

Etiološki čimbenici novorođenačke hiperbilirubinemije i njihova prediktivna vrijednost

Šporčić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:223046>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Ivan Šporčić

**ETIOLOŠKI ČIMBENICI
NOVOROĐENAČKE
HIPERBILIRUBINEMIJE I NJIHOVA
PREDIKTIVNA VRIJEDNOST**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Ovaj rad izrađen je na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice u Požegi.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Andrea Šimić Klarić

Diplomski rad ima 36 stranica i 13 tablica.

ZAHVALA

Prije svega želim zahvaliti svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Andrei Šimić Klarić na predloženoj temi, pomoći i podršci tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem profesorici Kristini Kralik na pomoći prilikom obrade statističkih podataka.

Zahvaljujem obitelji koja mi je bila najveća podrška za vrijeme fakulteta i koja je uvijek vjerovala u moj uspjeh.

Zahvaljujem svojoj djevojci na podršci pri izradi diplomskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Metabolizam bilirubina u novorođenčeta	1
1.2. Vrste žutica	2
1.2.1. Nekonjugirana žutica	2
1.2.2. Konjugirana žutica	5
1.3. Maternalni rizični faktori	6
1.4. Klinička slika	6
1.5. Dijagnoza	6
1.5.1. Dijagnoza nekonjugirane hiperbilirubinemije	7
1.5.2. Dijagnoza konjugirane hiperbilirubinemije	7
1.6. Liječenje.....	7
1.6.1. Fototerapija	7
1.6.2. Eksangvinotransfuzija.....	8
1.6.3. Intravenski imunoglobulini (IVIG).....	8
1.6.4. Liječenje konjugirane hiperbilirubinemije.....	9
1.7. Prognoza	9
1.7.1. Prognoza nekonjugirane hiperbilirubinemije.....	9
1.7.2. Prognoza konjugirane hiperbilirubinemije	9
2. CILJEVI RADA	10
3. ISPITANICI I METODE	11
3.1. Ustroj studije.....	11
3.2. Ispitanici.....	11
3.3. Metode	11
3.4. Statističke metode	11
4. REZULTATI	13
4.1. Osnovna obilježja ispitanika	13

4.2.	Raspodjela bolesnika prema etiološkim faktorima žutice	13
4.3.	Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima.....	14
4.4.	Vrijednosti biokemijskih pokazatelja	15
4.5.	Raspodjela bolesnika prema nalazu i uzročnicima pozitivne hemokulture	16
4.6.	Raspodjela bolesnika prema nalazu i uzročnicima pozitivne urinokulture	16
4.7.	Raspodjela bolesnika prema UZV nalazu mozga, srca i bubrega.....	17
4.8.	Učestalost primjene antibiotika, antimikotika, inkubatora i fototerapije.....	17
4.9.	Trajanje bolesti u odnosu na etiološke faktore	18
4.10.	Visina vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze T-BIL u odnosu na etiološke faktore	19
4.11.	Liječenje antibioticima u odnosu na etiološke faktore	20
4.12.	Boravak u inkubatoru u odnosu na etiološke faktore	21
4.13.	Liječenje antimikoticima u odnosu na etiološke faktore	21
4.14.	Primjena fototerapije u odnosu na etiologiju	22
5.	RASPRAVA.....	23
6.	ZAKLJUČAK.....	28
7.	SAŽETAK.....	29
8.	SUMMARY	30
9.	LITERATURA.....	31
10.	ŽIVOTOPIS	35

POPIS KRATICA

CRP	C-reaktivni protein (engl. <i>C-reactive protein</i>)
G6PD	glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (engl. <i>Glucose-6-phosphate dehydrogenase</i>)
GGT	gama-glutamil transferaza (engl. <i>Gamma-glutamyl Transferase</i>)
GUK	glukoza u krvi (engl. <i>Blood glucose</i>)
GVHD	bolest presatka protiv primatelja (engl. <i>Graft versus host disease</i>)
HIC	intrakranijalno krvarenje (engl. <i>Intracranial hemorrhage</i>)
IgG	imunoglobulin G (engl. <i>Immunoglobulin G</i>)
IUGR	intrauterini zastoj u razvoju (engl. <i>Intrauterine growth restriction</i>)
IVH	intraventrikularno krvarenje (engl. <i>Intraventricular hemorrhage</i>)
IVIG	intravenski imunoglobulin (engl. <i>Intravenous immune globulin</i>)
KKS	kompletna krvna slika (engl. <i>Complete blood count</i>)
MRI	magnetna rezonanca (engl. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
Rh	rezus (engl. <i>Rhesus</i>)
Rtc	retikulociti (engl. <i>Reticulocytes</i>)
SEH	subependimno krvarenje (engl. <i>Subependymal hemorrhage</i>)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>)

UDP	uridin difosfat (engl. <i>Uridine diphosphate</i>)
UGT1A1	uridin difosfat glukuronoziltransferaza 1A1 (engl. <i>Uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1</i>)
UZV	ultrazvuk (engl. <i>Ultrasound</i>)
VSD	ventrikularni septalni defekt (engl. <i>Ventricular septal defect</i>)

1. UVOD

Novorođenačka žutica ili neonatalna hiperbilirubinemija definira se kao povišena razina ukupnog serumskog bilirubina, a klinički se prezentira žutom diskoloracijom kože, bjeloočnica i mukoznih membrana. Najčešće je riječ o blagom, prolaznom i samoograničavajućem stanju koji nazivamo fiziološka žutica. Međutim, iznimno je važno razlikovati ovo benigno stanje od mnogo opasnijeg kojeg nazivamo patološkom žuticom. Neuspjeh prepoznavanja i liječenja patološke žutice može rezultirati nastankom bilirubinske encefalopatije i posljedičnim neurološkim oštećenjima (1). Visoka koncentracija bilirubina može prodrijeti iz plazme u stanice bazalnih ganglija mozga i izazvati trajna oštećenja, odnosno nuklearni ikterus i kernikterus (2). Uzroci i prevalencija žutice ovise o dobi pacijenata, a najčešće se pojavljuje u novorođenčadi te kod starije populacije. Oko 20 % donošene novorođenčadi razvije žuticu u prvom tjednu života, primarno zbog nezrelosti procesa konjugacije u jetri (3).

1.1. Metabolizam bilirubina u novorođenčeta

Bilirubin je žuto-narančasti pigment koji nastaje kao katabolički produkt metabolizma hema. Oko 85 % ukupnog hema nastaje raspadom hemoglobina iz eritrocita, dok ostatak nastaje neefektivnom eritropoezom i raspadom hemoproteina poput citokroma, mioglobina i katalaze. Retikuloendotelni sustav metabolizira hem u biliverdin, koji se zatim reducira u nekonjugirani bilirubin. Nekonjugirani bilirubin je lipofilan i čvrsto se veže za albumin koji ga transportira u jetru. U hepatocitima nekonjugirani bilirubin disocira s albumina te se konjugira s glukuronskom kiselinom pomoću enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze 1A1 (UGT1A1). Nastali konjugirani bilirubin ima povećanu topljivost u plazmi koja povećava njegovu eliminaciju iz tijela (4). Konjugirani bilirubin se zatim luči u žuč i ulazi u duodenum. U distalnom ileumu i kolonu velikom brzinom se reducira i dekonjugira pomoću crijevne flore. Većina nekonjugiranog bilirubina izluči se stolicom, ali dio se reapsorbira i vraća u jetru čineći enterohepatičnu cirkulaciju (5). Rođenjem novorođenčeta prestaje maternalno izlučivanje bilirubina preko placente i novorođenče mora samo početi metabolizirati i izlučivati bilirubin. Za vrijeme prilagođavanja novorođenčeta tom procesu, može doći do razvoja fiziološke žutice, koja uključuje stvaranje, izlučivanje i enterohepatičnu cirkulaciju bilirubina. Novorođenčad stvara bilirubin brzinom od 8,5 mg / kg / dan, što je duplo brže nego kod odraslih osoba. Ovo je posljedica kraćeg životnog vijeka eritrocita u novorođenčadi koji iznosi 52 dana, dok u

odraslih iznosi 120 dana. Placentarna transfuzija eritrocita za vrijeme poroda služi kao dodatan izvor bilirubina. Važan dio puta izlučivanja bilirubina je kapacitet konjugacije bilirubina u jetri koji u novorođenčadi iznosi 1 % kapaciteta odraslih. Prva tri mjeseca života kapacitet konjugacije bilirubina u novorođenčadi naglo raste (6).

1.2. Vrste žutica

Neonatalne hiperbilirubinemije dijelimo na nekonjugirane i konjugirane hiperbilirubinemije. Nekonjugirana hiperbilirubinemija uzrokuje većinu kliničkih žutica u novorođenčadi, ali neka novorođenčad mogu imati konjugiranu hiperbilirubinemiju. Konjugirana hiperbilirubinemija je uvijek patološka, za razliku od nekonjugirane koja može biti fiziološka ili patološka. Etiologija konjugirane i nekonjugirane hiperbilirubinemije je raznolika i obuhvaća mnoštvo različitih etioloških faktora. Nedonoščad te novorođenčad s kongenitalnim deficijencijama enzima sklona su nastanku štetnih učinaka nekonjugiranog bilirubina na središnji živčani sustav. Fototerapija i eksangvinotransfuzija glavne su vrste terapije za nekonjugiranu hiperbilirubinemiju, a dio pacijenata pokazao je i pozitivan odgovor na terapiju intravenskim imunoglobulinima. Liječenje konjugirane hiperbilirubinemije je složenije i ovisi o etiološkim faktorima. Unatoč napretku u liječenju hiperbilirubinemije, ona ostaje među vodećim uzrocima morbiditeta i mortaliteta u novorođenčadi (1).

1.2.1. Nekonjugirana žutica

Nekonjugirana hiperbilirubinemija definira se kao stanje povišenog nekonjugiranog bilirubina u serumu ili plazmi iznad referentnih vrijednosti. Iako je vrlo česta pojava u novorođenčadi, povišeni nekonjugirani bilirubin može uzrokovati životno ugrožavajuće stanje kernikterus. U novorođenčadi, nekonjugirani bilirubin prelazi krvno-moždanu barijeru i stvara depozite u bazalnim ganglijima i malom mozgu uzrokujući encefalopatiju ili kernikterus. Nekonjugirana hiperbilirubinemija može nastati i kao posljedica nasljednih poremećaja poput Gilbertovog sindroma, Crigler-Najjarovog sindroma tip 1 i 2, te nasljednih poremećaja koji uzrokuju hemolitičku anemiju. Nekonjugirana hiperbilirubinemija najčešće nastaje kao posljedica poremećaja u metabolizmu bilirubina, uključujući povećano stvaranje bilirubina, smanjen unos bilirubina u hepatocite te smanjenu konjugaciju bilirubina (4).

Povećano stvaranje bilirubina može biti posljedica kataboličke razgradnje hemoglobina i drugih hem proteina, najčešće kao rezultat ubrzane hemolize, velikih hematoma, diseritropoeze (megaloblastična i sideroblastična anemija), ili zbog destrukcije transfuzijskih eritrocita (4). Hemoliza može biti ubrzana zbog imunskih i neimunskih etioloških faktora. Imunosno posredovane hemolize su ABO inkompatibilnost i Rh imunizacija. Neimunsko posredovane hemolize uključuju defekte membrane eritrocita (hereditarna sferocitoza i eliptocitoza), defekte eritrocitnih enzima (deficijencija glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, piruvat kinaze), sekvestraciju kefalohematoma, intrakranijalnu hemoragiju, policitemiju i sepsu (1).

Hemolitička bolest novorođenčeta uzrokuje gotovo 20 % neonatalnih žutica, od kojih su 30 % uzrokovane ABO inkompatibilnošću ili Rh imunizacijom. Smanjenjem učestalosti Rh imunizacije, ABO inkompatibilnost postala je vodeći uzrok hemolitičke bolesti novorođenčeta. Pretpostavlja se da je ABO inkompatibilnost prisutna kod 15 - 25 % svih trudnoća. ABO inkompatibilnost pojavljuje se u slučaju kada je majka krvna grupa O, a novorođenče ima krvnu grupu A, B ili AB. Istraživanja su pokazala da krvna grupa B u novorođenčeta češće izaziva akutnu hemolizu i tešku hiperbilirubinemiju (7).

Rhesus faktor je površinski antigen eritrocita. Rh sustav krvnih grupa sastoji se od preko 50 antigena, ali antigen D je uglavnom odgovoran za nastanak Rh imunizacije zbog svoje visoke imunogenosti. Rh imunizacija se pojavljuje kada majka koja ima Rh-negativnu krvnu grupu bude izložena krvi fetusa koji ima Rh-pozitivnu krvnu grupu. Nakon ove senzitivacije, majka stvara IgG aloantitijela koja su doživotno prisutna u njenom krvotoku i mogu slobodno difundirati kroz placentu tijekom sljedećih trudnoća. Ulaskom u krv fetusa stvaraju antigen-antitijelo kompleks s površinskim D antigenom fetusovih eritrocita što rezultira uništenjem fetalnih eritrocita te nastaje aloimuna hemolitička anemija koju zovemo fetalna eritroblastoza. Mortalitet kod nedijagnosticirane bolesti iznosi 24 % (8). Primjena anti-D imunoglobulina u antenatalnom periodu i neposredno nakon poroda reducirala je incidenciju Rh imunizacije na manje od 1 % (9). Dijagnoza se potvrđuje Coombsovim testom. Nakon potvrđivanja dijagnoze potrebno je praćenje fetusa pomoću Doppler ultrazvuka srednje cerebralne arterije u centru koji omogućava naprednu terapiju intrauterinom transfuzijom (8).

Deficijencija glukoza-6-fosfat dehidrogenaze najčešći je enzimski defekt eritrocita i prenosi se X-vezano recesivno (1). Pojavljuje se u cijelom svijetu, a uzrokovana je mutacijom tipa gubitka funkcije G6PD gena. Oboljela novorođenčad osjetljivija su na djelovanje oksidacijskog stresa koji dovodi do klasične, akutne hemolitičke anemije. G6PD deficijencija

novorođenčadi predstavlja povećan rizik za nastanak hiperbilirubinemije koja se može rapidno pogoršati rezultirajući nastankom bilirubinom uzrokovane neurološke disfunkcije. Žutica je uzrokovana poremećajem antioksidacijske ravnoteže, odnosno smanjenim recikliranjem peroksiredoksina 2, enzima koji štite eritrocite od oksidacijskog stresa. Probir na G6PD deficijenciju i pažljivo praćenje pacijenata važni su u prevenciji nastanka kernikterusa, trajnog i razornog neurološkog oštećenja. SZO preporučuje probir na G6PD aktivnost u svim državama s visokom prevalencijom ove deficijencije (10).

Smanjeni unos bilirubina u hepatocite može biti posljedica smanjene dopreme bilirubina u jetru i neučinkovitog unosa bilirubina u hepatocite, najčešće kao posljedica smanjenog protoka krvi kroz jetru (kongestivno srčano zatajenje i portosistemiški shuntovi) te primjene lijekova ili kontrasta. Nekonjugirana hiperbilirubinemija uzrokovana rifampinom, flavaspidinskom kiselinom, novobiocinom ili raznim kolecistografskim kontrastnim sredstvima najčešće nestaje unutar 48 sati od prekida primjene lijeka (4).

Smanjena konjugacija bilirubina može nastati kao posljedica nasljednih bolesti poput Gilbertovog sindroma te Crigler-Najjarovog sindroma tipa 1 i 2 koji uzrokuju smanjenje ili gubitak aktivnosti UDP-glukuroniltransferaze, enzima odgovornog za konjugaciju bilirubina s glukuronskom kiselinom (4). Ovaj tip hiperbilirubinemija nazivamo još i indirektnom hiperbilirubinemijom. Najčešći je Gilbertov sindrom koji nastaje zbog mutacije UGT1A1 gena smanjujući produkciju UDP-glukuroniltransferaze i posljedično uzrokujući nekonjugiranu hiperbilirubinemiju. Najčešće se prezentira kao blaga žutica za vrijeme stresa bez hemolize ili disfunkcije jetre. Pojava bolesti je rijetka u neonatalnom periodu i najčešće je povezana s deficijencijom G6PD enzima (1).

Ostali etiološki faktori koji uzrokuju nekonjugiranu hiperbilirubinemiju su novorođenče s majkom koja boluje od dijabetesa, kongenitalni hipotiroidizam, lijekovi poput sulfonamida, ceftriaksona i penicilina, intestinalna opstrukcija, stenoza pilorusa te laktacijska žutica (1).

Neonatalna hiperbilirubinemija ima veću frekvenciju pojavljivanja u dojene djece nego u djece koja su hranjena samo formulom. Laktacijska žutica tipično se javlja u prvom ili drugom tjednu života te spontano prolazi čak i bez prestanka dojenja. Međutim, nekad može trajati i 8 do 12 tjedana prije nego nastupi rezolucija. Novorođenčad s laktacijskom žuticom ima više maksimalne vrijednosti serumskog bilirubina uz sporije opadanje njegovih vrijednosti

u usporedbi s hiperbilirubinemijama uzrokovanim drugim faktorima, što rezultira duljim trajanjem rezolucije hiperbilirubinemije. Spojevi majčinog mlijeka koji bi mogli biti etiološki faktori laktacijske žutice su pregnan-3 α ,20 β -diol, interleukin IL1 β , β -glukuronidaza, epidermalni faktor rasta te alfa fetoprotein. Istraživanja enzimske aktivnosti β -glukuronidaze pokazala su da je njena aktivnost u formuli zanemariva, dok je u majčinom mlijeku značajna. Smatra se da interleukin IL1 β ima kolestatski učinak koji dovodi do hiperbilirubinemije. Epidermalni faktor rasta povećava reapsorpciju bilirubina i smanjuje motilitet crijeva u neonatalnom periodu povećavajući razinu nekonjugiranog bilirubina (11). Liječenje nije potrebno dok je razina ukupnog serumskog bilirubina niža od 342 $\mu\text{mol} / \text{L}$, a tada se preporuča fototerapija. Kada je razina bilirubina još viša, preporuča se prestanak dojenja na 24 sata koji izaziva nagli pad u razini bilirubina (12).

1.2.2. Konjugirana žutica

Konjugirana hiperbilirubinemija, također spominjana kao neonatalna kolestaza, karakterizirana je elevacijom konjugiranog bilirubina u serumu iznad 17,1 $\mu\text{mol} / \text{L}$ kao posljedica oslabljene hepatobilijarne funkcije. Ključno je raspoznavati konjugiranu od nekonjugirane žutice budući da je konjugirana žutica gotovo uvijek patološka te zahtijeva hitnu evaluaciju i liječenje. Klasifikacija uzroka konjugirane žutice je opsežna te se dijeli u sljedeće kategorije: žutica uzrokovana bilijarnom opstrukcijom, infekcijama, genetičkim uzrocima te ostale konjugirane žutice. Bilijarnu opstrukciju može uzrokovati bilijarna atrezija, koledokalne ciste, neonatalni sklerozirajući kolangitis i neonatalna kolelitijaza. Od infekcija važno je istaknuti infekcije urinarnog sustava te sepsu. Genetički uzroci mogu biti Dubin-Johnsonov sindrom, cistična fibroza, deficit alfa-1 antitripsina i ostali (1).

Kliničke statistike pokazuju porast incidencije patološke žutice, a infekcije su jedan od glavnih etioloških faktora koji su odgovorni za navedeni porast. Stoga kod dijagnoze neonatalne patološke žutice, osim kliničkih znakova, potreban je i probir na serološke markere koji su postali iznimno značajni tijekom sveobuhvatne dijagnostike neonatalne patološke žutice (13). Istraživanja su pokazala povezanost neonatalne žutice sa sepsom, posebno sa sepsom porijekla u urinarnom traktu. Opisano je da je nekonjugirani bilirubin dominantan na početku infekcije, a da napretkom infekcije dolazi do neprekidnog porasta konjugiranog bilirubina. Najčešći uzročnici urosepse u novorođenčadi su gram negativne bakterije, među kojima se ističu *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* (14).

1.3. Maternalni rizični faktori

Prvi korak u prevenciji žutice je identifikacija predisponirajućih faktora. Rizik nastanka patološke žutice iznosi 1 % u odsutnosti rizičnih faktora za hiperbilirubinemiju te 59 % u prisutnosti rizičnih faktora. Najčešći maternalni rizični faktori su prematuritet, inkompatibilnost krvnih grupa, preeklampsija, hipertenzija, diabetes mellitus, vaginalno krvarenje, infekcije, majčina dob preko 25 godina, poteškoće prilikom poroda te poteškoće tijekom dojenja. Za primarnu prevenciju neonatalne žutice preporuča se dojenje 8 - 12 puta tijekom prvih dana nakon poroda budući da učestalije dojenje smanjuje rizik nastanka teške žutice, tj. hiperbilirubinemije (15). Edukacija žena za vrijeme trudnoće pomaže u redukciji morbiditeta i mortaliteta uzrokovanog teškom neonatalnom žuticom (16).

1.4. Klinička slika

Klinički vidljiva žutica pojavljuje se u ranom neonatalnom periodu, ovisno o etiologiji. Nekonjugirana žutica karakterizirana je depozitima nekonjugiranog bilirubina u koži koji izgledaju svijetlo žuto ili narančasto, dok konjugiranu žuticu karakterizira zelenkasta ili prljavo žuta boja. Žutica najčešće pokazuje cefalokaudalnu progresiju, odnosno prvo se pojavljuje na licu, a zatim povećanjem serumske razine bilirubina izbija na području abdomena te konačno na stopalima. Novorođenčad s teškom hiperbilirubinemijom mogu biti letargična i imati smanjeni apetit, a bez liječenja može doći i do razvoja akutne bilirubinske encefalopatije, tj. kernikterusa (17). Akutnu bilirubinsku encefalopatiju možemo podijeliti u tri faze. U prvoj novorođenče pokazuje slabost, letargiju i smanjeni apetit. Hipertonija ekstenzora, cervikalna distonija i opistotonus javljaju se u drugoj fazi, a hipotonija u trećoj fazi nakon tjedan dana. Kronična bilirubinska encefalopatija progredira godinama i uzrokuje hipotoniju, hiperrefleksiju, defekte vida i sluha, usporen razvoj djeteta te koreatetoidnu cerebralnu paralizu (18).

1.5. Dijagnoza

Razlikovanje fiziološke i patološke žutice ovisi o vremenu nastanka bolesti, brzini i visini rasta bilirubina budući da neki uzročnici fiziološke žutice (povećana masa eritrocita, smanjeni kapacitet za konjugaciju bilirubina, povećana enterohepatična cirkulacija) mogu uzrokovati i patološku žuticu. Evaluacija se treba temeljiti na rizičnim faktorima, kliničkoj slici

i težini hiperbilirubinemije. Žuticu koja je prisutna pri porodu ili se pojavi unutar prva 24 sata treba smatrati patološkom i zahtijeva hitno zbrinjavanje (17).

1.5.1. Dijagnoza nekonjugirane hiperbilirubinemije

Bilirubin možemo mjeriti transkutano ili mjerenjem ukupnog bilirubina u serumu iz uzorka krvi. Transkutano mjerenje smanjuje broj potrebnih krvnih pretraga, ali je njegova primjena ograničena kod djece tamnije puti i one koja su primila fototerapiju. Dijagnoza hemolitičke bolesti zahtijeva dodatne dijagnostičke pretrage: određivanje majčine i fetalne krvne grupe i Rh faktora, Coombsov test, kompletnu krvnu sliku, broj retikulocita, razmaz periferne krvi i G6PD. Serumski albumin omogućuje nam određivanje omjera bilirubina i albumina koji služi kao marker za predviđanje kernikterusa. MRI ima veliku osjetljivost za dijagnostiku razvijenog kernikterusa, a najosjetljivija je regija posteromedijalne granice globusa pallidusa (1).

1.5.2. Dijagnoza konjugirane hiperbilirubinemije

Kod pacijenata s konjugiranom hiperbilirubinemijom serumske aminotransferaze mogu ukazati na bolest jetre, dok razine alkalne fosfataze i gama-glutamil transferaze ukazuju na bilijarnu opstrukciju, a protrombinsko vrijeme i serumski albumin procjenjuju sintetsku funkciju jetre. Ovisno o etiološkom uzroku bolesti, mogu biti potrebne dodatne pretrage poput TORCH titra, serološkog titra hepatitisa A i B, urinokulture, virusne kulture, specifičnih testova za dijagnosticiranje metaboličkih bolesti, fenotip alfa-1 antitripsina, ostali specifični genetski testovi te rezultati novorođenačkog probira. Ultrazvuk je neophodan za potvrdu dijagnoze neonatalne kolestaze, radi identificiranja mulja u žučnim vodovima, žučnih kamenaca, zgusnute žuči te cisti žučnog kanala, a ponekad su potrebne i naprednije radiološke pretrage (1).

1.6. Liječenje

1.6.1. Fototerapija

Fototerapija je općeprihvaćena prva linija liječenja neonatalne hiperbilirubinemije zbog visoke sigurnosti i učinkovitosti u smanjivanju visokih razina slobodnog bilirubina u serumu te sprječavanja njegove neurotoksičnosti. Sigurna je, jednostavna, efektivna i neinvazivna metoda liječenja hiperbilirubinemije koja smanjuje potrebu za primjenom

eksangvinotransfuzije koja ima mnogo ozbiljnije nuspojave, poput embolije, sepse, nekrotizirajućeg enterokolitisa pa čak i smrti (19). Bilirubin maksimalno apsorbira svjetlost u rasponu plave boje vidljive svjetlosti između 420 i 470 nm. Bilirubin u koži apsorbira svjetlosnu energiju koja izaziva nekoliko fotokemijskih reakcija. Reverzibilnom reakcijom fotoizomerizacije iz toksičnog nekonjugiranog 4Z,15Z-bilirubina nastaje nekonjugirani konfiguracioni izomer, 4Z,15E-bilirubin, koji je topljiv u vodi te se posljedično može izlučiti u žuč bez konjugacije. Drugi glavni produkt fototerapije je lumirubin, ireverzibilni strukturalni izomer koji se može izlučiti pomoću bubrega u nekonjugiranom obliku (17). Fototerapija se započinje na temelju prisutnosti rizičnih faktora i na temelju razine ukupnog serumskog bilirubina, odnosno ako je viša od 257 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Unatoč relativnoj sigurnosti, fototerapija može izazvati nuspojave, a recentna istraživanja upućuju i na moguće dugoročne nuspojave. Primijećene su nuspojave poput proljevastih stolica, eritematoznog makularnog osipa, purpuričnog osipa povezanog s prolaznom porfirijom, dehidracije, hipokalcijemije, oštećenja retine, hemolize zbog oksidacijskog oštećenja, produljenog zatvaranja ductusa arteriosusa u nedonoščadi, te alergijskih reakcija. Nekoliko istraživanja pokazala su povećanu incidenciju solidnih organskih tumora i nelimfocitne leukemije u djece liječene fototerapijom. Fototerapija je kontraindicirana kod porfirija. Ponekad se javlja i benigna tamna sivkasto smeđa pigmentacija kože, sluznice i urina koju nazivamo sindromom brončanog djeteta (1, 17).

1.6.2. Eksangvinotransfuzija

Eksangvinotransfuzija prva je uspješna terapija ikad korištena za liječenje hiperbilirubinemije, a danas ju koristimo kao drugu liniju za liječenje teške nekonjugirane hiperbilirubinemije (1). Indicirana je kada intenzivna fototerapija ne uspije reducirati bilirubin na sigurnu razinu te je rizik kernikterusa veći od rizika nuspojava eksangvinotransfuzije. Nuspojave eksangvinotransfuzije nisu benigne, već uključuju metaboličku acidozu, poremećaj elektrolita, hipoglikemiju, hipokalcijemiju, trombocitopeniju, hipervolemiju, aritmije, infekcije, GVHD i smrt. Eksangvinotransfuzija se ponavlja sve dok se nekonjugirani bilirubin ne spusti na sigurnu razinu. Pojava kliničkih simptoma kernikterusa indikacija je za eksangvinotransfuziju bez obzira na serumsku razinu bilirubina (17).

1.6.3. Intravenski imunoglobulini (IVIG)

Primjena intravenskih imunoglobulina adjuktivna je terapija hiperbilirubinemije izazvane hemolitičkom bolešću. Indicirana je kada se vrijednosti bilirubina približavaju onim

koje zahtijevaju eksangvinotransfuziju. Primjenom intravenskih imunoglobulina smanjena je potreba za eksangvinotransfuzijom u ABO i Rh hemolitičkim bolestima budući da reducira hemolizu (17).

1.6.4. Liječenje konjugirane hiperbilirubinemije

Izbor terapije za liječenje konjugirane hiperbilirubinemije ovisi o etiološkim faktorima koji su ju uzrokovali. Pacijenti s bilijarnom atrezijom zahtijevaju Kasai portoenterostomiju prva dva mjeseca života kako bi imali što bolji ishod. Infekcijski uzročnici kolestaze liječe se specifičnom antimikrobnom terapijom, dok poremećaje sinteze žučnih kiselina liječimo primjenom kolne i henodeoksiholne kiseline. Metabolički uzroci kolestaze zahtijevaju liječenje primarnog poremećaja i jetrene funkcije. Gestacijska aloimunosna bolest jetre uspješno se liječi primjenom intravenskog imunoglobulina i transfuzijom krvi. Kolestaza uzrokovana potpunom parenteralnom prehranom prevenira se primjenom cikličke parenteralne prehrane, smanjujući vrijeme izloženosti te smanjivanjem razine mangana i bakra u parenteralnoj prehrani kako bismo minimalizirali oštećenje jetre (1).

1.7. Prognoza

1.7.1. Prognoza nekonjugirane hiperbilirubinemije

Većina oblika nekonjugirane hiperbilirubinemije nakon primjene terapije ne ostavlja posljedice. Kod odgođene ili neprimjerene terapije može doći do nastanka bilirubinske encefalopatije koja izaziva ozbiljnije i trajne posljedice. Većinom se pojavljuje u zemljama u razvoju, a u razvijenijim zemljama je gotovo iskorijenjena. Pacijenti s Crigler-Najjarovom bolešću tipa 1 imaju lošiju prognozu i zahtijevaju transplantaciju jetre kako bi se ostvarilo potpuno izlječenje (1).

1.7.2. Prognoza konjugirane hiperbilirubinemije

Prognoza konjugirane hiperbilirubinemije ovisi o etiologiji. Ishod i prognoza pacijenata s bilijarnom atrezijom značajno je poboljšana ranom dijagnozom i operacijom u prva dva mjeseca života. Slično, pacijenti s poremećajem sinteze žučnih kiselina uspješno odgovaraju na terapiju lijekovima. Prognoza gestacijske aloimunosne bolesti jetre značajno je poboljšana primjenom IVIG-a i transfuzije krvi, dok je povijesno nosila mortalitet od čak 80 %. Prognoza ostalih tipova kolestaze je lošija i zahtijeva multidisciplinarnan pristup u liječenju (1).

2. CILJEVI RADA

Dva su osnovna cilja ovog istraživanja. Prvi cilj je ispitati učestalost etioloških čimbenika koji dovode do novorođenačke hiperbilirubinemije. Drugi cilj je ispitati značajnost etioloških čimbenika, odnosno jesu li prediktivni za visinu vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze, te za odabir vrste liječenja i trajanje bolesti.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje s povijesnim podacima pacijenata liječenih na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice u Požegi (20). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera (Klasa: 602-04/23-08/03; Broj: 2158-61-46-23-32).

3.2. Ispitanici

Ispitanici su novorođenčad rođena od 2016. do 2022. godine u Požegi koja su bila liječena na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice u Požegi i imala dijagnozu hiperbilirubinemije. Istraživanje je provedeno od travnja do svibnja 2023. godine na uzorku od 100 ispitanika.

3.3. Metode

Podaci su prikupljeni iz baze podataka Odjela pedijatrije Opće županijske bolnice u Požegi. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o hematološkim (KKS, Rtc), biokemijskim (GUK, urea, kreatinin, hepatogram, elektroliti, CRP, prokalcitonin, koagulogram, imunološki nalazi), mikrobiološkim (kulture i serologija) te slikovnim nalazima (UZV abdomena, mozga i srca) pacijenata, kao i o etiološkim faktorima koji su uzrokovali hiperbilirubinemiju. Prikupljeni su i podaci o visini vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze, vrsti liječenja te trajanju bolesti.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podacima testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije skupine koristio se Mann Whitney U test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\text{Alpha} = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218

(MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i IBM SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

4.1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 100 bolesnika, od kojih je 66 (66 %) muškog, a 34 (34 %) ženskog spola. Medijan dobi je 3 dana (interkvartilnog raspona od 3 do 4 dana), u rasponu od jednog do najviše 31 dan.

4.2. Raspodjela bolesnika prema etiološkim faktorima žutice

S obzirom na etiološke faktore žutice, najučestalija je novorođenačka infekcija kod 53 (53 %) bolesnika, ABO inkompatibilnost kod 13 (13 %), a novorođenačka sepsa kod 12 (12 %) bolesnika, dok su ostali faktori zastupljeni kod manjeg broja bolesnika (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela bolesnika prema etiološkim faktorima žutice

Etiološki faktor žutica:	Broj (%) ispitanika
Novorođenačka sepsa	12 (12)
Novorođenačka infekcija	53 (53)
ABO inkompatibilnost	13 (13)
Rh imunizacija	6 (6)
Laktacijska žutica	5 (5)
Policitemija	1 (1)
IUGR	4 (4)
Fiziološka žutica	1 (1)
Nespecifična žutica	3 (3)
Nedonošče	1 (1)
Gilbertov sindrom	1 (1)

4.3. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima

Kod 83 (83 %) bolesnika kao popratna bolest bilježi se novorođenačka infekcija, a intrakranijalno krvarenje (HIC) kod 32 (32 %) bolesnika (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima

Komorbiditeti:	Broj (%) ispitanika
Intrakranijalno krvarenje	32 (32)
Novorođenačka infekcija	83 (83)
Otvoreni ductus arteriosus	2 (2)
Otvoreni foramen ovale	7 (7)
Ventrikularni septalni defekt	2 (2)
Hidronefroza lijevog bubrega gr. IV	1 (1)
Downov sindrom	1 (1)
Hipertrofično novorođenče	2 (2)
IUGR	3 (3)
Nedonošče	4 (4)
Nedostašče	3 (3)
Policitemija	7 (7)

4.4. Vrijednosti biokemijskih pokazatelja

Vrijednosti biokemijskih pokazatelja dane su u Tablici 3.

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja biokemijskih pokazatelja

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Eritrociti (x 10 ¹² / L)	5,23 (4,82 - 5,76)	3,4 - 7
Leukociti (x 10 ⁹ / L)	12,5 (9,95 - 15,35)	5,6 - 36,2
Trombociti (x 10 ⁹ / L)	294 (244 - 349)	78 - 540
Hb (g / L)	185 (167,5 - 203,5)	116 - 248
Hct (L / L)	0,5 (0,5 - 0,6)	0,33 - 6,36
MCV (fL)	98,7 (96,7 - 102,7)	91,2 - 115,9
MCH (pg)	34,8 (34,2 - 35,9)	32,4 - 40,8
MCHC (g / L)	352 (343,3 - 360,8)	333 - 374
RDW - KV (%)	16,1 (14,8 - 17,2)	13,5 - 20,9
MPV (fL)	9,9 (9,4 - 10,7)	6,5 - 12,2
NEUT%m (%)	45 (34 - 54)	13,8 - 68
NES%m (%)	2 (2 - 5)	1 - 20
LYM%m (%)	33 (24,3 - 43,6)	5 - 71
MONO%m (%)	14 (11 - 16)	4 - 24
EO%m (%)	4 (3 - 6)	1 - 10
Rtc (/ 1000 Er)	39,6 (27,1 - 53,8)	5 - 102
CRP [mg / L]	2,9 (1,1 - 10,7)	0,1 - 178,4
GUK [mmol / L]	3,9 (3,2 - 4,5)	0,1 - 14
UREA [mmol / L]	3,5 (2,2 - 4,5)	0,8 - 9,7
KREA [mmol / L]	45,5 (37 - 60,8)	21 - 107
Na [mmol / L]	138 (136 - 141)	133 - 161
K [mmol / L]	4,9 (4,5 - 5,2)	3,6 - 7,2
Cl [mmol / L]	107 (105 - 109)	100 - 139
Ca [mmol / L]	2,4 (2,3 - 2,5)	1,43 - 2,92
AST [U / L]	48,5 (37,3 - 61,8)	24 - 134
ALT [U / L]	17 (13,5 - 26,5)	7 - 221
GGT [U / L]	137,5 (81,5 - 208)	31 - 546
PCT [ng / ml]	0,2 (0,1 - 1,2)	0,05 - 3,55

4.5. Raspodjela bolesnika prema nalazu i uzročnicima pozitivne hemokulture

Pozitivnu hemokulturu imalo je 12 (12 %) bolesnika od kojih je najčešće izoliran uzročnik *Staphylococcus epidermidis* kod 8 / 12 bolesnika (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela bolesnika prema nalazu i uzročnicima pozitivne hemokulture

	Broj (%) ispitanika
Pozitivna hemokultura	12 (12)
Izolirani uzročnik	
<i>Escherichia coli</i>	1 / 12
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 / 12
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 / 12
<i>Streptococcus oralis</i>	1 / 12
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 / 12

4.6. Raspodjela bolesnika prema nalazu i uzročnicima pozitivne urinokulture

Pozitivnu urinokulturu imalo je 30 (30 %) bolesnika od kojih je najčešće izoliran uzročnik *Escherichia coli* kod 19 / 30 (63,3 %) bolesnika, a *Klebsiella pneumoniae* kod 9 / 30 (29 %) bolesnika. Pozitivna urinokultura odnosi se na signifikantni nalaz bakterija u urinokulturi, odnosno na nalaz preko 100 000 klica u urinokulturi. Stolicu pozitivnu na Rota virus imao je samo jedan (1 %) bolesnik (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema nalazu i uzročnicima pozitivne urinokulture

	Broj (%) ispitanika
Pozitivna urinokultura	30 (30)
Izolirani uzročnik (n = 30)	
<i>Escherichia coli</i>	19 (63,3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (29,0)
<i>Enterobacter aeogenes</i>	1 (3,2)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (3,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,2)
Stolica pozitivna - Rota virus	1 (1)

4.7. Raspodjela bolesnika prema UZV nalazu mozga, srca i bubrega

UZV mozga učinjen je kod 35 (35 %) bolesnika, od kojih 13 (13 %) ima HIC I – II. Prema nalazu UZV srca 7 (7 %) bolesnika je s dijagnozom otvorenog foramena ovale, a prema UZV bubrega 13 (13 %) ih je s hidronefrozom bubrega (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema UZV nalazu mozga, srca i bubrega

	Broj (%) ispitanika
UZV mozga HIC	35 (35)
HIC I	6 (6)
HIC I-II	13 (13)
HIC II	7 (7)
HIC II-III	1 (1)
IVH	4 (4)
SEH	4 (4)
UZV srca	
Otvoreni ductus arteriosus	2 (2)
Otvoreni foramen ovale	7 (7)
Ventrikularni septalni defekt	2 (2)
UZV bubrega	
Hidronefroza bubrega	13 (13)
Malrotacija bubrega	1 (1)
Suprarenalna cista	1 (1)

4.8. Učestalost primjene antibiotika, antimikotika, inkubatora i fototerapije

Antibioticima je liječeno 85 (85 %) bolesnika. Najčešći odabir terapije je kod 64 (64 %) bolesnika *ampicilin* + *gentamicin*, a kod 10 (10 %) bolesnika *meropenem*.

Antimikotik se primijenio kod 14 (14 %) bolesnika, u inkubatoru ih je 5 (5 %), a kod 93 (93 %) bolesnika primijenila se fototerapija (Tablica 7).

Tablica 7. Učestalost primjene antibiotika, antimikotika, inkubatora i fototerapije

	Broj (%) ispitanika
Liječenja antibioticima	85 (85)
Antibiotik	
Ampicilin + gentamicin	64 (64)
Amoksisicilin s klavulonskom kiselinom	9 (9)
Ceftriakson	5 (5)
Cefiksim	2 (2)
Meropenem	10 (10)
Antimikotik	14 (14)
Inkubator	5 (5)
Fototerapija	93 (93)

4.9. Trajanje bolesti u odnosu na etiološke faktore

Trajanje bolesti je značajno dulje kod bolesnika s novorođenačkom sepsom (Mann Whitney U test, $P < 0,001$), a značajno kraće s nespecifičnom žuticom (Mann Whitney U test, $P = 0,02$) (Tablica 8).

Tablica 8. Trajanje bolesti u odnosu na etiološke faktore

	Medijan (interkvartilni raspon) trajanja bolesti s obzirom na etiološke faktore		<i>P</i> *
	Ne	Da	
Novorođenačka sepsa	7 (6 – 9)	13 (11,25 – 14)	< 0,001
Novorođenačka infekcija	7 (4 – 13)	7 (6 – 9,5)	0,53
ABO inkompatibilnost	8 (6 – 11)	6 (4,5 – 8,5)	0,07
Rh imunizacija	7,5 (6 – 10)	6,5 (3,5 – 9,25)	0,29
Laktacijska žutica	7 (6 – 10)	7 (2,5 – 8,5)	0,25
Policitemija	7 (6 – 10)	7 (n = 1)	-
IUGR	7 (6 – 10)	8 (3 – 13,75)	0,98
Fiziološka žutica	7 (6 – 10)	3 (n = 1)	-
Nespecifična žutica	8 (6 – 10)	4 (3 – 4)	0,02
Nedonošče	7 (6 – 10)	13 (n = 1)	-
Gilbertov sindrom	7 (6 – 10)	3 (n = 1)	-

*Mann Whitney U test

4.10. Visina vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze T-BIL u odnosu na etiološke faktore

Nema značajnih razlika u vrijednostima maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze T-BIL u odnosu na etiološke faktore (Tablica 9).

Tablica 9. Visina vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze T-BIL u odnosu na etiološke faktore

	Medijan (interkvartilni raspon) visine vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze T-BIL [$\mu\text{mol} / \text{L}$]		<i>P</i> *
	Ne	Da	
Novorođenačka sepsa	281,45 (261,08 – 296)	267 (243,25 – 292,73)	0,17
Novorođenačka infekcija	285 (261,3 – 297,4)	274 (256,55 – 293)	0,23
ABO inkompatibilnost	275,5 (257 – 295,5)	285 (273,4 – 306,5)	0,16
Rh imunizacija	275,8 (258,78 – 295,63)	284,35 (261,5 – 300,8)	0,66
Laktacijska žutica	275,6 (259 – 295,3)	303,1 (261,9 – 411)	0,11
Policitemija	276 (259 – 296)	287 (n = 1)	-
IUGR	279,35 (259,25 – 295,9)	261,55 (256,53 – 298,8)	0,53
Fiziološka žutica	276 (259 – 295,5)	306 (n = 1)	-
Nespecifična žutica	278 (258,55 – 296)	272 (261,3 – 287,7)	0,73
Nedonošče	276 (259 – 295,5)	297 (n = 1)	-
Gilbertov sindrom	276 (259 – 296)	286 (n = 1)	-

*Mann Whitney U test

4.11. Liječenje antibioticima u odnosu na etiološke faktore

Antibioticima se značajnije više liječe bolesnici s novorođenačkom infekcijom (χ^2 test, $P < 0,001$), a značajno se manje liječe oni s ABO inkompatibilnost (χ^2 test, $P = 0,02$) i laktacijskom žuticom (χ^2 test, $P = 0,002$) (Tablica 10).

Tablica 10. Liječenje antibioticima u odnosu na etiološke faktore

	Broj (%) ispitanika prema liječenju antibioticima			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Novorođenačka sepsa	0	12 (14,1)	12 (12)	0,20
Novorođenačka infekcija	0	53 (62,4)	53 (53)	< 0,001
ABO inkompatibilnost	5 (33,3)	8 (9,4)	13 (13)	0,02
Rh imunizacija	2 (13,3)	4 (4,7)	6 (6)	0,22
Laktacijska žutica	4 (26,7)	1 (1,2)	5 (5)	0,002
Policitemija	0	1 (1,2)	1 (1)	> 0,99
IUGR	1 (6,7)	3 (3,5)	4 (4)	0,48
Fiziološka žutica	1 (6,7)	0	1 (1)	0,15
Nespecifična žutica	2 (13,3)	1 (1,2)	3 (3)	0,06
Nedonošče	0	1 (1,2)	1 (1)	> 0,99
Gilbertov sindrom	0	1 (1,2)	1 (1)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

4.12. Boravak u inkubatoru u odnosu na etiološke faktore

Nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika s obzirom na boravak u inkubatoru u odnosu na etiološke faktore (Tablica 11).

Tablica 11. Boravak u inkubatoru u odnosu na etiološke faktore

	Broj (%) ispitanika prema tome jesu li u inkubatoru			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Novorođenačka sepsa	10 (10,5)	2 / 5	12 (12)	0,11
Novorođenačka infekcija	52 (54,7)	1 / 5	53 (53)	0,18
ABO inkompatibilnost	13 (13,7)	0	13 (13)	> 0,99
Rh imunizacija	6 (6,3)	0	6 (6)	> 0,99
Laktacijska žutica	5 (5,3)	0	5 (5)	> 0,99
Policitemija	1 (1,1)	0	1 (1)	> 0,99
IUGR	3 (3,2)	1 / 5	4 (4)	0,19
Fiziološka žutica	1 (1,1)	0	1 (1)	> 0,99
Nespecifična žutica	3 (3,2)	0	3 (3)	> 0,99
Nedonošče	0	1 / 5	1 (1)	0,05
Gilbertov sindrom	1 (1,1)	0	1 (1)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

4.13. Liječenje antimikoticima u odnosu na etiološke faktore

Provedenim istraživanjem utvrđeno je da nema značajne razlike u raspodjeli bolesnika s obzirom na to liječe li se antimikoticima u odnosu na etiološke faktore (Tablica 12).

Tablica 12. Liječenje antimikoticima u odnosu na etiološke faktore

	Broj (%) ispitanika prema liječenju antimikotikom			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Novorođenačka sepsa	1 / 1	4 (28,6)	5 (33,3)	0,33
Novorođenačka infekcija	0	6 (42,9)	6 (40)	> 0,99
ABO inkompatibilnost	0	2 (14,3)	2 (13,3)	> 0,99
Rh imunizacija	0	1 (7,1)	1 (6,7)	> 0,99
IUGR	0	1 (7,1)	1 (6,7)	> 0,99

*Fisherov egzakti test

4.14. Primjena fototerapije u odnosu na etiologiju

Fototerapiju imala su značajnije više djece bez novorođenačke sepse (χ^2 test, $P = 0,04$), dok u ostalim raspodjelama prema fototerapiji, u odnosu na etiologiju, nema značajnih razlika (Tablica 13).

Tablica 13. Primjena fototerapije u odnosu na etiologiju

	Broj (%) ispitanika prema tome jesu li imali fototerapiju			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Novorođenačka sepsa	3 (42,9)	9 (9,7)	12 (12)	0,04
Novorođenačka infekcija	4 (57,1)	49 (52,7)	53 (53)	> 0,99
ABO inkompatibilnost	0	13 (14)	13 (13)	0,59
Rh imunizacija	0	6 (6,5)	6 (6)	> 0,99
Laktacijska žutica	0	5 (5,4)	5 (5)	> 0,99
Policitemija	0	1 (1,1)	1 (1)	> 0,99
IUGR	0	4 (4,3)	4 (4)	> 0,99
Fiziološka žutica	0	1 (1,1)	1 (1)	> 0,99
Nespecifična žutica	0	3 (3,2)	3 (3)	> 0,99
Nedonošče	0	1 (1,1)	1 (1)	> 0,99
Gilbertov sindrom	0	1 (1,1)	1 (1)	> 0,99

* χ^2 test

5. RASPRAVA

U našem istraživanju 66 (66 %) ispitanika bilo je muškog spola, dok je samo 34 (34 %) bilo ženskog spola. Ovakva spolna razlika u skladu je s istraživanjem s Islanda koje navodi muški spol kao rizični faktor za razvoj novorođenačke hiperbilirubinemije te pokazuje veće poteškoće u učenju kod dječaka koji su imali teški oblik novorođenačke hiperbilirubinemije (21). Istraživanje provedeno na Jamajki u kojem je sudjelovalo 170 novorođenčadi također je pokazalo veću učestalost muškog spola među oboljelima, odnosno 103 (61 %) je bilo muške novorođenčadi, a 67 (39 %) ženske novorođenčadi (37). Istraživanje provedeno u Indiji također je pokazalo veću učestalost hiperbilirubinemije kod muškog spola. Od ukupno 164 ispitanika 68 (64,5 %) je bilo muškog spola, a 37 (35,2 %) ženskog (38). Istraživanje u Nepal u pokazalo je incidenciju pojave hiperbilirubinemije kod muškog spola koja iznosi 37 oboljelih na 1000 živorođene djece, dok je incidencija kod ženskog spola iznosila 21 oboljeli na 1000 živorođene djece (40). Istraživanje u SAD-u pokazalo je da muška novorođenčad mala za gestacijsku dob, odnosno muška nedostašćad imaju značajno više vrijednosti bilirubina od ženske novorođenčadi male za gestacijsku dob. Nakon što su ispitanici stratificirani u određene skupine po tjelesnoj masi, zadržana je značajna razlika između muške i ženske nedostašćadi s tjelesnom masom 1500 – 2499 grama, dok su na vrijednosti bilirubina nedostašćadi s tjelesnom masom manjom od 1500 grama više utjecali drugi faktori osim spola, poput sepse i intraventrikularnog krvarenja (36).

Medijan dobi javljanja žutice u novorođenčeta iznosi 3 dana u našem istraživanju. Istraživanje u Kini pokazalo je da je fiziološka žutica najčešći oblik žutice i da se javlja između drugog i trećeg dana nakon rođenja što je u skladu s prosječnom dobi novorođenčadi u našem istraživanju (22). Istraživanje provedeno u Australiji na 498 zdrave novorođenčadi utvrdilo je u trećem i četvrtom danu nakon rođenja vidljivu novorođenačku žuticu kod 56 % novorođenčadi, a hiperbilirubinemiju kod 10 % novorođenčadi. Vidljiva novorođenačka žutica bila je definirana vrijednošću bilirubina u plazmi višom od 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$, dok je hiperbilirubinemija bila definirana vrijednošću višom od 200 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (41).

Najučestaliji etiološki faktor žutice bila je novorođenačka infekcija koja je dijagnosticirana u 53 (53 %) bolesnika. Pozitivna urinokultura pronađena je u 30 (30 %) pacijenata, što je u skladu s istraživanjem iz Libanona koje je pokazalo veliku učestalost infekcija mokraćnog sustava u novorođenčadi s asimptomatskom žuticom (23). Drugi najučestaliji etiološki faktor

žutice bila je ABO inkompatibilnost koja je dijagnosticirana u 13 (13 %) pacijenata. ABO inkompatibilnost dokazani je etiološki faktor žutice i njena pojavnost u našem istraživanju približna je drugim istraživanjima koja procjenjuju učestalost ABO inkompatibilnosti na oko 15 - 25 % (7, 17). Mali uzorak pacijenata rezultirao je visokom incidencijom novorođenačke sepse koja je iznosila 12 %. Druga istraživanja su pokazala učestalost novorođenačke sepse u razvijenim zemljama oko 0,1 – 0,4 %, što je značajno niže od vrijednosti koju smo dobili u ovom radu (24). Međutim, u slabije razvijenim zemljama poput Indije istraživanje je pokazalo značajno višu učestalost sepse koja je iznosila 10,5 %, koja je približna vrijednosti koju smo dobili u našem istraživanju (38). Rh imunizacija bila je glavni etiološki faktor u 6 (6 %) novorođenčadi u našem istraživanju, što je u skladu s istraživanjem iz Bangladeša kod kojeg je iznosila 5,4 % (25). Istraživanje provedeno na Jamajki pokazalo je iste vodeće etiološke faktore kao i naše istraživanje, a to su infekcija, ABO inkompatibilnost i Rh imunizacija. Međutim, u navedenom istraživanju najčešći je etiološki faktor bila ABO inkompatibilnost kod 59 (35 %) pacijenata, a infekcije su bile drugi najčešći etiološki faktor koji je uzrokovao hiperbilirubinemiju kod 30 (18 %) pacijenata. Također, u istraživanju na Jamajki bilo je značajno više nedonoščadi, tj. 19 (11 %) od ukupnih slučajeva hiperbilirubinemije te je kod 8 (5 %) pacijenata uzrok hiperbilirubinemije bila G6PD deficijencija koju smo naveli kao važan uzrok hiperbilirubinemije u uvodu rada, ali na uzorku ispitanika nismo imali niti jedan slučaj navedene bolesti u našem istraživanju (37). Istraživanje provedenu u Iranu također navodi ABO inkompatibilnost kao najčešći etiološki faktor koji je uzrokovao hiperbilirubinemiju kod čak 16,9 % ispitanika. U istom istraživanju drugi najučestaliji etiološki faktori su Rh imunizacija, G6PD deficijencija, infekcija, hipotiroidizam, majčin dijabetes i kefalohematoma (39). Dijagnoza pacijenta s fiziološkom žuticom postavljena je isključivanjem drugih etioloških faktora.

Najučestaliji komorbiditet u istraživanju bila je novorođenačka infekcija kod 83 (83 %) pacijenta, točnije infekcija mokraćnog sustava kod 30 (30 %) pacijenata. Istraživanja su pokazala da treba razmotriti mogućnost urinarne infekcije kod novorođenčadi s teškom hiperbilirubinemijom koja ne odgovara na fototerapiju ili ima produljeno trajanje bolesti. Istraživanje u Turskoj pokazalo je incidenciju infekcije mokraćnog sustava od 16,7 %, dok je u našem istraživanju iznosila 30 %, što je najvjerojatnije posljedica malog uzorka pacijenata u našem istraživanju (26). Drugi najučestaliji komorbiditet u našem istraživanju bilo je intrakranijalno krvarenje koje može biti značajan izvor nekonjugiranog bilirubina koji doprinosi nastanku hiperbilirubinemije (17). U našem istraživanju četiri pacijenta bila su

nedonoščad. Dosadašnja istraživanja pokazala su da se hiperbilirubinemija javlja u 60 do 80 % nedonoščadi u prvom tjednu života i da se većinom radi o fiziološkoj žutici (1). U istraživanju u Nigeriji hiperbilirubinemija se javila kod 71,2 % nedonoščadi, a prematuritet je bio vodeći uzrok hiperbilirubinemije koji je uzrokovao čak 59,5 % slučajeva hiperbilirubinemije, dok su na drugom i trećem mjestu bili G6PD deficijencija i sepsa (42).

Najučestaliji uzročnik izoliran iz hemokulture u našem istraživanju bio je *Staphylococcus epidermidis* kod 8 (8 %) pacijenata. Druga istraživanja pokazala su da je *Staphylococcus epidermidis* jedan od najčešćih kontaminanata hemokulture, ali da je i istovremeno jedan od najučestalijih uzročnika novorođenačke sepse i novorođenačkog morbiditeta (27, 28).

Pozitivnu urinokulturu imalo je 30 (30 %) bolesnika, a najčešće izolirani uzročnici bili su *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae* koji su također vodeći uzročnici infekcija mokraćnog sustava u istraživanju iz Libanona (23). U istraživanju provedenom na Tajvanu 14,3 % od 615 novorođenčadi s asimptomatskom žuticom imalo je pozitivnu urinokulturu. *Escherichia coli*, koja je bila najčešće izoliran uzročnik iz urinokulture u našem istraživanju, bila je odgovorna za čak 63,3 % svih pozitivnih urinokultura. U prethodno navedenom istraživanju iz Tajvana, *Escherichia coli* je također bila najčešće izolirani uzročnik u urinokulturi, odgovoran za čak 45,5 % svih slučajeva pozitivne urinokulture. U našem istraživanju na drugom mjestu je bila *Klebsiella pneumoniae*, odgovorna za 29 % pozitivnih urinokultura, a *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter faecalis* i *Pseudomonas aeruginosa* izolirani su kod po jednog pacijenta (3,2 %). Za razliku od toga, u istraživanju iz Tajvana na drugom mjestu bio je *Enterococcus faecalis*, pozitivan u 19,3 % slučajeva, na trećem mjestu *Streptococcus agalactiae*, pozitivan u 8 % slučajeva te na četvrtom mjestu *Klebsiella pneumoniae*, pozitivna u 6,8 % slučajeva (43).

Najučestaliji ultrazvučni nalaz bilo je intrakranijalno krvarenje kod 35 (35 %) pacijenata. Ultrazvuk se pokazao kao jedna od najkorisnijih i najsigurnijih metoda praćenja visokorizične novorođenčadi liječene u intenzivnim jedinicama. Učestalost abnormalnog nalaza ultrazvuka mozga bila je čak 47,4 % kod terminske novorođenčadi u istraživanju iz Indije (29). Drugi najučestaliji ultrazvučni nalaz bila je hidronefroza bubrega. U Turskoj provedena istraživanja nisu uspjela dokazati povezanost između hidronefroze bubrega i hiperbilirubinemije u novorođenčadi (30). Rijetka bolest koja se nije pojavila u našem uzorku ispitanika je adrenalna hemoragija, a može se prezentirati kliničkom slikom samo rane novorođenačke žutice. Na temelju toga, istraživanje provedeno u Zagrebu ukazuje na važnost ultrazvučnog pregleda u

liječenju rane novorođenačke žutice nepoznatog uzroka. Ultrazvučnim praćenjem regresije hemoragične mase mogu se izbjeći dodatne invazivne terapije i nepotrebna laparotomija (44).

U našem istraživanju 85 (85 %) pacijenata primilo je antibiotike, od kojih su 64 (64 %) primila empirijsku antibiotsku terapiju. U istraživanju iz Kine učestalost primjene antibiotika bila je 54,72 % na uzorku od 53 novorođenčeta oboljela od žutice. Ova razlika može biti rezultat različite prakse primjenjivanja antibiotika, ali najvjerojatnije je posljedica relativnog malog uzorka pacijenata u obje studije (31). Važno je istaknuti da neki antibiotici mogu i precipitirati razvoj komplikacija hiperbilirubinemije poput kernikterusa. Riječ je o antibioticima koji se kompetitivno vežu za mjesto na albuminu i posljedično istiskuju bilirubin s albumina. Primjeri antibiotika koji posjeduju ovaj mehanizam i povećavaju koncentraciju bilirubina su sulfizoksazol, sulfametoksazol, dikloksacilin, cefoperazon i ceftriakson (45).

Najučestalija vrsta liječenja u našem istraživanju bila je fototerapija koja je primijenjena kod 93 (93 %) pacijenata. Visoki stupanj sigurnosti fototerapije uzrokovao je porast učestalosti njene primjene u liječenju novorođenčadi sa žuticom. U prilog tome govori i istraživanje provedeno u SAD-u u razdoblju od 2006. do 2016. godine gdje je utvrđen porast učestalosti primjene fototerapije kod novorođenčadi oboljele od žutice s 22,5 % na 27 % (32). Meta-analiza koja uključuje pet istraživanja provedenih u Iranu pokazala je da su svi pacijenti primili fototerapiju, što je približno našem rezultatu od 93 %. Također, u istom istraživanju uz fototerapiju najčešći oblik terapije bila je eksangvinotransfuzija primijenjena kod 6,6 % do 50,9 % pacijenata, dok u našem istraživanju nije bilo pacijenata koju su primili takav oblik terapije (39). Pacijenti u našem istraživanju nisu primili eksangvinotransfuziju jer nisu zadovoljavali kriterije smjernica britanskog instituta NICE za primjenu eksangvinotransfuzije kod novorođenačke hiperbilirubinemije (46).

U istraživanju smo dokazali da je trajanje bolesti značajno dulje kod bolesnika s novorođenačkom sepsom. Medijan trajanja bolesti kod pacijenata sa sepsom bio je 7 dana, što je približno istraživanju iz Etiopije u kojem je iznosio 8,92 dana (33). Trajanje bolesti bilo je značajno kraće kod bolesnika s nespecifičnom žuticom, a najvjerojatnije je posljedica odsutnosti komorbiditeta koji bi produljivali vrijeme hospitalizacije.

U našem istraživanju antibioticima su se značajnije više liječili bolesnici s infekcijom, što je očekivano budući da su antibiotici prva linija terapije novorođenačke infekcije. Antibioticima su značajno manje liječeni bolesnici s ABO inkompatibilnošću i laktacijskom

žuticom, što je također očekivan rezultat u skladu s literaturom o izboru terapije za liječenje navedenih bolesti (34, 11).

Djeca bez novorođenačke sepse značajno više liječena su fototerapijom, što je očekivani rezultat s obzirom da je kod sepse prioritet antimikrobna terapija (35). Fototerapija je sigurna i učinkovita metoda liječenja neonatalne hiperbilirubinemije te je zato značajno više primijenjena u liječenju neonatalne hiperbilirubinemije koju su uzrokovali drugi etiološki faktori, dok kod novorođenačke sepse ne može pomoći prije rezolucije infekcije pomoću antibiotika (19).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- većina novorođenčadi sa simptomom žutice muškog je spola, a žutica je najizraženija 3 dana nakon rođenja;
- najučestaliji etiološki faktori hiperbilirubinemije su novorođenačka infekcija i hemolitička bolest novorođenčadi;
- najčešće se simptom žutice javlja uz infekciju mokraćnog sustava, a u urinokulturi izolirani su *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*;
- *Staphylococcus epidermidis* je najznačajniji uzročnik novorođenačke infekcije izoliran iz hemokulture, a žutica i značajno dulje traje kod bolesnika s novorođenačkom sepsom;
- intrakranijalno krvarenje je prisutno kod 1 / 3 novorođenčadi sa žuticom, u većini slučajeva do drugog stupnja;
- fototerapija je najčešći terapijski izbor.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Osnovni ciljevi ovog rada bili su ispitati učestalost etioloških čimbenika koji dovode do neonatalne hiperbilirubinemije te ispitati značajnost etioloških čimbenika, odnosno jesu li prediktivni za visinu vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze, te za odabir vrste liječenja i trajanje bolesti.

NACRT ISTRAŽIVANJA: Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje.

ISPITANICI I METODE: Ispitanici su novorođenčad rođena od 2016. do 2022. godine u Požegi koja su bila liječena na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice u Požegi i imala dijagnozu neonatalne hiperbilirubinemije. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su podaci o hematološkim, biokemijskim te slikovnim nalazima pacijenata, kao i o etiološkim faktorima koji su uzrokovali hiperbilirubinemiju. Prikupljeni su i podaci o visini vrijednosti maksimalnog bilirubina u serumu pri postavljanju dijagnoze, vrsti liječenja te trajanju bolesti

REZULTATI: Od 100 ispitanika 66 % je bilo muškog spola. Novorođenačka infekcija, sepsa, ABO inkompatibilnost i Rh imunizacija bili su najčešći etiološki faktori koji su uzrokovali neonatalnu hiperbilirubinemiju. Bolest je najdulje trajala kod oboljelih od novorođenačke sepse, a najkraće kod oboljelih od nespecifične žutice. Fototerapiju su najviše primila djeca bez novorođenačke sepse. Etiološki faktori nisu bili prediktivni za visinu vrijednosti maksimalnog bilirubina te za ostale vrste terapije.

ZAKLJUČAK: Hiperbilirubinemija je vrlo česta među novorođenačkom populacijom, a može biti izazvana brojnim etiološkim faktorima, među kojima su najčešći novorođenačka infekcija, sepsa, ABO inkompatibilnost i Rh imunizacija, a najopasnija je novorođenačka sepsa koja je povezana s najduljim trajanjem bolesti.

Ključne riječi: etiologija; hiperbilirubinemija; novorođenče; učestalost

8. SUMMARY

Etiological Parameters in Neonatal Hyperbilirubinemia and Their Predictive Value

OBJECTIVE: The main objective of this study was to test the frequency of etiological factors for neonatal hyperbilirubinemia and to estimate their predictive value for the maximum value of the total bilirubin in the serum at the time of diagnosis, as well as for the choice of therapy and the duration of the disease.

STUDY DESIGN: This study is organized as a cross-sectional study.

PARTICIPANTS AND METHODS: This study included 100 patients born between 2016 and 2022 in Požega who were treated at the Department of Pediatrics of the Požega General County Hospital and were diagnosed with hyperbilirubinemia. Data about hematological and biochemical findings, imaging diagnostic tests, along with the etiological factors which caused hyperbilirubinemia were collected from the medical records, as well as the data on the maximum value of the total bilirubin in the serum at the time of diagnosis, the choice of therapy and the duration of the disease.

RESULTS: Out of 100 patients, 66 % were male. Neonatal infection, sepsis, ABO, and Rh incompatibility were the most common etiological factors that caused hyperbilirubinemia. The duration of the disease was the longest for patients with neonatal sepsis and the shortest for those with nonspecific jaundice. Phototherapy was most frequently used on patients without neonatal sepsis. Etiological factors did not have predictive value for the maximum value of the total bilirubin in the serum at the time of diagnosis nor for the choice of other therapies.

CONCLUSION: Hyperbilirubinemia is a very common condition among the newborn population which can be caused by many etiological factors, among which neonatal infection, sepsis, ABO, and Rh incompatibility are the most common. The most serious etiological factor is neonatal sepsis which causes the longest duration of the disease.

Keywords: etiology; frequency; hyperbilirubinemia; newborn

9. LITERATURA

1. Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M, Ankola PA. Neonatal Jaundice. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/> Datum pristupa: 6. 5. 2023.
2. Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D, Barić I, urednici. Pedijatrija. 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 333.
3. Joseph A, Samant H. Jaundice. Dostupno na adresi:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31334972/> Datum pristupa: 6. 5. 2023.
4. Singh A, Koritala T, Jialal I. Unconjugated Hyperbilirubinemia. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549796/> Datum pristupa: 6. 5. 2023.
5. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, Bilirubin. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/> Datum pristupa: 6. 5. 2023.
6. Itoh S, Okada H, Koyano K, Nakamura S, Konishi Y, Iwase T, i sur. Fetal and neonatal bilirubin metabolism. *Front Pediatr.* 2023;10:1002408.
7. Bel Hadj I, Boukhris R, Khalsi F, Namouchi M, Bougmiza I, Tinsa F, i sur. ABO hemolytic disease of newborn : Does newborn's blood group a risk factor? *Tunis Med.* 2019;97(3):455-460.
8. Sarwar A, Citla Sridhar D. Rh-Hemolytic Disease. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560488/> Datum pristupa: 6. 5. 2023.
9. Sahoo T, Sahoo M, Gulla KM, Gupta M. Rh Alloimmunisation: Current Updates in Antenatal and Postnatal Management. *Indian J Pediatr.* 2020;87(12):1018-1028.
10. Lee HY, Ithnin A, Azma RZ, Othman A, Salvador A, Cheah FC. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and Neonatal Hyperbilirubinemia: Insights on Pathophysiology, Diagnosis, and Gene Variants in Disease Heterogeneity. *Front Pediatr.* 2022;10:875877.
11. Bratton S, Cantu RM, Stern M. Breast Milk Jaundice. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537334/> Datum pristupa: 6. 5. 2023.
12. Bratton S, Cantu RM, Stern M, Dooley W. Breast Milk Jaundice (Nursing). Dostupno na adresi:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568792/?fbclid=IwAR1X0xz54NLYlLJ_FLa9ITDDMZKyFzU1DLzRdOeWRsID3zlUnVfoYWS8VSU Datum pristupa: 6. 5. 2023.

13. Liu Y, Sun X, Wang Y, Xing C, Li L, Zhou S. Evaluation of Associated Markers of Neonatal Pathological Jaundice Due to Bacterial Infection. *Iran J Public Health*. 2021;50(2):333-340.
14. Kamsu Moyo, Georges Pius, Suzanne Sap Ngo Um, Hubert Désiré Mbassi Awa, Evelyn Mah, Andréas Chiabi, i sur. The pathophysiology of neonatal jaundice in urosepsis is complex with mixed bilirubin!!! *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*. 2022;12(2):68-70.
15. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med*. 2020;23(2):128-140.
16. Amegan-Aho KH, Segbefia CI, Glover NDO, Ansa GA, Afaa TJ. Neonatal Jaundice: awareness, perception and preventive practices in expectant mothers. *Ghana Med J*. 2019;53(4):267-272
17. Shaughnessy EE, Goyal NK. Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn. U: Kliegman R, i sur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. izd. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2020. str. 953 - 961
18. Reddy DK, Pandey S. Kernicterus. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559120/> Datum pristupa: 6. 5. 2023.
19. Wang J, Guo G, Li A, Cai WQ, Wang X. Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):231.
20. Marušić M. i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
21. Bergmann AU, Thorkelsson T. [Incidence and risk factors for severe hyperbilirubinemia in term neonates]. *Laeknabladid*. 2020;106(3):139-143.
22. Liu Y, Sun X, Wang Y, Xing C, Li L, Zhou S. Evaluation of Associated Markers of Neonatal Pathological Jaundice Due to Bacterial Infection. *Iran J Public Health*. 2021;50(2):333-340.
23. Omar C, Hamza S, Bassem AM, Mariam R. Urinary tract infection and indirect hyperbilirubinemia in newborns. *N Am J Med Sci*. 2011;3(12):544-7
24. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337-350.
25. Rasul CH, Hasan MA, Yasmin F. Outcome of neonatal hyperbilirubinemia in a tertiary care hospital in bangladesh. *Malays J Med Sci*. 2010;17(2):40-4.

26. Özcan M, Sarici SÜ, Yurdugül Y, Akpınar M, Altun D, Özcan B, i sur. Association Between Early Idiopathic Neonatal Jaundice and Urinary Tract Infections. *Clin Med Insights Pediatr.* 2017;11:1179556517701118.
27. Hashemizadeh Z, Bazargani A, Davarpanah MA. Blood culture contamination in a neonatal intensive care unit in Shiraz, Southwest-Central Iran. *Med Princ Pract.* 2011;20(2):133-6
28. Dong Y, Speer CP, Glaser K. Beyond sepsis: *Staphylococcus epidermidis* is an underestimated but significant contributor to neonatal morbidity. *Virulence.* 2018;9(1):621-633.
29. Nagaraj N, Berwal PK, Srinivas A, Sehra R, Swami S, Jeevaji P, i sur. A study of neurosonogram abnormalities, clinical correlation with neurosonogram findings, and immediate outcome of high-risk neonates in Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr Neurosci.* 2016;11(3):200-205.
30. Akil T, Avci M, Ozturk C, Akil I, Kavukcu S. Is There Any Relationship between Hyperbilirubinemia and Pelvicaliceal Dilatation in Newborn Babies? *Iran J Pediatr.* 2011;21(4):431-5.
31. Zhang K, Fan S, Lv A, Ma Y, Fang X, Zhang J. Integrated analysis of microbiota with bile acids for the phototherapy treatment of neonatal jaundice. *Arch Med Sci.* 2021;19(2):401-410.
32. Bhatt P, Umscheid J, Ayensu M, Parmar N, Vasudeva R, Donda K, i sur. Trends and Resource Utilization for Neonatal Jaundice Hospitalizations in the United States. *Hosp Pediatr.* 2022;12(4):392-399.
33. Sisay EA, Mengistu BL, Taye WA, Fentie AM, Yabeyu AB. Length of Hospital Stay and Its Predictors Among Neonatal Sepsis Patients: A Retrospective Follow-Up Study. *Int J Gen Med.* 2022;15:8133-8142.
34. Zwiers C, Scheffer-Rath ME, Lopriore E, de Haas M, Liley HG. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD003313.
35. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal Sepsis. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/> Datum pristupa: 20. 5. 2023.
36. Tioseco JA, Aly H, Milner J, Patel K, El-Mohandes AA. Does gender affect neonatal hyperbilirubinemia in low-birth-weight infants? *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(2):171-4.
37. Henny-Harry C, Trotman H. Epidemiology of neonatal jaundice at the University Hospital of the West Indies. *West Indian Med J.* 2012;61(1):37-42.

38. Bahl L, Sharma R, Sharma J. Etiology of neonatal jaundice at Shimla. *Indian Pediatr.* 1994;31(10):1275-8.
39. Zahed Pasha Y, Alizadeh-Tabari S, Zahed Pasha E, Zamani M. Etiology and therapeutic management of neonatal jaundice in Iran: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr.* 2020;16(5):480-493.
40. Scrafford CG, Mullany LC, Katz J, Khattry SK, LeClerq SC, Darmstadt GL, i sur. Incidence of and risk factors for neonatal jaundice among newborns in southern Nepal. *Trop Med Int Health.* 2013;18(11):1317-28.
41. Clarkson JE, Cowan JO, Herbison GP. Jaundice in full term healthy neonates--a population study. *Aust Paediatr J.* 1984;20(4):303-8.
42. Owa JA, Dawodu AH. Neonatal jaundice among Nigerian preterm infants. *West Afr J Med.* 1990;9(4):252-7.
43. Chen LJ, Chen PJ, Yang SF, Chen JY. Causative organisms and antimicrobial susceptibility in jaundiced infants with significant bacteriuria. *J Chin Med Assoc.* 2022;85(4):514-518
44. Trutin I, Valent Morić B, Borošak J, Stipančić G. Does Urinary Tract Ultrasound Have Its Place in the Treatment of Early Neonatal Jaundice? Neonatal Bilateral Adrenal Hemorrhage: Case Report. *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):161-165.
45. Wadsworth SJ, Suh B. In vitro displacement of bilirubin by antibiotics and 2-hydroxybenzoylglycine in newborns. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(10):1571-5.
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neonatal Jaundice. Dostupno na adresi:<https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821>
Datum pristupa: 4. 6. 2023.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime	Ivan Šporčić
Adresa	Dervišaga, Kralja Krešimira 1, 34000 Požega, Republika Hrvatska
Telefonski broj	+385 91 3297284
E-mail	ivansporcic89@gmail.com
Državljanstvo	hrvatsko
Datum rođenja	1. 10. 1998.

OBRAZOVANJE

Fakultet	2017. – 2023. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera
Srednja škola	2013. – 2017. Gimnazija Požega
Osnovna škola	2005. – 2009. Osnovna škola Antuna Kanižlića Područna škola Vidovci
	2009. – 2013. Osnovna škola Antuna Kanižlića, Požega

OSOBNNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE

Materinji jezik	hrvatski jezik
Strani jezici	engleski jezik
Vozačka dozvola	B kategorija
Poznavanje računalnih/informatičkih programa: Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint)	

SUDJELOVANJE NA KONGRESIMA

- 1) 31. 03. – 02. 04. 2022. 4. Osječki studentski kongres OSCON
Šporčić I, Pokos J, Zagorac N, Zulumović M, dr. Mirošević Zubonja T. (mentor)
 „Individualized approach in early treatment and sequencing of multiple sclerosis“

2) 30. 03. – 01. 04. 2023. 5. Osječki studentski kongres OSCON

Šporčić I, Pokos J, Zagorac N, Soldo D, doc. dr. sc. Alenka Gagro, izv. prof. dr. sc.

Andrea Šimić Klarić (mentor)

„Hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by influenza A virus“