

Nekonjugirana hiperbilirubinemija pri novorojenčku Unconjugated hyperbilirubinemia in term newborns

Katja Groleger*, Borut Bratanič**, Milivoj Veličković Perat***

Ključne besede
novorojenček
zlatenica neonatalna
bilirubin – metabolizem
bilirubinska encefalopatija – preprečevanje in nadzor

Key-words
infant, newborn
jaundice neonatal
bilirubin – metabolism
kernikterus – prevention and control

Izveček. Pregledni članek povzema presnovno bilirubina in posledice toksičnega delovanja bilirubina na možgane. Povečano nastajanje bilirubina, manjše izločanje ali pa kombinacija obojega so lahko vzroki za nastanek neonatalne zlatenice. Po prehodu skozi krvno-možgansko pregrado se bilirubin kopiči v določenih delih možganov. Nekonjugirani, nevezani bilirubin je toksičen, predvsem za možgane novorojenčkov. Podrobnega mehanizma toksičnosti še ne poznamo, čeprav je ugotovljeno, da bilirubin deluje na encime in celične membrane. Klinična slika bilirubinske encefalopatije v akutnem obdobju poteka v treh fazah. Pozne posledice se pogosto kažejo kot cerebralna paraliza, gluhost, lahko tudi kot umska manjrazvitost. Navedena so priporočila za zdravljenje hude zlatenice in s tem za preprečevanje nastanka bilirubinske encefalopatije.

Abstract. The paper presents the metabolism of bilirubin and consequences of its toxic effect on new-born's brain. Increased production or decreased excretion of bilirubin, or a combination of both, may be the cause of neonatal jaundice. After passing across the blood-brain barrier, bilirubin is deposited in some regions of the brain. Unconjugated and unbound bilirubin is toxic, and is especially harmful to the brain of a new-borns. The mechanism of its toxicity is not yet understood, but it is well known that bilirubin can affect enzymes and cell membranes. The clinical picture of bilirubin encephalopathy has three phases. Late sequelae are often manifested as cerebral palsy, deafness and mental retardation. The paper gives several recommendations for the management of severe jaundice and prevention of bilirubin encephalopathy.

Uvod

Bilirubinska encefalopatija je posledica toksičnega delovanja bilirubina. Bilirubin je žolčno barvilo, ki nastaja pri razgradnji beljakovin, ki vsebujejo hem. V plazmi se pojavlja v štirih oblikah:

- **nekonjugirani**, na albumin **vezani** bilirubin,
- **prosti**, nevezani nekonjugirani bilirubin,
- **konjugirani bilirubin** in
- **δ-frakcija** (na albumin kovalentno vezani bilirubin, ki se pojavlja pri motnjah v izločanju konjugiranega bilirubina iz jeter).

Nekonjugirani bilirubin je v vodi netopen in se po krvi prenaša vezan na albumin. Le 0,1 % nekonjugiranega bilirubina je v prosti, nevezani obliki. Takrat je toksičen. V jetrih z vezavo glukuronske kisline iz nekonjugiranega bilirubina nastane konjugirani, ki je v vodi topen in ni toksičen.

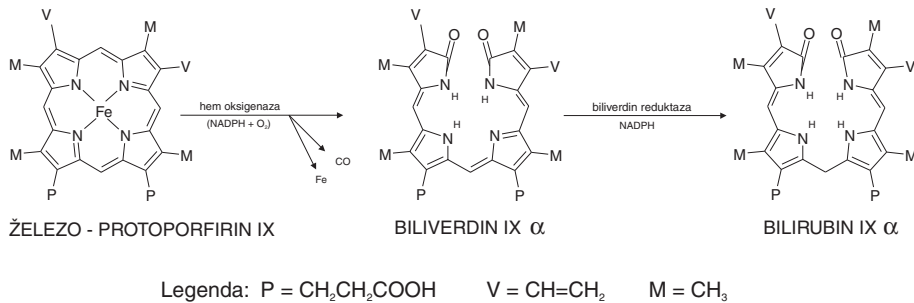
*Katja Groleger, dr. med., SPS Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.

**As. mag. Borut Bratanič, dr. med., SPS Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.

***Prof. dr. Milivoj Veličković Perat, dr. med., SPS Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.

Fiziologija bilirubina

Iz beljakovin, ki vsebujejo hem, nastane pod katalitičnim vplivom oksidaze hema biliverdin IX, ki se nato reducira v bilirubin s pomočjo reduktaze biliverdina (slika 1). Največ bilirubina nastane v retikuloendotelijskem sistemu iz eritrocitov (80 %), v jetrih pa iz hemproteinov (citokromi, katalaza, peroksidaza). V majhnih količinah nastaja tudi ob propadanju na novo nastalih eritrocitov v kostnem mozgu (neučinkovita eritropoeza).



Slika 1. Poenostavljena shema pretvorbe hema v bilirubin.

Proste molekule nekonjugiranega bilirubina so ob fiziološkem pH zelo slabo topne v vodi. Netopnost je posledica notranje medsebojne povezanosti polarnih skupin molekule z vodikovimi vezmi. Bilirubin se zato po krvi prenaša vezan na albumin (99,9 %). Na molekulah albumina se lahko veže na dve različni mesti – na eno z veliko in drugo z manjšo afiniteto za vezavo (1–4). Vežava nekonjugiranega bilirubina na albumin je tako močna, da se nekonjugirani bilirubin tudi ob zvišani koncentraciji v krvi nikoli ne izloča z urinom, razen ob albuminuriji.

Različni eksogeni in endogeni dejavniki lahko otežkočijo vezavo bilirubina na albumin. Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine, lahko bilirubin izrinejo iz albumina. Dokazali so, da lahko tudi telesu lastne snovi, npr. žolčne kisline, hematin in proste maščobne kisline izrinejo bilirubin iz albumina (5). Raziskovalci tega niso dokazali za laktat, piruvat, aceton, acetoacetat in hidroksibutirat (6).

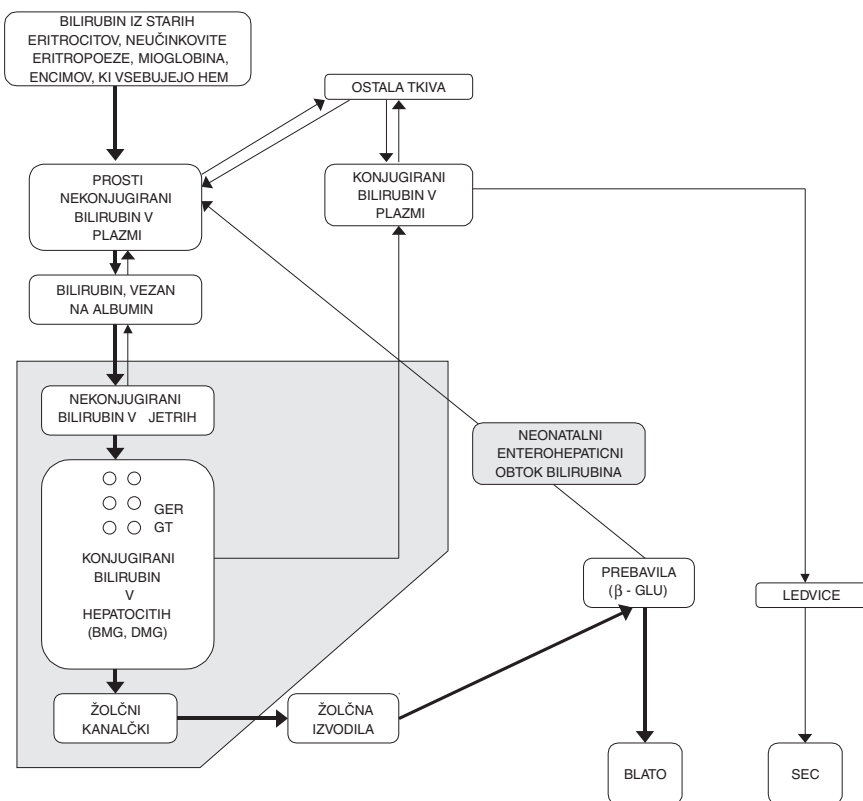
Ugotovljeno je bilo, da je kapaciteta vezave bilirubina na albumin pri novorojenčkih zmanjšana in doseže vrednosti, ki so značilne za odrasle ljudi, šele v starosti petih mesecev (7).

Nekaj nekonjugiranega bilirubina se veže tudi na eritrocite (8). Zelo majhen del nekonjugiranega bilirubina pa ostane nevezan, tj. prosti bilirubin (0,1 %), ki je toksičen za možgane.

V jetrih se bilirubin odcepi z albumina, nato pa se iz Dissejevih prostorov prenese v notranjost jetrnih celic s pomočjo enega ali več membranskih prenašalcev (bilitranslokaža) (9). V citosolu jetrne celice se veže na prenašalno beljakovino ligandin, ki ga prenese do endoplazemskega retikuluma, kjer se biološko preoblikuje. Ligandin ima aktivnost transferaze glutationa B.

Sledi konjugacija (encim bilirubinska glukuronilna transferaza), pri kateri se bilirubin zaestri z molekulo glukuronske kisline v bilirubin monoglukuronid. Nato se večina monoglukuronida pri odraslih zaestri še z eno molekulo glukuronske kisline v diglukuronid. Konjugirani bilirubin ni toksičen za tkiva, je topen v vodi in le rahlo vezan na albumin, zato se pri zvišanju koncentracije v krvi lahko izloča s sečem. Pri novorojenčkih se konjugirani bilirubin izloča večinoma v obliki monoglukuronida.

Po končani konjugaciji se bilirubin izloča z žolčem proti koncentracijskemu gradientu z aktivnim procesom, ki vključuje membranski prenašalec. V prebavilih odraslih iz bilirubinskih glukuronidov pod vplivom bakterij z redukcijo nastanejo urobilinogeni. Ti se v manjšem delu (20 %) ponovno absorbirajo ter se ponovno izločijo z žolčem (enterohepatični obtok), nekaj pa se jih izloči s sečem. V črevesju se urobilinogeni oksidirajo v urobiline, ki dajejo barvo blatu in seču.



Slika 2. Poenostavljena shema presnove bilirubina pri novorojenčkih. Osenčeni del predstavlja del presnove v jetrih. GER – zrnati endoplazemski retikulum, GT – glukuronil transferaza, β-GLU – β-glukuronidaza, BMG – bilirubinski monoglukuronid in DMG – bilirubinski diglukuronid.

Pri novorojenčkih se bilirubin zaradi odsotnosti črevesnih bakterij ob delovanju črevesnega encima β -glukuronidaze lahko hidrolizira in se kot nekonjugirani bilirubin vključi v krvni obtok (neonatalni enterohepatični obtok bilirubina).

Bilirubinska molekula je občutljiva na svetlobo. Pri valovnih dolžinah vidne svetlobe (450–470 nm) iz nje s fotozomerizacijo nastajajo fotoprodukti (10). Ti so vodotopni in se brez konjugacije skozi jetra izločajo v žolč.

Hiperbilirubinemija in vzroki za njen nastanek pri novorojenčkih

Pojem bilirubinemija označuje prisotnost bilirubina v serumu. Zvišana koncentracija bilirubina se klinično kaže kot zlatenica. Ta pomeni rumeno obarvanje beločnic, vidnih sluznic in kože. Pri novorojenčkih jo je mogoče opaziti šele pri koncentracijah blizu 120 $\mu\text{mol/l}$ bilirubina v serumu.

Patološko povečano prisotnost bilirubina imenujemo hiperbilirubinemija. To pomeni zvišanje koncentracije bilirubina v serumu nad vrednost dveh standardnih odklonov od aritmetične sredine normalnih vrednosti koncentracij bilirubina v serumu donošenih in sicer zdravih novorojenčkov, to je nad 221 $\mu\text{mol/l}$ (11).

Fiziološka zlatenica se pri novorojenčkih pojavi tretji dan po porodu ter navadno izgine do enajstega dne starosti.

Vzroki za njen nastanek so lahko:

- fiziološka nezrelost jetrnega encima glukuronil transferaze,
- večja prostornina eritrocitov v obtoku in njihova krajša življenjska doba (približno 90 dni),
- večje enterohepatično kroženje bilirubina (β -glukuronidaza v črevesju),
- manjša koncentracija ligandina v jetrnih celicah v prvih petih dneh življenja.

Patološka zlatenica je lahko posledica:

- povečanega nastajanja bilirubina zaradi povečanega razpada eritrocitov (npr. hemoliza),
- zmanjšanega izločanja bilirubina (npr. Crigler-Najjarov sindrom, Gilbertov sindrom, intra-ali ekstrahepatalna holestaza),
- kombinacije več dejavnikov (npr. sepsa).

Landsteiner je leta 1940 ugotavljal, da je serološko neujemanje dejavnika Rhesus matere in ploda najpogostejši vzrok za nastanek hemolitične bolezni novorojenčkov in posledične hiperbilirubinemije (12). Guaran in sodelavci so v novejši študiji, ki je zajela 88.000 živorojenih otrok, ugotovili, da si po pogostnosti vzroka za nastanek hiperbilirubinemije sledijo: nedonošenost (20,3%), ABO-eritroblastoz (5,5%), sepsa (1,8%), Rh-eritroblastoz (1,8%), podplutbe (1,3%). Pri preostalih 67,8 % niso našli vzroka (13).

Natančnih podatkov o pogostnosti hiperbilirubinemije nimamo. Podatek, ki posredno kaže na pogostnost hiperbilirubinemije, je pogostnost klinično ugotovljene zlatenice. Podatki o pogostnosti zlatenice pri novorojenčkih se v študijah po svetu zelo razlikujejo: od 12 % (13) pa celo do 80 % (14). Penn s sodelavci poroča, da se pri več kot 50 % vseh, ob roku rojenih otrocih, razvije zlatenica in pri najmanj 6 % je koncentracija bilirubina nad 220 $\mu\text{mol/l}$ (15). V Sloveniji je pogostnost zlatenice pri novorojenčkih po podatkih

iz porodnega zapisnika 9,5 % (16, 17), pri novorojenčkih, prijavljenih v Register rizičnih otrok, pa 35 % (18).

Prehod bilirubina v možgane

Do večjega vstopa prostega bilirubina v možgane in s tem do nastanka nevrotoksičnih učinkov naj bi prišlo takrat, ko se koncentracija prostega bilirubina močno zviša (19). Ob normalni koncentraciji albumina se to zgodi takrat, ko vrednosti bilirubina presežejo 400–500 $\mu\text{mol/l}$ (20, 21), če gre za zdravega in donošenega novorojenčka. Pri bolnem ali pa nedonošenem novorojenčku je meja za nastanek toksičnosti precej nižja. Dejavniki, ki zmanjšajo sposobnost vezave albumina za bilirubin (zdravila, npr. sulfonamidi), lahko posredno pospešijo prenos bilirubina v možgane tudi pri serumskih koncentracijah bilirubina, ki so znatno nižje od 340 $\mu\text{mol/l}$. Bratlid je ugotovil, da acidoza poveča toksičnost bilirubina, vendar je vzrok verjetno v povečani interakciji bilirubina s celicami in ne v zmanjšani sposobnosti albumina za vezavo bilirubina (21).

Tudi na albumin vezani bilirubin lahko prehaja preko krvno-možganske pregrade. To se zgodi takrat, ko je spremenjena njena prepustnost. S poskusi so dokazali, da lahko hiperosmolarnost (23), povečana koncentracija CO_2 (24) in kisika v krvi (25) prehodno povečajo prepustnost krvno-možganske pregrade. Posledica je povečano prestopanje kompleksov na albumin vezanega bilirubina v možgane. Presnovna acidoza naj ne bi imela takšnega učinka na prepustnost krvno-možganske pregrade (24). Krvno-možganska pregrada dojenčkov, še posebno nedonošenih, naj bi bila v prvem tednu življenja manj učinkovita kot pri odraslih in zato naj bi lažje prepuščala večje molekule (26).

Novejše študije kažejo, da je, poleg visokih koncentracij bilirubina, lahko pomemben dejavnik tudi hitrost toka krvi skozi možgane. Ta naj bi določal količino bilirubina, ki se bo odložila v možganih (27).

Zakaj se bilirubin kopiči v določenih delih možganov

Kje se kopiči bilirubin

Znano je, da se bilirubin kopiči predvsem v bazalnih ganglijah (zlasti v *globus pallidus* in *nucleus subthalamicus*), hipokampusu, substancii nigri, številnih jedrih možganskih živcev (zlasti III., V. in VIII. možganskega živca), drugih jedrih možganskega debla, zlasti v retikularni formaciji ponsa, in v spodnjem jedru olive, jedrih malih možganov (zlasti v *nucleus dentatus*) in sprednjih rogovih hrbtenjače (28).

Mehanizem nastanka značilne razporeditve

Mehanizem, ki določa značilno razporeditev bilirubina v možganih, še ni pojasnjen. Razlike v kopičenju bilirubina v različnih delih možganov bi lahko bile posledica različnih mehanizmov vezave, presnavljanja ali pa izločanja tega pigmenta (29).

Raziskave kažejo, da so mesta za vezavo bilirubina predvsem znotrajcelično v Golgijevem kompleksu in znatem endoplazemskem retikulumu nevronov (29) ter v mitohondrijskih nevroblastomskih celic (celična linija N115) (31).

Danbolt s sodelavci je ugotovil, da se bilirubin, označen s ^3H , v podganjih možganih *in vitro* značilno veže bolj na telesa nevronov kot na druge tkivne elemente, poleg tega pa vezava ne kaže lastnosti nasičenja. Isti avtor tudi trdi, da razlike v koncentraciji bilirubina med posameznimi področji niso posledica razlik v splošni sposobnosti tkiva za vezavo bilirubina (32).

V sinaptosomnih in nesinaptosomnih mitohondrijih možganov mladih podgan se bilirubin oksidira, kar bi lahko pomembno prispevalo k odstranjevanju tega pigmenta iz možganov (33).

Hansen je skušal nastanek značilne razporeditve bilirubina v možganih razložiti z različnim očiščkom bilirubina v posameznih področjih, vendar so pri poskusih ugotovili, da bilirubin ob nepoškodovani krvno-možganski pregradi hitro izgine iz možganov. Stopnje očiščka v različnih delih možganov v tem modelu niso mogle razložiti, zakaj se bilirubin odlaga na značilna mesta (34).

Mehanizem toksičnosti bilirubina za možgane

Tudi mehanizem toksičnosti bilirubina še ni pojasnjen. Med zgodnjimi študijami o toksičnosti bilirubina so bili leta 1954 objavljeni izsledki Dayevih raziskav. Day je dokazal zaviralni učinek bilirubina na celično dihanje v homogenatih podganjih možganov (35).

Sledile so še druge študije, v katerih so avtorji prav tako ugotavljali, da bilirubin deluje zaviralno na oksidativno fosforilacijo (36), malatno dehidrogenazo in NAD-izocitratno dehidrogenazo (37), na vezavo cAMP na beljakovinsko kinazo (38) in na vgradnjo levcina v možganske beljakovine odraslih podgan (39). Bilirubin zavira tudi fosforilacijo sinapsina I, ki je pomembna stopnja v procesu sproščanja prenašalcev v živčevju (40).

Brodersen in Stern trdita, da tkivni privzem bilirubina vključuje precipitacijo bilirubinske kisline v fosfolipidnih membranah (41). Poročajo tudi o vplivu bilirubina na fluidnost celičnih membran in na spremembe membranskih predelov fibroblastov V-79 (42).

Učinki bilirubina na jedra VIII. možganskega živca

Bilirubin se v možganih odlaga tudi v jedrih slušnega živca, zato se lahko že zgodaj v razvoju bilirubinske encefalopatije pokažejo spremembe v vzbujenih potencialih možganskega debla (43). Spremembe v vzbujenih slušnih potencialih možganskega debla kažejo na zgodnjo toksičnost bilirubina, zato bi lahko sklepali, da so prav mehanizmi živčnega prenosa zgodnja tarča delovanja bilirubina. Dokazano je, da visoke koncentracije bilirubina zavirajo prenos vzbujenj v hipokampalnih rezinah podganjih možganov (44). Preiskava vzbujenih slušnih potencialov možganskega debla pri opicah rebus je pri visokih koncentracijah bilirubina prav tako pokazala odsotnost značilnih valov (45).

Pri podganah je enostranska, eksperimentalna bilirubinska encefalopatija povzročila zmanjšanje amplitude ali celo izravnavo elektroencefalografskih krivulj (46).

Tudi pri zmerno hiperbilirubinemičnih novorojenčkih so dokazali spremembe pri vzbujenih slušnih potencialih možganskega debla (47). Generatorji slušnih odgovorov možganskega

debla so v jedrih vzdolž slušne poti (slušni živec, kohlearna jedra, zgornji olivarni kompleks, jedra lateralnega lemniskusa, spodnji kolikuli). Pri novorojenčku so ti odgovori sestavljeni iz petih valov (N I do N V), velikosti $0,25 \mu\text{V}$, in se pojavljajo z zakasnitvijo $1,7\text{--}7,2$ ms po zvočnem dražljaju. Nenormalen slušni potencial možganskega debla (zakasnitev posameznih valov, njihova odsotnost, nižja amplituda na določenih mestih) je lahko kazalec funkcionalne oškodovanosti jeter slušnega živca. Preiskave vzbujenih slušnih potencialih možganskega debla pri zlateničnih novorojenčkih so pokazale spremembe in povečano latenco vala I, povečano latenco vala III in občasno izgubo kompleksa valov IV–V (43, 48, 49). Spremembe so lahko prehodne, kar je prognozično dober znak, ali pa trajne. Pri manjši skupini novorojenčkov so ob koncentracijah bilirubina nad $307,8 \mu\text{mol/l}$ dokazali nenormalne vzbujene slušne potenciale možganskega debla in predlagali to preiskavo kot preprosto in uporabno za zgodnjo oceno nevrotoksičnih učinkov bilirubina (50). S ponavljanjem preiskave lahko sledimo pojavu bilirubinske encefalopatije in se odločamo o vrsti zdravljenja. Nenormalen odgovor slušnega potenciala pri donošenem novorojenčku s celokupnim bilirubinom nad $265,5 \mu\text{mol/l}$ je po mnenju nekaterih raziskovalcev lahko že indikacija za izmenjalno transfuzijo krvi (51).

Klinična slika bilirubinske encefalopatije

Izraz *kernikterus* je prvi uporabil Schmorl leta 1904 (52) in pomeni rumeno obarvanje bazalnih ganglijev. Dolgo se je enačil z izrazom bilirubinska encefalopatija. Kasneje so ugotovili, da lahko bilirubin obarva možganske strukture tudi brez dokazljivih okvar živčnih celic. Bilirubinska encefalopatija sedaj pomeni nevrološko klinično sliko, ki se razvije pri otrocih z neonatalno hiperbilirubinemijo. Ločimo akutno in kronično obliko.

Akutna bilirubinska encefalopatija poteka v treh fazah (53).

Zaradi hiperbilirubinemije se v prvih dneh razvije **apatični sindrom**. Otrok postane zaspan ali celo stuporozen. Prag vzdražnosti je zvišan, neonatalni avtomatizmi so slabše izživni, nekateri celo ugasli. Prevladuje splošna mišična hipotonija. Otrok ne kaže znakov lakote in tudi slabo sesa. Čeprav so vsi ti znaki nespecifični, jih je potrebno v primeru zvišanih vrednosti bilirubina v krvi upoštevati. Pri otrocih, kjer bolezen preide v naslednjo fazo, je napoved poteka slabša.

Po nekaj dneh se razvije **mišična hipertonija**, ki zajame predvsem iztegovalne mišične skupine. Pojavita se retrokolis ter opistotonus. Hipertonus je bolj ekstrapiramidnega kot kortikospinalnega izvora (54). V 80 % primerov se ob tem zviša telesna temperatura, ki je verjetno diencefalnega izvora.

V tretji fazi sledi **znižanje ali celo normalizacija mišičnega tonusa**. To ne pomeni, da se otrokovo stanje izboljšuje. Večina otrok, pri katerih se je v drugi fazi razvila hipertonija, ima kasneje očitne znake bilirubinske encefalopatije.

V primeru trajnih posledic neonatalne hiperbilirubinemije govorimo o **kronični bilirubinski encefalopatiji**. Razvijejo se znaki ekstrapiramidne okvare (atetozna, pareze pogleda, slinjenje, težave pri žvečenju in požiranju, dizartrija), motnje sluha in lahko tudi umska manjrazvitost.

Pogostnost bilirubinske encefalopatije

Hiperbilirubinemija je bila še v prvi polovici našega stoletja eden najpomembnejših vzrokov za nastanek cerebralne paralize ali celo smrti novorojenčkov. Z uvedbo Coombsovega testa leta 1946, izmenjalnih transfuzij leta 1948 in po uvedbi dajanja humanega imunoglobulina Rh₀(D) (Rh₀GAM™) za preprečevanje Rh-izosenzibilizacije se je pogostnost možganske poškodbe zaradi hiperbilirubinemije zelo zmanjšala (55, 56). Kljub manjši pogostnosti pa ostaja pomemben problem, saj polovica vseh novorojenčkov, pri katerih se razvije bilirubinska encefalopatija, umre, ostali pa imajo lahko horeoatetoidno cerebralno paralizo, nevravno gluhost ali duševno manjrazvitost (15).

V Sloveniji je bilirubinska encefalopatija s hudimi trajnimi posledicami zelo redka. Pogosteje se pojavljajo blage oblike z motnjami spoznavnih funkcij, težavami pri učenju, senziorinevravno naglušnostjo ali drugimi znaki motenj v delovanju možganov.

V obdobju od leta 1986 do 1994 je bilo na Neonatalni oddelek Pediatrične klinike v Ljubljani sprejetih 2.997 novorojenčkov. Od teh jih je bilo z diagnozo *hyperbilirubinemia neonatorum* odpuščenih 1.065 (35 %). Pri 265 novorojenčkih (24,8 % vseh novorojenčkov z zvišano koncentracijo bilirubina v serumu) je bila narejena izmenjalna transfuzija. Bilirubinska encefalopatija je bila ugotovljena pri enem od novorojenčkov s hiperbilirubinemijo.

Preprečevanje nastanka bilirubinske encefalopatije

Standardna priporočila za oceno in zdravljenje donošenih novorojenčkov s hudo zlatenico vključujejo:

- **določanje koncentracije** nekonjugiranega in konjugiranega bilirubina v serumu pri zlateničnih novorojenčkih (57, 58),
- izvajanje **dodatnih laboratorijskih preiskav** pri novorojenčkih z zgodnjo zlatenico (v prvih 24 urah po rojstvu) ali pri novorojenčkih, ki imajo koncentracije serumskega bilirubina večje od 222 μmol/l (19, 58–60),
- uporabo **fototerapije** , če koncentracija skupnega bilirubina pri donošenih novorojenčkih preseže 239 do 257 μmol/l, oz. za vzdrževanje koncentracije bilirubina v serumu pod 342 μmol/l in
- izvajanje **izmenjalnih transfuzij** , če koncentracija skupnega bilirubina preseže 342 μmol/l, oz. če fototerapija ni uspešna, ne glede na vzrok zlatenice (19, 58, 59).

V zadnjih letih Newman in Maisels trdita, da taka priporočila lahko pripeljejo do nepotrebnega laboratorijskega testiranja in zdravljenja mnogih donošenih otrok, ki so zlatenični, vendar brez drugih težav. Pri večini otrok za oceno zlatenice zadošča določitev krvne skupine matere in otroka ter neposredni Coombsov test. Šele pri podaljšani zlatenici (> 2–4 tedne) ali pa dodatnih znakih bolezni naj bi določali koncentracijo konjugiranega bilirubina v serumu. Pri donošenih, sicer zdravih otrocih brez hemolize, je toksičnost bilirubina redka. V skupini otrok z nizkim tveganjem, ki imajo zvišane koncentracije bilirubina v serumu, lahko tveganje zaradi laboratorijskih preiskav in stroški ugotavljanja ter zdravljenja presežejo prednosti. Spremljanje otrok z zlatenico naj ne bi

bilo nujno potrebno. Če pa je ugotovljena hujša zlatenica, je potrebno zdravljenje in vzdrževanje koncentracije bilirubina pod 400–500 $\mu\text{mol/l}$. Natančnejše je treba spremljati otroke s hemolitično boleznijo ter pri njih vzdrževati koncentracijo bilirubina pod 300–400 $\mu\text{mol/l}$ (tabela 1). Ista avtorja sta predlagala nekoliko blažja merila, ki veljajo zgolj za donošene, sicer zdrave novorojenčke z zlatenico in brez hemolize (61).

Tabela 1. Zdravljenje hiperbilirubinemije pri sicer zdravih, donošenih novorojenčkih brez hemolize, glede na različne koncentracije bilirubina v serumu po predlogu Newmana in Maiselsa (61).

Zdravljenje	Raven bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)	
	brez hemolize in zdrav otrok	verjetna hemoliza ali bolan otrok
Fototerapija	300–375	225–300
Izmenjalna transfuzija	425–500	300–400

Avtorji menimo, da tudi blage zlatenice, ki je pri novorojenčkih na splošno pogost klinični znak, ne smemo obravnavati površno, kar potrjujejo tudi poročila o bilirubinski encefalopatiji pri donošenih novorojenčkih iz novejši strokovne literature (62, 63).

Pri vrednotenju kliničnih znakov ali simptomov velja, da je treba upoštevati vse okoliščine, v katerih se znak ali simptom bolezni pojavi. Tako je tudi pri zlatenici, ki je v povezavi z drugimi simptomi lahko znak hujše bolezni. Zato ob zlatenici novorojenčka svetujemo, da zdravnik ponovno usmerjeno preveri pomembne anamnestične podatke, otroka natančno klinično pregleda, dodatno preveri, ali so prisotni še drugi znaki ali simptomi bolezni, npr. bruhanje, letargija, slab tek, vročina, začetek zlatenice po tretjem dnevu, cvileč jok, temen seč, svetlo blato. Ob odkritju teh dodatnih kliničnih znakov je potrebno zlatenico bolj natančno (tudi laboratorijsko) opredeliti, oceniti in novorojenčka usmerjeno zdraviti. Natančnih meril ni, so le okvirna, splošno sprejeta priporočila, ki usmerijo odločitve zdravnika. Ko načrtuje nadaljnje preiskave in zdravljenje, se mora ob vsakem novorojenčku z zlatenico odločati posebej, pri čemer upošteva vse možne okoliščine nastanka zlatenice (potek nosečnosti in poroda, donošenost novorojenca, čas nastanka in trajanje zlatenice, koncentracijo indirektnega in direktnega bilirubina, različne vzroke za nastanek zlatenice, pridružene bolezni novorojenca).

Sklep

Možnosti preprečevanja in zdravljenja bilirubinske encefalopatije so ob različnih laboratorijskih preiskavah, uporabi humanega imunoglobulina Rh₀(D) (Rh₀GAMTM) za preprečevanje Rh-izosenzibilizacije, fototerapiji in izmenjalnih transfuzijah dokaj učinkovite. Vendar pa osnovnih mehanizmov bilirubinske encefalopatije še vedno ne poznamo. Na možnost toksičnega delovanja bilirubina moramo vedno misliti tudi pri donošenih novorojenčkih. Ko se odločamo za obseg preiskav in nadaljnje zdravljenje hiperbilirubinemije pri novorojenčku, moramo upoštevati vse možne vzroke nastanka tovrstne bolezni, podatke iz anamneze, klinične znake in simptome.

Literatura

1. Kaufmann NA, Kapitulnik J, Blondheim SH. The adsorption of bilirubin by Sephadex and its relations to the criteria for exchange transfusion. *Pediatrics* 1969; 44: 543–8.
2. Kucerova L, Jirsa M. Effect of some methodological factors on the assessment of the binding of bilirubin to albumin by gel filtration on Sephadex (G-25). *Sb Lek* 1969; 71: 114–8.
3. Brodersen R. Bilirubin. Solubility and interaction with albumin and phospholipid. *J Biol Chem* 1979; 254: 2364–9.
4. Jacobsen J, Brodersen R. Albumin-bilirubin binding mechanism. Kinetic and spectroscopic studies of binding of bilirubin and xanthobilirubic acid to human serum albumin. *J Biol Chem* 1983; 248: 6319–26.
5. Bratlid D. The effect of free fatty acids, bile acids and hematin on bilirubin binding by human erythrocytes. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30: 107–12.
6. Robertson A, Brodersen R. Effect of lactate, pyruvate, acetone, aceto-acetate, and betahydroxy-butirate on albumin binding of bilirubin. *J Pediatr* 1983; 102: 433–8.
7. Kapitulnik J, Horner - Mibashan R, Blondheim SH, Kaufmann NA, Russell A. Increase in bilirubin binding affinity of serum with age of infant. *J Pediatr* 1975; 86: 442–5.
8. Bratanič B. Bilirubin vezan na eritrocite kod hiperbilirubinemične novorođenčadi [magisterska naloga]. Zagreb: Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1992.
9. Ennever JF, McDonagh AF, Speck WT. Phototherapy for neonatal jaundice: Optimal wavelengths of light. *J Pediatr* 1983; 103: 295–9.
10. Tiribelli C. Determinants in the hepatic uptake of organic anions. *J Hepatol* 1992; 14: 385–90.
11. Hardy LB, Drage JS, Jackson EC. *The first year of life. The collaborative perinatal project of the national institutes of neurological and communicative disorders and stroke*. Baltimore: Johns Hopkins, 1979: 104.
12. Landsteiner cit. Zellweger H. New Tasks: Prevention of Handicap. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 3–11.
13. Guaran RL, Drew JH, Watkins AM. Jaundice: clinical practice in 88000 liveborn infants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32 (3): 186–92.
14. Osborne LM. Management of neonatal jaundice. *Nurse Pract* 1986; 1 (4): 41.
15. Penn AA, Enzmann DR, Hahn JS, Stevenson DK. Experience and Reason. Kernicterus in a Full Term Infant. *Pediatrics* 1994; 93 (6): 1003–6.
16. Obersnel - Kveder D, Šinkovec - Vičič A, Rudolf A. *Perinatalni informativni sistem Slovenije. Primerjava podatkov med porodničnicami in regijami za leto 1994*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije, 1995: 56–62.
17. Obersnel - Kveder D, Šinkovec - Vičič A, Rudolf A. *Perinatalni informativni sistem Slovenije. Primerjava podatkov med porodničnicami in regijami za leto 1995*. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja R Slovenije, 1996: 58.
18. Veličković Perat M. Rizični novorojenci in njihov izbor. *Zdrav Vestn* 1983; 52: 555–8.
19. Maisels J. Neonatal jaundice. In: Avery GB, ed. *Neonatology*. Philadelphia: Lippincott, 1981: 473–544.
20. Hsia DYY, Allen FH, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis. VIII. studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *N Engl J Med* 1952; 247: 668–71.
21. Mollison LP, Cutbush M. Haemolytic disease of the newborn. In: Gardner D, ed. *Recent advances in pediatrics*. London: Churchill, 1954: 110–32.
22. Bratlid D. The effect of pH on bilirubin binding by human erythrocytes. *Scand J Clin Lab Invest*, 1972; 29: 453–9.
23. Bratlid D, Cashore WJ, Oh W. *Effect of serum hyperosmolality on opening of blood-brain barrier for bilirubin in rat brain*. *Pediatrics* 1983; 7: 909–12.
24. Bratlid D, Cashore WJ, Oh W. Effect of acidosis on bilirubin deposition in rat brain. *Pediatrics* 1998; 73: 431–4.
25. Levine RL. Bilirubin and blood-brain barrier. In: Levine RL, Maisel MJ, eds. *Hyperbilirubinemia in the newborn. Report of the Eighty-Fifth Ross Conference on pediatric Research*. Columbus: Ross Laboratories, 1983: 125–9.
26. Maisels MJ. Jaundice. In *Neonatology*. Pathophysiology and Management of the Newborn. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Philadelphia: Lippincott, 1994: 630–725.

27. Burgess GH, Oh W, Bratlid D. The effects of brain blood flow on brain bilirubin deposition in newborn piglets. *Pediatr Res* 1985; 19: 692–6.
28. Veličković - Perat M. Nevrotoksičnost bilirubina. In: Kržišnik C, ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 1993: 176–84.
29. Hansen TWR. Acute Entry of Bilirubin into Rat Brain Regions. *Biol Neonate* 1995, 67: 203–7.
30. Chen HC, Wang CH, Tsan KW, Chen YC. An electron microscopic and radioautographic study on experimental kernicterus. Bilirubin transport via glia. *Am J Pathol* 1971; 64:45–66.
31. Schiff D, Fedunec S, Thomas PD, Poznansky MJ. Bilirubin - Neural cell interaction: Subcellular localization of bilirubin in N115 cells (abstract). *Pediatr Res* 1991; 29: 233.
32. Danbolt C, Hansen TWR, Oyasoeter S, Strom - Mathisen J, Bratlid D. In vitro binding of [³H]bilirubin to neurons in rat brain sections. *Biol Neonate* 1993, 63: 35–9.
33. Hansen TWR, Allen JW. Oxidation of bilirubin by brain mitochondrial membranes – dependance on cell type and postnatal age. *Biochem Mol Med* 1997, 60: 155–60.
34. Hansen TWR. Rates of Bilirubin Clearance from Rat Brain Regions. *Biol Neonate* 1995, 68: 135–40.
35. Day RL. Inhibition of the brain respiration in vitro by bilirubin. Reversal of inhibition by various means. *Am J Dis Child* 1954; 88: 504–6.
36. Zetteström R, Ernster L. Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. *Nature* 1956; 178: 1335–7.
37. Karp WB. Biochemical alterations in neonatal hyperbilirubinemia and bilirubin encephalopathy: A review. *Pediatrics* 1979; 64: 36–68.
38. Constantopoulos A, Matsaniotis N. Bilirubin inhibition of protein kinase: its prevention by cyclic AMP: *Cytobios* 1976; 17: 17–20.
39. Greenfield S, Nandi Majumdar AP. Bilirubin encephalopathy: Effect on protein synthesis in the brain of the Gunn rat. *J Neurol Sci* 1974; 22: 83–9.
40. Hansen TW, Bratlid D, Walaas SI. Bilirubin decreases phosphorylation of synapsin I, a synaptic vesicle-associated neuronal phosphoprotein, in intact synaptosomes from rat cerebral cortex. *Pediatr Res* 1988; 23: 219–23.
41. Brodersen R, Stern L. Deposition of bilirubin acid in the central nervous system – a hypothesis for the development of kernicterus. *Acta Paediatr Scand* 1990; 97: 12–9.
42. Bratanič B, Žuvič - Butorac M, Batista U, Nemeč M, Schara M. Toxic effects of bilirubin on V-79 cells II. EPR study of membrane structuring. In: Ribarič S, Zorec R, eds. *Life Sciences 1995, Book of abstracts*. Gozd Martuljek, 1995: 72.
43. Lenhardt ML, McArtor R, Bryant B. Effects of neonatal hyperbilirubinemia on the brainstem electric response. *J Pediatr* 1984; 104: 281–4.
44. Hansen TW, Paulsen O, Gjerstad L, et al. Short-term exposure to bilirubin reduces synaptic activation in rat transverse hippocampal slices. *Pediatr Res* 1988; 23: 453–6.
45. Ahlfors CE, Shoemaker CT, Bennett SH, Ellis WG. Bilirubin associated abnormalities of the brainstem response in an infant Rhesus monkey model. *Pediatr Res* 1984; 18: 308A.
46. Wennberg RP, Hance AJ. Role of free bilirubin and brain barrier in bilirubin neurotoxicity. *Pediatr Res* 1984; 18: 355A.
47. Vohr BR, Lester B, Rapisardi G, O'Dea C, Brown L, Peucker M, Cashore W, Oh W. Abnormal brainstem function (brainstem auditory evoked response) correlates with acoustic cry features in term infants with hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1989; 115: 303–8.
48. Chisin R, Perlman M, Sohmer H. Cochlear and brain stem responses in hearing loss following neonatal hyperbilirubinemia. *Ann Otol* 1979; 88: 325–57.
49. Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, Tamari H, Wax Y, Pevsmer B. Auditory nerve-brainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics* 1983; 72: 658–64.
50. Kuriyama M, Konishi Y, Mikawa H. The effect of neonatal hyperbilirubinemia on the auditory brainstem response. *Brain Dev* 1986; 8: 240–5.
51. Kopač Š. Slušni vzbujeni potenciali pri neonatalni hiperbilirubinemiji. In: Kržišnik C, ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo. 1993: 185–91.

52. Schmorl G. Zur Kenntnis des Ikterus Neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. *Vehr Dtsch Pathol Ges* 1904; 6: 109–15.
53. Van Pragh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 1961; 28: 870–9.
54. Volpe JJ. Bilirubin and brain injury. In Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1995: 490–514.
55. Perlman MA. Absence of Kernicterus in Low-Birth-Weight Infants from 1971 through 1976: Comparison with Findings in 1966 and 1967. *Pediatrics* 1987; 62: 460–5.
56. Hagberg B. Epidemiological and preventive aspects of cerebral palsy and severe mental retardation in Sweden. *Am J Pediatr* 1979; 130: 71–8.
57. Gartner LM. Hyperbilirubinemia. In Rudolph AM ed. *Pediatrics*, 17th ed. Norwalk: CT, Apple-Century-Crofts, 1982: 1007–13.
58. Poland RL, Ostrea EM. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Klaus MH, Fanaroff AA, eds. *Care of the High Risk Neonate*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1979: 243–66.
59. Behrman RE, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Vaughan VC III, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 12th ed. Philadelphia: Saunders, 1983: 378–81.
60. Maisels MJ, Gifford K. Neonatal jaundice in full term infants. Role of breastfeeding and other causes. *Am J Dis Child* 1983; 137: 561–2.
61. TB Newman, MJ Maisels. Evaluation and Treatment of Jaundice in the Term Newborn: A Kinder, Gentler Approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809–18.
62. Hansen TWR. Acute management of extreme neonatal jaundice – the potential benefits of intensified phototherapy and interruption enterohepatic bilirubin circulation. *Acta Paediatr* 1997; 86: 843–6.
63. Perlman JM, Rogers BB, Burns D. Kernicteric findings at autopsy in two sick near term infants. *Pediatrics* 1997; 99: 612–5.

Prispelo 6. 3. 1998