

Borut Bratanič<sup>1</sup>

# Novosti in klinična obravnava neonatalne nekonjugirane hiperbilirubinemije

## *Update on and Clinical Management of Neonatal Unconjugated Hyperbilirubinemia*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** zlatenica novorojenčka, hiperbilirubinemija – diagnostika – zdravljenje, bilirubinska encefalopatija

Nekonjugirana hiperbilirubinemija je eden najpogostejših in še vedno ne docela pojasnenih problemov v neonatologiji. Pred desetimi leti je prišlo do spreminjanja navodil za obravnavo zlateničnih novorojenčkov, ko so se meje za indikacije terapevtskih posegov pomaknile navzgor, letos pa so v Ameriškem pediatričnem združenju navodila za obravnavo zlatenice novorojenčka dopolnili.

V preglednem prispevku so opisana novejša dognanja na področju nekonjugirane hiperbilirubinemije novorojenčka. Pri diagnostiki opisujemo merjenje izdihanega ogljikovega monoksida, »prostega« bilirubina v serumu, presejalno merjenje vzbujenih slušnih potencialov možganskega debla, merjenje kožnega bilirubina in slikovno diagnostiko možganov. Pri razumevanju nevrotoksičnega delovanja bilirubina v zadnjem času raziskujejo inhibicijo fosforilacije beljakovin/peptidov, moteno homeostazo kalcija v celicah, vpliv bilirubina na celične membrane s posledično apoptozo in vlogo P-glikoproteina pri zaščiti možganov pred bilirubinom. Novosti pri zdravljenju zajemajo izboljšave svetlobnih virov pri fototerapiji z uporabo svetlobnih diod in inhibitorje hem oksigenaze, biliverdinske reduktaze, fotonske analoge ter miniaturne reaktorje z glukuronosil transferazo.

Na koncu prispevka so v skladu z novejšimi izsledki povzeti osnovni principi klinične obravnave zlateničnih novorojenčkov s posebnim opozorilom na tiste novorojence, kjer bilirubin v serumu presega koncentracijo 427  $\mu\text{mol/l}$ . V prilogi prispevka je sodoben algoritem klinične obravnave novorojenčkov z zlatenico.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** jaundice neonatal, hyperbilirubinemia – diagnosis – therapy, kernicterus

Neonatal unconjugated hyperbilirubinemia continues to be one of the most frequent and puzzling problems in neonatology. Ten years ago, the guidelines for management of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia were changed when the decision levels for therapeutic interventions were elevated. This year, the American Academy of Pediatrics reviewed and updated its guidelines for management of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia.

This review article describes advances in the field of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. Among diagnostic procedures, measurements of exhaled CO, »free« bilirubin, transcutaneous bilirubin, screening test for evoked auditory brainstem potentials and brain imaging are highlighted. Investigation of bilirubin's neurotoxicity goes on with research on inhibition of protein/peptide phosphorylation, impaired homeostasis of intracellular calcium, effects of bilirubin on cell membranes and apoptosis, and on the role of P-glycoprotein

---

<sup>1</sup> Asist. dr. Borut Bratanič, dr. med., Pediatrična klinika, Služba za neonatologijo, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.

in protection of the brain against bilirubin. Recent advances in therapy are described, including improvement of light sources for phototherapy using light emitting diodes, and the use of inhibitors of hem oxygenase, bilirubin reductase, photonic analogues, miniature reactors of glucuronosyl transpherase, as well as gene therapy for the Cligler Najjar type 1 genetic syndrome.

In the last part of the article, new guidelines for clinical management of jaundiced new-borns are summarised, with special emphasis on new-borns in whom serum bilirubin reaches level of 427  $\mu\text{mol/l}$ . The appendix contains a new decision tree for clinical management of jaundiced new-borns.

## UVOD

Nekonjugirana hiperbilirubinemija novorojenčka (NHN) je še vedno eden najpogostejših problemov, s katerim se srečujemo neonatologi po vsem svetu. Kljub velikim raziskovalnim naporom pri razkrivanju vzrokov, patofizioloških mehanizmov ter možnosti zdravljenja NHN še vedno ne moremo trditi, da smo sposobni zadovoljivo odgovoriti na vsa vprašanja, ki nam jih zastavlja vsakodnevna praksa pri novorojenčkih z zlatenico (1).

## Opredelitve

V skladu z najnovejšimi kliničnimi navodili Ameriškega pediatričnega združenja za vodenje zlatenice pri novorojenčkih z nosečnostno starostjo 35 tednov ali več, bo predstavljena njihova opredelitev »bilirubinske encefalopatije« in »kernikterusa«, ki se v strokovni literaturi in praksi pogosto uporabljata nedosledno. Skupina strokovnjakov predlaga uporabo izraza »akutna bilirubinska encefalopatija« (BE) za opisovanje akutnih znakov bilirubinske strupenosti, ki jih je mogoče opaziti v prvih tednih po rojstvu. Izraz »kernikterus« (KI) (v dobesednem prevodu »jedrni ikterus«, ki je bil sprva patološko-anatomska opredelitev) pa naj bi ostal rezerviran za kronične in stalne posledice bilirubinske strupenosti (2).

## Zgodovina obravnave neonatalne hiperbilirubinemije

Današnji klinični pristop k novorojenčkom z zlatenico se je razvijal postopoma od 50-tih let dvajsetega stoletja, ko je prvič postala jasna povezava med visokimi koncentracijami bilirubina v serumu in možganskimi okvarami pri NHN (3). Izkustveno merilo za odločanje o zdravljenju NHN z izmenjalno transfuzijo

krvi (ITK) je postala serumska koncentracija bilirubina nad 20 mg/dl (342  $\mu\text{mol/l}$ ). Očitno je bilo merilo uspešno, saj je BE oz. KI postal tako redek, da novorojenčkov s KI v 80 in 90-tih letih prejšnjega stoletja mladi zdravniki ob svojem delu niso več srečali.

Ali je bilo to merilo prestrogo in ali so bili pri zdravljenju NHN ob upoštevanju znanih 20 mg/dl – preveč agresivni? Sprva so se pojavili dvomi, po nekaj letih pa študije, ki so dokazovale, da smo pri donošenih, ikteričnih in sicer zdravih novorojenčkih preveč aktivni (4). Iz tedanjih izkušenj se je razvil predlog o bolj prijaznem in zmernejšem kliničnem pristopu k donošenim zlateničnim novorojenčkom (5). Razprave o novem pristopu so bile burne in delno nasprotujoče. Vendar so bili dokazi za prijaznejši način obravnave tako močni, da so prepričali vrhunske neonatologe v Amerškem pediatričnem združenju, ki je izdalo nova navodila o oskrbi novorojenčkov z zlatenico, v katerih so bile upošteevane znatno večje koncentracije bilirubina ob katerih naj bi terapevtsko ukrepali. Koncentracija 20 mg/dl (342  $\mu\text{mol/l}$ ) ni bila več absolutni pogoj in meja za ITK (6). Tako pri nas, kakor tudi na zahodu se je zato število ITK pri donošenih in nedonošenih novorojenčkih izrazito zmanjšalo (7, 8, 9).

Ob novostih na strokovnih področjih pa so se pojavljale tudi novosti na organizacijskem področju. Kakor na zahodu se je v zadnjih letih tudi v Sloveniji uveljavila krajša ležalna doba v porodnišnicah. Tako je danes več kot polovica slovenskih donošenih novorojenčkov z materami odpuščena domov že tretji ali četrti dan po rojstvu. Vse več mater tudi od rojstva dalje doji svoje otroke. Ob odpustu iz 14 slovenskih porodnišnic je v Sloveniji v povprečju dojenih več kot 96 odstotkov otrok (10).

Podobne organizacijske rešitve so izvajali na zahodu precej daljši čas kot pri nas in za nekatere strokovnjake ni bilo nepričakovano, da se je pri donošenih novorojenčkih z zlatenico ponovno pričel pojavljati KI (11, 12).

Ob tem je v Sloveniji dozvedno pojav KI redek, poročajo o posameznih primerih (13). Ob tem pa drugod raziskujejo tudi vplive nižjih koncentracij bilirubina na kasnejši razvoj otrok, kjer običajno ne uporabljamo tako tveganih terapevtskih postopkov. Tudi nižje koncentracije bilirubina naj bi bile povezane s prehodnimi spremembami v vedenju novorojenčkov in morda tudi z motnjami v razvoju kasneje (14, 15).

## NOVEJŠA DOGNANJA NA PODROČJU NHN

Kljub temu, da je v strokovni pediatrični javnosti prisoten občutek, da je NHN problem, ki je zlahka rešljiv (s pritiskom na stikalo fototerapijske svetilke), pa klinične izkušnje (16)

kažejo, da temu ni tako. Še vedno je pri NHN kar precej nejasnosti in problemov, ki so razvrščeni v tabeli 1.

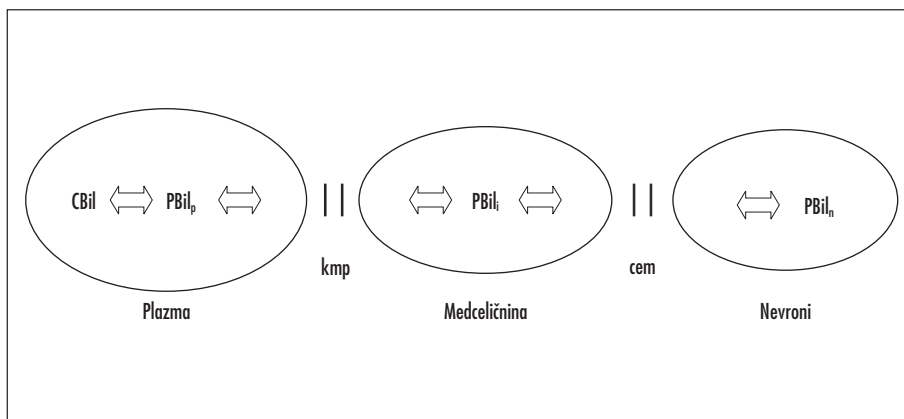
### Novosti in dopolnitve pri diagnostiki NHN

**Urno specifični nomogrami** za spremljanje koncentracije bilirubina pred odpustom iz porodnišnic omogočajo enostavno razporeditev izmerjene koncentracije bilirubina v odstotkovne krivulje. Te krivulje opredeljujejo tveganje za kasnejši razvoj hiperbilirubinemije, ki lahko po zgodnjem odpustu iz porodnišnice narašča ali upada (18).

Določanje **izdihanega ogljikovega monoksida (ETCO)**. Ob razgradnji hema (protoporfirinski obroč) nastajajo linearni biliverdin, železo in CO (19). Avtomatizirano merjenje izdihanega CO pri novorojenčkih z zlatenico nam omogoči vpogled v hitrost nastajanja bilirubina in oceno ogroženosti otrok zaradi NHN (20).

Tabela 1. Dejstva in problemi pri razumevanju presnove in strupenosti bilirubina ter njihov vpliv na merila za zdravljenje NHN (17).

Dejstva	Problemi
Hiperbilirubinemija je pri novorojenčkih normalno prisotna	Bilirubin je strupen za živčne celice. Kako se izogniti preveč aktivnemu zdravljenju mnogih – na račun dobrobiti za nekatere?
Bilirubin spremeni ali okvari: <ul style="list-style-type: none"> <li>• celično presnovo,</li> <li>• nevrofiziologijo,</li> <li>• možgansko delovanje,</li> <li>• vedenje.</li> </ul>	Specifičen strupen način delovanja bilirubina še ni dokazan. Meril za zdravljenje ni mogoče opreti na specifično zdravljenje. »Časovno okno« za toksičnost?
Znatno prekrivanje med strupenimi in nestrupenimi koncentracijami bilirubina v serumu.	Težavno ocenjevanje tveganja pri novorojenčkih z zlatenico.
Pomembnost izpostavljenosti celotni količini bilirubina (predel pod krivuljo) proti največji možni koncentraciji bilirubina.	Ali je bilirubin strupen za zdrave donošene novorojenčke?
Strupenost bilirubina je lahko povratna.	Dejavniki, ki določajo nepovratnost niso znani. Ni jasnih meja med povratno in nepovratno strupenostjo.
Na strupenost vplivajo različni dejavniki.	Zanesljivo individualno ocenjevanje tveganja je težavno brez obsežne laboratorijske obravnave. Ali so znani vsi dejavniki tveganja? Pomen prostega bilirubina? Pomen P-glikoproteina?
Novi vidiki presnove bilirubina in njihov vpliv na merila za ocenjevanje in zdravljenje NHN.	Ne koncentracija bilirubina, temveč hitrost nastajanja bilirubina? Ne bilirubin temveč ogljikov monoksid? Ali je bilirubin kot antioksidant in vzpodbujevalec encimov za novorojenčke koristen?



Slika 1. Poenostavljena shema vezave bilirubina v različnih predelih (angl. compartments) organizma, kjer pomenijo: CBil – celotni bilirubin v plazmi, PBil – prosti bilirubin, p: v plazmi, i: v medceličnini (intersticiju), n: v nevronih, kmp predstavlja krvno-možgansko pregrado, cem pa celične membrane. Velikost posameznih predelov na sliki ni sorazmerna dejanski velikosti predelov v organizmih novorojenčkov.

Možna je tudi kombinacija obeh omejenih metod, ki pa bistveno ne izboljša napovedne vrednosti preiskav za kasnejšo hudo NHN (21).

Merjenje **prostega bilirubina** v serumu. Po hipotezi o »prostem« bilirubinu se v organizmu vzpostavlja dinamično ravnovesje med plazemskim celotnim in »prostim« bilirubinom – preko krvno-možganske pregrade in preko membran nevronov, s »prostim« bilirubinom v medcelični tekočini in »prostim« bilirubinom v nevronih, kot kaže slika 1 (22).

Ob nestrupeni koncentraciji bilirubina je »prosti« bilirubin iz omenjenih predelov v dinamičnem ravnovesju tudi z bilirubinom, ki je vezan na albumin, membrane drugih celic in na membrane celičnih organel. Bilirubinska strupenost nastopi, ko doseže »prosti« bilirubin raven, kjer postane netopen in/ali so membrane in organele dovolj zasičene z njim, da bilirubin ovira njihovo delovanje.

Za določanje prostega bilirubina so na Japonskem izdelali avtomatizirano laboratorijsko mikrometodo s peroksidazo (23).

Ob merjenju celotnega bilirubina in prostega bilirubina je zelo koristna dodatna klinična diagnostična metoda – merjenje **vzbujenih slušnih potencialov možganskega debla**. Bilirubin ob visokih koncentracijah vstopa v jedra možganskega debla (kohlearna jedra, zgornji olivarni kompleks, lateralni lemniskus in trapezoidna telesa ter v spodnja kolikula medmožganja). Okvare v jedru

statoakustičnega, osmega, možganskega živca lahko pri novorojenčkih zaznamo s posebno aparaturo. Metoda ni nova, nove so možnosti aparatur, ki omogočajo presejalno merjenje. Ta merjenja olajšajo odločitve o zdravljenju NHN (24).

Metoda svetlobne spektralne reflektance za merjenje optične gostote **kožnega bilirubina** (TcBil) je že več let na voljo kot presejalni preizkus ob odločanju za diferentnejše diagnostične ali terapevtske posege pri NHN. Metoda s presvetlitvijo in zaznavanjem svetlobnega odboja meri bilirubin v kožnih kapilarah in podkožnem tkivu (25).

Neinvazivno slikovno nevrološko pregledovanje (**MRI – magnetnoresonančno prikazovanje**) je ob določenih pogojih lahko sredstvo za ocenjevanje nevroloških sprememb, ki jih utegne povzročiti NHN. Prisotne so dokaj značilne simetrične spremembe predvsem v globus palidus, vendar niso popolnoma specifične za prikaz posledic delovanja bilirubina na bazalne ganglije zlateničnih novorojenčkov (26, 27).

### **Novosti pri razumevanju nevrotoksičnosti bilirubina**

Že konec 19. stoletja je bilo ugotovljeno, da je nekonjugirani bilirubin lahko nevrotoksin in vzrok za kernikerus (28, 29). Vendar pravi mehanizem delovanja bilirubina na ravni nevronov ostaja neznan. Natančnejši opis

klinične slike novorojenčkov z zlatenico z BE in KI je bil v tej reviji že opisan (30).

Zato bodo le na kratko povzete osnovne značilnosti akutne BE, ki poteka v nekaj stopnjah. V *zgodnji* stopnji akutne BE postanejo novorojenčki s hudo zlatenico letargični, hipotonični in slabo sesajo. Za *vmesno* – intermediarno stopnjo je značilno, da se stanje zavesti spreminja v smer globlje letargije, vendar so ob dražljajih bolniki pretirano razdražljivi in hipertonični. Lahko se pojavi visoka telesna temperatura in cvileč ali piskajoč jok, ki se izmenjuje z zaspanostjo in hipotonijo. Hipertonija se kaže z visokim tonusom v vratnem mišičju (z zvrčanjem glave nazaj = retrokolis) ter v paravertebralnem mišičju (z upogibanjem hrbta nazaj = opistotonus). Po nekaterih poročilih je v tej fazi z izmenjalno transfuzijo krvi še možno izboljšati ali omiliti okvaro osrednjega živčevja (31). V *napredovali* stopnji bolezni, ko je okvara osrednjega živčevja najverjetneje že nepovratna, je prisoten izrazit retrokolis in opistotonus, cvileč jok, odklanjanje sesanja, apnoe, vroči-

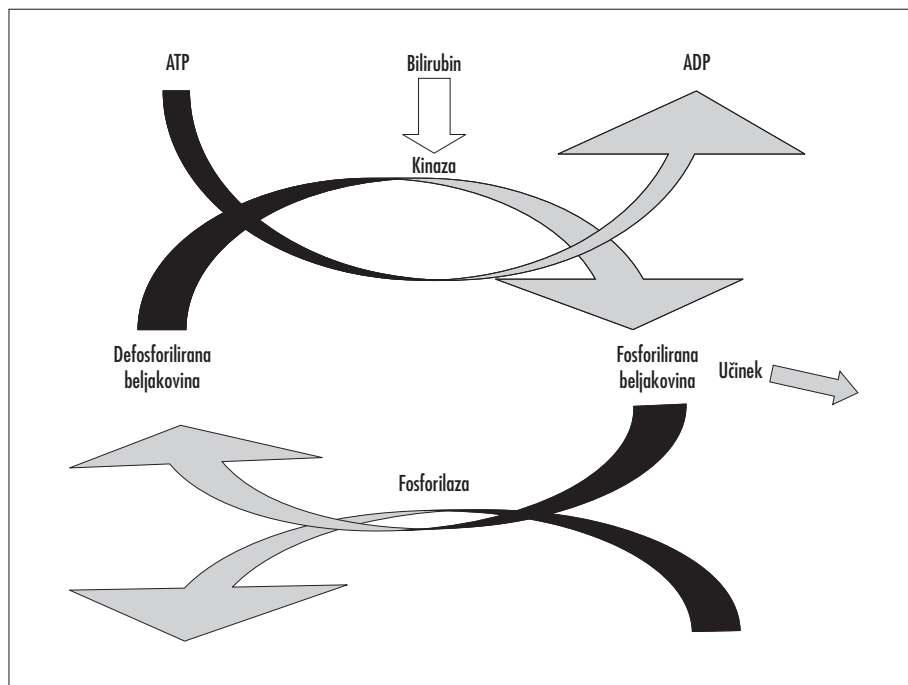
na, globok sopor do kome, občasno konvulzije in smrt (32).

KI kot kronična oblika bilirubinske encefalopatije se pri preživelih otrocih kaže s hudo obliko atetoidne cerebralne paralize, motnjami sluha, displazijo zobne sklenine, ohromelostjo pogleda navzgor in manj pogosto tudi z inteligenčnim primanjkljajem ter ostalimi težavami. Večina takih otrok kaže predhodno znake BE, toda opisani so bili bolniki z visoko hiperbilirubinemijo brez akutnih znakov BE in s kasneje izraženimi kroničnimi simptomi KI (33).

Kljub že omenjenemu obširnemu raziskovanju vzrokov za BE in KI pa ostaja še vedno odprto vprašanje o tem, kakšen je osnovni mehanizem bilirubinske nevrotoksičnosti (34).

Nekaj novejših hipotez o mehanizmih nevrotoksičnosti bilirubina pri novorojenčkih prikazujejo naslednja dejstva:

**Zavoro fosforilacije beljakovin** in peptidov so raziskovali že pred leti, sodobnejše raziskave pa natančneje opredeljujejo mehanizme delovanja kot kaže slika 2 (35, 36).



Slika 2. Shematsko predstavlja predlagani mehanizem zavore fosforilacije beljakovin oziroma peptidov. ATP – adenozin trifosfat; ADP – adenozin difosfat (35).

Teorijo o vplivu bilirubina na **homeostazo kalcija v celicah** podpira več dokazov iz raziskovanja o vplivu bilirubina na dejavnost encima kalcijeve/calmodulinske kinaze II (CaM-Kinaza II) (38). Posledica delovanja bilirubina je povečanje znotrajceličnih koncentracij  $Ca^{2+}$ , kar lahko poveča občutljivost celice za vplive drugih škodljivih dejavnikov npr. glutamata. Ko so raziskovali izražanje dveh beljakovin (calbindin in parvalbumin), ki vežeta  $Ca^{2+}$  v celicah slušnega sistema podgan z zlatenico tipa Gunn, so ugotovili, da je zmanjšano izražanje teh beljakovin zelo občutljiv kazalec možganske okvare zaradi bilirubina (34).

Raziskovanje vpliva bilirubina na **celične membrane** poteka s pomočjo različnih raziskovalnih modelov in tehnik (39). Ob sodelovanju raziskovalcev z Inštituta Jožef Stefan v Ljubljani, smo z elektronsko paramagnetno resonanco (EPR) v celičnih kulturah potrdili strupen vpliv bilirubina na biološke membrane. Prikazali smo spremembe v značilnostih stranskih membranskih domen obeh spinsko označenih celičnih linij glodalcev na katerih so potekale raziskave (V-79: hrčkovi fibroblasti in Neuro 2a: mišji nevroblastom), s povprečnim povečanjem populacije bolj urejenih – manj fluidnih stranskih membranskih domen, na račun zmanjšanja neurejenih – bolj fluidnih stranskih membranskih domen. Spremembe so bile z EPR opazne ob analizi spektralnih zapisov že pri nižjih povprečnih koncentracijah bilirubina ( $2,5 \times 10^{-14}$  in  $7 \times 10^{-14}$  mol/celico), pri katerih še ni bilo vpliva na preživetje in rast odpornejših V-79-celic. Obenem je bila ob enakih poskusnih pogojih in koncentracijah bilirubina ugotovljena tudi spremenjena prepustnost stranskih membranskih domen Neuro 2a. Količnik prepustnosti je bil ob dodatku bilirubina v primerjavi s kontrolno suspenzijo enakih celic statistično značilno zmanjšan (40).

**P-glikoprotein (Pgp)** je od ATP odvisna membranska črpalka in se nahaja v svetlini možganskih kapilarnih endotelijskih celic, na membranah astrocitov ter v epiteliju horioidnega pleteža. Pgp je izražen tudi v črevesnih celicah. Deluje tako, da preko celične membrane premešča (translocira ali črpa) širok spekter substratov (41). Dokazali so, da

črpa substrate neposredno iz celične membrane, še preden pridejo v stik s citoplazmo. Raziskave kažejo, da je eden substratov Pgp tudi bilirubin in da bi Pgp lahko igral določeno vlogo pri zaščiti možganov pred vstopom bilirubina v nevrone (42).

Novejši koncept nevrotoksičnosti bilirubina pri novorojenčkih predvideva, da je strupenost povezana z molekulami prostege bilirubina, ki so v obliki **protonirane dvojne kisline**, ki lahko pasivno difundira skozi membrane. Tako okvari mitohondrije v astrocitih in nevronih ter povzroči motnje v presnovi energije, nastajajo motnje v celičnih membranah s posledičnim izstopanjem celičnih encimov in motnje v transportu neurotransmitorjev ter v končni fazi celična apoptoza. Celice imajo v notranjosti tudi nekaj (hipotetičnih) mehanizmov, s katerimi lahko zmanjšajo raven bilirubina. To so znotrajcelična oksidacija, konjugacija in vezava bilirubina na citosolske beljakovine, kar do neke mere lahko pojasni različno občutljivost za enake koncentracije bilirubina pri posameznih novorojenčkih (43). Različno občutljivost za bilirubin pa pojasnjuje tudi raziskovanje mehanizma bilirubinske regulacije MRP1/mrp 1 beljakovine, ki bi bil lahko pomemben prilagoditveni proces za zaščito osrednjega živčevja pred strupenostjo bilirubina (44).

## **Novosti pri zdravljenju NHN**

Eden glavnih sodobnih terapevtskih postopkov ostaja obsevanje ikteričnih novorojenčkov s svetlobo vidnega spektra – **fototerapija**. Številne študije in klinične izkušnje so dokazale terapevtsko učinkovitost obsevanja novorojenčkov z zlatenico z vidno svetlobo, ob sorazmerno malo stranskih pojavih. V Sloveniji smo pričeli uporabljati fototerapijo leta 1972, postopek je bil tudi že opisan v tej reviji (45, 46). V bližnji prihodnosti lahko pri fototerapiji pričakujemo uporabo novejših tehnologij.

Za nov vir svetlobe že uporabljajo **svetlobne diode** (LED – light emitting diodes) z galijevim nitritom, ki sevajo močno svetlobo izbranega ozkega spektra. Prednost novih luči je, da ob svetlobnem toku sevajo le malo ali skoraj nič toplote, so lahke, porabijo malo električne energije in jih je mogoče vgraditi

Tabela 2. Diagnostična merila za zdravljenje neonatalne hiperbilirubinemije, s predvideno klinično uporabo (17). APMD – vzbujeni slušni potenciali možganskega debla; INPT – izredno nizka porodna teža – < 1000 g; EPR – elektronska paramagnetna resonanca; ETCO – meritve CO v izdihanem zraku; ITK – izmenjalna transfuzija krvi; NPT – nizka porodna teža (< 2500 g); SEP – vzbujeni somato-senzorni potenciali možganskega debla; VEP – vzbujeni vidni potenciali možganskega debla.

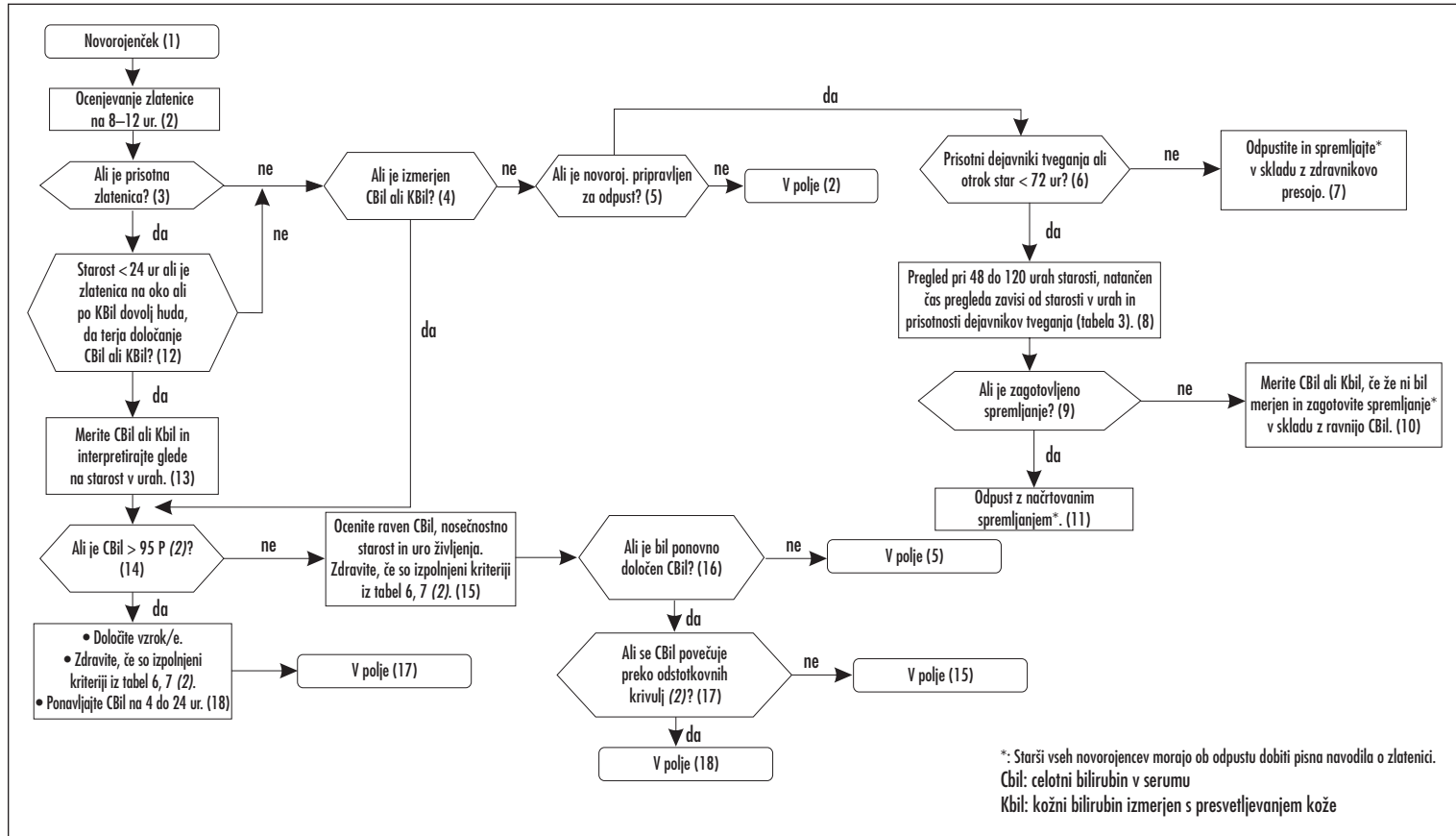
Kriteriji za zdravljenje	Klinična uporaba
Celotni serumski bilirubin (CBil)	Fototerapija pri CBil: > 140–170 $\mu\text{mol/l}$ pri INPT > 200 $\mu\text{mol/l}$ pri NPT > 250 $\mu\text{mol/l}$ pri večjih nedonošenčkih > 300–350 $\mu\text{mol/l}$ donošeni,
Neinvazivno merjenje bilirubina v koži (TcBil)	3.–5. dan za vse otroke so 1. dan nižje mejne vrednosti kot 3. dan indikacije za ITK pri CBil: > 200–250 $\mu\text{mol/l}$ pri nedonošenih, > 350–450 $\mu\text{mol/l}$ pri donošeni ali blizu donošenosti
Prosti bilirubin (PBil)	Fototerapija pri PBil: > 13 $\text{nmol/l}$ pri INPT > 17 $\text{nmol/l}$ pri NPT za donošene ni preverjenih mejnih vrednosti PBil
Vežalna sposobnost albumina titracijske metode vezava barvil selektivni označeni ligandi EPR bilirubin na eritrocitih razmerje bilirubin: albumin	Nobeden od testov ni preverjen v ustreznih kliničnih študijah.
Klinična stanja: hemolitična bolezen, perinatalna zadušitev, sepsa, acidoza, hipotermija	Merila za zdravljenje, ki temelje na CBil se navadno znižajo ob prisotnosti enega ali več kliničnih stanj za 50 $\mu\text{mol/l}$ . Terapevtska merila so opredeljena z nomogrami.
Profilaktično zdravljenje Sn-mezoporfirin fenobarbiton bilirubinska oksidaza	Profilaksa je indicirana ob utemeljenem pričakovanju, da se bo razvila huda ali podaljšana zlatenica, s ciljem zmanjšati obremenitev organizma z bilirubinom; nedonošenost. hemolitična bolezen
Hitrost nastajanja bilirubina hitrost nastajanja CO	Pričeti zdravljenje ko narašča CBil > 5–10 $\mu\text{mol/l/uro}$ Povečano tveganje za hudo hiperbilirubinemijo ob ETCO > 2,0 ppm
Nevrofiziološke meritve	Nenormalni izvidi nakazujejo bilirubinsko toksičnost, upoštevati je treba začetek zdravljenja.
APMD, VEP, SEP	Za vsakodnevno klinično obravnavo metode niso primerne analiza joka.

v prekrivala ali celo v oblačila. Primerjava učinkovitosti obsevanja ob nekaterih zgoraj omenjenih prednostih svetlobnih diod med klasično fototerapijo z modrimi fluorescentnimi žarnicami in svetilko s svetlobnimi diodami ni pokazala statistično značilnih razlik (47).

Glavni izzivi za fototerapijo bodo v prihodnosti verjetno prišli s strani nefotokemičnih metod za preprečevanje kopičenja nekonjugiranega bilirubina. Gre za štiri potencialna biokemična področja:

**Zaviralci hemoksigenaze**, ki so že razviti, vendar jih v klinični praksi še ne uporabljajo veliko. Gre za molekule, ki so tako podobne hemu, da tekmujejo kot substrat za encim hemoksigenazo, ga zavrejo in nastajanje bilirubina se močno zmanjša (48). Do danes so ugotovljeni učinkoviti zaviralci hemoksigenaze: brez kovine (Mf), cinkov ( $\text{Zn}^{2+}$ ), kositrov ( $\text{Sn}^{4+}$ ), kromov ( $\text{Cr}^{2+}$ ), manganov ( $\text{Mn}^{2+}$ ), bakrov ( $\text{Cu}^{2+}$ ), niklov ( $\text{Ni}^{2+}$ ) in magnezijev ( $\text{Mg}^{2+}$ ) porfirin, ki s spremembo obroča dajo





Slika 3. Algoritem za obravnavo zlatenice na neonatalnih oddelkih (2).



deutero- (DP), proto- (PP), mezo- (MP) in bisglikol derivate. Klinično so doslej največ preizkušali SnPP in SnMP – z nekaj stranskimi pojavi, kot so fotosenzibilizacija in inhibicija nekaterih drugih encimov (49).

**Zaviralci biliverdinske reduktaze**, ki katalizira pretvorbo biliverdina v bilirubin. Rezultat novjših raziskav so študije zgradbe omenjenega encima, kar bi lahko bila osnova za kasnejši razvoj zaviralca (50).

»**Fotonski analogi**« bi lahko bili kemične spojine, ki bi se specifično vezale na bilirubinske molekule in vivo ter spremenile njihovo zgradbo, da bi z notranjimi H vezmi povezana molekula postala substrat za MRP2-kanalikularni prenašalec, ali pa, da bi molekula bilirubina postala dovolj polarna za izločanje brez prenašalca (51).

**Miniaturni vgradni reaktor z uridindi-fosfoglukuronosil transferazo (UGT1.1)**, kakršnega zaenkrat še ni mogoče izdelati, bi vseboval vezan encim UGT1.1, ki bi konjugiral dovolj bilirubina, da bi se koncentracija v serumu znižala do varne ravni (51).

## KLINIČNA OBRAVNAVA NOVOROJENČKOV Z ZLATENICO

V neonatalnem obdobju je hiperbilirubinemija zelo pogosta. Vidno zlatenico ugotavljajo

v povprečju pri približno 2/3 novorojenčkov, v Sloveniji v zadnjih letih torej pri blizu 11.000 novorojenčkim letno (17). Večino otrok zdravimo s fototerapijo, ITK, ki je bila zelo pogost terapevtski ukrep, je postala na neonatalnih oddelkih kot tudi pri nas redkejši dogodek, če ne gre pri novorojenčkih za hudo hemolizo (52, 53). Odločanje za zdravljenje največkrat še vedno temelji na koncentracijah celotnega bilirubina v serumu. Vendar so danes v pomoč pri odločanju nekatere zbirke novih ali dopolnjenih meril, od katerih je v tabeli 2 povzet primer.

Ob povprečni pogostosti hiperbilirubinemije v populaciji novorojenčkov ocenjujejo, da je zaradi tega treba zdraviti med 5 in 10 odstotkov vseh otrok (17). Zato so za odločanje o začetku in vrsti zdravljenja nujna natančna merila in z dokazi podprt diagnostični algoritem (slika 3), ki ga uporabljamo pri kliničnih odločitvah pri obravnavi novorojenčkov z zlatenico. K algoritmu sodi tudi tabela 3.

**Opozorilo:** Prevedeni algoritem in vse pripadajoče tabele iz literature citirane pod 2. točko ne morejo nadomestiti originalnega besedila. Tukaj objavljeni deli originalnih navodil imajo predvsem informativni in didaktični namen. Za ustrezno klinično vodenje zlatenice je nujno uporabljati originalno navodilo, ki vsebuje dodatne relevantne podatke za delo z zlateničnimi novorojenci (2)!

Tabela 3. Dejavniki tveganja za razvoj hude NHN pri novorojenčkih z nosečnostno starostjo 35 tednov ali več (približno razvrščeni po pomembnosti) (2).

### Glavni dejavniki tveganja

- Raven CBil (celotnega bilirubina v serumu) ali KBil (transkutano izmerjenega bilirubina) v predelu z visokim tveganjem
- Zlatenica, opažena v prvih 24 urah
- Neskladje krvnih skupin s pozitivnim direktnim Coombsovim testom, druge znane hemolitične bolezni (npr. pomanjkanje G6PD), povečan ETCO
- Nosečnostna starost 35–36 tednov
- Starejši sorojenec je potreboval fototerapijo
- Kefalhematom ali večje podplutbe
- Izključno dojenje, posebno, kadar ne poteka dobro in je prevelika izguba telesne teže
- Vzhodnoazijsko poreklo

### Dodatni dejavniki tveganja

- Raven CBil ali KBil v predelu z visokim vmesnim tveganjem
- Nosečnostna starost 37–38 tednov
- Zlatenica, opažena pred odpustom iz porodnišnice
- Starejši sorojenec je imel zlatenico
- Makrosomen otrok ali otrok matere z diabetesom
- Starost matere 25 ali več let
- Moški spol

**Dejavniki zmanjšane tveganja** (ti dejavniki so povezani z zmanjšanim tveganjem za značilno zlatenico in so navedeni po padajočem zaporedju pomembnosti)

- Raven CBil ali KBil v predelu z nizkim tveganjem
- Nosečnostna starost 41 ali več tednov
- Izključno hranjenje s formulo
- Črna rasa
- Odpust iz porodnišnice po 72 urah

Ob dosedanjih merilih, osnovanih na serumski koncentraciji bilirubina, je bil kernikterus izjemno redek. Hkrati pa so taka merila imela posebno pri donošenih novorojenčkih za posledico preveč dejavno diagnostiko in zdravljenje. Prijaznejši pristop, kot sta ga predlagala Newman in Maisels, bi bil tako upravičen (4). Toda, kot je opisano v tabeli 1, je naše trenutno znanje o presnovi bilirubina in njegovih strupenih koncentracijah še dokaj pomanjkljivo in mnoga vprašanja ostajajo odprta. Zato je lahko škodljiv tudi korenit poseg v empirično osnovane kriterije za zdravljenje NHN, kar se je pokazalo s ponovnim pojavom kernikterusa pri donošenih novorojenčkih (8, 9). Prehod na bolj prijazen postopanje z NHN ima lahko za posledico povečano tveganje za bilirubinsko strupenost za manjše število novorojenčkov, v korist velikega števila (manj aktivno obravnavanih) novorojenčkov.

Prijaznejši pristop zato terja povečane napore za odkrivanje novorojenčkov z značilnim tveganjem za bilirubinsko strupenost. Zato pri obravnavi novorojenčkov opozarja na naslednje ukrepe in predloge (2, 54):

- v porodnišnici je nujno pozorno in dejavno opazovanje novorojenčkov (zdravniki, medicinske sestre) in po potrebi merjenje CBil pred 24 urami starosti (bilirubin naj bi bil v skupini osnovnih vitalnih znakov!);
- uvajanje neinvazivnih presejalnih metod za zgodnjo razpoznavo novorojenčkov s povečanim tveganjem za zgodnjo NHN in hemolizo; uporaba urno specifičnih odstotkovnih krivulj CBil (18);

- merjenje CBil pred odpustom iz porodnišnice morebiti ob odvzemu krvi za ostale presejalne teste ali ustrezno merjenje kožnega bilirubina;
- pozorna obravnava glede možnih hemolitičnih bolezni: neskladje krvnih skupin, pomanjkanje glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze (G-6-PD) in druge;
- po odpustu – obvezno sledenje z ugotavljanjem ne samo pred odpustne ravni CBil, temveč s pozornostjo na ostale možne vzroke za NHN kot so: podplutbe, nosečnostna starost blizu 37 tednov, ustreznost dojenja, izguba telesne teže, sepsa.

Na koncu pa je posebno pozornost treba nameniti vsem novorojenčkom, ki imajo »visoko neonatalno hiperbilirubinemijo« – koncentracija CBil v serumu > 427  $\mu\text{mol/l}$  (> 25 mg/dl). Razen ustrezne urgentne zdravstvene obravnave bi jih bilo potrebno kasneje vključiti v posebno bazo podatkov za dolgotrajno sledenje, ustrezno pomoč in prospektivno ugotavljanje pojavov kasne bilirubinske nevrotoksičnosti (18).

## ZAKLJUČEK

Neonatalna hiperbilirubinemija je kljub obsežnemu raziskovalnemu delu še vedno etiološko dokaj nepojasnjeno stanje, ki lahko pri bolnih novorojenčkih in še posebno nedonošenčkih povzroči trajno hudo okvaro osrednjega živčevja in s tem za otroka nepopravljivo motnjo v razvoju. Zato bo treba pred vsako spremembo navodil za obravnavo novorojenčkov z zlatenico dobro pretehtati vse argumente za spremembe in proti njim in uporabiti navodila ustrezno, da pri otrocih ne bo prišlo do nezaželenih zdravstvenih in razvojnih posledic (55).

## LITERATURA

1. Blackmon LR, Fanaroff AA, Raju TNK. Research on prevention of bilirubin-induced brain injury and kernicterus: National institute of child health and human development conference executive summary. *Pediatrics* 2004; 114: 229–33.
2. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline. Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
3. Hsia DY-Y, Allen GH, Gellis SS, Diamond LK. Erythroblastosis fetalis VIII. Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus. *New Engl J Med* 1952; 247: 668–81.
4. Watchko JF, Oski FA. Bilirubin 20 mg/dl = vigintiphobia. *Pediatrics* 1983; 71: 660–3.
5. Newman TB, Maisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 1992; 89: 809–18.
6. American Academy of Pediatrics, Provisional Committee for quality improvement and subcommittee on hyperbilirubinemia. Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558–65.

7. Bratanič B. Neonatalna hiperbilirubinemija danes. In: Bratanič B, Felc Z, Ilijaš Trofenik A, eds. *Na stičiščih neonatologije: Zlatica v neonatalnem in otroškem obdobju*. Celje, Laško: Odsek za neonatalno pediatrijo Ginekološko porodniškega oddelka SB Celje; 2002. p. 7–20.
8. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96: 730–3.
9. Ebbesen F. Recurrence of kernicterus in term and near-term infants in Denmark. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1213–7.
10. Bratanič B. Dve leti pobude za »Novorojencem prijazne porodnišnice« v Sloveniji. *ISIS* 2000; IX (12): 60–4.
11. Johnson L, Bhutani K. Guidelines for management of the jaundiced term and near-term infant. *Clin Perinatol* 1998; 25: 555–74.
12. Seidman DS, Paz I, Armon Y, Ergaz Z, Stevenson DK, Gale R. Effect of publication of the »Practice parameter for the management of hyperbilirubinemia« on treatment of neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2001; 90: 239–41.
13. Groleger K, Novosel Sever M, Bratanič B, Veličković Perat M. A case of bilirubin encephalopathy in newborn due to the Rh C, E blood group incompatibility. The Mediterranean meeting of child neurology: Book of abstracts; 1995 Oct 21–24; Portorož, Slovenija. Ljubljana: Cankarjev dom; 1995. p. 101.
14. Paludetto R, Mansi G, Raimondi F, Romano A, Crivaro V, Bussi M, et al. Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior. *Pediatrics* 2002; 110: e50.
15. Soorani-Lunsing I, Woltit H, Hadders-Algra M. Are moderate degrees of hyperbilirubinemia in healthy term neonates really safe for the brain? *Pediatr Res* 2001; 50: 701–5.
16. Ip S, Lau J, Chung M, Kulig J, Sege R, Glick S, et al. Hyperbilirubinemia and kernicterus: 50 years later. *Pediatrics* 2004; 114: 263–4.
17. Bratli D. Criteria for treatment of neonatal jaundice. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: S88–92.
18. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischARGE hour-specific bilirubin for subsequent hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999; 103: 6–14.
19. Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Nathan DC, Smith CA. Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastic newborn infants. *J Clin Invest* 1971; 50: 1–8.
20. Vreman HJ, Baxter LM, Stone RT, Stevenson DK. Evaluation of a fully automated end-tidal carbon monoxide instrument for breath analysis. *Clin Chem* 1996; 42: 50–6.
21. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels JM, Young BWY, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: S63–72.
22. Robinson PJ, Rapoport SI. Binding effect of albumin on uptake of bilirubin by brain. *Pediatrics* 1987; 79: 553–8.
23. Shimabuku R, Nakamura H. Total and unbound bilirubin determination using an automated peroxidase micro-method. *Kobe J Med Sci* 1982; 28: 91–104.
24. Shapiro SM, Nakamura H. Bilirubin and the auditory system. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: S52–5.
25. Rubaltelli FF, Gourley GR, Loskamp N, Modi N, Roth-Kleiner M, Sendre A, et al. Transcutaneous bilirubin measurement: a multicenter evaluation of a new device. *Pediatrics* 2001; 107: 1264–71.
26. Palmer C, Smith MB. Assessing the risk of kernicterus using nuclear magnetic resonance. *Clin Perinatol* 1990; 17: 307–29.
27. Ylmaz Y, Alper G, Kilicoglu G, Celik L, Karadeniz L, Yilmaz-Degrimenci S. Magnetic resonance imaging findings in patients with severe neonatal indirect hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2001; 16: 452–5.
28. Hervieux J. De l'ictère des nouveau-nés. These Med. Paris 1847.
29. Orth I. Ueber das Vorkommen von Bilirubinkristallen bei neugeborenen Kindern. *Virch Arch Patol Anat* 1875; 63: 447–62.
30. Groleger K, Bratanič B, Perat Veličković M. Nekonjugirana hiperbilirubinemija pri novorojenčku. *Med Razgl* 1998; 37: 355–66.
31. Harris M, Bernbaum J, Polin J, Zimmerman R, Polin RA. Developmental follow-up of breastfed term and near-term infants with marked hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2001; 107: 1075–80.
32. Johnson LH, Bhutani VK, Brown AK. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002; 140: 396–403.
33. Van Pragh R. Diagnosis of kernicterus in the neonatal period. *Pediatrics* 1961; 28: 870–6.
34. Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications. *Clin Perinatol* 2002; 29: 765–78, viii.
35. Morphis L, Constantopoulos A, Matsaniotis N. Bilirubin induced modulation of cerebral protein phosphorylation in neonate rabbits in vivo. *Science* 1982; 218: 156–8.
36. Hansen TW, Mathiesen SB, Walaas SI. Modulation of the effect of bilirubin on protein phosphorylation by lysine-containing peptides. *Pediatr Res* 1997; 42: 615–7.
37. Hansen TWR. The pathophysiology of bilirubin toxicity. In: Maisels MJ, Watchko JF, eds. *Neonatal jaundice*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. p. 89–104.
38. Churn SB, DeLorenzo RJ, Shapiro SM. Bilirubin induces a calcium-dependent inhibition of multifunctional Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II activity in vitro. *Pediatr Res* 1995; 38: 949–54.
39. Leonard M, Noy N, Zakim D. The interactions of bilirubin with model and biological membranes. *J Biol Chem* 1989; 264: 5648–52.

40. Bratanič B. Opredelitev sistema bilirubin, albumin in fibroblasti V-79 z elektronsko paramagnetno resonanco. [doktorsko delo]. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 1999.
41. Gottesman MM, Patan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Ann Rev Biochem* 1993; 62: 385-427.
42. Watchko JF, Daoud MJ, Hansen TWR. Brain bilirubin content is increased in P-glycoprotein-deficient transgenic null mutant mice. *Pediatr Res* 1998; 44: 763-6.
43. Ostrow JD, Pascolo L, Shapiro SM, Tiribelli C. New concepts in bilirubin encephalopathy. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 988-97.
44. Ostrow JD, Pascolo L, Brites D, Tiribelli C. Molecular basis of bilirubin-induced neurotoxicity. *Trends Mol Med* 2004; 10: 65-70.
45. Erjavec-Bren M. Fototerapija v neonatalnem obdobju. V: Štrukelj M, editor. *Sodobno zdravljenje v pediatriji*. I. del. Ljubljana: Klinična bolnišnica za pediatrijo; 1977. p. 79-87.
46. Bratanič B. Fototerapija hiperbilirubinemije v neonatalnem obdobju. *Med Razgl* 1988; 27: 115-28.
47. Siedman DS, Moise J, Ergaz Z, Laor A, Vreman HJ, Stevenson DK, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000; 136: 771-4.
48. Martinez JC, Garcia HO, Otheguy LE, Drummond GS, Kappas A. Control of severe hyperbilirubinemia in full-term newborns with the inhibitor of bilirubin production Sn-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1999; 103: 1-5.
49. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Alternative metalloporphyrins for the treatment of neonatal jaundice. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: S108-S113.
50. Kikuchi A, Park S-Y, Miyatake H, Sun M, Sato M, Yoshida T, et al. Crystal structure of rat biliverdin reductase. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 221-5.
51. McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: S7-12.
52. Konjajev Z. Naša iskustva eksangvino transfuzijom kod novorođenčadi i nedonoščadi. *Bilt Hematol Transfuz* 1963; 15: 115-20.
53. Bratanič B, Sever M. Umestnost izmenjalne transfuzije krvi pri novorojenčkih. *Zdrav Vestn* 1986; 55 Suppl 1: 17-22.
54. Bhutani VK, Johnson LH. Jaundice technologies: prediction of hyperbilirubinemia in term and near-term newborns. *J Perinatol* 2001; 21 Suppl 1: S76-82.
55. Gartner LM, Herrarias CT, Sebring RH. Practice patterns in neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1998; 101: 25-31.