



NEONATALNA HIPERBILIRUBINEMIJA

Sladana Bulatović - Stajković

- Kod novorođenčeta žutica je klinički vidljiva kad je serumski bilirubin $> 120 \mu\text{mol/l}$;
- 25-50% terminske dece i 80-87% preterminske dece razvija vidljivu žuticu.

FIZIOLOŠKA ŽUTICA

DEFINICIJA

- Fiziološka žutica se nikada ne javlja u prva 24 h života.
- Kod terminskog novorođenčeta:
 - Koncentracija nekonjugovanog bilirubina dostiže maksimalne vrednosti od $100 \mu\text{mol/l}$ između 48 i 72 h života;
 - Klinički se žutica ne uočava posle prve nedelje života;
 - Do kraja druge nedelje života vrednosti nekonjugovanog bilirubina se normalizuju ($35 \mu\text{mol/l}$).
- Kod preterminskog novorođenčeta:
 - Koncentracija nekonjugovanog bilirubina dostiže maksimalne vrednosti $170 - 205 \mu\text{mol/l}$ između 4. i 5. dana života;
 - Klinički se žutica ne uočava posle druge nedelje života;
 - Do kraja 4. nedelje života vrednosti nekonjugovanog biliurubina se normalizuju.



ETIOLOGIJA

- Povećano stvaranje bilirubina (kraći život Er, povećana ukupna masa Er, povišen biliurubin nehemoglobinskog porekla, velika enterohepatična cirkulacija);
- Smanjeno vezivanje bilirubina za hepatocite;
- Smanjena konjugacija bilirubina (deficit enzima).

TERAPIJA

Nije potrebna, prolazi spontano.

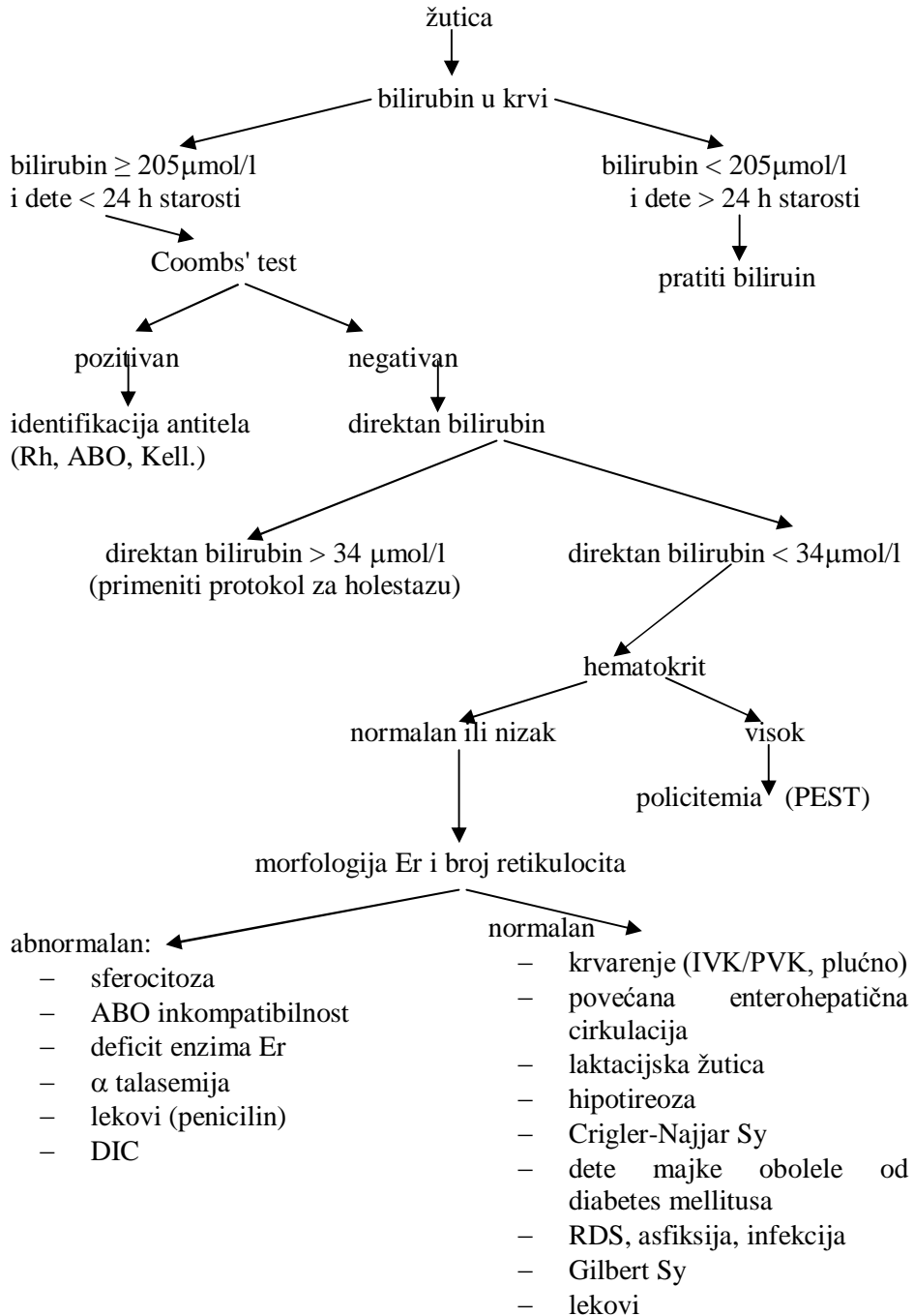
PATOLOŠKA ŽUTICA

DEFINICIJA

- Pojava žutice u prva 24 h života;
- Kod zdrave novorođenčadi koncentracija indirektnog bilirubina $> 205 \mu\text{mol/l}$, perzistira duže od 7 dana;
- Kod prevremeno rođene dece koncentracija indirektnog bilirubina $> 255 \mu\text{mol/l}$, klinički vidljiva i posle 14 dana;
- U obe grupe novorođenčadi porast koncentracije bilirubina $> 85 \mu\text{mol/l/24h}$, odnosno $> 8,5 \mu\text{mol/l/h}$;
- Koncentracija direktnog bilirubina $> 34 \mu\text{mol/l}$.



Diferencijalna dijagnoza žutice





Najčešći uzroci žutice u odnosu na vreme ispoljavanja

Dan života	Nekonjugovana	Konjugovana
1	Hemolizna bolest (najčešće zbog ABO i Rh aloizoimunizacije)	Neonatalni hepatitis Rubela CMV Sifilis
2 - 5.	Hemoliza Fiziološka žutica Sepsa Ekstravaskularno krvarenje (IVK/PVK, hematomi...) Policitemija Deficit G-6-P dehidrogenaze Sferocitoza	Isto kao za 1. dan
5 - 10.	Sepsa Laktacijska žutica (dojenje) Galaktozemija Hipotireoidizam Lekovi	Isto kao za 1. dan
posle 10. dana	Sepsa Urinarna infekcija	Bilijarna atrezija Neonatalni hepatitis Cista hloedohusa Stenoza pilorusa

PODELA HIPERBILIRUBINEMIJE

- Nekonjugovana;
- Konjugovana.

NEKONJUGOVANA HIPERBILIRUBINIJA

ETIOLOGIJA

Povećano stvaranje bilirubina

- Hemolizna bolest novorođenčeta (ABO i Rh (D) aloizoimunizacija);
- Infekcije;



- Hemolizne anemije (sferocitoza, eliptocitoza; deficit G-6PD i piruvat kinaze; hemoglobinopatije);
- Povećana masa eritrocita (policitemija, ekstravaskularno krvarenje - IVK/PVK, plućno, kefalhematom, dehidracija);
- Hemoliza uzrokovana primenom lekova (Vit. K, sulfonamidi, oksitocin, penicilin, antimalarici).

Poremećaj transporta bilirubina

- Acidoza;
- Hipoksija;
- Hipoalbuminemija;
- Lekovi (aspirin, diazepam, sulfonamidi).

Smanjena konjugacija bilirubina u jetri

- Nasledni defekti enzima glukuronil - transferaze (Sy Crigler-Najjar I, II, Sy Gilbert);
- Hipotireoza;
- Hipoglikemija;
- Produžena žutica na prirodnoj ishrani;
- Prolazna familijarna žutica (Lucey - Driscoll).

Povećana enterohepatična cirkulacija bilirubina

- Usporena pasaža creva (opstrukcija creva, mekonijalni ileus, paralitički ileus, hipotireoza, resorpcija progutane krvi).

Ostali uzroci

- Sepsa;
- Intrauterusna infekcija;
- RDS;
- Asfiksija;
- Dete majke obolele od diabetes mellitusa.



DIJAGNOZA

- Indirektni i direktni bilirubin;
- Krvna slika, broj retikulocita i morfologija Er;
- Krvna grupa i Rh faktor deteta i majke;
- Direktni Coombs-ov test;
- AntiD (Rh) antitela u krvi majke;
- Bakteriološka obrada (hemokultura, urinokultura).

TERAPIJA

- Fototerapija;
- EST;
- Albumini;
- Lekovi (fenobarbiton i protoporfirin, imunoglobulini).

INDIKACIJE ZA FOTOTERAPIJU I EST

Terminsko novorođenče

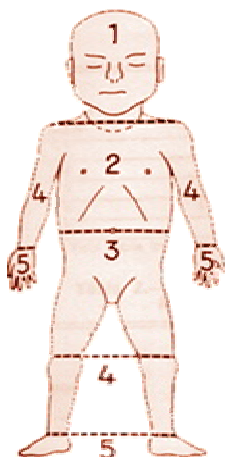
Terminsko (zdravo) dete

Ukupni bilirubin u serumu ($\mu\text{mol/l}$)				
Starost	Razmotriti odluku o fototerapiji	Fototerapija	EST (ako je intenzivna fototerapija bez efekta)	EST i intenzivna fototerapija
25-48 h	170	260	340	430
49-72	260	310	430	510
>72	290	340	430	510

Terminsko (bolesno) dete (ako postoji sepsa, acidoza, hipoglikemija, hipoalbuminemija, hiperkapnija, hipoksemija, hipotermija i dr.), primeniti terapiju pri nižim vrednostima (obično za 17-34 $\mu\text{mol/l}$ u odnosu na zadate).



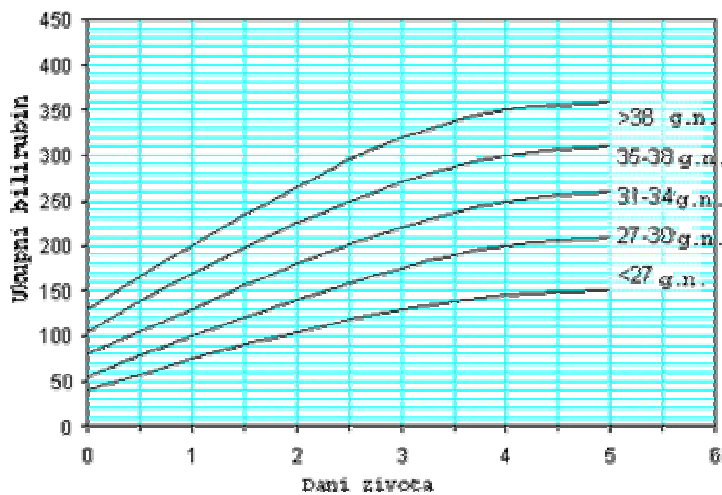
- Kramerovo pravilo (topografsko ispoljavanje žutice u odnosu na vrednosti bilirubina).



Zona	1	2	3	4	5
Ukupni bilirubin (μmol/l)	100	150	200	250	>250

Prevremeno rođeno dete

- Normalne vrednosti bilirubina u odnosu na gestacijsku i postnatalnu starost





Terapija hiperbilirubinemije kod zdrave i bolesne prevremeno rođene dece

TM (g)	ZDRAVA DECA bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)		BOLESNA DECA bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	
	FOTOTERAPIJA	EST	FOTOTERAPIJA	EST
< 1000	85 - 119	170	68 - 102	136 - 170
1001 - 1500	119 - 170	170 - 260	102 - 136	170 - 204
1501 - 2000	170	290	136 - 170	260
> 2000	170 - 204	310	170	290

Indikacije za fototerapiju kod terminske novorođenčadi sa hemoliznom bolešću

Uzrast	Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)
na rođenju (krv iz pupčane vene)	> 60
< 12h	> 170
< 18h	> 204
< 24h	> 238
2 - 3 dana	> 255

Neželjeni efekti fototerapije

- U toku terapije: povećan insenzibilni gubitak tečnosti, hipertermija, učestale zelene stolice, promene na koži (raš), slabije napredovanje ili gubitak u TM;
- Kasnije: «bronze baby» sindrom, usporen rast u prvoj godini života.

Uputstvo za primenu fototerapije

- Dete je u inkubatoru, golo, zaštićenih očiju;
- Između foto lampe i inkubatora treba da je slobodan prostor 5-8 cm (prevencija pregrevanja);
- Pratiti telesnu temperaturu;



- Meriti TM jednom dnevno, a kod dece sa PTM ispod 1500 g dva puta dnevno;
- Povećati unos tečnosti za 10-20%;
- Kontrola ukupnog i direktnog bilirubina svaka 24h (po potrebi češće);
- Pri intenzivnoj (kontinuiranoj) fototerapiji očekivani pad bilirubina za 4 - 6h je 17-34 $\mu\text{mol/l}$;
- Maksimum apsorpcije bilirubina je kod talasne dužine svetla 450-460 nm;
- Kontraindikovana je kod konjugovane bilirubinemije (direktni bilirubin $> 34 \mu\text{mol/l}$);
- **Fototerapija ne isključuje EST ako je indikovana.**

Indikacije za EST u hemoliznoj bolesti

- Teška anemija ($\text{Hb} < 100\text{g/l}$);
- Porast bilirubina $> 8,5\mu\text{mol/l/h}$ (optimalna fototerapija);
- Porast serumskog bilirubina (indirektne frakcije):
 - $> 340 \mu\text{mol/l}$ (zdravo, $> 2500\text{g}$)
 - $> 306 \mu\text{mol/l}$ (septično, $> 2500\text{g}$)
 - $> 289 \mu\text{mol/l}$ (2000 - 2499g)
 - $> 255 \mu\text{mol/l}$ (1500 - 1999g)
 - $> 153 - 204 \mu\text{mol/l}$ ($< 1250\text{g}$).

* U slučaju hidropsa, EST uraditi sa koncentrovanim Er (50 - 80 ml/kg)

EKSANGVINOTRANSFUZIJA

Karakteristike krvi za EST

- Obavezno uraditi interreakciju;
- Sveža krv (< 5 dana);
- Poželjno je da bude ozračena;
- Hematokrit donorske krvi 35-45% (maksimalno 50%);
- Koristi se CPD (citrat fosfat dekstroza) konzervisana krv;
- Najčešće se radi dvovolumenska EST (160 - 170 ml/kg).



Tehnika EST

- Zamenu krvi uraditi u termoneutralnoj sredini, uz kontrolu vitalnih funkcija;
- Obustaviti oralni unos najmanje 4 h pre EST;
- Plasirati umbilikalni venski kateter i proveriti poziciju;
- Ako se ne može plasirati umbilikalni venski kateter, plasirati centralni venski kateter (femoralna vena, vena jugularis i dr.);
- Iz prve i poslednje krvi odrediti vrednosti bilirubina, glikemije, elektrolita i gasnih analiza;
- Pojedinačne zapremine krvi su: 5 ml za decu TM < 1500 g, 10 ml za decu TM 1500-2500 g, 15 ml za 2500-3500 g i 20 ml za TM > 3500 g;
- Preporučeno vreme svake zamene je maksimalno 5 min a trajanje EST 1 h, maksimalno 1,5 h;
- Po potrebi korigovati hipokalcijemiju;
- Na kraju EST po potrebi korigovati anemiju;
- Ponoviti već ordiniranu terapiju, osim digoksina;
- Izvaditi kateter, i ne hraniti dete;
- Nastaviti ili započeti fototerapiju uz praćenje bilirubina i ostalih parametara u krvi.

Komplikacije EST

Navedene u protokolu Anemija u neonatalnom periodu.

Ostale terapijske mogućnosti za nekonjugovanu hiperbilirubinemiju

- Albumin (1 g/kg) poboljšava transport bilirubina;
- Fenobarbiton (5-8 mg/kg/d), 7-10 dana (povećava konjugaciju i ekskreciju bilirubina), ali se efekat postiže tek posle 2 dana od početka primene;
- Agar (za smanjenje enterohepatične cirkulacije, retko se koristi);
- Protoporfirin (smanjuje bilirubinsku produkciju - kontradiktorni stavovi);
- Imunoglobulini (visoke doze 250-800 mg/kg, 2-3 dana).



KONJUGOVANA HIPERBILIRUBINEMIJA (HOLESTAZA)

- Uvek je patološka.

DEFINICIJA

- Vrednost konjugovanog bilirubina veća od 34 $\mu\text{mol/l}$, odnosno čini više od 10 -15% vrednosti ukupnog bilirubina.

INCIDENCIJA

- 1/500 novorođenčadi.

ETIOLOGIJA

- Poremećaji stvaranja, sekrecije i oticanja žuči u sklopu:
 - Hepatocelularnih bolesti;
 - Bolesti žučnih puteva.

Intrahepatični uzroci holestaze

- Infekcije (intrauterusne, virusni hepatitis, sistemske);
- Urođene bolesti metabolizma;
- Hromozomski poremećaji;
- Urođeni poremećaji izlučivanja bilirubina (Dubin-Johnsonov, Rotorov Sy, Bilerova bolest);
- Totalna parenteralna ishrana (posebno primena intralipida);
- Lekovi i toksini;
- Hemolizna bolest novorođenčeta;
- Endokrine bolesti;
- Cirkulatorni poremećaji.



Holestaza usled bolesti žučnih puteva

- Atrezija ekstrahepatičnih žučnih puteva;
- Intrahepatična bilijarna hipoplazija;
- Carolijev Sy;
- Cista duktus holedohusa;
- Bilijarna atrezija;
- Holangitis;
- Kompresija ekstrahepatičnih žučnih puteva.

KLINIČKA SLIKA

- Tamno prebojena koža i vidljive sluzokože;
- Taman urin;
- Svetla ili aholična stolica;
- Hepatosplenomegalija.

DIJAGNOZA

A. Testovi za ispitivanje funkcije jetre:

- Ukupni i direktni bilirubin u serumu, ukupni proteini i elektroforeza proteina;
- ALT, AST, alkalna fosfataza, gama glutamil transpeptidaza;
- Holesterol;
- Koncentracija žučnih kiselina u serumu i urinu (ako je moguće);
- Alfa 1 antitripsin;
- Tc - 99 m IDA scan;
- Alfa fetoprotein.

B. Hematološki testovi:

- Krvna slika, krvni razmaz i broj retikulocita;
- Direktnan Coombs-ov test;
- G6PD;
- Broj trombocita;
- PT i PTT.



C. Testovi na infekcije:

- IgM iz krvi pupčanika;
- VDRL, TORCH;
- HBsAg, anti HCV At istovremeno kod majke i deteta;
- Kulture na viruse iz nosa, farinksa, krvi, stolice, urina i likvora;
- Bakteriološko ispitivanje krvi, urina, likvora.

D. Pregled urina:

- Rutinski pregled, uključujući proteine i redukujuće supstance;
- Urinokultura;
- Bilirubin i urobilinogen;
- Skrining na aminokiseline.

E. Biopsija jetre:

- Svetlosna mikroskopija;
- Specifični enzimski eseji (ukoliko je indikovano).

F. Radiološka i ultrazvučna ispitivanja.

G. Dodatne specifične dijagnostičke studije:

- Za otkrivanje metaboličkih poremećaja;
- Genetska ispitivanja.

TERAPIJA

- Ekstra i intrahepatična opstrukcija žučnih puteva i cista holedohusa - hirurški tretman.

Mere nutritivne potpore

- Mleko sa masnim kiselinama srednjih lanaca - Portagen ili Pregestimil, a u starije odojčadi pri pripremanju obroka koristiti MCT ulja (MCT oil, Liquigen);
- Povećati unos ugljenih hidrata (polimeri glikoze - Maxijul)
- Povećati kalorijski unos na 200 kcal/kg;



- Primena liposolubilnih vitamina:
 - Vitamin K 2.5-5 mg/d PO (Synkavit) do normalizacije PT. Ako je PT i dalje produženo dati 1 mg vit. K (IV, SC, IM);
 - Vitamin E 10 mg/dnevno (pratiti nivo leka u krvi), ako se ne postigne optimalna koncentracija u krvi, dati ga parenteralno (10 mg/kg), svake druge nedelje;
 - Vitamin A 5000 I.J. početna dnevna doza, do postizanja koncentracije u krvi 200 mg/l;
 - Vitamin D (25 - OH holekalciferol) 5-7 µg/kg/d; Ca i P kontrolisati na 4 nedelje.
- Fenobarbiton (poboljšava transport bilirubina)
5-10 mg/kg/d PO;
- Jonoizmenjivači:
 - Holestiramin 2-4 g/d PO;
 - Urzodeoksiholna kiselina (Ursofalk) 15-45 mg/kg/d;
 - Ako holestiramin ne postiže efekat, dati rifampicin (10 mg/kg/d PO).

LITERATURA

1. Cloherty JP, Stark AR. Manual of Neonatal Care. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
2. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. 6 th ed. St. Louis: Mosby; 1997.
3. Christensen RD. Hematologic problems of the neonate. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000.
4. Perišić V. Pedijatrijska hepatologija; 1995.
5. Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee of Hyperbilirubinemia, American Academy of Pediatrics. Pediatrics 1994; 94:558.