

ŽUTICA U DJECE NA PRSIMA

ZORA ZAKANJ, ZVONKO JURČIĆ*

Žutica u djece na prsima je nekonjugirana, nehemolitička hiperbilirubinemija u zdravog novorođenčeta. Pojavljuje se u ranom obliku, koji nastaje zbog smanjenog kalorijskog unosa u prvim danima života - rana laktacijska žutica ili žutica zbog dojenja. Kasni oblik novorođenačke žutice odnosi se na prolongiranu žuticu koja ne jenjava potkraj prvog tjedna života, a katkad može biti prisutna i od 3. do 12. tjedna života. Uzrokovana je tzv. inhibitornim supstancijama iz majčina mlijeka, pa se naziva i žutica zbog majčina mlijeka. U evaluaciji je važno promatrati niz kliničkih simptoma i djetetovo napredovanje, kako bi se isključili patološki oblici žutice, a dijagnostički postupak treba biti racionalan, da bi se izbjegle suvišne pretrage u djeteta. Jedna od dijagnostičkih mogućnosti je određivanje nezasićenih masnih kiselina iz majčina mlijeka. Rad posebno upućuje na važnost terapijskog pristupa. Dojenje ne treba prekidati, već održati što dulju prehranu na prsima, uz provođenje terapijskih mjera koje će dovesti do pada vrijednosti bilirubina, ovisno o tome je li riječ o ranom ili kasnom obliku žutice u djeteta na prsima.

Deskriptori: LAKTACIJSKA ŽUTICA – etiologija, liječenje, prevencija; DOJENJE; MAJČINO MLJEKO

UVOD

Novorođenačka žutica je čest problem u pedijatrijskoj praksi zbog svoje kompleksnosti i multikauzalnosti. Problem novorođenačkih žutica može se razmatrati s nekoliko aspekata, od kojih je vremenska pojavnost žutice jedan od najvažnijih u diferencijalnoj dijagnozi (1). Žutica novorođenčeta koja se javlja prije 36. sata života, a posebno u prva 24 sata, zahtjeva ozbiljnu evaluaciju djetetovog kliničkog stanja i laboratorijskih parametara za otkrivanje uzroka.

Mnogo češće se u neonatologiji žutice javljaju nakon 72. sata života i traju tijekom prvog tjedna te najčešće spontano iščezavaju, tzv. „fiziološke žutice“. Uzroci fiziološke žutice su mnogostruki. Fiziološka žutica se javlja u oko 50-70% donošene i u oko 80% nedonošene djece. Važnu ulogu ima raspadanje viška eritrocita nakon porođaja, kao i njihov kraći

životni vijek. Niže koncentracije albumina u plazmi novorođenčadi smanjuju mogućnost vezanja bilirubina na albumine i njihovo izlučivanje. Jedan gram albumina veže 8.3 mg bilirubina. Za fiziološku žuticu smatra se odgovornim još nekoliko mehanizama: nezrelost enzima uridin-difosfo (UDP)-glukuronil-transferaze, velika enterohepatička cirkulacija bilirubina i niže koncentracije ligandina (Y i Z proteina) (2).

Ako se žutica javi nakon prvog tjedna života, s tendencijom da perzistira, vjerojatno nije samo „fiziološka“, stoga treba razmotriti druge diferencijalno dijagnostičke mogućnosti, npr. perinatalnu infekciju, novorođenački hepatitis, policitemiju, metaboličke bolesti, poremećaje metabolizma bilirubina, grješke eritrocitne membrane, hipotireozu, stanja vezana za pojavu ekstrasvaskularne krvi (npr. kefalhematom). Rizik za veće vrijednosti bilirubina imaju nedonošad, novorođenčad niže porođajne mase, novorođenčad s porođajnom traumom, asfiksijom ili acidozom, djeca pod terapijom lijekovima koji se vežu na albumine, djeca na prsima, djeca s Gilbertovim sindromom i djeca majki sa šećernom bolešću (3). Hiperbili-

rubinemija se smatra značajnom ako su vrijednosti bilirubina u donošene novorođenčadi više od 221 $\mu\text{mol/L}$ (13 mg/dL), a u nedonošene novorođenčadi više od 257 $\mu\text{mol/L}$ (15 mg/dL) (4).

Predmet ovog prikaza je jedan od oblika žutice koji se može javiti u svom ranom i kasnom obliku, a vezano za hranjenje novorođenčeta na majčinim prsima (tzv. „laktacijska žutica“).

DEFINICIJA, ETIOLOGIJA I PODJELA ŽUTICA U DJECE NA PRSIMA

Laktacijska žutica je vrsta novorođenačke žutice povezana s dojenjem u zdravog novorođenčeta. Etiologija laktacijske žutice je kompleksna i multikauzalna, te do danas nije u potpunosti razjašnjena. Prva istraživanja datiraju otprilike četrdesetak godina, kad su Arias i suradnici 1963. u SAD-u, isključivši sve ostale uzroke novorođenačke žutice, posumnjali da bi uzrok žutice u zdrave novorođenčadi mogao biti u majčinom mlijeku (5). Istodobno su Newman i Gross iznijeli zapažanje da se žutica u djece na prsima pojavljuje češće i s višim vrijednostima nego u djece koja su hranje-

* Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Klinika za pedijatriju, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Zora Zakanj, Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“, Klinika za pedijatriju, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb

na adaptiranim mliječnim pripravkom, s najvišim vrijednostima između desetog i dvadesetog dana. Stoga su djecu sa žuticom na prsima podijelili u dvije skupine. U jednoj skupini su prekinuli dojenje na 3-4 dana, što je dovelo do pada vrijednosti bilirubina, a u skupini djece koja su ostala na prsima žutica je prezistirala i više tjedana (6).

Vrijednosti bilirubina od 221 $\mu\text{mol/L}$ ili više pokazuje 4% djece koja se hrane adaptiranim mliječnim pripravkom, te čak 14% djece na prsima. Teži oblici žutice (bilirubin iznad 255 $\mu\text{mol/L}$) javljaju se u 0.3% djece hranjene adaptiranim mliječnim pripravkom, za razliku od 2% dojene novorođenčadi. Prema tome, i novija literatura upućuje na činjenicu da se žutica razvija češće i s višim vrijednostima u djece na prsima, za razliku od one hranjene umjetnim mliječnim pripravkom (7).

Osnovnim patofiziološkim mehanizmima laktacijske žutice smatraju se: nedovoljan unos tekućine i kalorija, inhibicija hepatičke cirkulacije bilirubina te pojačana intestinalna apsorpcija bilirubina (8).

U novorođenačkoj dobi niz je razloga za pojavu žutice, tijekom koje dolazi do porasta vrijednosti bilirubina. Ako razina bilirubina prijeđe vrijednost od 85 $\mu\text{mol/L}$ (5 mg/dL), žutica postaje i klinički vidljiva. Međutim, žutilo sluznica, posebno bjeloočnica, vidljivo je i kod nešto nižih vrijednosti bilirubina, u pravilu iznad 34 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dl).

Bilirubin nastaje razgradnjom hema u retikuloendotelnom sustavu. Od hemoglobina potječe 75% bilirubina, dok je ostatak tzv. nehemoglobinskog podrijetla (mioglobin, citokrom, katalaza). Razgradnjom 1 grama hemoglobina, nastaje 35 mg bilirubina. Proces koji su vezani za metabolizam bilirubina obuhvaćaju njegovo stvaranje, konjugaciju, ekskreciju i enterohepatičku cirkulaciju. Za održavanje bilirubina u granicama normalnih vrijednosti najvažnija je ravnoteža navedenih procesa. Bilirubin putuje krvlju u nekonjugiranom obliku (topiv u lipidima) vezan za albumine plazme, pa se taj oblik bilirubina naziva indirektni bilirubin. Da bi se bilirubin mogao izlučiti iz organizma, potrebno je da postane topiv u vodi, a prije toga mora proći proces konjugacije u jetrenim stanicama (direktni ili konjugirani bilirubin). U procesu konjugacije bilirubina u jetri važnu ulogu ima enzim UDP-glukuronil-transferaza. Konjugirani bilirubin se putem žuči izlučuje u crijevo te

bude izlučen stolicom. Za ponovo vraćanje bilirubina u cirkulaciju odgovoran je enzim beta-glukuronidaza, koja nekonjugirani bilirubin pretvara u konjugirani i tako ga ponovo vraća u cirkulaciju. Opisani mehanizam se naziva enterohepatička cirkulacija bilirubina (9).

Za kliničku praksu važno je razlikovati ranu i kasnu novorođenačku žuticu, jer se značajno razlikuje njihova etiologija, praćenje kao i terapijski pristup. U oba je slučaja riječ o nekonjugiranoj (indirektnoj) žutici.

Još i danas nije razjašnjen odnos između sindroma rane i kasne žutice u djeteta na prsima, a sve je više zagovornika da je prolongirana hiperbilirubinemija u inače zdravog novorođenčeta na prsima rezultat zbivanja iz prvih dana života. Zagovornici antioksidativne teorije i učinka bilirubina kao antioksidanta navode mogućnost da povećane vrijednosti bilirubina prvih dana života, posebno vidljive u stanjima upale, ishemije i drugih nepovoljnih staničnih zbivanja, djeluju protektivno u smislu daljnjeg razvoja navedenih patoloških stanja. Tako bi se pojava žutice mogla protumačiti i kao protektivni mehanizam celularne protekcije (10).

Poznato je da na pojavu žutice utječu brojni genetski i okolišni čimbenici, primjerice način porođaja. Zapaženo je da djeca rođena hitnim carskim rezom rjeđe razvijaju žuticu nego djeca rođena vaginalno ili planiranim carskim rezom. U takve djece se zbog stresa kojem su izložena prije porođaja, još intrauterino, induciraju enzimi važni za konjugaciju bilirubina, ali i mehanizmi antioksidacijske obrane, pa se žutica razvija rijetko ili s nižim vrijednostima (11).

A) RANA ŽUTICA ILI ŽUTICA ZBOG DOJENJA (*BREAST-FEEDING JAUNDICE*)

Pojavljuje se unutar prva 2 do 4 dana. Razlog ove žutice je u nedovoljnom unosu mlijeka, posebno neposredno nakon porođaja zbog neadekvatne laktacije, nemogućnosti dojenja djeteta na zahtjev ili djetetovog slabog refleksa sisanja. Svi ovi uzroci dovode do *dehidracije* i *smanjenog kalorijskog unosa*, što su osnovni razlozi rane laktacijske žutice.

Bertini i sur. su pokazali da novorođenčad koja je u rodilištu stavljena isključivo na prsa gubila na tjelesnoj masi značajno više nego novorođenčad hranjena bočicom. Međutim, ako su djeca stavljena na prsa već u rađaonici, ako je

postojao „*rooming-in*“ i ako su stavljena na prsa na zahtjev, razvijala su žuticu u 38.4% slučajeva i manje su padala na tjelesnoj masi od novorođenčadi kojoj takvi uvjeti nisu bili omogućeni (12).

Broj obroka na prsima manji od šest značajno povećava rizik od hiperbilirubinemije. Djelovanje kalorijske restrikcije na povećanje vrijednosti bilirubina uočili su Gilbert i Hershi još 1906. godine (13), a Wu i sur. su pokazali da novorođenčad čiji je kalorijski unos manji od 90 kcal/kg u 24 sata razvija veće vrijednosti bilirubina, pa je i fototerapija u takvim slučajevima manje učinkovita (14). Češći podoji, osim većeg kalorijskog unosa, pojačavaju peristaltiku i gastrointestinalni refleks, kao i izlučivanje stolice, čime se smanjuje mogućnost enterohepatičke cirkulacije.

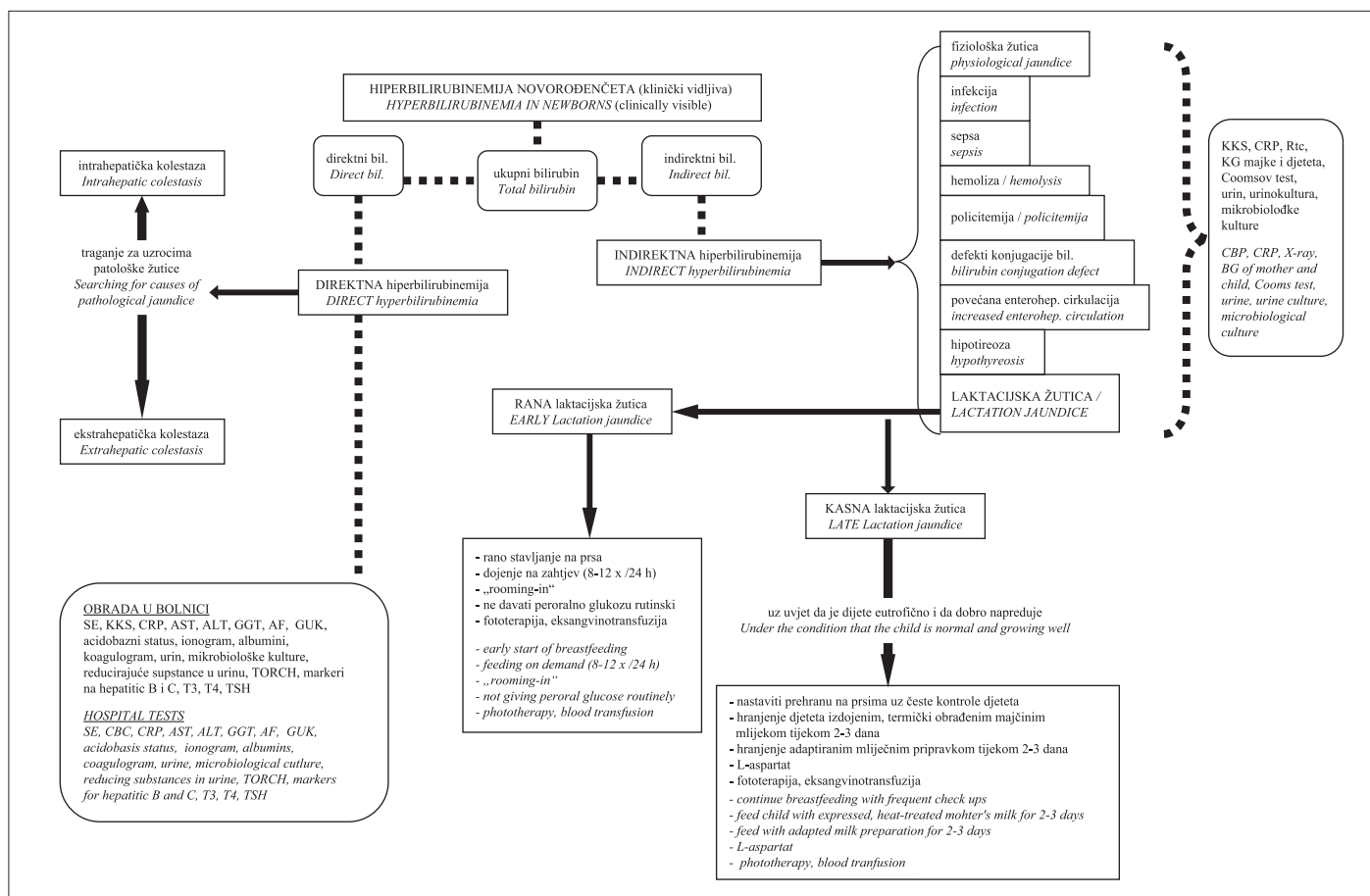
S druge strane, mjerenjem pulmonalne ekskrecije ugljičnog monoksida kao indeksa produkcije bilirubina, nije utvrđeno djelovanje kalorijske deprivacije na produkciju bilirubina (15).

Kalorijska deprivacija i dehidracija novorođenčeta u prvim danima čimbenici su visokog rizika za razvoj bilirubinske encefalopatije, posebno ako žutica perzistira, pa je takvu djecu potrebno redovito pratiti nakon otpusta iz rodilišta (16).

U smislu prevencije ovog oblika žutice zdravoj se novorođenčadi ne preporuča rani rutinski peroralni unos glukoze, jer takav unos potiče enterohepatičku cirkulaciju i povećava vrijednosti bilirubina.

B) KASNA ŽUTICA (KLASIČNA) ILI ŽUTICA ZBOG MAJČINA MLIJKA (*BREAST-MILK JAUNDICE*)

Pojavljuje se potkraj prvog tjedna života, a može perzistirati od 3 do 12 tjedana. Kad se jednom pojavi, može se ponoviti u 70% djece rođene u sljedećim trudnoćama, što pretpostavlja gensku determiniranost ove pojave. Suvremene genske spoznaje dovele su do otkrića gena UGT1A1 i njegovih mutacija, čime je omogućeno bolje razumijevanje genske heterogenosti i čestog preklapanja kliničkih fenotipova hiperbilirubinemije. Genetske analize pokazale su jednake mutacije u djece s kasnom laktacijskom žuticom i one s Gilbertovim sindromom, što upućuje na činjenicu da su genske mutacije uz prehranu na prsima u novorođenčeta čvrsti indikator mogućeg ranog Gilbertovog sindroma. Maruo i sur. smatraju da nije potreban niti jedan drugi



Slika 1. Dijagnostički i terapijski postupnik kod novorođenačke žutice
Figure 1. Diagnostic and therapy procedures in neonatal jaundice

provocirajući čimbenik za hiperbilirubinemiju, osim karakterističnog recesivnog alela kodirajuće regije (17).

Monaghan je prvi upozorio na to da je čak 37% djece imalo homozigotnu (TA7/TA7) kombinaciju Glibertova genotipa, što je u skladu i s preliminarnim rezultatima naših autora (18).

Dugi niz godina kasna novorođenačka žutica nastoji se objasniti teorijama o inhibitornim supstancijama majčina mlijeka, odnosno supstancijama koje inhibiraju djetetovu glukuronil-transferazu. Prema kemijskom sastavu inhibitorne supstancije mogu biti steroidi (3-alfa-20-beta-pregnadiol) i lipidi. Za pregnadiol se smatralo da inhibira stvaranje glukuronida bilirubina, što se nije moglo dokazati pokusima *in vitro* na humano jetri, ali se pokazalo da taj spoj interferira s ekskrecijom već konjugiranog bilirubina iz hepatocita, pa je teza o inhibitornom djelovanju steroida nedovoljno utemeljena. Osim toga, sekrecija progesterona se smanjuje prvih dana nakon porođaja, a već poslije nekoliko dana u serumu ih više nije moguće detektirati (19).

Među lipidima najveća se pozornost posvećuje nezasićenim masnim kiselinama majčina mlijeka (monosaturirane: palmitinska, oleinska; polisaturirane: linolna, linoleinska, arahidonska), koje su termolabilne i grijanjem se raspadaju. Nezasićene masne kiseline inhibiraju konjugaciju bilirubina, a jačina inhibicije je proporcionalna broju dvostrukih vezova. Mehanizam inhibicije pretpostavlja da se nezasićene masne kiseline vežu za albumine plazme, isključujući nekonjugirani bilirubin i povećavaju njegovu frakciju. Osim nezasićenih masnih kiselina, kao inhibitorne supstancije mogu djelovati enzimi lipoprotein-lipaza i beta-glukuronidaza te žučne kiseline. Istraživanja u ovom smislu se nastavljaju, pa je za očekivati u budućnosti i identifikacija novih supstancija iz majčina mlijeka koje mogu djelovati inhibitorno (20).

Gartner prvi navodi tezu da inhibitorna mlijeka, za razliku od normalnog majčinog i umjetnog mlijeka, na određen način olakšavaju enterohepatičku cirkulaciju bilirubina, čime se povećava frakcija

indirektnog bilirubina, odnosno pojačava se enterohepatička cirkulacija (21).

Iako je u ovoj pretpostavci navodilo više mogućih čimbenika koji olakšavaju enterohepatičku cirkulaciju (povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina, povećana aktivnost lipaze iz majčina mlijeka), noviji radovi sve više ističu važnost koncentracije i aktivnosti beta-glukuronidaze u majčinom mlijeku. Ovaj enzim iz majčina mlijeka znatno olakšava enterohepatičku cirkulaciju bilirubina, koja je uz smanjeni klirens bilirubina kroz nezrelu jetru jedan od glavnih uzroka i rane i kasne žutice u djece na prsima. Njegova je aktivnost u umjetnom mlijeku zanemariva, dok je u majčinom mlijeku značajna. Koncentracija beta-glukuronidaze iz majčina mlijeka korelira s vrijednostima bilirubina u djeteta. Osim toga, ako je veća koncentracija beta-glukuronidaze u majčinom mlijeku, ona se u većim koncentracijama nalazi i u djetetovom fecesu, što se značajno smanjuje prelaskom djeteta na umjetnu prehranu (22). Intestinalna beta-glukuronidaza je detektabilna u crijevima fetusa već između 8. do 12. tjedna gesta-

cije, gdje značajno utječe na klirens bilirubina iz fetusa preko posteljice (23).

DIJAGNOSTIČKI PRISTUP KOD ŽUTICE DJETETA NA PRSIMA

Etiologija hiperbilirubinemije u znatnoj mjeri ovisna o dobi djeteta, pa se i dijagnostički postupnik pretraga razlikuje u novorođenčadi i mlade dojenčadi, u odnosu na stariju djecu. Temelj dijagnostičke evaluacije čini dobra klinička procjena, pri kojoj je odlučujući čimbenik zamjećivanje klinički prisutnog žutila kože.

Za kliničku progresiju novorođenačke žutice važno je poznavati mehanizam tzv. kefalokaudalne progresije žutice ili tzv. Kramerovo pravilo. To znači da žutica najprije postaje klinički vidljiva na bjelečnicama i djetetovu licu (približno 85 umol/L, ili 5 mg/dL), pa se širi na prsni koš i ruke (150 umol/L, ili 9 mg/dL), na donji dio trbuha, leđa i noge do koljena (200 umol/L ili 12 mg/dL); potom na potkoljenice (250 umol/L ili 15 mg/dL), a kad zahvaća i gležnjeve prosječna vrijednost bilirubina je više od 250 umol/L (24).

Osim kliničke procjene žutila, anamnestički se valja orijentirati o sljedećim simptomima: procjena djetetove ukupne hidracije i gubitka tjelesne masa od porođaja, procjena jačine refleksa sisanja, promjene u neurološkom statusu, mišićni tonus, znakovi krvarenja, edemi, povraćanje, način disanja, boja stolice i urina, postojanje hepatosplenomegalije.

U prvim danima života najvažnije je razlučivanje fiziološke od patološke žutice, što zahtijeva laboratorijsko određivanje vrijednosti ukupnog bilirubina. Ako nas klinički znakovi u djeteta vode k mogućim patološkim uzrocima žutice, uz ukupni bilirubin određuju se i njegove frakcije. Na osnovi vrijednosti bilirubina donosi se odluka o terapijskim modalitetima, uz postojanje posebnih nomograma koji uzimaju u obzir djetetovu gestacijsku dob i moguće čimbenike rizika (25).

Nakon izlaska iz rodilišta, čest je problem prolongirane žutice novorođenčeta, koju je također potrebno pomno evaluirati radi isključivanja stanja koja zahtijevaju hitno liječenje. Ako se uzme u obzir s jedne strane broj i vrsta pretraga koje se u takvim slučajevima mogu učiniti (KKS, SE, CRP, Rtc, KG i Rh faktor, Coomsov test, koagulogram, transaminaze, GUK, ABS, ionogram, urin, urinokultura), a s druge strane činjenica da je dijete na prsima, da je zadovoljno, ima urednu boju stolice i urina, dobro napreduje i nema

drugih patoloških simptoma, naša se dijagnozika, uz određivanje vrijednosti bilirubina, može zasnivati još samo na laboratorijskom određivanju nezasićenih masnih kiselina iz majčina mlijeka.

Metoda je brza, jednostavna, pouzdana i jeftina, a nezaobilazan je pokazatelj u daljnjem pristupu djetetu s kasnom laktacijskom žuticom. Time se novorođenče pošteđuje nepotrebnih invazivnih i suvišnih pretraga. Ako je tijekom prvog određivanja nalaz negativan, postupak se može ponoviti nakon tri dana iz istog uzorka mlijeka koje se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 do 8 °C. Naime, poznato je da majčino mlijeko sadrži lipazu koja iz triglicerida oslobađa masne kiseline (tzv. lipolitička aktivnost majčina mlijeka), pa će mlijeko s izraženom lipolitičkom aktivnošću nakon stajanja pokazati svoj eventualni potencijal u smislu povišenja nezasićenih masnih kiselina (26).

EVALUACIJA DJECE SA ŽUTICOM NA PRSIMA

Zbog kratkog boravka majke i djeteta u rodilištu, nedostaju nam podatci o praćenju novorođenčeta koje je razvilo žuticu zbog prehrane na prsima. U razvijenim sredinama, u kojima je moguće pratiti novorođenčad kvalitetnim patronažnim posjetima u prvim tjednima života i određivati vrijednosti bilirubina transkutanim bilirubinometrom, zamjećuje se da je učestalost prolongirane žutice na prsima čak iznad 25%, za razliku od sredina u kojima takvo praćenje nije dostupno, pa je učestalost najviše do 5% (27).

Prije više od dvadeset godina provedena je prospektivna studija praćenja vrijednosti bilirubina u prva tri tjedna života. Studija je pokazala nekoliko važnih značajki koje se odnose na laktacijsku žuticu. Prvo, potvrđena je klinička i statistička povezanost između dojenja i pojave nefiziološke žutice. Osim toga, utvrđena je i bitna razlika u prirodnom tijeku žutice u djece na prsima u odnosu na umjetno hranjenu novorođenčad. Novorođenčad na prsima i nakon četvrtog dana života održava povišene vrijednosti bilirubina tijekom trojednog praćenja, dok umjetno hranjena novorođenčad normalizira vrijednosti bilirubina oko osmog dana života. Stoga se postavlja pitanje „fizioloških“ vrijednosti bilirubina u djece hranjene na prsima i one hranjene umjetnom hranom, odnosno razlikovanja ovih dvaju pojmova (28).

Stoga Američka akademija za pedijatriju preporuča obveznu evaluaciju novorođenčadi s obzirom na pojavu žutice, a ovisno o vremenu otpusta iz rodilišta. Ako je novorođenče iz rodilišta otpušteno u prva 24 sata života, zahtijeva evaluaciju u dobi od 72 sata. Za novorođenčad otpuštenu iz rodilišta između 24-48 sati, klinička evaluacija će biti potrebna s navršenih 96 sati života. U slučaju otpusta iz rodilišta između 48-72 sata, obvezna je klinička evaluacija nakon 120 sati života (29). U posjetima novorođenčadi i evaluaciji žutice, osim subjektivne procjene žutice, nezaobilazno je mjerenje transkutane vrijednosti bilirubina (30).

MJERE PREVENCIJE I LIJEČENJA DJECE SA ŽUTICOM NA PRSIMA

Američka Akademija za pedijatriju jasno definira postupke *primarne i sekundarne prevencije* novorođenačke žutice (25,29). Dvije su mjere primarne prevencije, jednake za sve vrste žutice, posebno rane žutice u djeteta na prsima. Prva podrazumijeva što češće stavljanje djeteta na prsa u prvim danima života (8-12 puta), kako bi se osigurao adekvatan unos i spriječila dehidracija. Zadani uvjeti najbolje se mogu postići ako se dijete stavi na prsa već u rađaonici, ako se hrani na zahtjev i ako je smješteno zajedno s majkom u uvjetima „rooming-ina“. Druga mjera primarne prevencije sugerira ukidanje rutinske oralne suplementacije glukoze ili vode djeci koja nisu dehidrirana, a ako laktacija nije uspostavljena, dijete valja hraniti adaptiranim mliječnim pripravkom. Novorođenčad koja u prva 3-4 dana razvije nefiziološku indirektnu hiperbilirubinemiju, bez znakova hemolize i nepodudarnosti krvnih grupa, i uz uredan klinički status, najvjerojatnije ima žuticu na prsima ranog početka.

Ako su vrijednosti bilirubina između 265-274 umol/L, potrebno je primijeniti dijagnostičko-terapijski test kratkotrajnog hranjenja djeteta termički obrađenim izdojenim majčinim mlijekom ili adaptiranim mliječnim pripravkom tijekom 48 sati. Nakon ponovnih podoja kod neke se novorođenčadi može očekivati manji porast bilirubina, nakon čega dolazi do postupnog spontanog pada (31). Ranije primjenjivana fototerapija u takvim slučajevima danas nema opravdanja, jer ima jednak učinak kao prije opisani načini hranjenja (32).

Kod kasne laktacijske žutice također se ne preporuča direktno stavljanje djeteta

na prsa (33). U tim slučajevima može se primijeniti zagrijavanje majčina mlijeka ili alternativna prehrana mliječnim pripravkom. Ako je vrijednost bilirubina 290-340 $\mu\text{mol/L}$, dijete treba hraniti izdojenim zagrijanim majčinim mlijekom (do 4 dana), ali najmanje 48 sati. Izdojeno mlijeko se zagrijava tijekom 15 minuta na temperaturi od 56°C , potom se ohladi na temperaturu tijela i nahrani dijete (34). Kod vrijednosti bilirubina iznad 340 $\mu\text{mol/L}$ preporuča se provesti fototerapiju.

Zasad nema kontroliranih kliničkih studija koje bi potvrdile učinkovitost izlaganja djece sa žuticom dnevnoj svjetlosti, ali se i ovaj postupak u praksi pokazao učinkovitim (35).

S druge strane, novije kontrolirane randomizirane studije pokazale su neke novosti u smislu provođenja posebnih, kratkotrajnih prehranbenih režima u djece s prolongiranom žuticom na prsima. Gleen i sur. preporučuju davanje malih doza L-aspartatične kiseline (6 puta na dan po 5 mL; 5 mL je sadržano 180 mg L-aspartata) uz dojenje tijekom 2-5 dana. Time se inhibira beta-glukuronidaza i značajno povećava izlučivanje bilirubina stolicom. Osim toga, dobar klinički odgovor pokazuje davanje enzimskog hidrolizata kazeina (nutramigen, pregestimil, alimentum) koji također sadrže L-aspartatičnu kiselinu (152 mg/dL) tijekom dva do pet dana (36, 37).

Mjere sekundarne prevencije novorođenačke žutice vrlo su široke, a obuhvaćaju: kliničku procjenu i praćenje djeteta, adekvatnu laboratorijsku evaluaciju i procjenu rizika za razvoj težih oblika žutice prije otpusta djeteta iz rodilišta.

LITERATURA

- Moerschel SK, Cianciaruso LB, Tracy LR. A practical approach to neonatal jaundice. *Am Fam Physician* 2008;77:1255-62.
- Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinaemia in term and late pre-term newborn infants (35 or more weeks gestation). *Paediatr Child Health* 2007; 12:401-18.
- Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ. Prediction of hyperbilirubinaemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001;108:31-9.
- Maisles J, Gifford K, Antle CE, Leib GR. Jaundice in the healthy newborn infants: a new approach to an old problem. *Pediatrics* 1988;81:505-11.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S, Furman M. Neonatal unconjugated hyperbilirubinaemia associated with breast-feeding and factor in milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *J Clin Invest* 1963;42:913.
- Newman AJ, Gross S. Hyperbilirubinaemia in breast-fed infants. *Pediatrics* 1963;32:995.
- Bracci R, Buoncore G, Garosi G, Bruchi S, Berni S. Epidemiologic study of neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1989;360:87-92.
- Schneider AP. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA* 1986;255:3270-4.
- Deirdre AK. Biliary system in children: The jaundice baby: 2nd ed. Blackwell 2004;35:73.
- Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. *Pediatrics* 2004;113:1776-82.
- Yamauchi Y, Yamanouchi I. Difference in TcB readings between full term newborn infants born vaginally and by cesarean section. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:824-8.
- Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubatelli F. Is breastfeeding really favoring neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001;107:41-5.
- Gilbert A, Hershi M. On the variations of physiological cholemia. *Presse Med* 1906;14:209-11.
- Wu PYK, Hodgman JE, Kirkpatrick BV et al. Metabolic aspects of phototherapy. *Pediatrics* 1985; 75 (suppl):427-33.
- Stevenson DK, Bortoletti AL, Ostrander CR, et al. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production; effects of breast-feeding and caloric intake in the first postnatal week. *Pediatrics* 1980;65:1170-2.
- Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice and hospital readmission. *Pediatrics* 1998;101:995-8.
- Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, Shimada M. Prolonged unconjugated hyperbilirubinaemia associated with breast milk and mutations of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronyltransferase gene. *Pediatrics* 2000;106:59.
- Jurčić Z, Žaja Franulović O, Štefanović M. Nasljedne nekonjugirane hiperbilirubinemije. *Paediatr Croat* 2006;50 (suppl 1):112-21.
- Carbonell X, Botet F, Figueras J, Riu-Godo A. Prediction of hyperbilirubinaemia in the healthy term newborn. *Acta Paediatr* 2001;90:166-70.
- Shortland DB, Hussey M, Chowdhury AD. Understanding neonatal jaundice. UK practice and international profile. *J R Soc Health* 2008; 128: 202-6.
- Gartner LM, Lee KS, Moscioni AD. Effect of milk feeding on intestinal bilirubin absorption in rat. *J Pediatr* 1983;103:464-9.
- Gourley GR, Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during first 3 weeks of life. *Gastroenterology* 1992;103:660-7.
- Schenker S, Dawber NH, Schmid R. Bilirubin metabolism in the fetus. *J Clin Invest* 1964;43:32-9.
- Knudsen A, Ebbesen F. Cephalocaudal progression of jaundice in newborn admitted to neonatal intensive care unit. *Biol Neonate* 1997;71:357-61.
- American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinaemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114: 297-316.
- Agostoni C. LC-PUFA content in human milk: is it always optimal? *Acta Paediatr* 2005;94 (11): 1532-4.
- Linn S, Schoebaum SC, Monson RR et al. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatric* 1985;75:770-4.
- Kivlahan C, James EJ. The natural history of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1984;74:364.
- American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Neonatal Hyperbilirubinaemia. Neonatal jaundice and kernicterus. *Pediatrics* 2001;108:763-5.
- Briscoe L, Clark S, Yoxall C. Can transcutaneous bilirubinometry reduce the need for blood tests in jaundiced full term babies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2002;86:190-2.
- Lascari AD. Early breast-feeding jaundice: clinical significance. *J Pediatr* 1986;108:156-9.
- Amato M, Howald H, Von Muralt G. Interruption of breast-feeding versus phototherapy as treatment of hyperbilirubinaemia in full term infants. *Helv Ped Acta* 1985;40:127-31.
- Poland RL. Breast-milk jaundice. *J Pediatr* 1981; 99:86-9.
- Grgurić J, Zimolo A, Bačić V. Žutica u djece na prehrani majčinim mlijekom. *Lij Vjes* 1974;96: 745-8.
- Harrison SL, Buettner PG, McLennan R. Why do mothers still sun their infants. *J Paediatr Child Health* 1999;35:296-9.
- Glenn R, Zhanhai L, Kreamer B, Kosorok R. A controlled, randomized, double-blind trial of prophylaxis against jaundice among breastfed newborns. *Pediatrics* 2005;116:385-91.
- Kreamer BL, Siegel FL, Gourley GR. A novel inhibitor of beta-glucuronidase: L-aspartic acid. *Pediatr Res* 2001;50:460-6.

S u m m a r y

JAUNDICE IN BREASTFED INFANTS

Z. Jurčić, Z. Zakanj

Jaundice in the breastfed infant is unconjugated, nonhaemolytic hyperbilirubinemia in the healthy infant. It may present as an early form of jaundice as a result of caloric restriction during the first few days of life, and is known as early lactation jaundice or breast-feeding jaundice. The late form of infant jaundice is prolonged jaundice that can sometimes persists for 3-12 weeks of life. This form of jaundice is thought to be caused by inhibitory substances in the mother's milk. It is known as breast-milk jaundice. In the evaluation process is essential to observe many clinical symptoms and weight gain of the infant, to exclude pathological causes of infant jaundice. The diagnostic approach should be rational to stop unnecessary tests. One of the diagnostic possibilities is identifying unsaturated fatty acid in human milk. This article especially accents the importance of the therapeutic approach. It is unnecessary to interrupt breast-feeding, but maintain breastfeeding as long as possible, together with therapeutic measures to decrease bilirubin, depending on whether it is the early or late form of lactation jaundice.

Descriptors: JAUNDICE, NEONATAL – etiology, therapy, prevention and control; BREAST FEEDING; MILK, HUMAN

Primljeno/Received: 23. 06. 2008.

Prihvaćeno/Accepted: 23. 12. 2008