

Žutice u novorođenčadi

Šlabek, Ema

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:378029>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ema Šlabek
ŽUTICE U NOVOROĐENČADI
Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ema Šlabek
ŽUTICE U NOVOROĐENČADI
Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: doc.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med.
2. doc.dr.sc. Kristina Lah-Tomulić, dr.med.
3. prof.dr.sc. Goran Palčevski, dr.med.

Rad sadrži 50 stranica, 5 slika, 2 tablice, 59 literaturnih navoda.

Zahvala

Veliko hvala mentorici doc.dr.sc. Ivi Bilić Čače, dr.med. na velikodušnom pristupu, prenošenju znanja te uloženom trudu i pruženoj pomoći prilikom pisanja diplomskog rada.

Hvala dragim prijateljima koje neizmjereno cijenim.

Posebno hvala mojoj obitelji koja mi je najveća podrška i uz koju je sve moguće.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada	3
3. Žutica	3
3.1. Povijest	3
3.2. Metabolizam, transport i ekskrecija bilirubina	4
3.3. Patofiziologija	7
3.3.1. Fiziološka žutica	8
3.3.2. Patološka žutica	9
3.4. Klinička slika	10
3.4.1. Bilirubinom inducirana neurološka disfunkcija	11
3.5. Evaluacija	13
3.5.1. Mjerenje vrijednosti bilirubina	17
3.6. Liječenje	17
3.6.1. Liječenje nekonjugirane žutice	18
3.6.2. Liječenje konjugirane žutice	22
3.7. Novorođenački probir na žuticu	23
3.8. Prematuritet i žutica	24
4. Klasifikacija žutica	24
4.1. Nekonjugirana hiperbilirubinemija	25
4.1.1. Povećana produkcija bilirubina	26
4.1.2. Smanjena konjugacija bilirubina	28
4.1.3. Povećana enterohepatična cirkulacija	30
4.1.4. Rana žutica dojenog novorođenčeta	32
4.2. Konjugirana hiperbilirubinemija	32
4.2.1. Opstruktivna kolestaza	34
4.2.2. Infekcije	36
4.2.3. Genetičke i metaboličke bolesti	36
4.2.4. Gestacijska aloimunosna bolest jetre	38
4.2.5. Bolest jetre povezana sa zatajenjem crijeva	39
4.2.6. Idiopatski neonatalni hepatitis	40
5. Rasprava	41
6. Zaključak	43

7. Sažetak	44
8. Summary.....	45
9. Literatura	46
10. Životopis	50

POPIS KRATICA

AAP (engl. *The American Academy of Pediatrics*) – Američka pedijatrijska akademija

ALGS – Alagilleov sindrom

ALT – alanin aminotrasferaza

AST – aspartat aminotransferaza

BA – bilijarna atrezija

BIND (engl. *bilirubin-induced neurologic dysfunction*) – bilirubinom inducirana neurološka disfunkcija

GALD (engl. *gestational alloimmune liver disease*) – gestacijska aloimunosna bolest jetre

IFALD (engl. *intestinal failure-associated liver disease*) – bolest jetre povezana sa zatajenjem crijeva

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

PV – protrombinsko vrijeme

Rh faktor (engl. *Rhesus factor*) – Rezus faktor

STB (engl. *serum total bilirubin*) – ukupni serumski bilirubin

TcB (engl. *transcutaneous bilirubin*) – transkutani bilirubin

TORCH – Toksoplazma, Ostalo (engl. *Other*), Rubeola, Citomegalovirus i Herpes Simplex

UGT1A1 (engl. *uridine-diphospho-glucuronosyltransferase 1A1*) – uridin-difosfat-glukuronil transferaza 1A1

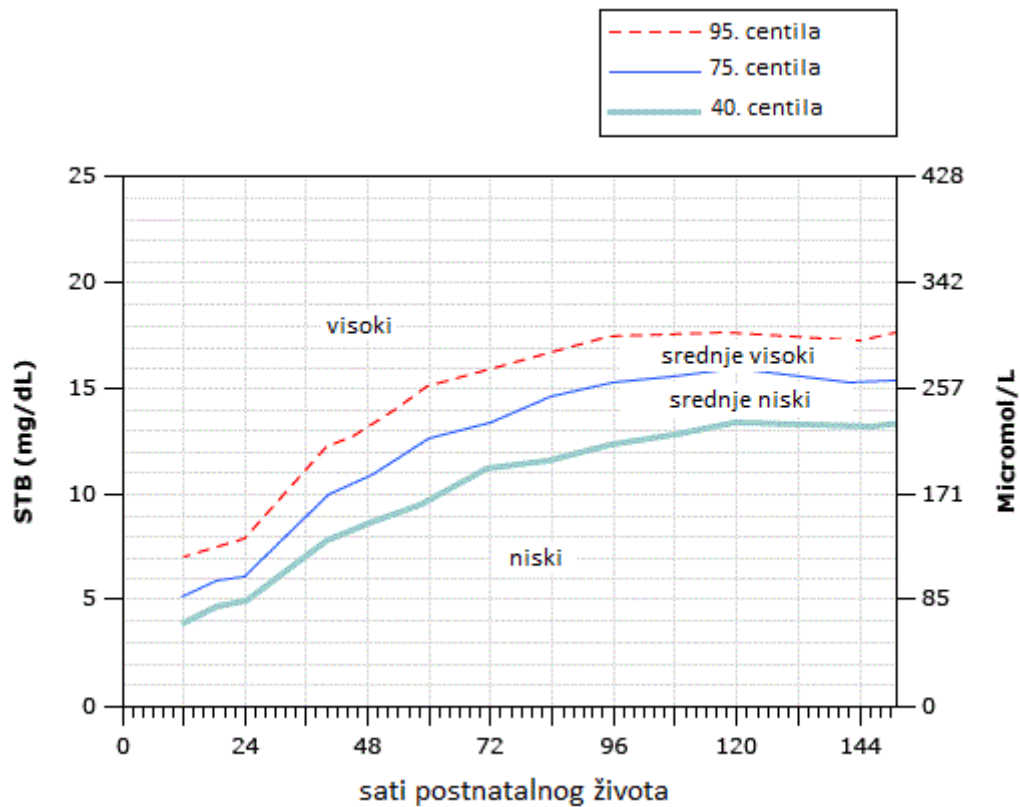
1. Uvod

Žutica je pojam koji dolazi od francuske riječi „jaune“ što znači „žuta“, a označava žuto obojenje kože i sluznica. Poznata je i pod nazivom „ikterus“ što na grčkom također znači „žuta“. U 18. stoljeću Cotton Mather nazvao je žuticu „kraljevskom bolešću“ zbog toga što oboljeli imaju „kožu boje zlata“.

Fizikalni nalaz žutice znak je povišenog ukupnog serumskog bilirubina (engl. *serum total bilirubin*, STB) odnosno posljedica je taloženja pigmentiranog bilirubina. Do hiperbilirubinemije dolazi zbog abnormalnosti u metabolizmu ili ekskreciji bilirubina. Ovisno o tome raste li pojačano razina konjugiranog ili nekonjugiranog bilirubina razlikujemo konjugiranu i nekonjugiranu hiperbilirubinemiju koje imaju različitu etiologiju i terapijski pristup. Žuticu je bitno razlikovati od karotenemije koja se također može manifestirati kao žuto-narančasto obojenje kože, a uzrokovana je povišenom razinom karotena u krvi (1). Normalne razine STB u starije djece i odraslih su niže od 1,5 mg/dL (26 μmol/L), s tim da konjugirani bilirubin čini 5% STB. Hiperbilirubinemija se definira kao koncentracija STB veća od 1,5 mg/dL (26 μmol/L). No, u novorođenčadi, zbog fizioloških razloga STB povećano raste u prijelaznom razdoblju nakon rođenja, a prema literaturi žutica postaje vidljiva kada poraste na više od 5 mg/dL (86 μmol/L) (1).

U praksi se za određivanje hiperbilirubinemije novorođenčadi najčešće koriste vrijednosti STB izražene u centilima. STB se mjeri u određenom satu života i vrijednosti se uspoređuju s vrijednostima na Bhutanijevom nomogramu. Na spomenutom nomogramu postoje tri linije koje označavaju 95., 75. i 40. centilnu krivulju koncentracije STB. Područja rizika za razvoj signifikantne hiperbilirubinemije označena su prema centilima i definiraju se kao visoki (STB ≥95.), srednje visoki (95.>STB ≥75.), srednje niski (75.>STB ≥40.) i niski (STB<40.) rizik. Dakle,

sva zdrava novorođenčad rođena poslije 35. gestacijskog tjedna s razinom STB većom od 95. centile na Bhutanijevom nomogramu imaju visoki rizik za razvoj ozbiljne hiperbilirubinemije i potrebno je naknadno mjerenje STB radi usmjeravanja kliničke skrbi (Slika 1) (2).



Slika 1: Bhutanijev nomogram koncentracija ukupnog serumskog bilirubina ovisnog o satu; Preuzeto sa: UpToDate „Unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants: Screening“

Novorođenačku hiperbilirubinemiju razvija više od 60% terminske i 80% prijevremeno rođene novorođenčadi u prvom tjednu nakon rođenja. Oko 10% isključivo dojene novorođenčadi ima žuticu do dobi od jednog mjeseca (3). Većina novorođenčadi koja razvije žuticu, razvija ju u prvom tjednu života i ona je uglavnom blaga i bezopasna, no to nije uvijek tako. Nekada se žutica ne razvija zbog fizioloških razloga, progresivna je i može ozbiljno ugroziti život, stoga ju je važno pravilno dijagnosticirati, pratiti i liječiti.

2. Svrha rada

Učestalost pojavnosti žutice u novorođenačkoj dobi čini ovaj entitet iznimno interesantnim, ne samo zdravstvenom osoblju koje skrbi o zdravlju i dobrobiti novorođenčeta, nego i osobama koje okružuju novorođenče (roditelji, skrbnici, članovi obitelji i sl.). Novorođenačka žutica u najvećem broju slučajeva predstavlja normalnu pojavu do koje dolazi zbog fiziološkog porasta bilirubina u prvim tjednima života, a javlja se u većine donošene i nedonošene novorođenčadi. No, povišene koncentracije bilirubina mogu biti patološke i ozbiljno ugroziti novorođenče. Upravo zbog toga, ovim se preglednim radom prikazuje klasifikacija žutice u novorođenačkoj dobi, algoritam pretraga, liječenje i ishod istih.

3. Žutica

3.1. Povijest

Opisi novorođenačke žutice datiraju više od tisuću godina u prošlost. Za žuticu su znale i primalje u drevnim civilizacijama, a u starim se židovskim skriptama savjetovalo odgađanje cirkumcizije u novorođenčadi sa žuticom. U petnaestom stoljeću Bartholomeus Metlinger napisao je knjigu savjeta za odgajanje djece gdje spominje prehrambene sugestije u svrhu reduciranja novorođenačke žutice. Nije u potpunosti jasno kada je žutica počela zabrinjavati doktore, no u 18. stoljeću možemo naći knjige koje zasigurno govore u prilog tome. Takav je Udžbenik pedijatrije iz 1764. godine u kojem se spominje liječenje novorođenačke žutice pomoću laksativa, a 1785. godine Medicinski fakultet sveučilišta u Parizu dodjeljuje nagradu za istraživanje koje se bavilo razdvajanjem neonatalnih žutica koje zahtjevaju terapiju od onih koje su bezopasne (4).

U 20. stoljeću dolazi do revolucionarnih otkrića na području shvaćanja fiziologije i patologije

žutice. 1924. godine prvi je puta učinjena intervencija kod novorođenčeta sa žuticom i obiteljskom anamnezom koja je uključivala šest slučajeva žutice novorođenčadi s fatalnim ishodom. Za tu intervenciju zaslužan je kanadski dječji kardiolog Alfred Purvis Hart, a postupak je nazvao „eksangvinotransfuzija“. Riječ je o izmjenskoj transfuziji. Dojenče je preživjelo i bilo urednog zdravstvenog stanja (4). Međutim, prošlo je još dvadeset godina prije nego što se taj postupak počeo široko primjenjivati. Naime, 1947.godine su Wallerstein i Diamond uspješno primijenili eksangvinotransfuziju u terapiji hemolitičke bolesti novorođenčadi kod otprilike stotinjak oboljelih. U tom vremenskom periodu proširilo se znanje o skupinama krvnih grupa i Rhesus faktoru što je dovelo do boljeg razumijevanja transfuzije i odabira krvnih grupa pri izvođenju takvog postupka (5).

Osim eksangvinotransfuzije, otkrivena je i fototerapija kao metoda liječenja žutice novorođenčadi. 1956. godine medicinska sestra Jean Ward iz Opće bolnice Rochford u Essexu u Engleskoj primijetila je da izlaganje Suncu smanjuje žuticu novorođenčadi, a bolnički biokemičari su potvrdili značajno nižu razinu bilirubina u uzorcima izloženim sunčevoj svjetlosti (6). Za istraživanje o fototerapiji bitno je spomenuti i dr.Cremera i njegove kolege iz iste Opće bolnice Rochford. Oni su nastavili izlagati ikterične uzroke krvi na dnevnom svjetlu, UV i umjetnom svjetlu te su mjerili razlaganje bilirubina u raznim vremenskim intervalima, a takvo razlaganje bilirubina su zaključno prepisali fotooksidacijskoj reakciji (4).

3.2. Metabolizam, transport i ekskrecija bilirubina

Za razumijevanje etiologije žutice novorođenčadi, od iznimne je važnosti poznavati metabolizam bilirubina (Slika 2). Hiperbilirubinemija, kao uzrok žutice, može biti nekonjugirana i konjugirana, ovisno o tome dolazi li do nakupljanja nekonjugiranog ili

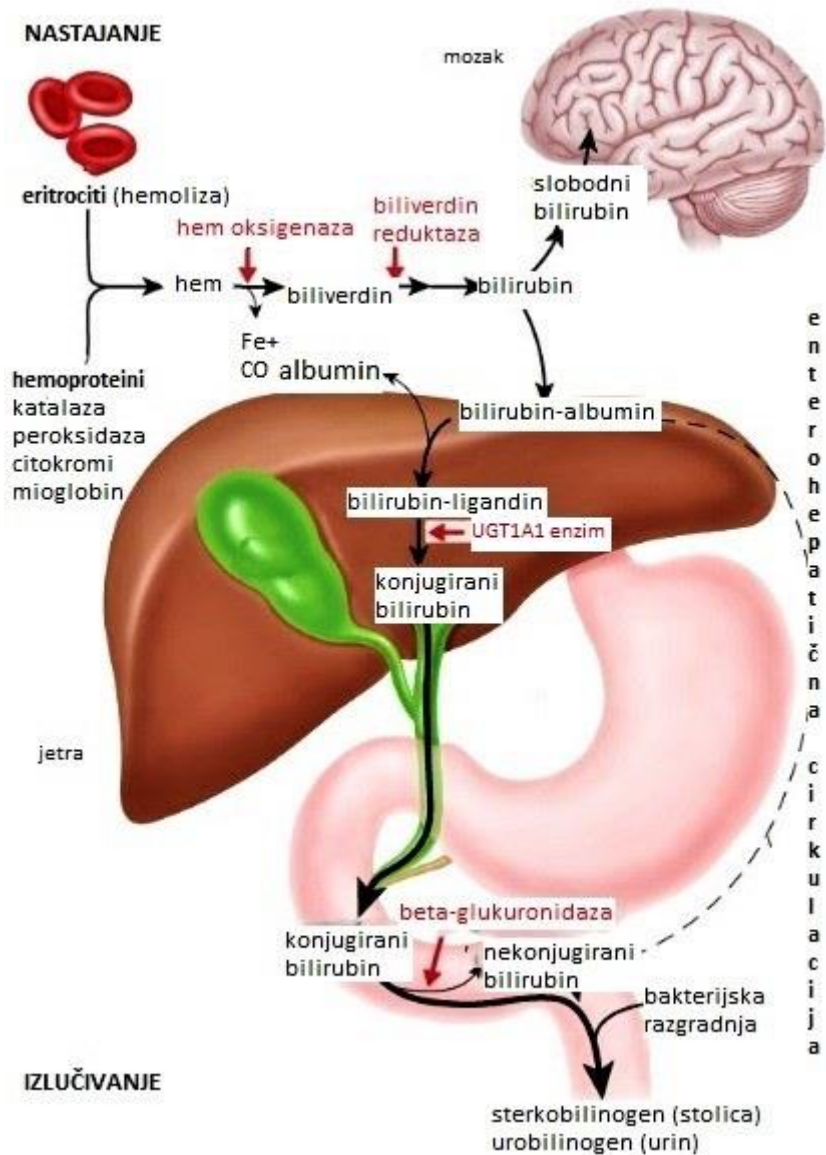
konjugiranog bilirubina. Konjugirani bilirubin naziva se još i direktni, a nekonjugirani indirektni bilirubin.

Bilirubin je završni produkt katabolizma hema. Hem u 80-90% slučajeva nastaje razgradnjom hemoglobina iz crvenih krvnih stanica. Ostalih 10-20% hema produkt je razgradnje drugih proteina koji sadrže hem kao što su katalaza, peroksidaza, mioglobin i citokromi. Razgradnja hema na željezo, ugljični monoksid i biliverdin početna je reakcija koja se odvija pomoću enzima hem oksigenaza. Biliverdin se nakon toga brzo razgrađuje na bilirubin pomoću enzima biliverdin reduktaza. Takav bilirubin naziva se nekonjugirani bilirubin, a u plazmi je čvrsto vezan za albumine. U slučaju da ima više nekonjugiranog bilirubina nego albumina za koje se veže (nekonjugirana hiperbilirubinemija i/ili hipoalbuminemija), bilirubin ostaje nevezan za albumine, a naziva se „slobodni bilirubin“. Produkti razgradnje hema imaju određene dobrobiti za organizam. Željezo ima svoju ulogu u citoprotekciji, biliverdin i bilirubi su antioksidansi s protuupalnim i protuapoptotičkim svojstvima, a ugljični monoksid ima vazodilatacijska, protuupalna, protuproliferacijska i protuapoptotička svojstva (7).

Vezani bilirubin je netoksičan, za razliku od slobodnog nekonjugiranog bilirubina koji može prelaziti krvno-moždanu barijeru i uzrokovati neuralno oštećenje, no u normalnim uvjetima se takav slobodni bilirubin nalazi samo u tragovima i brzo se razgrađuje. Određena stanja kao što su asfiksija, hipoksija i acidoza te tvari kao što su salicilati i sulfonamidi, mogu povećati količinu slobodnog bilirubina u plazmi (8)(9).

Nakon nastanka nekonjugiranog bilirubina slijedi njegova ekskrecija koja se sastoji od tri koraka: jetreno preuzimanje, konjugacija i izlučivanje putem žuči (10). Bilirubin vezan za albumine cirkulira tijelom i dolazi do jetre gdje disocira od albumina i ulazi u hepatocite. U hepatocitima postoji enzim uridin-difosfat-glukuronil transferaza 1A1 (engl. *uridine-diphospho-glucuronosyltransferase 1A1*, UGT1A1) koji je ključan za proces konjugacije. Taj

enzim katalizira konjugaciju bilirubina s glukuronskom kiselinom te nastaje bilirubin diglukuronidaza odnosno bilirubin monoglukuronidaza, koji se naziva konjugirani bilirubin. Topljiv je u vodi za razliku od nekonjugiranog bilirubina. Konjugirani bilirubin se zatim aktivnim procesom, pomoću kanalikularnih transportera, luči u žuč, a nakon toga zajedno sa žuči u probavni trakt. Iako konjugirani bilirubin u tankom crijevu ne može biti apsorbiran u intestinalne epitelne stanice, nekonjugirani može, a upravo proces ponovne apsorpcije nekonjugiranog bilirubina nazivamo enterohepatičnom cirkulacijom (8-10). Odrasle osobe će konjugirani bilirubin reducirati u urobilinogen pomoću enzima koje proizvode intestinalne bakterije, a dio urobilinogena se reapsorbira kroz sluznicu u krvotok. Većina takvog urobilinogena se ponovno izluči u žuč, a manji dio se putem bubrega izluči u mokraću gdje oksidira u urobilin koji mokraću boja u žuto. Neapsorbirani urobilinogen ostaje u probavnom sustavu te se izluči kao sterkobilinogen, odnosno oksidacijom nastaje sterkobilin koji stolicu čovjeka boja u smeđe. Novorođenčad prilikom rođenja ima sterilna crijeva i zbog toga nema potrebnu količinu enzima za nastanak urobilinogena. Beta-glukuronidaza, enzim koji se nalazi u intestinalnoj mukozi, dekonjugira bilirubin te dolazi do reapsorpcije u cirkulaciju (8)(10). Pojačanu enterohepatičnu cirkulaciju u novorođenčadi treba imati na umu kao jedan on razloga povišene razine nekonjugiranog bilirubina u krvi.



Slika 2: Produkcija, metabolizam i ekskrecija bilirubina
 Preuzeto sa: UpToDate „Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn:
 Pathogenesis and etiology“

3.3. Patofiziologija

Novorođenačka žutica može biti rezultat fizioloških procesa u toj dobi i kao takva se naziva fiziološka žutica. Međutim, postoje patološki uzroci žutice koje treba pravilno dijagnosticirati i liječiti. Takva patološka žutica može postojati istovremeno s fiziološkom žuticom.

90% novorođenčadi ima razinu bilirubina u serumu koja prelazi 2,0 mg /dL (34 μ mol/L) tijekom prvog tjedna života. Prosječna maksimalna razina serumskog bilirubina donošene novorođenčadi je približno 6,0 mg/dL (102 μ mol/L) između drugog i četvrog dana života, a nedonoščadi do 12 mg /dL (205 μ mol/L) između petog i sedmog dana života. Fiziološka žutica ne prelazi 12 mg /dL (205 μ mol/L) u donošene novorođenčadi, odnosno 15 mg /dL (256 μ mol/L) u nedonoščadi u prvom tjednu života. Razina bilirubina u serumu koja prelazi ove vrijednosti sugerira prisutnost patoloških procesa i zahtjeva detaljnu obradu (10).

3.3.1. Fiziološka žutica

Oko 60% novorođenčadi razvija fiziološku žuticu koja se naziva još i benigna hiperbilirubinemija novorođenčadi. Samoograničavajuća je i povezana s normalnim razvojem. U pravilu nestaje do kraja prvog tjedna života terminske novorođenčadi i do kraja drugog tjedna života nedonoščadi te ne zahtjeva liječenje. Javlja se kao posljedica nekonjugirane hiperbilirubinemije koja odražava prijelaz intrauterinog na ekstrauterini metabolizam bilirubina (11). Spomenuti prijelazni fenomen uzrokovan je pojačanom razgradnjom fetalnih eritrocita, pojačanom enterohepatičnom cirkulacijom i nezrelošću jetrenih enzima (10).

Do pojačane razgradnje fetalnih eritrocita dolazi zbog toga što novorođenčad ima više crvenih krvnih stanica koje imaju veći volumen i kraći životni vijek. Hematokrit iznosi između 50 i 60%, a fetalni eritrociti imaju životni vijek od približno 85 dana. Zbog tih razloga dolazi do pojačane razgradnje eritrocita i posljedično nastaje povišena razina nekonjugiranog bilirubina (3)(10).

Pojačana enterohepatična cirkulacija bilirubina prisutna je kod novorođenčadi zbog manjeg broja bakterija u crijevima i posljedično smanjene konverzije konjugiranog bilirubina u urobilin. Dolazi do povećane dekonjugacije bilirubina te njegove apsorpcije u cirkulaciju (11).

Metabolizam bilirubina, odnosno konjugacija i izlučivanje, smanjeni su zbog nezrelosti jetrenih enzima u novorođenčadi. Aktivnos UGT1A1 enzima u donošene novorođenčadi u dobi od sedam dana iznosi otprilike 1% aktivnosti odrasle osobe. Razina aktivnosti odrasle osobe dostiže se tek oko 14. tjedna života (12)(13).

Pokazalo se da fiziološka žutica može imati određene koristi za novorođenčad u vidu zaštite od oksidacijskih ozljeda. Bilirubin vezan za albumin identificiran je kao snažan antioksidans i može imati zaštitničku ulogu kod ozljeda povezanih s ishemijom ili kod razvoja retinopatije nedonoščadi (8). Spomenuto treba imati na umu kako se ne bi prerano krenulo s terapijom ustvari fiziološke žutice.

3.3.2. Patološka žutica

Na patološku žuticu ukazuje pojava žutice unutar 24 sata od rođenja, granične razine STB-a u usporedbi s očekivanim normalnim rasponom, prisutnost kliničke žutice u trajanju duljem od 3 tjedna i sve konjugirane hiperbilirubinemije. Prema literaturi, patološkim se smatra STB >12 mg/dL (205 μ mol/L) u donošenog i STB >15 mg/dL (255 μ mol/L) u nedonošenog novorođenčeta te dnevni porast STB za više od 5 mg/dL (86 μ mol/L) (14)(15). Patološka žutica uzrokovana je neadekvatnim metabolizmom bilirubina. Posljedica je povećane proizvodnje bilirubina, nedostatnog unosa nekonjugiranog bilirubina u jetrene stanice, poremećaja konjugacije bilirubina, smanjenog izlučivanja bilirubina putem žuči ili povećane enterohepatične cirkulacije (16). U tablici 1 prikazani su kriteriji za razlikovanje patološke od fiziološke žutice.

Tablica 1: Kriteriji za razlikovanje patološke od fiziološke žutice
Preuzeto iz knjige Pedijatrija, Duško Mardešić i suradnici

Patološka žutica:
Icterus praecox (preuranjena žutica): žutica uočljiva u prva 24 sata života
Icterus gravis (brzoprogresivna intenzivna žutica): koncentracija STB >12 mg/dL (205 μmol/L) u donošenog, odnosno STB >15 mg/dL (255 μmol/L) u nedonošenog novorođenčeta
Icterus prolongatus (produljena žutica): žutica koja traje poslije kraja prvog tjedna u donošenog, odnosno poslije kraja drugog tjedna u nedonošenog novorođenčeta
Koncentracija STB koja raste brzinom >5 mg/dL (85 μmol/L) na dan
Koncentracija konjugiranoj bilirubina u serumu > 2 mg/dL (35 μmol/L)

3.4. Klinička slika

Do žutice dolazi zbog nakupljanja bilirubina u različitim tkivima. Zbog nakupljanja u koži i sluznicama dolazi do žutog obojenja istih, a ako dođe do nakupljanja u neuralnom tkivu može se razviti širok spektar bilirubinom inducirane neurološke disfunkcije (engl. *bilirubin-induced neurologic dysfunction*, BIND) (17).

Žutica uglavnom započinje na licu i širi se cefalokaudalno, odnosno od trupa prema donjim ekstremitetima. STB približno kolerira s napredovanjem žutice, tako će se žutica lica pojaviti pri 4-8 mg/dL (68-137 μmol/L), gornjeg trupa pri 5-12 mg/dL (86-205 μmol/L), donjeg trupa pri 8-16 mg/dL (137-247 μmol/L) i na tabanima pri više od 15 mg/dL (257 μmol/L) (1). Žutica sklera postaje vidljiva već pri razini ukupnog bilirubina od oko 2-3 mg/dL (34-51 μmol/L), a naziva se još i konjunktivalni ikterus zbog toga što nastaje zbog nakupljanja bilirubina u konjunktivama. Prisutstvo žutice sklera bez žutice kože naziva se subikterus. Bitno je napomenuti da se prisutnost ili odsutnost žutice ne može koristiti kao pouzdana metoda za procjenu STB niti se može koristiti za identifikaciju rizika od brzoprogresivne žutice, pogotovo kod novorođenčadi sa tamnom kožom. Upravo se zbog toga prilikom svake sumnje na žuticu

treba izmjeriti STB odnosno razina transkutanog bilirubina (engl. *transcutaneous bilirubin*, TcB). Fizikalni pregled treba se izvoditi pod primjerenim osvjetljenjem kao što je dnevna svjetlost. Također treba izvršiti pritisak prstom na kožu kako bi se reducirala lokalna perfuziju kože i omogućila lakša detekcija žutice. Na koži osim žutice treba tražiti i masnice ili neki drugi oblik zatvorenog krvarenja, bljedoću kože uzrokovanu anemijom i pojavu kefalhematoma jer sve navedeno može biti uzrok hiperbilirubinemije (11). Simptomi konjugiranja žutice zbog kolestaze su tamno obojena mokraća i svijetla odnosno akolična stolica, a javlja se i svrbež kože zbog nakupljanja žučnih soli. Neliječena razina STB veća od 30 mg/dL (500 μ mol/L) povezana je sa nastankom BIND-a. Klinička slika varira od neonatalne letargije do nepredvidivih napadaja apneje, a posljedično dolazi do neurološke disfunkcije koja najčešće uključuje poremećaj vida, sluha, govora i razumijevanja te općenito zastoj u razvoju (17).

3.4.1. Bilirubinom inducirana neurološka disfunkcija

Bilirubinom inducirana neurološka disfunkciju (engl. bilirubin-induced neurologic dysfunction, BIND) je neurodegenerativna bolest uzrokovana nakupljanjem nekonjugiranog bilirubina u bazalnim ganglijima i drugim dijelovima središnjeg živčanog sustava. Do BIND-a može dovesti i nakupljanje slobodnih metala ili kompleksa bakra i nekonjugiranog bilirubina. Koncentracija STB ≥ 30 mg/dL (500 μ mol/L) predstavlja rizik za razvoj BIND-a. Smatra se da pri toj koncentraciji nekonjugirani bilirubin prelazi krvno-moždanu barijeru, ulazi u moždane stanice i uzrokuje njihovu apoptozu ili nekrozu (17). Asfiksija, acidoza, hipoksija, hipoperfuzija, hiperosmolarnost i sepsa su stanja koja dodatno mogu oštetiti krvno-moždanu barijeru i povećati prolazak bilirubina iz krvnih žila (18). Dolazi do ozljede neurona u bazalnim ganglijima, središnjim i perifernim slušnim i vidnim putovima, hipokampusu,

diencefalonu, subtalamičkim jezgrama, srednjem i malom mozgu. Može doći i do ozljede pontinih jezgra, jezgra moždanog debla za okolomotornu funkciju te do poremećaja elektrolita i oslabljene respiracije (17).

Smatra se da BIND predstavlja suptilniju verziju kronične bilirubinske encefalopatije poznate pod nazivom kernikterus. Postoje dokazi da manje ozbiljna hiperbilirubinemija i bilirubinska neurotoksičnost mogu proizvesti encefalopatiju koja dovodi do poremećaja učenja, pokreta, izoliranog gubitak sluha i drugih neuroloških poremećaja. Dakle, BIND označava spektar neuroloških poremećaja koji se mogu manifestirati nakon neonatalnog razdoblja kao poremećaji vida, sluha, hoda, govora, razumijevanja, ali i kao zastoj u razvoju, kognitivno oštećenje, poremećaji ponašanja te psihijatrijski poremećaji (19).

Kroničnoj bilirubinskoj encefalopatiji u većini slučajeva prethodi akutna bilirubinska encefalopatija. Akutna bilirubinska encefalopatija obično napreduje kroz tri faze kod novorođenčadi koja ima neliječenu signifikantnu hiperbilirubinemiju. Prva je „rana faza“, a simptomi su u većine slučajeva diskretni i nespecifični zbog čega ju je otežano dijagnosticirati. Dojenče je stalno pospano, a kad se razbudi ima blagu do umjerenu hipotoniju i snažno plače. Ako se ne intervenira, dolazi do razvoja „srednje faze“. Dojenče u toj fazi može loše sisati i biti letargično ili pak jako sisati i biti razdražljivo i nervozno. Plač se uglavnom opisuje kao kreštav i dojenče se teško može utješiti. Razvija se blaga do umjerena hipertoniya koja započinje savijanjem vrata i trupa unatrag (retrokolis i opistotonus). Hitna eksangvinotransfuzija u ovoj fazi može spriječiti razvoj BIND-a. Posljednja je „uznapredovala faza“ koju karakterizira apneja, nemogućnost hranjenja, vrućica, epileptički napadaji i teški poremećaj svijesti. Prisutna je hipertoniya cijelog tijela, a plač je glasan i neutješan ili ga uopće nema. Ako se ne intervenira, dolazi do zatajenja dišnog sustava i smrti (19)(20).

Razvijena je i BIND skala po kojoj se može odrediti ozbiljnost akutne bilirubinske

encefalopatije. Ispituje se mentalni status, tonus i obrazac plača novorođenčeta koje nema neki drugi prepoznatljivi uzrok neurološkog oštećenja, a ukupni bodovi određuju prisutnost i težinu akutne bilirubinske encefalopatije te usmjeravaju prema ispravnoj intervenciji (20). Izraz kernikterus znači žuto obojenje jezgra moždanog debla i malog mozga, a označava kroničnu i trajnu posljedicu povišenih razina STB i neurotoksičnosti. Kernikterus je isključivo patološki pojam, a klinički korelat se naziva kronična bilirubinske encefalopatija. Postoje dvije faze kronične bilirubinske encefalopatije. Prva se javlja tijekom prve godine života, a karakterizira ju hipotonija, aktivni duboki tetivni refleksi, tonični refleksi vrata i odgođeni motorički razvoj. Druga faza javlja se nakon prve godine života, a karakterizira ju pojava koreoatetotske cerebralne paralize, balizma, tremora, pogleda prema gore, zubne displazije, senzoneuralnog gubitka sluha i kognitivnog oštećenja (19)(21).

Bilirubinska encefalopatija može biti reverzibilna i prolazna ili može uzrokovati nepovratno oštećenje mozga, kao kod kernikterusa. Stupanj encefalopatije koji se smatra reverzibilnim još nije poznat, ali se zna da je manje vjerojatno da će encefalopatija biti reverzibilna u prisutnosti drugih čimbenika rizika kao što su infekcija, otežana respiracija, dehidracija i hiperosmolarnost. Iako je 1990-ih kernikterus bio gotovo iskorijenjen u SAD-u, u posljednjem desetljeću povećao se broj prijavljenih slučajeva (21).

3.5. Evaluacija

Prilikom evaluacije žutice ključno je prepoznati je li riječ o konjugiranoj ili nekonjugiranoj hiperbilirubinemiji. Svaki korak prema jednoj od njih usmjerava ka odabiru ispravnih dijagnostičkih postupaka te na kraju do točne dijagnoze. Kao i svugdje u medicini, ne smije se zaboraviti na važnost detaljne anamneze, odnosno heteroanamneze. Pažnju treba posvetiti dobi u kojoj se pojavila žutica, rasi i etničkom podrijetlu, mogućoj izloženosti lijekovima ili

toksinima te prehrani. Etničko podrijetlo bitno je zbog polimorfizma UGT1A1 gena koji kodira enzim ključan za konjugaciju bilirubina. Broj ponavljanja timidin-adenin baza u promotorskoj regiji tog gena razlikuje se između istočnoazijskih, afričkih i europskih predaka što može utjecati na aktivnost UGT1A1 enzima, a samim time na razinu STB i trajanje žutice. Na primjer, benigna neonatalna hiperbilirubinemija obično prolazi za jedan tjedan kod bijele i afroameričke dojenčadi, a za deset dana kod istočnoazijske dojenčadi. U bijele i afroameričke dojenčadi prosječna razina STB dosiže vrhunac u dobi od 48 do 96 sati, dok se kod istočnoazijske dojenčadi vrhunac prosječne razine STB obično javlja kasnije, između 72 i 120 sati nakon rođenja. Također, treba saznati informacije o prenatalnom razdoblju, samom porođaju i zatražiti krvne nalaze majke. Obiteljska anamneza može ukazati na rizike od neonatalne žutice, kronične bolesti jetre, hemolizu ili metaboličke bolesti. Uz to, treba pregledati i rezultate novorođenačkog probira obzirom da su u probir uključene različite metaboličke bolesti (1)(11).

Nakon anamneze slijedi detaljan fizikalni pregled. Gleda se opći dojam djeteta, rast i razvoj te pregled po organskim sustavima prilikom kojeg pažnju treba posvetiti organomegaliji te znakovima kardiovaskularnog zatajivanja i neurološkim abnormalnostima. Loš opći dojam može ukazivati na sepsu ili neko drugo ozbiljno podliježeće stanje. Sklere i koža gledaju se pod adekvatnim svjetlom. Valja imati na umu da se kod pacijenata sa tamnijom kožom žutica ne vidi jednako dobro, zato je bitno pažljivo pogledati dlanove i tabane obzirom da su oni manje pigmentirani. U pravilu, novorođenčad sa žuticom zbog nekonjugirane hiperbilirubinemije ima svjetlije žuto obojenu kožu, dok je u novorođenčeta sa žuticom zbog konjugirane hiperbilirubinemije koža tamno žuta do zelenkasta (1)(11). Kod pacijenata sa blagom hiperbilirubinemijom, 2-3 mg/dL (34-51 $\mu\text{mol/L}$), žutica može biti vidljiva samo na sklerama (1). Ako su sklere bijele, a koža žuto-narančasta, vjerojatnije je da je riječ o

karotenemiji. Osim žute kože, promjene koje su značajne su blijeda koža i pojava masnica. Blijeda koža, pogotovo ako je uz nju prisutna tahikardija i hipotenzija, može ukazivati na anemiju nastalu zbog krvarenja ili hemolize. Masnice i hematomi usmjeravaju nas prema nekonjugiranoj hiperbilirubinemiji nastaloj zbog ekstravaskularne hemolize (1).

Prilikom pregleda abdomena obraća se posebna pažnja na povećanu jetru, slezenu, intraabdominalne tumore i ascites. Jetra je veliki organ obzirom na veličinu novorođenčadi i može biti fiziološki palpabilna ispod desnog rebrenog luka. Patološki povećana jetra je ona koja se palpira više od 2 cm ispod desnog rebrenog luka. Hepatomegalija ili osjetljiva jetra ukazuju na mogući hepatitis koji je najčešće uzrokovan virusima ili lijekovima odnosno toksinima. Hepatitis uzrokuje hiperbilirubinemiju zbog hepatocelularne disfunkcije.

Splenomegalija se često javlja uz hepatomegaliju, pogotovo ako je prisutan ascites, a nastaje zbog portalne hipertenzije. Osim toga, splenomegalija može ukazivati na hipersplenično stanje kao što je splenična sekvestracija u anemiji srpastih stanica ili na autoimunu hemolizu koja se javlja u sistemskom eritematoznom lupusu.

Prilikom fizikalnog pregleda ne smije se zaboraviti pogledati boja stolice. Boja stolice je jedan od najbitnijih kliničkih pokazatelja u novorođenčadi sa žuticom. Bijela ili akolična stolica zahtjeva hitnu evaluaciju moguće bilijarne atrezije ili ostalih bilijarnih opstruktivnih stanja (3)(11).

Inicijalna laboratorijska obrada treba uključivati kompletnu krvnu sliku, broj retikulocita, Coombsov test, jetrene parametre i koagulacijski profil (11). Od jetrenih parametara značajni su enzimi aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotrasferaza (ALT) jer su glavni markeri jetrenog oštećenja. ALT je specifičan za jetreno oštećenje, dok AST može ukazivati na hemolizu i oštećenje miokarda ili nekih drugih skeletnih mišića. Normalne razine kreatinin fosfokinaze potvrđuju da povećanje AST i ALT nije posljedica bolesti mišića. Protrombinsko

vrijeme (PV) i serumska količina albumina pokazatelji su sintetske funkcije jetre. PV izvan referentnih vrijednosti rezultat je poremećaja jetrene sinteze faktora zgrušavanja I, II, V, VII i X ili nedostatka vitamina K. Ako je riječ o kolestazi, parenteralna primjena vitamina K normalizirat će produljeni PV, a do toga neće doći ako je oštećena funkcija jetre (1).

Ultrasonografija je korisna početna slikovna metoda u procjeni intrahepatobilijarnog i ekstrahepatobilijarnog sustava u novorođenčadi s kolestatskom žuticom. Ova jednostavna, neinvazivna metoda olakšava dijagnozu bilijarne atrezije, bilijarnih cista ili žučnih kamenaca (1). Za razliku od konjugirane hiperbilirubinemija, snimanje ultrazvukom nije rutinski potrebno kod nekonjugirane hiperbilirubinemije. Može se koristiti kod novorođenčadi s hemolitičkom anemijom zbog povećanog rizika od žučnih kamenaca. Kolescintigrafija sa ^{99m}Tc-hepatičnom iminodiocetnom kiselinom naziva se još i HIDA skeniranje (engl. *hepatobiliary iminodiacetic acid scan*) i koristi se ako dijagnoza nakon ultrasonografije ostane nejasna (22). Kolangiopankreatografija upotrebom magnetske rezonancije može se koristiti za daljnje utvrđivanje abnormalnosti intrahepatobilijarnog i ekstrahepatobilijarnog sustava. Kompjutorizirana tomografija ili magnetska rezonancija koriste se kada novorođenče ima modrice ili postoji podatak o traumi zbog procjene ektravazacije krvi (9).

Biopsiju jetre treba razmotriti kada uobičajene laboratorijske i slikovne pretrage ne dovode do dijagnoze, pogotovo u novorođenčadi s trajnom kolestazom i povišenim jetrenim parametrima. Biopsija daje informacije o histologiji i arhitekturi jetre te omogućuje postavljanje specifične dijagnoze. Biopsija se obično radi između 4. i 6. tjedna nakon rođenja kako bi se osigurala pravovremena kirurška intervencija u slučaju bilijarne atrezije (1).

3.5.1. Mjerenje vrijednosti bilirubina

Zlatni standard u mjerenju vrijednosti bilirubina je mjerenje totalnog serumskog bilirubina (STB). Za tu pretragu najčešće se koristi kapilarna krv. Postoje kontradiktorni rezultati istraživanja o razlikama vrijednosti STB u kapilarnoj i venskoj krvi. Leslie i suradnici utvrdili su da su razine venskog bilirubina uglavnom veće od kapilarnih, dok su Eidelman i Schimmel utvrdili suprotno. Vrijednosti STB se u literaturi u najvećem broju slučajeva temelje na kapilarnom bilirubinu koji predstavlja zlatni standard u donošenju kliničkih odluka. Zbog toga nema potrebe za mjerenjem venskog bilirubina dok se ne utvrdi točan odnos između kapilarnih i venskih razina bilirubina te razvoja kernikterusa (23).

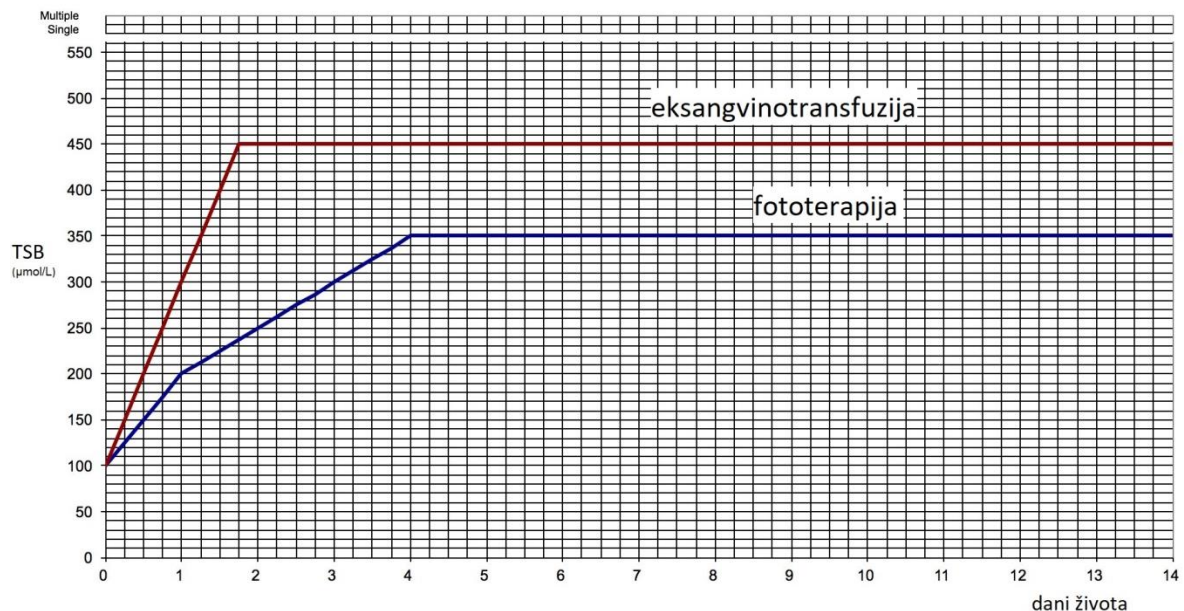
Alternativa koja se često koristi u praksi je neizvazivno transkutano mjerenje bilirubina. Prednosti transkutanog mjerenja bilirubina su jednostavnost, brzina, bezbolnosti i neinvazivnost. Obje metode su jednako učinkovite kod probira novorođenčadi koja ima visoki rizik od razvoja ozbiljne hiperbilirubinemije. Međutim, svaki transkutano izmjereni bilirubin (engl. *transcutaneous bilirubin*, TcB) koji iznosi >75. centile na Bhutanijevom nomogramu ili >95. centile na takozvanom transkutanom nomogramu zahtjeva mjerenje STB zbog toga što su veće vrijednosti TcB-a često niže nego stvarna koncentracija STB. Vrijednosti TcB-a su nepouzdana kada se mjere tijekom ili nakon fototerapije pa se tada ne koriste (24).

3.6. Liječenje

Kod liječenja neonatalne žutice od iznimne je važnosti identificirati novorođenčad koja ima brzi porast razine STB i kojoj prijete pojava kernikterusa. Također, kao i u svugdje u medicini, prevencija bi trebala biti cilj svih intervencija. Zbog toga, rano i često hranjenje majčinim mlijekom ili formulom predstavlja ključnu ulogu u prevenciji hiperbilirubinemije i smanjuje rizik od pojave kernikterusa (3)(21).

3.6.1. Liječenje nekonjugirane žutice

Liječenje nekonjugirane žutice uključuje fototerapiju, eksangvinotransfuziju i farmakoterapiju. Nacionalni institut za izvrsnost u zdravstvu i skrbi (*The National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) je 2016. izdao smjernice koje preporučuju uporabu dobno specifičnih grafova za novorođenčad s neonatalnom žuticom prilikom liječenja. Na grafu su označene dvije crte, plava označava prag nakon kojeg treba primijeniti fototerapiju, a crvena eksangvinotransfuziju (Slika 3) (3).



Slika 3: Graf za terapiju neonatalne žutice. Prilagođeno smjernicama NICE (2016.) za novorođenčad rođenu ≥ 38 tjedna.

Preuzeto sa: <https://www.nice.org.uk/guidance>

3.6.1.1. Fototerapija

Fototerapija predstavlja prvi korak u liječenju nekonjugirane hiperbilirubinemije novorođenčadi. To je sigurna metoda snižavanja bilirubina i smanjuje potrebu za invazivnom eksangvinotransfuzijom. Najčešće se koristi kod razina STB većih od 20 mg/dL (342 μmol/L). Djeluje po principu fotooksidacije bilirubina i njegove konverzije u lumirubin koji je topljiv u vodi zbog čega se lakše odstranjuje iz organizma putem žuči i urina (21). Učinkovitost

fototerapije ovisi o korištenoj dozi i valnoj duljini svjetlosti (3). Svjetlost čija je valna duljina od 425 do 475 nm imaju najbolji fotooksidacijski učinak, a to su fluorescentne svjetiljke (dnevna ili hladna bijela, plava i „posebna plava“ svjetla) i nefluorescentne (halogene) svjetiljke (21).

Osim svjetiljka, u fototerapiji se koriste i takozvani „fiberoptički pokrivači“ koji se stavljaju direktno na novorođenče. Takav način fototerapije je praktičniji jer roditeljima omogućuje držanje dojenčeta tijekom liječenja. Moguće je novorođenče poleći na fiberoptičku podlogu i koristiti gornje lampe za fototerapiju kako bi se dodatno povećala učinkovitost (3)(21).

Fototerapija se smatra sigurnom, no ipak ima niz mogućih nuspojava kao što su proljev, eritematozni osip, povećan gubitak tekućine, temperaturna nestabilnost i promjena boje kože (tamnjenje kože i sindrom brončane bebe). Do sindroma brončane bebe najvjerojatnije dolazi zbog taloženja produkta razgradnje bilirubina kao što su bakreni porfirini. Obojanost kože može trajati tjednima. Pregled literature Halameka i Stevensona otkriva da su se sva novorođenčad s ovim sindromom oporavila bez dugoročnih posljedica, a samo je jedno dojenče umrlo s dijagnozom ovog sindroma, no na obdukciji je dijagnosticiran kernikterus (21). S obzirom na to da je povećan gubitak tekućine jedna od nuspojava fototerapije, potrebno je povećati unos tekućine (21).

3.6.1.2. Eksangvinotransfuzija

Eksangvinotransfuzija je postupak istovremenog vađenja i nadomještanja krvi, a naziva se još i zamjenska transfuzija. Danas se izvodi sve rjeđe zbog učinkovite prevencije izoimune hemolitičke bolesti i globalne primjene smjernica za identifikaciju i liječenje novorođenčadi s povećanim rizikom od teške hiperbilirubinemije koje je 2004. izdala Američka pedijatrijska akademija (engl. *The American Academy of Pediatrics*, AAP) (25).

Ipak, ovaj postupak i dalje predstavlja efikasnu intervenciju koja spašava život novorođenčadi kod kojih se fototerapijom nije postigao željeni učinak. Najčešća indikacija za primjenu eksangvinotransfuzije je teška neonatalna hiperbilirubinemija, pogotovo ona uzrokovana hemolitičkom anemijom. Glavni cilj ove intervencije je ukloniti eritrocite na kojima se nalaze protutijela i/ili produkte hemolize u različitim imunim (npr. Rhesus i ABO izoimunizacija) i neimunim (npr. deficit glukoza 6-fosfat dehidrogenaze) hemolitičkim anemijama. Donorska krv ima slobodne albumine na koje se ponovno može vezati nekonjugirani bilirubin što je ključno u prevenciji kernikterusa (3)(25).

Eksangvinotransfuzija podrazumijeva korištenje donorske krvi dvostrukog cirkulirajućeg volumena novorođenčeta. Količina cirkulirajuće krvi novorođenčeta iznosi približno 80-90 ml/kg, što znači da eksangvinotransfuzija treba biti volumena 160-180 ml/kg. Nakon izmjene dolazi do smanjenja STB od 55%. No, za 30 minuta se koncentracija STB vraća na otprilike 60% koncentracije prije eksangvinotransfuzije pa je ponekad potrebno napraviti još jednu izmjenu (21). Postupak se može izvesti putem jednog katetera u umbilikalnoj veni koji seže do donje šuplje vene ispod ulaska u srce, dva katetera – jedan za umbilikalnu venu i drugi za umbilikalnu arteriju ili pomoću zamjenskog katetera smještenog u perifernoj arteriji (najčešće radikalnoj) i/ili perifernoj veni velikog promjera (25).

Ovaj postupak treba raditi samo za to osposobljeno iskusno osoblje u jedinici intenzivne neonatalne skrbi zbog širokog spektra komplikacija koje se mogu razviti. U 5% slučajeva dolazi do teških komplikacija koje uključuju infekciju, nekrotizirajući enterokolitis, fluktuacije krvnog tlaka i pulsa, metaboličku acidozu, hipokalcijemiju, hipoglikemiju, poremećaj elektrolita, trombocitopeniju, trombozu portalne veze, emboliju zrakom, perforaciju umbilikalne ili portalne vene i graft-versus-host reakciju. Smrtnost se javlja u 1 do 5 na 1000 izvedenih eksangvinotransfuzija (3)(21)(25).

3.6.1.3. Farmakoterapija

Visoke doze intravenskog imunoglobulina predstavljaju jedini oblik farmakološke terapije koji se primjenjuje u praksi kod novorođenčadi sa visokim dozama nekonjugiranog bilirubina zbog Rhesus ili ABO izoimunizacije. Iako smanjuje trajanje fototerapije i hospitalizacije, intravenski imunoglobulini se najčešće koriste u teškim slučajevima nekonjugirane hiperbilirubinemije prije eksangvinotransfuzije (3). Smatra se da dolazi do interakcije između imunoglobulina i receptora na retikuloendotelu koji imaju važnu ulogu u hemolizi (21).

Postoji niz farmakoloških sredstva čija primjena u praksi nije dokazana i potrebno je provesti još mnogo istraživanja kako bi se njihova učinkovitost dokazala. Na primjer, fenobarbiton povećava konjugaciju i izlučivanje bilirubina indukcijom UGT1A1 enzima. Najbolji učinak ima kada se da trudnici dva tjedna prije termina. Može se dati i novorođenčetu što ranije nakon rođenja, no tada ima slabiji učinak, a smatra se neučinkovitim kada se žutica već razvila (10). Metaloporfirini smanjuju proizvodnju bilirubina inhibicijom enzima hem oksigenaza i na taj način sprječavaju katabolizam hema u bilirubin. U tu skupinu spada i tin-mezoporfirin koji nakon jedne intramuskularne injekcije kompetitivno inhibira produkciju hem oksigenaze. Upotreba ovog lijeka u terapiji nekonjugirane žutice još uvijek nije opravdana, stoga su potrebna daljnja istraživanja o njegovoj efikasnosti, ispravnom načinju korištenja i dugoročnim posljedicama (21). Ursodeoksikolna kiselina povećava protok žuči, uklanja žuč iz crijeva i pomaže u snižavanju razine STB. Korisna je u liječenju kolestatske žutice. Agar, primijenjen oralno, veže se za konjugirani bilirubin u lumenu crijeva, smanjuje aktivnost beta-glukuronidaze i u konačnici prevenira apsorpciju bilirubina (10).

3.6.2. Liječenje konjugirane žutice

U liječenju konjugirane hiperbilirubinemije novorođenčeta ključno je identificirati etiologiju iste. Razne anatomske abnormalnosti te zarazne, autoimune i metaboličke bolesti mogu biti uzrok nakupljanja konjugiranog bilirubina. Ako se posumnja na kongenitalnu opstrukciju žučnih vodova, novorođenče treba biti pregledano od strane dječjeg kirurga. Bilijarna atrezija predstavlja najčešće stanje koje se može kirurški izliječiti, a uspješnost operacije je najveća u ranijoj novorođenačkoj dobi jer s vremenom dolazi do obliteracije intrahepatičkih žučnih vodova što značajno smanjuje uspješnost portoenterostomije (3). Dakle, ključno je misliti na kolestazu kod perzistentne žutice novorođenčadi, a cilj je da ona bude prepoznata između drugog i četvrtog tjedna nakon rođenja jer se time omogućuje pravovremena terapija bilijarne atrezija, koja je i dalje najčešći uzrok kolestaze novorođenčadi (26).

Osim liječenja podliježeće bolesti, u terapiji konjugirane žutice posebnu pažnju treba posvetiti i optimizaciji nutricije zbog malapsorpcije masti i vitamina topljivih u mastima. Za razliku od dugolančanih masnih kiselina, srednjelančane masne kiseline su relativno topljive u vodi što im omogućuje direktnu apsorpciju u portalni sustav. Zbog toga je prehrana koja sadrži puno srednjelančanih masnih kiselina dobra za rast i razvoj. Također, vrlo je bitno uvesti suplemente vitamina D, E, K i A te njihove serumske razine treba redovito pratiti (1). Kako bi se potaknuo protok žuči i smanjio prisutan svrbež, daje se ursodeoksikolna kiselina u dozama 15-20 mg/kg/dan, uglavnom se dobro podnosi i nema značajne nuspojave. Ako se svrbež ne smanji na ursodeoksikolnu kiselinu, u praksi se koriste antihistaminici, rifampicin, naltrekson, sertralin i smole koje vežu žučnu kiselinu (27).

Transplantacija jetre je danas prihvatljiva vrsta terapije kod mnogih životnougrožavajućih bolesti jetre kao što su metaboličke bolesti ili defekti sinteze i transporta žučnih kiselina. Rano prijavljivanje u centar za transplantaciju jetre značajno poboljšava ishod kod takvih pacijenata (1)(27).

3.7. Novorođenački probir na žuticu

Cilj probira na novorođenačku žuticu je identificirati rizičnu novorođenčad za razvoj značajne hiperbilirubinemije. Probir uključuje definiranje rizičnih čimbenika i mjerenja STB prije otpuštanja iz rodilišta. Pravovremena dijagnoza, praćenje i liječenje žutice smanjuje morbiditet i smrtnost. Kod gotovo sve liječene novorođenčadi klinička slika će biti benigna i neće se razviti neurološke komplikacije (28). Čimbenici rizika prikazani su u tablici broj 2.

Tablica 2: Rizični čimbenici za razvoj značajne hiperbilirubinemije. (GD= gestacijska dob)
Preuzeto sa: UpToDate - Unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants: Screening

Značajni čimbenici rizika	Manji čimbenici rizika	Čimbenici povezani sa smanjenim rizikom od značajne žutice
STB ili TcB u zoni visokog rizika	STB ili TcB u zoni srednje visokog rizika	STB ili TcB u zoni niskog rizika
Žutica uočena u prvih 24 sata	GD: 37 – 38 tjedana	GD ≥ 41 tjedana
Inkompatibilnost krvnih grupa ili hemolitička anemija	Žutica uočena prije otpusta iz bolnice	Isključivo hranjenje na bočicu
GD 35 – 36 tjedana	Dijete iz prethodne trudnoće s žuticom	Crna rasa
Dijete iz prethodne trudnoće primilo fototerapiju	Makrosomno dijete majke s dijabetesom	Otpust iz bolnice nakon 72 sata
Kefalhematom, modrice	Dob majke ≥25 godina	
Isključivo dojenje	Muški spol	
Istočnoazijska rasa		

3.8. Prematuritet i žutica

Prematuritet je jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj novorođenačke žutice. Gotovo sva nedonošćad mlađa od 35 tjedana gestacijske dobi ima povišenu razinu STB. U nedonošćadi često dolazi do kasnijeg uvođenja enteralne prehrane što rezultira smanjenom crijevnom kolonizacijom bakterija te povećanom enterohepatičnom cirkulacijom. Osim toga, kod nedonošćadi postoji povećan rizik za razvoj BIND-a nego kod terminske novorođenčadi, a smatra se da je razlog tome često prisutna hipoalbuminemija koja je posljedica smanjene sinteze, povećanog katabolizma uslijed teške bolesti (npr. sepsa) ili povećanog gubitka albumina. Asfiksija, acidoza, sepsa, meningitis i određeni lijekovi također mogu negativno utjecati na vezanje bilirubina i albumina. Uz spomenuto, nedonošćad ima i permeabilniju krvno-moždanu barijeru, kraći životni vijek eritrocita, predispoziciju za nastanak hematoma i krvarenja, smanjenu konjugaciju bilirubina i povećanu podložnost infekcijama što objašnjava veću pojavnost žutice u toj populaciji (14)(29).

4. Klasifikacija žutica

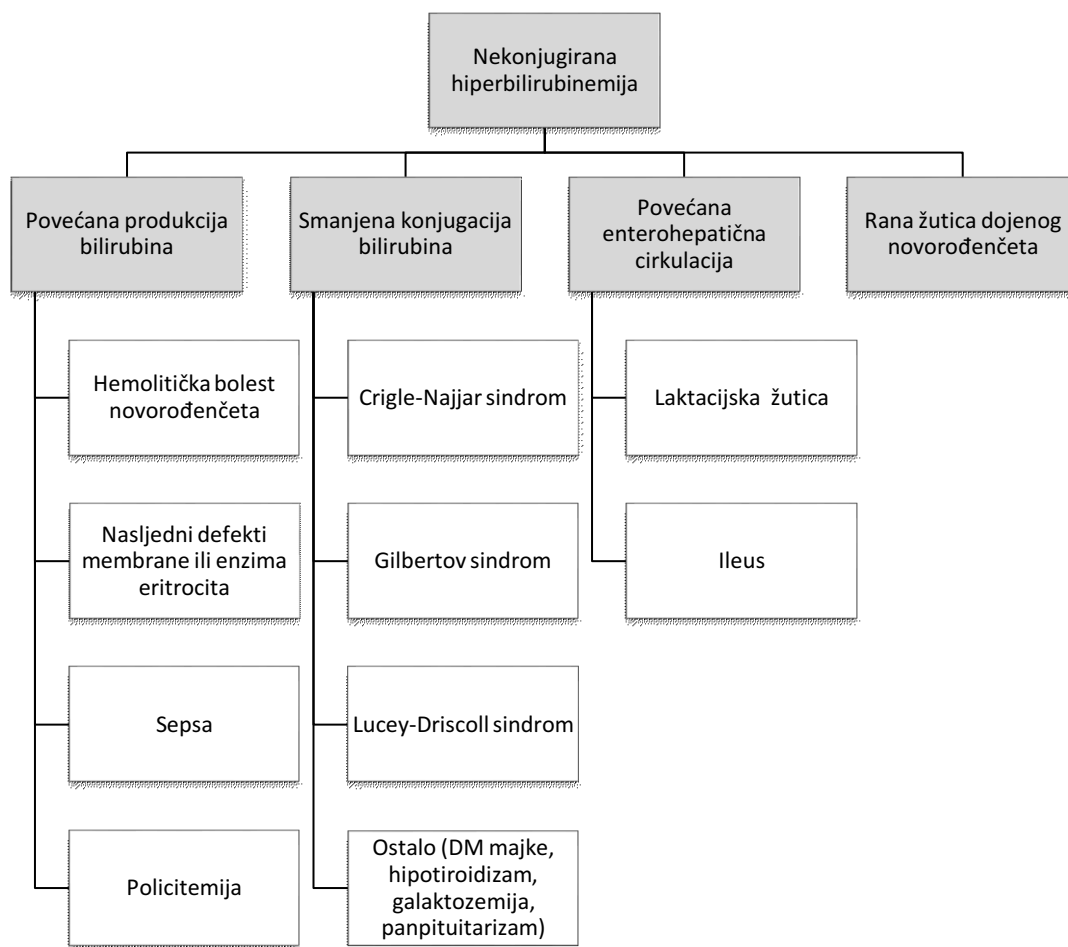
Gotovo u sve novorođenčadi STB iznosi >1 mg/dL ($17 \mu\text{mol/L}$), što je ujedno gornja granica STB u odraslih. Povećanjem razine STB-a može doći do razvoja žutice. Bilirubin koji uzrokuje žuticu može biti nekonjugirani ili konjugirani. Nekonjugirani bilirubin je razgradni produkt hemoglobina, a njegova konjugacija se odvija u jetri pomoću UGT1A1 enzima. Konjugirani bilirubin je topljiv u vodi te se izlučuje putem žuči (30).

Novorođenačka hiperbilirubinemija je najčešće nekonjugirana te je uglavnom uzrokovana hemolizom eritrocita ili deficitom UGT1A1 enzima. Do konjugirane hiperbilirubinemije dolazi

zbog bolesti jetre. No, neke bolesti mogu biti uzrok konjugirane i nekonjugirane hiperbilirubinemije zbog toga što onemogućuju funkcionalnost hepatocita na više razina. Konjugirana hiperbilirubinemija je definirana kao koncentracija konjugiranog serumskog bilirubina >0.5 mg/dL (8.6 μ mol/L). Koncentracija konjugiranog bilirubina >1 mg/dL (17 μ mol/L) ako je STB < 5 mg/dL (85 μ mol/L) ili $>20\%$ konjugiranog bilirubina kod STB >5 mg/dL (85 μ mol/L) također su kriteriji za konjugiranu hiperbilirubinemiju. Nekonjugirana hiperbilirubinemija je definirana kao hiperbilirubinemija bez povećanja konjugiranog bilirubina. Dakle, hiperbilirubinemija sa konjugiranim bilirubinom <1 mg/dL (17 μ mol/L) ako je STB < 5 mg/dL (85 μ mol/L) ili konjugirani bilirubin $< 20\%$ ako je STB > 5 mg/dL (85 μ mol/L) su kriteriji za nekonjugiranu hiperbilirubinemiju (30)(31).

4.1. Nekonjugirana hiperbilirubinemija

Nekonjugirana hiperbilirubinemija može biti uzrokovana mehanizmima odgovornim za fiziološku novorođenačku žuticu, ali i različitim patološkim stanjima. Do povećane koncentracije nekonjugiranog bilirubina može doći zbog povećane produkcije, smanjene konjugacije i/ili povećane enterohepatične cirkulacije bilirubina, ali i uslijed rane žutice dojenog novorođenčeta (32). Navedeni uzroci prikazani su na slici broj 4.



Slika 4: Uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije

4.1.1. Povećana produkcija bilirubina

Povećana produkcija bilirubina zbog hemolitičke anemije predstavlja najčešći uzrok nekonjugirane hiperbilirubinemije. Hemolitička bolest novorođenčeta, nasljedni defekti membrane eritrocita ili eritrocitnih enzima, sepsa, policitemija i neefektivna eritropoeza kod makrosomne novorođenčadi dijabetičnih majki najčešći su uzroci pojačane produkcije bilirubina. Od nasljednih defekata membrane eritrocita najčešće su hereditarna sferocitoza i eliptocitoza. Najčešći deficiti eritrocitnih enzima su deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, deficit piruvat kinaze i kongenitalna eritropoetska porfirija. Ne zna se zašto točno sepsa dovodi do hiperbilirubinemije, no smatra se da oksidativni stres oštećuje novorođenačke

eritrocite. Sekvestracija eritrocita u hematomu, npr. kefalhematomu, također može biti uzrok nekonjugirane hiperbilirubinemije (32)(14).

4.1.1.1. Hemolitička bolest novorođenčeta

Hemolitička bolest novorođenčeta naziva se još fetalna eritroblastoza, a uzrokovana je destrukcijom eritrocita novorođenčeta ili fetusa majčinim imunoglobulin G (IgG) protutijelima. Ta se protutijela stvaraju kada fetalni eritrociti, koji na svojoj površini imaju antigene koje majka nema (nasljeđeni su od oca), dođu u direktan kontakt s majčinom krvi. Protutijela se stvaraju na antigene glavnih krvnih grupa A, B, AB, O i Rhesus faktor (engl. *Rhesus factor*, Rh faktor), ali se rijetko mogu stvoriti i na eritrocitne antigene Kell, Duffy, MNS, P i Diego. Do nastanka protutijela najčešće dolazi zbog inkompatibilnosti u AB0 krvnim grupama, no dva su razloga zašto su rijetko klinički značajna. Prvo je činjenica da antigeni A i B nisu u potpunosti razvijeni na fetalnim eritrocitima. Slijedeći razlog jest taj što se na te antigene uglavnom stvaraju IgM protutijela koja se ne prenose preko placentarne barijere (33). Klinički najznačajnija su IgG protutijela koja nastaju na Rh antigene. Ima nekoliko antigena Rh-sustava (C,D,E), ali gotovo sva izoimunizacija nastaje na D antigen. Ako fetus ima Rh-antigen, a majka nema, prilikom miješanja cirkulacije dolazi do stvaranja majčinih IgG protutijela koja mogu preći placentarnu barijeru te dovesti do fetalnih simptoma kao što su teška anemija, edem, ascites, hidrops, zatajenje srca, a može doći i do smrtnog ishoda (34). Do miješanja cirkulacije dolazi uslijed trudnoće, pobačaja, amniocenteze, transfuzije ili transplantacije organa. U prvoj trudnoći majka uglavnom nema protutijela na Rh-antigene jer, ako tom antigenu nisu bile izložene prije trudnoće, nisu senzibilizirane. Krajem prve trudnoće, a najčešće tijekom poroda, određena količina eritrocita (dovoljno je 0.05 - 0.1 mL) prelazi u cirkulaciju majke te dolazi do senzibilizacije. Svaki idući Rh-pozitivni fetus bit će

ugrožen hemolitičkom bolešću (14).

Najblaži oblik hemolitičke bolesti novorođenčeta je novorođenačka anemija i javlja se u 50% slučajeva. Dolazi do anemije s blagom hiperbilirubinemijom i hepatosplenomegalijom uz pojavu eritroblasta u perifernoj krvi, a povećan je i broj retikulocita. U 25% slučajeva dolazi do teške novorođenačke žutice s opasnošću razvoja bilirubinske encefalopatije čiji se simptomi javljaju trećeg do petog dana života. U preostalih 25% dolazi do najtežeg oblika hemolitičke bolesti – fetalnog hidropsa. Fetalni hidrops najčešće završava intrauterinom smrću uslijed jake hemolitičke anemije, hipoproteinemije, edema i hepatosplenomegalije (14). Danas postoji efikasan način prevencije hemolitičke bolesti novorođenčadi. Rh-negativna majka čiji je plod Rh-pozitivan treba dobiti anti-RhD-imunoglobulin u 28. gestacijskom tjednu i ponovno 72 sata nakon poroda. Ta se protutijela vežu za antigene na fetalnim eritrocitima u majčinoj cirkulaciji te na taj način sprječavaju produkciju majčinih protutijela. No, ponekad je potrebno intervenirati i liječiti hemolitičku bolest novorođenčadi. Intrauterina transfuzija predstavlja prenatalno liječenje, a postnatalno liječenje uključuje intenzivan nadzor, fototerapiju i eksangvinotransfuziju (14)(35).

4.1.2. Smanjena konjugacija bilirubina

Do smanjene konjugacije bilirubina najčešće dolazi zbog nasljednih poremećaja UGT1A1 gena koji kodira UGT1A1 enzim. U te poremećaje spadaju Crigler-Najjar sindrom, Gilbertov sindrom i Lucey-Driscoll sindrom. Ostali uzroci smanjene konjugacije bilirubina uključuju dijabetes majke, kongenitalni hipotiroidizam, galaktozemiju i panpituitarizam (32).

4.1.2.1. Crigler-Najjar sindrom

Postoje dva tipa Crigler-Najjar sindroma, tip 1 i tip 2. Tip 1 karakteriziran je potpunim nedostatkom UGT1A1 enzima, a u tipu 2 postoji smanjena aktivnost (<10%) UGT1A1 enzima

(36). U skladu s tim, tip 1 predstavlja teži oblik od tipa 2. Crigler-Najjar sindromi se nasljeđuju autosomno recesivno i pripadaju rijetkim bolestima s prevalencijom 0,6 na milijun (36).

Tip 1 se prezentira ubrzo nakon rođenja sa STB >20-50 mg/dL (342-855 μ mol/L) te se posljedično javlja bilirubinska encefalopatija koja može dovesti do smrti ako se brzo ne krene s intenzivnom fototerapijom i eksangvinotransfuzijom (37). Ako dijete preživi neonatalni period, i dalje ostaje pod rizikom za razvoj kasne bilirubinske encefalopatije koja može biti potaknuta običnom blagom febrilnom bolešću. Zbog svega navedenog, transplantacija jetre predstavlja najbolji način liječenja (36).

Klinička manifestacija tipa 2 je žutica koja se javlja prvi dan života, ali STB uglavnom ne prelazi 20 mg/dL (342 μ mol/L) te rijetko dolazi do kernikterusa. Kasnije u životu može doći do povećanja STB uslijed bolesti i stresa te je zbog toga potrebna doživotna fototerapija (37).

Tip 2 se od tipa 1 razlikuje po nižim koncentracijama STB i po tome što nakon terapije fenobarbitonom dolazi do smanjenja STB od 30% i više. Terapija uključuje fototerapiju i fenobarbiton koji se nastavlja uzimati doživotno, a prognoza je generalno dobra (36)(37).

4.1.2.2. Gilbertov sindrom

Gilbertov sindrom je najčešći nasljedni poremećaj UGT1A1 gena, a nasljeđuje se uglavnom autosomno recesivno, rjeđe autosomno dominantno. Ovaj je sindrom benigni, samoograničavajući i ne oštećuje jetrenu funkciju. Poremećaj UGT1A1 gena dovodi do deficita UGT1A1 enzima što rezultira smanjenom konjugacijom bilirubina za 60-70% (38).

Klinički se uglavnom očituje u adolescentnoj dobi kao bezopasne epizode žutice koje se javljaju pri fizičkom naporu, dehidraciji, stresu ili bolesti. Značajna je u novorođenačkoj dobi jedino kada se javlja uz povećanu proizvodnju bilirubina ili povećanu enterohepatičnu cirkulaciju jer tada može dovesti do značajne hiperbilirubinemije (32). U neonatalnom

periodu se najčešće manifestira uz prisutnu hemolitičku anemiju uzrokovanu ABO inkompatibilnošću ili deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (37). Općenito se češće javlja uz hereditarnu sferocitozu i talasemiju (38).

4.1.2.3. Lucey-Driscoll sindrom

Lucey-Driscoll sindrom se naziva još prolazna obiteljska novorođenačka hiperbilirubinemija i vrlo je rijedak uzrok nekonjugirane hiperbilirubinemije. U podlozi ove bolesti je nedefinirani inhibitor UGT1A1 enzima koji se nalazi u serumu majke i novorođenčeta. Zbog inhibicije ovog enzima smanjena je konjugacija bilirubina što dovodi do kliničke slike ozbiljne hiperbilirubinemije koja se javlja tijekom prvih 4 tjedna života. Razine STB su visoke i ozbiljno ugrožavaju novorođenče. Zbog mogućnosti nastanka kernikterusa i smrtnog ishoda potrebna je intenzivna fototerapija i eksangvinotransfuzija. Hiperbilirubinemija spontano nestane za 2 do 3 tjedna kada inhibitor nestane iz seruma. Djeca koja prežive neonatalni period više nemaju rizik od recidiva hiperbilirubinemije (14)(37).

4.1.3. Povećana enterohepatična cirkulacija

Najčešći uzroci povećane enterohepatične cirkulacije novorođenčadi su laktacijska žutica i usporeni prolaz sadržaja kroz crijeva uzrokovan funkcionalnim ili anatomskim ileusom. Povećana enterohepatička cirkulacija jedan je od razloga zašto je žutica češća u premturane novorođenčadi.

4.1.3.1. Laktacijska žutica

Laktacijska žutica je benigno samoograničavajuće stanje koje uglavnom ne zahtjeva terapiju. Klinički se prezentira kao prolongirana fiziološka žutica novorođenčadi. Dakle, u novorođenčadi koja se hrani majčinim mlijekom se žutica može nastaviti u drugom i trećem

tjednu života. Tipično se prezentira nakon prvih tri do pet dana života, najjača je u drugom tjednu života, a zatim se postepeno smanjuje i nestaje između trećeg i dvanaestog tjedna života. Razina STB ne prelazi 12 mg/dL (200 µmol/L) (39)(40).

Mehanizam laktacijske žutice nije u potpunosti poznat. Prije se smatralo da dolazi do inhibicije jetrenog UGT1A1 enzima potrebnog za konjugaciju bilirubina, a ta pretpostavka se temeljila na činjenici da se u majčinom mlijeku nalazi neobičan metabolit progesterona koji može inhibirati spomenuti enzim. No, taj metabolit nije uvijek prisutan, a daljnjim istraživanjima se dokazalo da nije vjerojatan i priman uzrok laktacijske žutice (40). Danas se smatra da do laktacijske žutice dolazi zbog djelovanja majčinog mlijeka na intestinalnu apsorpciju. Faktori u majčinom mlijeku povećavaju apsorpciju bilirubina – enterohepatičnu cirkulaciju, a posljedično dolazi do nekonjugirane hiperbilirubinemije (39).

Novorođenčad sa laktacijskom žuticom ne zahtjeva terapiju ako su klinički dobro i ako je koncentracija STB ispod preporučene za fototerapiju. Ako je razina STB >12 mg/dL (200 µmol/L), potrebno je tražiti druge moguće uzroke žutice i u diferencijalnu dijagnozu uvrstiti deficit UGT1A1 enzima ili glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Kod razina STB >20 mg/dL (350 µmol/L) preporučuje se primjena fototerapije. Također, iako se prekid dojenja kod laktacijske žutice ne preporučuje, kod pretjerano povišenih razina STB smatra se poželjnim prekinuti dojenje na 24 sata uz davanje mliječne formule (39).

4.1.3.2. Ileus

Povećana enterohepatična cirkulacija može se razviti zbog usporenog prolaza sadržaja kroz intestinalni sustav. Do toga može doći kod pilorostenoze, stenoze duodenuma, anularnog pankreasa, cistične fibroze ili bilo kojeg drugog uzroka novorođenačkog ileusa

(14). Razina STB je uglavnom veća kod opstrukcije tankog crijeva u usporedbi s opstrukcijom debelog crijeva (32).

4.1.4. Rana žutica dojenog novorođenčeta

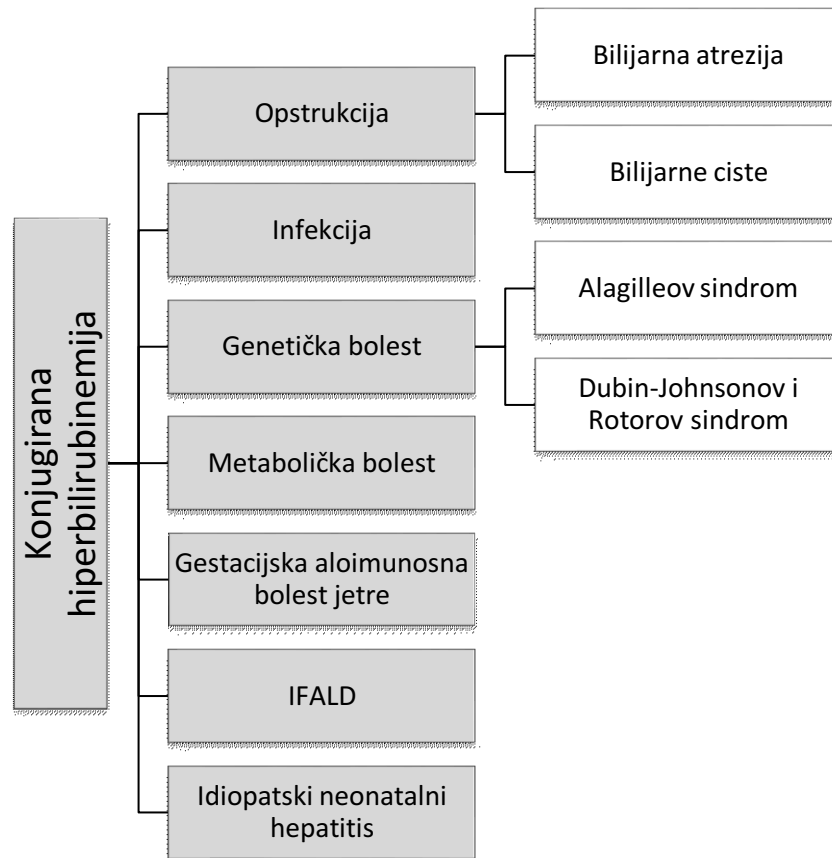
Rana žutica dojenog novorođenčeta naziva se još žutica zbog neuspjeha dojenja, žutica zbog izgladnjivanja i žutica zbog nedostatka majčinog mlijeka. Pojava ove vrste žutice tumači se relativnim „gladovanjem“ novorođenčeta u prvim danima života, a do toga dolazi zbog neadekvatnog dojenja (14). Novorođenče uz žuticu ima i hipovolemiju, ne dobiva na težini, a ponekad je prisutna i hipernatremija. Do neadekvatnog dojenja dolazi zbog različitih materalnih čimbenika kao što su oštećenje bradavica, natečene dojke i umor te novorođenačkih čimbenika poput neučinkovitog sisanja (32).

Ova vrsta žutice zahtjeva poticanje dojenja, među ostalim i češće stavljanje dojenčeta na prsa (14). Za većinu novorođenčadi dojenje započinje u prvom satu života, a nakon toga se nastoji dobiti deset do dvanaest puta dnevno, uz adekvatno pozicioniranje i sisanje novorođenčeta, čime se postiže optimalan unos kalorija i smanjuje razina nekonjugiranog bilirubina. Dodatna preventivna mjera uključuje izbjegavanje dodanog unosa vode zbog toga što suplementacija smanjuje učestalost dojenja i stvaranja mlijeka. Također, treba imati na umu da pretjerana hiperbilirubinemija uzrokuje letargiju i slabo sisanje dojenčadi, smanjuje učestalost dojenja i proizvodnju mlijeka, a sve to zajedno čini začarani krug koji u konačnici može dovesti do prestanka dojenja i potpunog iscrpljenja novorođenčeta (40).

4.2. Konjugirana hiperbilirubinemija

Novorođenačka žutica s konjugiranom hiperbilirubinemijom se naziva još i kolestatska žutica. Do kolestaze dolazi zbog opstrukcije intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova ili zbog oštećenja hepatocita različite etiologije (14). Uzroci neonatalne

kolestaze mogu biti opstrukcija, infekcija, genetička/metabolička bolest, gestacijska aloimunosna bolest jetre (neonatalna hemokromatoza), insuficijencija crijeva ili idiopatski neonatalni hepatitis. Klinički se manifestira u prva dva mjeseca života, najčešće kao žutica uz tamno obojanu mokraću i svijetlu odnosno akoličnu stolicu. Vrlo ju je bitno prepoznati na vrijeme zbog toga što je prognoza bilijarne atrezije, koja je najčešći uzrok neonatalne kolestaze, puno bolja ako se kirurški intervenira na vrijeme – odnosno u prva dva mjeseca života (14)(41). Na slici 5 prikazani su uzroci konjugirane hiperbilirubinemije.



Slika 5: Uzroci konjugirane hiperbilirubinemije

4.2.1. Opstruktivna kolestaza

Opstruktivna kolestaza može biti intrahepatična ili ekstrahepatična, a u oba slučaja patognomoničan je histopatološki nalaz čepova retinirane žuči unutar interlobularnih žučnih kanalića. Najčešći uzrok opstruktivne kolestaze je bilijarna atrezija koja čini 90% svih slučajeva (14). Uz bilijarnu atreziju, opstruktivnu kolestazu uzrokuju i bilijarne ciste te ostale promjene kao što su tumori, neonatalni sklerozirajući kolangitis, žučni kamenci ili žučni čepovi kod cistične fibroze (41).

4.2.1.1. Bilijarna atrezija

Bilijarna atrezija (BA) je rijetka destruktivna upalna bolest sa progresivnom fibrozom žučnih putova novorođenčeta koja dovodi do opstrukcije žučnih putova i posljedično ciroze jetre. Zahvaća primarno ekstrahepatične žučne putove. Prevalencija je 0.5 do 0.8 na 10 000 živorođenih. Ako se ne liječi, dovodi do smrti zbog jetrene ciroze do druge godine života (42). Iako se danas puno zna o dijagnostici i liječenju ove bolesti, sama etiologija i dalje ostaje nejasna. Postoji nekoliko hipoteza koje govore o genetičkim mutacijama i neadekvatnom imunom odgovoru, no najtočnije je da su uzroci BA multifaktorijalni (43). Istraživanja ukazuju na to da se BA češće javlja u ženske novorođenčadi crne rase, a rizični faktori su također starija majčina dob, nedonošenost i mala porodna težina (42).

Postoji fetalni i perinatalni tip BA. Perinatalni tip se javlja u 80 % slučajeva, a karakterizira ga žutica, tamnija mokraća i akolična stolica nakon tridesetog dana života kod dotad zdravog dojenčeta. Fetalni tip se najčešće javlja uz ostale prirođene anomalije kao što su asplenija, kongenitalna srčana greška ili gastrointestinalne anomalije, a novorođenčad ima žuticu od rođenja (14). Također, postoje 3 kategorije BA ovisno o zahvaćenosti žučnih vodova. U tipu 1 je zahvaćen samo zajednički žučni kanal i čini 5% svih slučajeva. U tipu 2 zahvaćen je

zajednički jetreni kanal i manji intrahepatični žučni kanalići te čini 2% slučajeva. Tip 3 je najčešći, čini >90% svih slučajeva, zahvaćeni su zajednički jetreni i žučni kanal te predstavlja najradikalniji oblik jer dolazi do opstrukcije cijelog žučnog puta (43).

Dijagnostika uključuje rađenje ultrazvuka, biokemijskih nalaza jetrene funkcije, kolangiograma, a ponekad i perkutanu biopsiju jetre. Ključno je isključiti druge uzroke kolestaze (44). Liječenje BA je kirurško, a radi se hepatoportoenterostomija po Kasaiju. Ipak, ovaj se zahvat smatra palijativnom metodom s obzirom na to da će kod dvije trećine operirane djece kasnije u životu biti potrebna transplantacija jetre. Upravo se transplantacija jetre smatra kurativnom metodom liječenja. No, bitno je napomenuti da će, u centrima koji se bave liječenjem BA, 60% djece postići zadovoljavajuću bilijarnu drenažu nakon hepatoportoenterostomije, a 80% njih će doseći adolescentnu dob s dobrom kvalitetom života bez potrebe za transplantacijom jetre (43). Treba imati na umu da je za uspješnost liječenja bitna rana intervencija, najbolji rezultati vide ako se operacija izvodi između 30. i 60. dana života, a smatra se neučinkovitom nakon otprilike 80 dana života (14)(43). Na BA treba aktivno misliti kod svake suspektne kliničke slike zbog toga što je upravo BA najčešći uzrok smrti od jetrenih bolesti djece i najčešći razlog za transplantaciju jetre u djece (42).

4.2.1.2. Bilijarne ciste

Bilijarne ciste su rijedak, ali izlječiv uzrok konjugirane hiperbilirubinemije. Najčešće se nalaze u ekstrahepatičnim žučnim vodovima, a uz žuticu se očituju abdominalnim bolovima, abdominalnom masom i povraćanjem, no ponekad se mogu slučajno pronaći na ultrazvuku u asimptomatskih pacijenata (41). Bitno ih je razlikovati od BA kod koje se često vide sklerotični suženi intrahepatični žučni vodovi dok su kod bilijarnih cista intrahepatični žučni vodovi normalni ili dilatirani (45). Liječenje ovisi o zahvaćenosti žučnih vodova, no najčešće

je dovoljna resekcija cista bez potrebe za hepatoportoeneterostomijom po Kasaiju. Resekciju je najbolje napraviti u prvom mjesecu života. Operacija je nužna jer se time sprječava nastanak ascendentnog kolangitisa i bilijarnog adenokarcinoma, iako rizik za spomenutim postoji i nakon resekcije pa su potrebne redovite kontrole. Prognoza je bolja nego u pacijenata s BA (41).

4.2.2. Infekcije

Bakterije, virusi i paraziti mogu uzrokovati neonatalnu kolestazu (41). Najčešći uzročnici neonatalne kolestaze su citomegalovirus, toksoplazma, rubeola, herpes i sifilis, a rjeđe ju uzrokuju adenovirus i parvovirus 19. Ovi uzročnici spadaju u TORCH infekcije, odnosno uzrokuju tešku i često letalnu kliničku sliku ukoliko se infekcija dogodi tijekom trudnoće ili poroda (46). Bakterijske infekcije također mogu dovesti do kolestaze. Na primjer, žutica može biti jedini klinički znak kod neonatalne urinarne infekcije *Escherichia coli* (41).

4.2.3. Genetičke i metaboličke bolesti

Razne genetičke i metaboličke bolesti mogu biti uzrok neonatalne kolestaze. Najčešće genetičke bolesti povezane s kolestazom su Alagilleov sindrom, deficijencija alfa-1 antitripsina, sindrom artrogripoza-bubrežna bolest-kolestaza, progresivna obiteljska intrahepatična kolestaza i cistična fibroza. Također, do konjugiranu hiperbilirubinemiju uzrokuju i Dubin-Johnsonov i Rotorov sindrom (14). Metaboličke bolesti koji dovode do kolestaze su galaktozemija, tirozinemija, deficit citrina, poremećaji metabolizma lipida, poremećaji metabolizma žučnih kiselina i mitohondrijske bolesti (41).

4.2.3.1. Alagilleov sindrom

Alagilleov sindrom (ALGS) je vrlo kompleksan, multisistemska poremećaj koji se nasljeđuje autosomno dominantno. Uzrokovan je heterozigotnim mutacijama u genima JAGGED1 (>90% pacijenata) i NOTCH2 što rezultira poremećenim Notch signalnim putem koji ima važnu ulogu u embrionalnom razvoju (47). ALGS je klinički obilježen značajnom redukcijom intrahepatičnih žučnih vodova što rezultira kroničnom kolestazom, a ostala obilježja sindroma su karakterističan izgled lica i abnormalnosti u srčanom, bubrežnom, vaskularnom, koštanom i očnom sustavu (47)(48). Klinička ekspresija i fenotipska obilježja su vrlo varijabilna, čak i unutar iste obitelji (14)(47).

Klinička obilježja predstavljaju najbitniji kriterij za postavljanje dijagnoze ALGS. Također se radi i genetičko testiranje. Laboratorijski nalaz ukazuje na kroničnu kolestazu, a histološki nalaz upućuje na nedostatak žučnih vodova (14)(48). Terapija je individualna i zahtjeva liječenje svih zahvaćenih organskih sustava. Bitna je optimizirana nutricija kako bi se omogućio što normalniji razvoj i izbjegavanje transplantacije jetre koja je ipak ponekad neizbježna (48). Indikacije za transplantaciju jetre su jaki svrbež, oštećena sintetska funkcija jetre, portalna hipertenzija i poremećen rast (47). U svakog bolesnika s ALGS opravdana je terapija ursodeoksikolnom kiselinom (14).

4.2.3.2. Dubin-Johnsonov sindrom

Dubin-Johnsonov sindrom je rijetki genetički poremećaj jetre uzrokovan mutacijom ABCC2 gena što rezultira poremećenim izlučivanjem bilirubina u žučne kanaliće. Nasljeđuje se autosomno recesivno (49). Iako se najčešće manifestira u adolescentnoj dobi kao kronična blaga žutica uslijed konjugirane hiperbilirubinemije s tamno obojenom jetrom, rijetko se može vidjeti i u novorođenčadi (50). Neonatalno se očituje značajnom kolestazom i

hepatomegalijom. Kako se jetra nastavlja razvijati, novorođenčad postaje asimptomatska te se tek kasnije ponovno mogu javiti simptomi intermitentne hiperbilirubinemije. Dijagnoza se temelji na nalazu biopsije (nakupljanje crnog pigmenta) i povećanoj razini koproporfirina 1 (>80%) u urinu, dok je ukupni koproporfirin u urinu uredan. Liječenje uglavnom nije potrebno (37).

4.2.3.3 Rotorov sindrom

Rotorov sindrom je rijetki autosomno recesivni genetički poremećaj za kojeg se dugo smatralo da je podvrsta Dubin-Johnsonovog sindroma. No, u Rotorovom sindromu nije poremećeno izlučivanje bilirubina u žučne kanaliće, nego postoji poremećaj preuzimanja i skladištenja bilirubina u hepatocitima. Zbog toga dolazi do prelaženja konjugiranoj bilirubina iz hepatocita u plazmu i nastanka uglavnom konjugirane hiperbilirubinemije koja je benigna i ne zahtjeva terapiju. Žutica se može javiti u neonatalnom periodu ili djetinjstvu. Postavljanje dijagnoze je bitno kako bi se spriječile daljnje nepotrebne dijagnostičke intervencije. Dijagnoza se temelji na povišenom ukupnom porfirinu u urinu za 200 – 500% od čega koproporfirin 1 čini oko 65% (37). Patohistološki nalaz jetrenog parenhima je uredan (14).

4.2.4. Gestacijska aloimunosna bolest jetre

Gestacijska aloimunosna bolest jetre (GALD, engl. *gestational alloimmune liver disease*) je jedan od najčešćih uzroka neonatalne jetrene insuficijencije. Poznata je još pod nazivom neonatalna hemokromatoza, no taj naziv treba izbjegavati zbog toga što je nakupljanje željeza u jetri posljedica, a ne uzrok ove bolesti (14)(41). Do GALD-a dolazi zbog majčine izloženosti fetalnim antigenima u trudnoći, na koje stvara IgG protutijela. Ta protutijela prelaze placentarnu barijeru i napadaju fetalne hepatocite što rezultira njihovom ozljedom, nekrozom i posljedično razvojem akutne jetrene ozljede ili kongenitalne ciroze

(51). Često dolazi i do nakupljanja željeza u jetri, ali i u drugim organima uključujući gušteraču, srce, crijevo, egzokrine i endokrine žlijezde. Dijagnoza se postavlja pomoću laboratorijskih nalaza željeza i feritina, karakterističnog imunohistokemijskog nalaza te magnetske rezonance parenhimnih organa, a na GALD treba posumnjati kod sve novorođenčadi koja je razvila jetrenu bolest antenatalno ili u kratkom vremenskom periodu nakon rođenja (52). Terapija može biti antenatalna i/ili postnatalna ovisno o vremenu dijagnosticiranja. Antenatalno se trudnicama koje su u prošloj trudnoći imale novorođenče s GALD-om daju visoke doze intavenskih imunoglobulina što značajno ublažava kliničku sliku. Postnatalna kombinacija eksangvinotransfuzije i intravenskih imunoglobulina predstavlja standard liječenja. Transplantacija jetre je opcija za one koji ne odgovore na takvu terapiju (41)(51)(52).

4.2.5. Bolest jetre povezana sa zatajenjem crijeva

IFALD (engl. *intestinal failure-associated liver disease*) je bolest jetre povezana sa zatajenjem crijeva koja se najčešće javlja u nedonoščadi i novorođenčadi sa sindromom kratkog crijeva te je važan uzrok morbiditeta, transplantacije jetre i/ili crijeva te smrti u toj populaciji (53). Novorođenče ovisi o parenteralnoj prehrani u slučaju zatajenja crijeva što može dovesti do bolesti jetre, zato se ova bolest naziva još i PNALD (engl. *parenteral nutrition-associated liver disease*) odnosno bolest jetre povezana s parenteralnom prehranom. No, izolirana parenteralna prehrana samo je jedan od uzroka koji mogu dovesti do bolesti jetre pa je ispravan naziv za ovu bolest ipak IFALD (54). Patogeneza nije u potpunosti poznata te je multifaktorijalna, uključuje zatajenje crijeva u kombinaciji sa izoliranom parenteralnom prehranom bez enteralnog hranjenja, promjenama u enterohepatičnoj cirkulaciji žučnih kiselina, sepsom, mikrobiotom i propusnošću crijeva.

Klinički se prezentira kao žutica s povišenim konjugiranim bilirubinom zbog kolestatske bolesti jetre koja se javlja otprilike dva tjedna nakon početka parenteralne prehrane. Terapija uključuje maksimalnu enteralnu prehranu, korištenje adekvatnih parenteralnih pripravaka i lipidnih emulzija te smanjenje rizika od razvoja sepse, korištenje nehepatotoksičnih lijekova i ostale opće mjere (53)(55).

4.2.6. Idiopatski neonatalni hepatitis

Idiopatski neonatalni hepatitis označava prolongiranu žuticu s konjugiranom hiperbilirubinemijom čija etiologija ostaje nepoznata nakon kompleksne kliničke evaluacije. Danas se ova dijagnoza postavlja sve rjeđe zbog napretka medicinske dijagnostike. Karakterističan patohistološki nalaz jetrene biopsije je upalna infiltracija, smanjena proliferacija žučnih kanalića i gigantociti zbog čega se ova bolest naziva još i gigantocelularni hepatitis (14)(41). Liječenje je simptomatsko, uključuje ublažavanje simptoma i poboljšanje kvalitete života. Bitno je optimizirati nutritivnu uz primjenu srednjelančanih triglicerida i vitamina topljivih u mastima te spriječiti progresiju kolestaze u fibrozu i cirozu jetre (56). Potpuni oporavak se postiže u 70 - 80% novorođenčadi, dok ostali razviju kroničnu jetrenu bolest (14)(41).

5. Rasprava

Žutica u novorođenačkoj dobi jedno je od najčešćih stanja koje se javlja u većine donošene i nedonošene novorođenčadi. Iako je novorođenačka žutica uglavnom bezopasna i samoograničavajuća te se javlja zbog fizioloških procesa, povišena koncentracija bilirubina može ozbiljno ugroziti novorođenče, ostaviti dugoročne neurološke posljedice, a ponekad može dovesti i do smrtnog ishoda. Upravo je to razlog zbog kojeg je potrebno imati što preciznije algoritme za prepoznavanje i tretiranje svih tipova novorođenačke žutice.

Neonatalna žutica predstavlja najčešći razlog hospitalizacije u neonatalnom periodu. Javlja se u 84% terminske novorođenčadi i u gotovo sve nedonoščadi (29)(57). Teška hiperbilirubinemija, ona kod koje je $STB > 20 \text{ mg/dL}$ ($342 \text{ } \mu\text{mol/L}$), javlja se u $< 2\%$ terminske novorođenčadi i može dovesti do akutne i/ili kronične bilirubinske encefalopatije i trajnog zastoja u neurorazvoju (57). Nedonoščad ima 20% veći rizik od razvoja kernikterusa nego terminska novorođenčad, a i rizične vrijednosti STB su niže ($10\text{--}18 \text{ mg/dL}$ ($171\text{--}308 \text{ } \mu\text{mol/L}$)) (29). Stoga je jasna važnost redovite sustavne kontrole i procjene hiperbilirubinemije.

Američka pedijatrijska akademija je 2004. godine objavila smjernice za identifikaciju i liječenje novorođenčadi s povećanim rizikom od teške hiperbilirubinemije. U ovim je smjernicama naglašena važnost promicanja i održavanja uspješnog dojenja, provođenja sustavne procjene rizika od teške hiperbilirubinemije prije otpusta iz bolnice, osiguravanja ranog i usmjerenog praćenja na temelju procjene rizičnih faktora te liječenja fototerapijom ili eksangvinotransfuzijom kako bi se spriječio razvoj teške hiperbilirubinemije i potencijalni razvoj bilirubinske encefalopatije. Nedonošenost i isključivo dojenje, pogotovo ako se ne unosi potreban broj kalorija, su glavni čimbenici rizika za razvoj hiperbilirubinemije. AAP također preporučuje obaveznu evaluaciju novorođenčadi s obzirom na vrijeme otpusta iz

bolnice. Ako je novorođenče otpušteno u prva 24 sata života, kontrola se zakazuje s
navršenih 72 sata života; ako je otpušteno između 24 i 48 sati života, kontrolira se u dobi od
96 sati života, a ako je otpušteno između 48 i 72 sata života, obavezna je klinička evaluacija s
navršenih 120 sati života. Evaluacija uključuje subjektivnu procjenu žutice, mjerenje TcB i,
ako je potrebno, mjerenje STB. Shodno tome, vrlo je bitno redovito kontrolirati žuticu u
neonatalnom periodu (57)(58).

Bilirubin je molekula dvostrukog ponašanja. S jedne strane, poznato je da može uzrokovati
ozbiljna i nepovratna oštećenja neurona. S druge strane, nekonjugirani bilirubin je snažan
antioksidans čija je koncentracija povišena u stanjima velike izloženosti oksidacijskom
oštećenju – kao što je rođenje. Bitno je napomenuti da određena koncentracija
nekonjugiranog bilirubina može imati benefite u novorođenačkoj dobi, djeluje
citoprotektivno u stanjima upale, ishemije i sličnih nepovoljnih staničnih zbivanja. Zbog toga
se pojava žutice može tumačiti kao protektivni stanični mehanizam. Potrebno je još mnogo
istraživanja o potencijalnim antioksidativnim djelovanjima bilirubina usporedno sa rizicima
od oštećenja stanica do kojih može dovesti (58)(59) .

Sve navedeno govori nam o tome koliko je dijagnostika i terapija neonatalne žutice
kompleksno područje te da se svako novorođenče sa žuticom treba redovito pratiti, klinički
evaluirati i po potrebi liječiti.

6. Zaključak

Novorođenačka žutica je najčešće stanje koje zahtijeva medicinsku skrb u neonatalnom periodu. Najveći broj žutica javlja se kao odraz nekonjugirane hiperbilirubinemije zbog fizioloških procesa u tom periodu. Ipak, u manjem broju slučajeva neonatalna žutica je odraz patoloških zbivanja, a posebno je ugrožavajuća kod brzorastućih razina bilirubina. Zbog toga je vrlo bitno identificirati rizičnu novorođenčad za razvoj značajne hiperbilirubinemije. Postoji niz stanja koja mogu dovesti do konjugiranih i nekonjugiranih hiperbilirubinemija, a u podlozi je neadekvatan metabolizam bilirubina. Svako novorođenče sa žuticom treba pažljivo monitorirati, evaluirati i po potrebi liječiti kako bi se spriječilo javljanje neurotoksičnog učinka bilirubina koje može ozbiljno ugroziti novorođenče.

7. Sažetak

Žutica označava žuto obojenje kože i sluznica uslijed hiperbilirubinemije. Posebno je česta u neonatalnom periodu, više od 60% terminske i 80% prijevremeno rođene novorođenčadi razvije žuticu u prvom tjednu života. Većina tih slučajeva se javlja kao odraz fizioloških procesa u neonatalnom razdoblju. No, žutica može biti odraz patoloških procesa, a tada je uzrokovana neadekvatnim metabolizmom bilirubina zbog povećane proizvodnje bilirubina, nedostatnog unosa nekonjugiranog bilirubina u jetrene stanice, poremećajem konjugacije bilirubina, smanjenim izlučivanjem ili povećanom enterohepatičnom cirkulacijom.

Žutica uglavnom započinje na licu i širi se cefalokaudalno. Bitno ju je rano uočiti jer je neliječena razina ukupnog serumskog bilirubina veća od 30 mg/dL (500 μ mol/L) povezana s neurotoksičnošću bilirubina što može ozbiljno ugroziti novorođenče.

Prilikom evaluacije žutice ključno je raspoznati je li uzrok nekonjugirana ili konjugirana hiperbilirubinemija jer postoje razlike u terapijskom pristupu. Dok se nekonjugirana žutica najčešće liječi fototerapijom i eksangvinotransfuzijom te eventualno primjenom farmakoterapije, kod konjugirane se uglavnom pristupa kirurški, a važna je i optimizacija nutricije.

U ovom preglednom radu navedeni su i opisani razni uzroci nekonjugirane i konjugirane hiperbilirubinemije. Također, naglašena je važnost rane detekcije novorođenčadi pod povećanim rizikom za razvoj signifikantne hiperbilirubinemije, pažljivog monitoringa, liječenja i praćenja novorođenčadi s neonatalnom žuticom.

Ključne riječi: Novorođenačka Žutica; Hiperbilirubinemija; Fototerapija;
Eksangvinotransfuzija;

8. Summary

Jaundice is yellow discoloration of the skin and mucous membranes due to hyperbilirubinemia. It is especially common in the neonatal period, more than 60% of term and 80% of preterm infants develop jaundice in the first week of life. Most of these cases occur as a reflection of physiological processes in the neonatal period. But jaundice can be a reflection of pathological processes, and then it is caused by inadequate bilirubin metabolism due to increased bilirubin production, insufficient intake of unconjugated bilirubin into liver cells, bilirubin conjugation disorder, decreased excretion or increased enterohepatic circulation.

Jaundice usually begins on the face and spreads cephalocaudally. It is important to notice it early because untreated total serum bilirubin levels greater than 30 mg / dL (500 μ mol / L) are associated with the neurotoxicity of bilirubin, which can seriously endanger the newborn.

When evaluating jaundice, it is crucial to identify whether the cause is unconjugated or conjugated hyperbilirubinemia because there are differences in therapeutic approach. While unconjugated jaundice is most often treated with phototherapy and exanguinotransfusion, and possibly with the use of pharmacotherapy, conjugated jaundice is mostly treated surgically, and optimal nutrition is also important.

In this review paper, various causes of unconjugated and conjugated hyperbilirubinemia are listed and described. Also, the importance of early detection of neonates at increased risk of developing significant hyperbilirubinemia, careful monitoring, treatment and follow-up of neonates with neonatal jaundice is emphasized.

Key words: Neonatal Jaundice; Hyperbilirubinemia; Phototherapy; Exchange Transfusion;

9. Literatura

1. Pan DH, Rivas Y. Jaundice: Newborn to age 2 months. *Pediatr Rev.* 2017;38(11):499–510.
2. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive Ability of a PredischARGE Hour-specific Serum Bilirubin for Subsequent Significant Hyperbilirubinemia in Healthy Term and Near-term Newborns. *Pediatrics* 1999;103(6):6-14.
3. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: Aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med.* 2017;78(12):699–704.
4. Hansen TWR, Maisels MJ, Ebbesen F, Vreman HJ, Stevenson DK, Wong RJ, et al. Sixty years of phototherapy for neonatal jaundice – from serendipitous observation to standardized treatment and rescue for millions. *J Perinatol [Internet].* 2020;40(2):180–93.
5. Benedum J. Entwicklung der -- Historische Bluttransfusion. 2001;29:16–9.
6. Grzybowski A, Sak J, Pawlikowski J. A brief report on the history of phototherapy. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):532–7.
7. Sedlack TW, Zinder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics* 2004; 113: 1776-82.
8. Schwoebel A, Sakraida S. Hyperbilirubinemia: New Approaches to an Old Problem. *J Perinat Neonat Nurs.* 1997;11(3):78-97.
9. Wolkoff AW, Berk PD, Berlin NI. Inborn errors of bilirubin metabolism. *Med Clin North Am [Internet].* 1975;59(4):803–16.
10. Amanullah A. Neonatal Jaundice. *Am J Dis Child.* 1976;130(11):1274–80.
11. Reiser DJ. Neonatal jaundice : physiologic variation or pathologic process. 2004;16:257–69.
12. Chen S, Tukey RH. Humanized UGT1 Mice, Regulation of UGT1A1, and the Role of the Intestinal Tract in Neonatal Hyperbilirubinemia and Breast Milk-Induced Jaundice. *Drug Metab Dispos.* 2018 Nov;46(11):1745-1755.
13. Nagoya M. The prenatal and postnatal development of UDP-glucuronyltransferase activity. 1981;196:257–60.
14. Mardešić et al. *Pedijatrija (osmo prerađeno i dopunjeno izdanje)*, Zagreb 2016.
15. Mishra S, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Jaundice in the newborns. *Indian J Pediatr.* 2008;75(2):157–63.
16. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Drug Therapy. *English J.* 2001;344(8):581–90.
17. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced

- neurologic dysfunction. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015;20(1):6–13.
18. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev*. 2011;32(8):341–9.
 19. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol*. 2005;25(1):54–9.
 20. Hameed NN, Hussein MA. BIND score: A system to triage infants readmitted for extreme hyperbilirubinemia. *Semin Perinatol* [Internet]. 2021;45(1):151354.
 21. Juretschke LJ. Kernicterus: still a concern. *Neonatal Netw*. 2005;24(2):7–19.
 22. Goussous N, Maqsood H, Spiegler E, Kowdley GC, Cunningham SC. HIDA scan for functional gallbladder disorder: ensure that you know how the scan was done. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2017;16(2):197–201.
 23. Maisels MJ. Capillary vs venous bilirubin values. *Am J Dis Child*. 1990 May;144(5):521-2.
 24. Chawla, D. Transcutaneous Bilirubin for Screening of Significant Jaundice in Very Preterm Neonates. *Indian J Pediatr* 2019;86(4).
 25. Murki S, Kumar P. Blood Exchange Transfusion for Infants with Severe Neonatal Hyperbilirubinemia. *YSPER* [Internet]. 2011;35(3):175–84.
 26. Brumbaugh D, Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev*. 2012;33(7):291–302.
 27. Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg*. 2020;29(4).
 28. Wong RJ, Bhutani VK. Unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants: Screening. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
 29. Shaked O, Peña BM. Evaluation of jaundice caused by unconjugated hyperbilirubinemia in children. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
 30. Bhutani VK, Wong RJ. Unconjugated hyperbilirubinemia in the preterm infant (less than 35 weeks gestation) Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
 31. Davis AR, Rosenthal P, Escobar GJ, Newman TB. Interpreting Conjugated Bilirubin Levels in Newborns. *J Pediatr* [Internet]. 2011;158(4):562-565.
 32. Wong RJ, Bhutani VK. Unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn: Pathogenesis and etiology. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
 33. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn : managing the mother , fetus , and newborn. :146–51.
 34. Allen FH Jr, Diamod LK. Erythroblastosis fetalis. *N Engl J Med*. 1957 Oct 3;257(14):659-68.

35. Bowman JM. Treatment Options for the Fetus With Alloimmune Hemolytic Disease. *Transfus Med Rev* [Internet]. 1990;4(3):191–207.
36. Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited Disorders of Bilirubin Transport and Conjugation: New Insights Into Molecular Mechanisms and Consequences. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(7):1625–38.
37. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016 Mar;79(3):378-86.
38. King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert ' s syndrome. 2019;57(2):27–31.
39. Preer GL, Philipp BL. Understanding and managing breast milk jaundice. 2011;
40. Gartner LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2001;48(2):389–400.
41. Erlichman J, Loomes KM. Causes of cholestasis in neonates and young infants. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
42. Paidas C, Kirby RS. Biliary Atresia. *Adv Pediatr* [Internet]. 2017;64(1):285–305.
43. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9702):1704–13.
44. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia : A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2016;73:1–9.
45. Won K, Kim J. Choledochal Cyst with without Biliary Atresia in Neonates and Young Infants. *Radiology* 1998;209:465–9.
46. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015;42(1):77–103.
47. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018;22(4):625–41.
48. Jesina D. Alagille Syndrome : An Overview. 2017;36(6):343–7.
49. Corpechot C, Barbu V, Chazouillères O, Broué P, Girard M, Roquelaure B, Chrétien Y, Dong C, Lascols O, Housset C, Jéru I. Genetic contribution of ABCC2 to Dubin-Johnson syndrome and inherited cholestatic disorders. *Liver Int*. 2020 Jan;40(1):163-174.
50. Togawa T, Mizuochi T, Sugiura T, Kusano H, Tanikawa K, Sasaki T, et al. Clinical, Pathologic, and Genetic Features of Neonatal Dubin-Johnson Syndrome: A Multicenter Study in Japan. *J Pediatr* [Internet]. 2018;
51. Feldman AG, Whittington PF. Neonatal Hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2013;3(4):313–20.
52. Whittington PF. Gestational Alloimmune Liver Disease and Neonatal Hemochromatosis. 2012;

53. Gura KM, Elisofon SA. Intestinal failure-associated liver disease in infants. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/>
54. Pironi L, Sasdelli AS. Intestinal Failure-Associated Liver Disease. Clin Liver Dis [Internet]. 2019;23(2):279–91.
55. Courtney CM, Warner BW. Pediatric intestinal failure-associated liver disease. 2017;363–70.
56. Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever Happened to ““ Neonatal Hepatitis ””? 2010;10(2006):27–53.
57. Muchowski KE. Evaluation and treatment of neonatal hyperbilirubinemia. Am Fam Physician. 2014;89(11):873–8.
58. Jurčić Z, Zakanj Z. Žutica U Djece Na Prsima. Paediatr Croat. 2008;52(4):257–62.
59. Soto Conti CP. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule. Arch Argent Pediatr. 2021;119(1):E18–25.

10. Životopis

Ema Šlabek rođena je u Koprivnici 03.11.1996. Završila je Osnovnu školu „Đuro Ester“ i Gimnaziju „Fran Galović“ u Koprivnici. 2015. godine upisala je Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija joj je dva puta dodijeljena Dekanova nagrada za izvrsnost. Dvije godine obavlja dužnost demonstratora na Katedri za internu medicinu iz kolegija Klinička propedeutika. Sudjelovala je na nekoliko kongresa kao pasivni i aktivni sudionik. Bila je na razmjeni studenata IFMSA organizacije na Odjelu za gastroenterologiju Sveučilišne bolnice u Valladolidu u Španjolskoj.