-Najjar sindrom tip I: Nasljedna bolest koja je karakterizirana kongenitalnom familijarnom nehemolitičkom žuticom s kernikterusom zbog manjka ili nedostatka aktivnosti UDP-glukuronil transferaze. Izuzetno je rijetka.

Crigler-Najjar sindrom tip II: Bolest koja je karakterizirana pojavom visokog bilirubina u krvi bez razvoja bolesti kao i kernikterusa.

Gilberova bolest: Bolest kod koje se javlja kronično ili povremeno nehemolitična žutica s urednim jetrenim testovima i neobojenosti urina. Terapija se sastoji kao i kod Crigler-Najjar tip II u davanju fenobarbitala.

Lucey-Driscoll sindrom: Na njega se mora pomisliti kad se nađe intenzivna, prolazna hiperbilirubinemija neobjašnjivog uzroka.

Povremeno se kod hipertrofične stenozе pilorusa uoči povišeni bilirubin koji se normalizira nakon operacije. Studije ukazuju na smanjenu aktivnost UDP-glukuronil transferaze.

OBSTRUKTIVNA ŽUTICA

Atrezija žučnih vodova

Atrezija žučnih vodova objašnjava se s početnim inzultom koji dovodi do upale na nekom nivou hepatobilijarnog trakta i kraj rezultira s nastavkom upalnog procesa početnog mjesta ozljede, a to su hepatociti ili žučni vodovi. Početno oštećenje misli se da počinje in utero a mehanizam nije u potpunosti objašnjen. Žučni vodovi unutar jetre mogu nestati već za nekoliko mjeseci uz prisutnost kompletne ekstrahepatične obstrukcije. Zbog toga je potrebno kirurški intervenirati.

Klasifikacija intrahepatične i ekstrahepatične obstrukcije:

- Kompletna intrahepatična atrezija žučnih vodova
 - Normalan ekstrahepatični žučni sustav
 - Hipoplastični ekstrahepatični žučni sustav
 - Kompletna ekstrahepatična atrezija
- Kompletna ekstrahepatična atrezija žučnih putova
 - Normalan broj intrahepatičnih putova
 - Smanjen broj intrahepatičnih putova
- Hipoplazija ekstrahepatičnog žučnog sustava
 - Normalan broj intrahepatičnih putova
 - Smanjen broj intrahepatičnih putova

Ekstrahepatična bilijarna atrezija

Bolest koja zahvaća dio žučnih vodova koje leže izvan jetre kao i intrahepatičnih putova. Jetra pokazuje sve znakove oštećenja od staze žuči do ciroze jetre što ovisi o dužini života zahvaćenog djeteta.

Etiologija: Infekcije kao što su kongenitalna rubela, CMV, reovirus 3, ishemija, imunološki fenomeni kao i

pankreasni refluks. Zahvaćeno je 1:15000 živorođene djece.

Dijagnoza: Novorođenče dobrog općeg stanja kod kojeg se žutica postupno razvija između 3. i 6. tjedna života. Direktni (konjugirani) bilirubin iznosi >20% ukupnog. Žutica uz aholične stolice je patognomonični znak iako ponekad stolica može biti obojena. Boja kože postaje žuto zelenkasta zbog primjese biliverdina. Jetra ubrzo postaje velika i tvrda. U prvim mjesecima djeteta ne izgleda stvarno bolesno. Abdomen zbog venozne dilatacije izgleda velik uz razvijanje ascitesa. Slezina se povećava. Liposolubilni vitamini se loše resorbiraju, ali njihov manjak se vidi tek iza neonatalnog perioda.

Laboratorij: Povišen bilirubin i to direktni. Jetrene probe su poremećene tek kad se počinje razvijati ciroza jetre. GGT je povećan kod djece s obstruktivom holangiopatijom. Može biti povećan i kod novorođenčadi s deficitom alfa 1 antitripsina zbog proliferacije žučnih vodova.

Dijagnostika: UZ pretraga često ne može dovesti do dijagnoze, ali je neinvazivna, a može prikazati veličinu žučnjaka, cistu hloedokusa, kamence u žučnjaku, povećanje slezene te vaskularne anomalije.

Hepatobilijarna scintigrafija: Proučavanje hepatobilijarnog trakta obavlja se uz pomoć tehnecija 99 m učini se HIDA (2,6-dimetilaminodiacetična kiselina). Kod normalne funkcije jetre hepatociti odmah uzmu radioaktivni Tc i izlučuju ga u žučne vodove i tanko crijevo. Greška u lučenju Tc u žučne vodove ili u crijevo govori u prilog atrezije žučnih vodova. Ponekad je potrebno 6-8 tjedana da bi se otkrio uzrok dugotrajne žutice.

Biopsija jetre: Može se raditi već kod izrazito male novorođenčadi. Dijagnoza ekstrahepatične atrezije žučnih vodova postavlja se kod 90-95% slučajeva.

Prognoza: Svi slučajevi atrezije ekstrahepatičnih žučnih vodova koji se ne mogu kirurški riješiti ili kod kojih je nemoguća transplantacija jetre završavaju smrću.

Kirurška intervencija: Operacija portoenterostome po Kasai-u rezultira olakšanjem atrezije žučnih vodova, ali dugotrajni rezultat je različit zbog toga što se točan mehanizam bolesti ne poznaje dovoljno. Jedini način liječenja koji ima dobru prognozu je transplantacija jetre kod bolesnika s progresivnom portalnom hipertenzijom, malnutricijom, manjkom vitamina i minerala te oštećenjem jetre. Ukoliko se na biopsiji nađe fokalna nekroza, prisutnost gigantskih stanica i ukoliko su bolesnici stariji od 8-10 tjedana preporučljiva je transplantacija jetre bez Kasai-eve operacije zbog lošeg rezultata. Dobri rezultati transplantacije ovise o tjelesnoj masi, kliničkom statusu prije operacije. Pokazali su se i dobri rezultati kod živih donora koji daju dio jetre i to najčešće lijevi režanj. Tijekom zadnjih godina u svijetu preživljavanje je čak 90% i to i kod djece koji su <10 kg.

Malen broj interlobularnih žučnih vodova

Tim pojmom se opisuje različitost intrahepatičnog holangiohepatitisa. To stanje može biti prikazano kao izolirani defekt ili udružen sa specifičnim ekstrahepatičnim anomalijama. Sindrom Alagille je bolest karakterizirana s progresivnim uništenjem žučnih vodova. Klinički se vidi kronična holestaza s PILBD kod biopsije jetre, kongenitalna srčana greška, leptirasti kralješci i tipično lice. Ponekad se vidi i translokacija ili delecija kratkog kraka 20. kromosoma.

Žutica se vidi prvih 6 tjedana života, kasnije pruritus i ljuštenje kože. Ponekad zahtjeva transplantaciju jetre. PILBD nesindromski je nespecifične etiologije, a karakteriziran je ekstrahepatičnom atrezijom žučnih vodova. Odsustvo žučnih vodova bilo koje veličine unutar jetre je karakteristično za PILBD. Bolest je sporog tijeka. Nema specifične terapije, a prognoza je što se tiče preživljavanja 75-80% uz različiti morbiditet. Ukoliko se bolest razvije prije 3. mjeseca života prognoza je loša i transplantacija jetre je preporučljiva prije 19. mjeseca.

Cista holedokusa

Vrlo rijetka bolest, a u neonatalnom periodu rijetko pokazuje simptomatologiju. Terapija je operativna, a prognoza dobra ukoliko se nije predugo čekalo s operativnim zahvatom i nije došlo do oštećenja jetre.

Neonatalni hepatitis

Bolest koja je karakterizirana s upalnim procesom uz gigantske stanice, ali bez signifikantne proliferacije žučnih vodova. Etiološki su najčešći virusi i to rubela, CMV, herpes simplex, EB virus, Cocksaki, hepatitis B, a ponekad i kod toksoplazmoze kao i kod sifilisa. Klinički najčešći znak je žutica koja se može vidjeti nakon poroda, ali najčešće nakon 4-6 tjedana. Za razliku od djece s atrezijom ova djeca jedu loše uz često povraćanje te djeluju bolesno. Pozitivan nalaz alfa-fetoproteina je znak neonatalnog hepatitisa. Prognoza je dobra kod virusnog hepatitisa.

Ostale konjugirane hiperbilirubinemije

Metaboličke greške: Dubin - Johnson-ov i Rotor-ov sindrom se rijetko dijagnosticiraju u novorođenačkoj dobi, a manifestiraju se s porastom konjugiranog bilirubina. Kod Dubin-Johnsonovog sindroma uzrok je greška u kanalikularnoj sekreciji konjugiranog bilirubina i ostalih aniona te dolazi do vraćanja konjugiranog bilirubina u cirkulaciju. Dijagnoza se postavlja nalazom u urinu izomera tipa I koproporfirina. Rotorov sindrom je češći i karakteriziran je doživotnim prisustvom povišenog konjugiranog

bilirubina u krvi.

Alfa 1-antitripsin manjak je udružen s bolešću jetre u novorođenačkom periodu. Zbog defekta transporta alfa 1 antitripsina sekretorni protein od endoplazmatskog retikuluma do Golgijevog aparata dolazi do akumulacije alfa 1-antitripsina u endoplazmatskom retikulumu što dovodi do bolesti jetre. Ukoliko se javlja u novorođenačkoj dobi dovodi najčešće do fatalne ciroze.

Galaktozemija, tirozinemija, fruktozemija, Niemann-Pickova bolest, Gaucherova bolest, glikogenoza tip IV i cistička fibroza kao i mnoge druge mogu ići s konjugiranom bilirubinemijom već u novorođenačkoj dobi.

Neonatalna hemokromatoza: Karakterizirana je ekstrahepatičnim ulaganjem slobodnog željeza u slezenu, koštanu srž i u limfnim čvorovima. Osim povišenog bilirubina postoji i hipoglikemija, hipoalbuminemija i hemoragična dijateza. Dijagnoza se postavlja punkcijom jetre, a terapija ukoliko treba transplantacija jetre.

Sepsa: Sepsa ili infekcija urotrakta koja je uzrokovana najčešće E. coli često su udružene s povišenom koncentracijom konjugiranog bilirubina. Liječenjem osnovne bolesti nestaje i hiperbilirubinemija.

Toksični hepatitis: Najčešći uzrok je produženo trajanje potpune perenteralne prehrane. Najčešće se vidi kod nezrele novorođenčadi. Prema literaturi razvije se kod 10% djece rođene ispod 32. tjedna ukoliko primaju perenteralnu prehranu 3-4 tjedna, a svega kod 1% djece rođene s 36 tjedana ili više. Nakon prekida terapije najčešće nestaju jetrene

Tablica 3. Smjernice Američke Akademije za Pedijatriju za liječenje hiperbilirubinemije u zdravog donošenog novorođenčeta.

Table 3 American Academy of Pediatrics guidelines for management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn.

Starost (sati)	Razina ukupnog serumskog bilirubina, umol/l			
	Moguća FT	Fototerapija	ET ili intenzivna FT	ET ili intanzivna FT
25-48	>170	>260	>340	>430
49-72	>260	>310	>430	>510
>72	>290	>340	>430	>510

Tablica 4.

Smjernice za liječenje hiperbilirubinemije temeljeno na gestacijskoj starosti i zdravlju novorođenčeta.

Table 4

Guidelines for management of hyperbilirubinemia based on gestational age and health of the newborn.

Razina ukupnog serumskog bilirubina, umol/l				
	Zdravi		Bolesni	
	Fototerapija	Eksangvino transfuzija	Fototerapija	ET
Nedonešeni				
<1000g	70-100	Promjenjivo	55-85	Promjenjivo
1001-1500g	100-140	Promjenjivo	85-112	Promjenjivo
1501-2000g	140-168	Promjenjivo	112-140	Promjenjivo
2001-2500g	168-210	Promjenjivo	140-168	Promjenjivo
Donešeni				
>2500g	210-250	280-350	168-210	250-280

From Avery GB (Ed): Neonatology 1995. Lippincot Company Philadelphia, p. 1036.

abnormalnosti.

TERAPIJA NOVOROĐENAČKE HIPERBILIRUBINEMIJE

Različite su preporuke terapije hiperbilirubinemije u donešenog i nedonešenog novorođenčeta. Američka Akademija za Pedijatriju ima svoju preporuku za donešeno novorođenče u vidu tablice (7). Ukoliko se povišena razina bilirubina uoči ispod 24 sata života ona je uvijek znak "patološkog" procesa. (Tablice 3 i 4).

Bilirubin u plazmi koji nije vezan za albumine je odgovoran za neurotoksičnost bilirubina. Ne postoji jednostavna metoda određivanja slobodnog bilirubina u plazmi zbog malih koncentracija. U znanstvene svrhe se određuje pomoću peroksidaza metode (Nakamura, 1992.). Najveća količina bilirubina se stvara u prvih 24-48 sati života. Razgradnja hema rezultira stvaranjem jedne molekule ugljičnog monoksida koji se može mjeriti kao karboksihemoglobin u krvi, a koji disocira u plućima i može se mjeriti u izdisaju. Perkutano mjerenje karboksihemoglobina korelira s vrijednosti bilirubina i moglo bi biti olakšanje za određivanje terapije kod visokih žutica (Stevenson, 1994, Vreman, 1994.).

Postupci za snižavanje koncentracije bilirubina u serumu:

Hidracija - Ideja da se davanjem tekućine dovede do razrjeđenja seruma i posljedično smanjenje bilirubina nije dokazana istraživanjima (8). Kod novorođenčadi s malim unosom hrane na usta može se spriječiti dehidracija ali i pojačati motilitet crijeva i na taj način se riješiti fotoproducta putem mokraće i stolice.

Fototerapija - 1958. g. je prvi put primijenjena i najčešći je način terapije hiperbilirubinemije. Ipak nema standardiziranih metoda za korištenje fototerapije. Fototerapija na dva načina djeluje na smanjivanje bilirubina: a) djelujući na bilirubin u koži procesom fotoizomerizacije (transformiranje Z ili cis konfiguracije dvostrukih vezova u E ili trans konfiguraciju) i b) fotosenzitivnom oksigenacijom. Na taj način bilirubin postaje vodotopiv i izlučuje se u žuč i urin (9). Optimalna valna dužina kreće se od 420-475 nm. Može biti plavo ili bijelo svjetlo, a efikasnije je plavo (10). Koriste se i fibrooptičke dekice koje se stavljaju ispod novorođenčeta, a standardna fototerapija iznad. Osim klasične fototerapije koristi se fototerapija visokog intenziteta uz transparentni vodeni krevet koji se pokazao mnogo efikasniji (11).

Nepoželjne nuspojave fototerapije:

- Tamnija pigmentacija - zbog reaktivne sinteze melanina u koži

- Brončana boja kože - zbog smanjene hepatičke ekskrecije fotoproducta bilirubina
- Proljev - Pojačana sekrecija vode i elektrolita u crijevo
- Dehidracija - povećani gubitak vode nevidljivom perspiracijom i proljevima
- Osip - može nastati i oslobađanjem histamina iz mastocita izravnim učinkom svjetla

Sve više se provodi diskontinuirana fototerapija, a ne kontinuirana koja se prije provodila.

Eksangvinotransfuzija

Usprkos boljem poznavanju fiziologije bilirubina eksangvinotransfuzija ostaje konačni terapijski postupak za sprečavanje neurotoksičnosti bilirubina (12). Indikacije za ET mijenjaju se zbog rizika kod ET, ali njezinu neophodnost nitko ne osporava. Kao što znamo rizici ET su: apnea, bradikardija, cijanoza, vezospazam, hipotermija. Mortalitet iznosi prema nekim podacima oko 0,5% (13).

Induciranje enzima koji potiču konjugaciju bilirubina

Davanje fenobarbitala postiže efekt unutar par dana od početka terapije. Njegovo davanje kod "uobičajene" novorođenačke hiperbilirubinemije nije neophodno zbog toga što je nivo serumskog bilirubina visok u prvim danima života. Fototerapija je bitno uspješnija.

Blokiranje reapsorpcije bilirubina

Pokušalo se u istraživanjima naći preparate koji bi se davali per oralno i spriječili reapsorpciju bilirubina (14). Agar je jedan od preparata koji su davani, ali s različitim uspjehom tako da njegova upotreba nije niti prihvaćena niti odbaćena. Neki autori preporučuju davanje agara kao dodatnu terapiju fototerapiji. Slijedeći preparat je bilirubin oksidaza čije se djelovanje sastoji u smanjivanju prelaska bilirubina u biliverdin i druge netoksične sastojke više nego li u izlučivanju bilirubina.

Smanjivanje stvaranja bilirubina

Pojedini metaloporfirini mogu smanjiti stvaranje bilirubina, a njihovo djelovanje se sastoji u kompetitivnoj inhibiciji hem oksigenaze. Kako ti preparati imaju neželjenih nuspojava ne koriste se u terapijske svrhe, ali njihovo proučavanje se nastavlja.

ZAKLJUČAK

Liječenje hiperbilirubinemije predstavlja vrlo složen postupak za kliničara. Najvažnije je spriječiti neurotoksični efekt bilirubina. Potrebno je dijagnosticirati i liječiti bolest koja može biti udružena s povećanim stvaranjem, poremećenom konjugacijom ili neadekvatnom eliminacijom bilirubina. Svi postupci ranije opisani koriste se u liječenju, a dvoumljenja i dalje ostaju, a sastoje se u pronalaženju i korištenju najsigurnijeg terapijskog postupka.

LITERATURA

1. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birthweight infants, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 459-63.
2. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88: 455-8.
3. Avery GB. Neonatology, Lippincott Company Philadelphia 1995.
4. Knudsen A, Ebbesen F. Cephalocaudal progression of jaundice in newborns admitted to neonatal intensive care units, Biol Neonate 1997; 71: 357-61.
5. Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy full-term infants? Clin Perinatol 1990; 17: 331-58.
6. Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns, Pediatrics 1997; 99: ez.
7. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission, Pediatrics 1998; 101: 995-8.
8. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants, Pediatrics, Oct 2003; 112 (4): 773-9.
9. Ozkan H, Oren H, Duman N, Duman M. Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates, Acta Paediatr, May 2003; 92 (5): 577-81.
10. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications, Clin Perinatol Dec 2002; 29 (4): 765-78.
11. Alcock GS, Liley H. Immunoglobulin infusion for isoimmune haemolytic jaundice in neonates, Cochrane Database Syst R v, 2002; (3): 3313.
12. Porte ML, Dennis BL. Hyperbilirubinemia in term newborn, American Family Physician, Feb 15, 2002; Vol 65: Number 4.
13. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Neonatal Textbook of Pediatrics 16th Philadelphia: Saunders 2000; 511-28.
14. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia, N. Engl J Med 2001; 344: 581-90.
15. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in term newborn: a kinder gentler approach, Pediatrics 1992; 891: 809-18.

Summary

NEONATAL JAUNDICE

I. Antončić-Furlan, M. Barle, M. Družić

Hyperbilirubinemia is a common, and sometimes pathologic condition of the newborn. Neonatal hyperbilirubinemia is seen in well term babies and in premature ones. It is very important to diagnose the type of jaundice and after that appropriate therapy is to be chosen - phototherapy is usual measure and exchange transfusion according to the situation because of the bilirubin neurotoxicity. In this article well known and new diagnostic and therapeutics measures for newborn hyperbilirubinemia are discussed.

Descriptors: JAUNDICE, NEWBORN, THERAPY