

UDK 616.36-008.5-053.31

ISSN 0350-2899, 37(2012) br.1 p.14-19

Ariasov ikterus**Arias jaundice***Branislava Stanimirov*

Dom zdravlja "Novi Sad"

*Rad posvećujem mojoj majci,
koja me je naučila šta su prave životne vrednosti.*

Sažetak: Ariasov ikterus (Arias icterus) javlja se kod 1-2% zdrave novorođenčadi i odojčadi na ishrani majčinim mlekom. Nastaje kao rezultat nezrelosti jetre i inhibitornog efekta majčinog mleka na klirens nekonjugovanog bilirubina. U radu je analizirana promenljivost nivoa i dužine nekonjugovane hiperbilirubinemije kod odojčadi s Ariasovim ikterusom. Ispitano je troje odojčadi muškog pola iz iste porodice. Sva odojčad su rođena na vreme, prirodnim putem, bez komplikacija, na prirodnoj ishrani i optimalno su napredovala. Ni kod jednog ispitanika nije dijagnostikovana hemoliza ili drugo oboljenje praćeno nekonjugovanom hiperbilirubinemijom. Svo troje dece bolovalo je od razvojne žutice u prvoj nedelji po rođenju, s vrednošću nekonjugovanog bilirubina u rasponu od 167-238 $\mu\text{mol/l}$. Nivo bilirubina u serumu se normalizovao između devete i trinaeste nedelje života odojčadi na vrednost nekonjugovanog bilirubina od 5,82 – 43,22 $\mu\text{mol/l}$. Ni kod jednog deteta nisu uočeni toksični efekti hiperbilirubinemije. Ariasov ikterus je bezazlen i prolazan poremećaj metabolizma bilirubina. Javlja se kod zdrave novorođenčadi i odojčadi na ishrani majčinim mlekom. Žutica je naglašenija u ranom novorođenačkom periodu, ali postepeno iščezava između sedme i trinaeste nedelje.

Ključne reči: nekonjugovana hiperbilirubinemija; ishrana majčinim mlekom; nezrelost jetre

Summary: Arias jaundice (jaundice Arias) occurs in 1-2% of healthy breastfed infants and newborns. It occurs as a result of the immaturity of the liver and the inhibitory effect of breast milk on the clearance of unconjugated bilirubin. The changing levels and length of unconjugated hyperbilirubinemia in infants with Arias jaundice were analyzed in the paper. Three male infants from the same family were tested. All infants were born on time, naturally, without complications; they were on natural food and optimally progressing. In none of the respondents hemolysis or other illness followed by unconjugated hyperbilirubinemia was diagnosed. All three children suffered from developing jaundice in the first week after birth, with the value of unconjugated bilirubin in the range of 167-238 $\mu\text{mol/l}$. The serum bilirubin level normalized between the ninth and thirteenth week of the infants' life with unconjugated bilirubin value of 5.82-43.22 $\mu\text{mol/l}$. In none of the children toxic effects of hyperbilirubinemia were observed. Arias jaundice is a harmless and transitory disorder of bilirubin metabolism. It occurs in healthy newborns and breastfed infants. Jaundice is pronounced in the early neonatal period, but gradually disappears between the seventh and thirteenth week.

Key words: unconjugated hyperbilirubinemia, breastfeeding; immaturity of the liver

UVOD

Ariasov ikterus je osnovni tip produžene nekonjugovane hiperbilirubinemije u prvim nedeljama po rođenju. Javlja se najčešće između prve i druge nedelje života i ne traje duže od dvanaest nedelja. Otkriva se kod 1-2% zdrave odojčadi na prirodnoj ishrani. U suštini reč je o varijanti zdravog stanja čija je patogeneza složena i nedovoljno jasna. Pored razvojnog nedostatka bilirubinske uridin difosfatne glukuronil transferaze (UDPGT) i kraćeg veka eritrocita, glavnu ulogu u patogenezi ovog poremećaja ima beta-glukuronidaza, koja je sastavni deo humanog mleka, a postoji i u nekim bakteri-

jama crevne flore kod dece na prirodnoj ishrani. Ovaj enzim odvaja bilirubin od supstance kojom je konjugovan i time favorizuje njegovu resorpciju. [20,21,22,23]

CILJ RADA

U radu je analizirana promenljivost nivoa i dužine nekonjugovane hiperbilirubinemije kod odojčadi iz iste porodice s Ariasovim ikterusom.

METOD RADA I MATERIJAL

Ispitano je troje odojčadi muškog pola iz iste porodice s Ariasovim ikterusom. Sva odojčad su rođena na vreme, prirodnim putem i bez komplikacija. Sva su bila samo na prirodnoj ishrani i optimalno su napredovala. Ni kod jednog ispitanika nije dijagnostikovana hemoliza ili drugo oboljenje praćeno nekonjugovanom hiperbilirubinemijom. Razlika u uzrasnoj grupi iznosi: I odojče rođeno je 2003. godine, II odojče rođeno je 2005. godine i III odojče rođeno je 2008. godine. Nivo bilirubina u serumu određivan je fotometrijskom metodom i izažavan u $\mu\text{mol/l}$ u vremenskim razmacima od jedne do dve nedelje.

REZULTATI

Kod svo troje dece žutica je ispoljena po rođenju, u prvoj nedelji života, s vrednošću nekonjugovanog bilirubina u rasponu od 167-238 μmol . Dalji tok nivoa nekonjugovanog bilirubina u postneonatalnom periodu kretao se u četvrtoj nedelji po rođenju, uz klinički dijagnostikovanu žuticu kod: I (najsta-

rijeg) odojčeta 191,23 $\mu\text{mol/l}$, kod II (srednjeg) odojčeta 152,65 $\mu\text{mol/l}$, kod III (najmlađeg) odojčeta 127,62 $\mu\text{mol/l}$, a zatim se spontano i postepeno smanjivao. Prosečna vrednost bilirubina u šestoj i osmoj nedelji bila je značajno manja kod: I (najstarijeg) odojčeta 131,28 $\mu\text{mol/l}$, kod II (srednjeg) odojčeta 99,69 $\mu\text{mol/l}$, kod III (najmlađeg) odojčeta 67,83 $\mu\text{mol/l}$. U daljem toku nivo bilirubina u serumu je brže opadao, te je njegova prosečna vrednost između osme i desete nedelje bila: I (najstarijeg) odojčeta 86,27 $\mu\text{mol/l}$, kod II (srednjeg) odojčeta 48,86 $\mu\text{mol/l}$, kod III (najmlađeg) odojčeta 29,34 $\mu\text{mol/l}$. Snižavanje nivoa nekonjugovanog bilirubina u serumu na normalne vrednosti, kod naših ispitanika nastaje između sedme i trinaeste nedelje: I (najstarijeg) odojčeta 43,22 $\mu\text{mol/l}$, kod II (srednjeg) odojčeta 16,97 $\mu\text{mol/l}$, kod III (najmlađeg) odojčeta 5,82 $\mu\text{mol/l}$. Tokom perioda nadgledanja odojčadi bez prekida dojenja, nivo nekonjugovanog bilirubina u serumu se smanjivao, da bi se normalizovao između devete i trinaeste nedelje života. Ni kod jednog deteta nisu uočeni toksični efekti hiperbilirubinemije. Tabela broj 1.

	Prvo odojče nivo bilirubina u μmol	Drugo odojče nivo bilirubina u μmol	Treće odojče nivo bilirubina u μmol
Po rođenju	238,34	201,5	167,45
IV nedelja života	191,23	152,65	127,62
VI-VIII nedelja života	131,28	99,69	67,83
VIII-X nedelja života	86,27	48,86	29,34
XI-XIII nedelja života	43,22	16,27	5,82

Tabela broj 1: Kretanje nivoa nekonjugovanog bilirubina kod ispitivane odojčadi

DISKUSIJA

Fiziologija bilirubina

Bilirubin nastaje u organizmu iz hemoglobina cirkulišućih eritrocita 80%, a oko 20% nastaje iz drugih hem proteina te slobodnog hema u jetri i od uništenih eritrocitnih prekursora u koštanoj srži ili ubrzo nakon njihovog otpuštanja u cirkulaciju tzv. neefikasna eritropoeza. Razgradnja hema do bilirubina zahteva prisutnost kiseonika i redukujući oblik nikotin amid adenin dinukleotid fosfatase (NADPH) uz katalizator te reakcije hemoksigenazu. [1,2,29]

U organizmu nalazimo tri oblika bilirubina: nekonjugovani, konjugovani i dikonjugovani. Ne-konjugovani (vezani ili indirektni) bilirubin se u krvi većinom prenosi vezan za albumine plazme. Dinamička ravnoteža postoji između slobodnog i vezanog bilirubina, a zavisi od brojnih faktora. [1,2] Koncentracija slobodnog bilirubina određuje toksičan učinak bilirubina na ćelije mozga. Ne-

konjugovani bilirubin topiv je u lipidima, a nije topiv u vodi u fiziološkom pH a transportuje se vezan za albumine plazme i procesom olakšane difuzije uz nosač ligandin kroz citoplazmu hepatocita. [1,2,7,10,12]

Unutar hepatocita bilirubin se konjuguje s glukuronskom kiselinom, a kao katalizator koristi se enzim uridin difosfoglukuronil transferaza (UDPGT). Fenobarbiton povećava koncentraciju ligandina u hepatocitima. Konjugovani - direktni bilirubin je vodotopiv, ali ne može difuzijom da ulazi u hepatocit. Veći deo takvog bilirubina bude izlučen iz organizma, a manji dio hidroliziran s glukuronil transferazom u nekonjugovani bilirubin koji se resorbuje iz creva natrag u portalnu cirkulaciju i jetru tzv. enterohepatična cirkulacija bilirubina koja je kod novorođenčadi znatno veća nego li kod odraslih. [1,12]

Fiziološka žutica

Žutica postaje vidljiva pri koncentraciji bilirubina od 120 $\mu\text{mol/l}$ (7mg/dl). Pojam fiziološke žutice vezan je za porast bilirubina kod donesenog novorođenčeta u prvim danima života uz pad bilirubina na normalne vrednosti do kraja prve nedelje života [2,6,16]. Novorođenčad hranjena majčinim mlekom imaju nešto višu koncentraciju bilirubina zbog povećane koncentracije 3α , 20β - pregnandiol, te pojačano aktivne β - glukuronidaze. Kako je takva žutica benigna ne preporučuje se prekidanje dojenja. Uzroci fiziološke žutice su višestruki. [1,6,7,18]. Nekonjugovana hiperbilirubinemija predstavlja čestu pojavu kod novorođenčadi. S kliničke tačke gledišta može biti razvojna (koja se javlja kod 60% donesene i kod oko 80% prevremeno rođene novorođenčadi) i patološka. U sklopu kliničkog sindroma nekonjugovane hiperbilirubinemije, izdvajamo dva klinička entiteta koji se mogu javiti kod novorođenčadi na prirodnoj ishrani. Prvi (rani) oblik javlja se tokom prve nedelje po rođenju, i nastaje zbog pojačane enterohepatične cirkulacije bilirubina usled usporene peristaltike, zbog relativnog gladovanja i dehidracije, dok se drugi (kasni) oblik ili Ariasov ikterus javlja zbog smanjenog klirensa nekonjugovanog bilirubina izazvanog majčinim mlekom. Povećani volumen eritrocita kao i njihov kraći životni vek svakako su jedni od važnih uzroka fiziološke žutice kao i niži albumini u plazmi novorođenčeta potrebni za transport bilirubina. [4,7,29,34]

Postojanje duktusa venosusa nakon rođenja te "zaobilazanje" jetre uz ne mogućnost konjugacije bilirubina doprinosi razvoju fiziološke žutice. Odmah iza njih sledi nezrelost enzima – uridin diphosphate glukuronyl transferaze kao i velika enterohepatična cirkulacija bilirubina te manje koncentracije ligandina i kao posledica smanjeno vezivanje bilirubina za jetrine ćelije. [5,7]

Patološke žutice

Uzroci patološke žutice u novorođenčeta mogu se podeliti na one koje povećavaju produkciju bilirubina i na one koje smanjuju njegovo izlučivanje. Kod pojedinih bolesti mogu oba uzroka biti udružena. Rana žutica je ona koja se javlja u prvim satima života, produžena je ona koja traje duže od nedelju dana, teška koja je jačeg intenziteta od fiziološke žutice. [12,13,16] Povišena koncentracija bilirubina je toksična za sve ćelije u organizmu, a najviše za ćelije centralnog nervnog sistema, zbog prodora slobodnog bilirubina kroz hematoencefalnu barijeru. Još 1875. godine uočen je patološki nalaz obojenosti bilirubinom bazalnih ganglija uz neu-

ronsku degeneraciju i nekrozu što je nazvano kern-ikterus. [12]

Prepoznavanje Rh izoimunizacije vrši se pomoću indirektnog antiglobulina u krvi majke kojim se identifikuju IgG antitela u njenoj cirkulaciji ili spektrofotometrijskim ispitivanjem amnionske tečnosti. Identifikacija se kod novorođenčadi sprovodi nalazom direktnog antiglobulina. 15-20% Rh pozitivne dece rode se od strane Rh negativne majke i ne pokazuju znakove bolesti, dok 25% njih ima tešku bolest s fatalnim ishodom, hidropsom ili teškom anemijom po rođenju. Sličan proces događa se kada anti-A i anti-B antitela majke reaguju s fetalnim A ili B antigenima na površini eritrocita. Ovo se gotovo isključivo događa majkama koje imaju krvnu grupu O. Žutica se javlja unutar 24-72 sata nakon rođenja. [9,12,15]

Poznato je da je sepsa udružena s prevelikom produkcijom bilirubina. U zadnje vreme se pretpostavlja da bi bilirubin kao zaštitni antioksidans u infekciji porastao kao rezultat njegovog trošenja. [4]

Veoma često kod novorođenčadi vidamo postporođajnu traumu u obliku kefalhematoma u kome se raspadaju eritrociti i dovode do pojačane žutice. Intrakranijalno krvarenje se češće javlja kod bolesne prevremeno rođene dece. [4]

Kriterijumi za odbacivanje dijagnoze fiziološke žutice: [1,6]

- Klinički prisutna žutica u prva 24 sata života
- Prirast ukupnog bilirubina više od 85 $\mu\text{mol/l}$ /danu
- Koncentracija ukupnog bilirubina kod donešenog 221 $\mu\text{mol/l}$ i 257 kod $\mu\text{mol/l}$ nedonešenog novorođenčeta
- Koncentracija direktnog bilirubina 26-34 $\mu\text{mol/l}$
- Kliničko postojanje žutice duže od 1 nedelje donešenog ili duže od 2 nedelje kod nedonešenog

Uzroci nekonjugirane hiperbilirubinemije:

[1,6,3,8,17]

- Povećana proizvodnja bilirubina (hemoliza)
- Poremećena konjugacija ili izlučivanje
- Neslaganje krvnih grupa: Rh, ABO, Well, Kell itd.
- Manjak hormona: hipotireoza, hipopituitarizam
- Abnormalnosti enzima eritrocita
- Bolesti metabolizma bilirubina: G6PD, Piruvat kinaza Crigler-Najjar sy Tip I
- Sepsa Crigler-Najjar sy Tip II (Ariasova bolest)
- Defekt membrane eritrocita Gilberova bolest
- Hereditarna sferocitoza, eliptocitoza, poikilocitoza, Lucey-Driscoll sy

- Ekstravaskularna krv, povećana enterohepatična cirkulacija, policitemija
- opstrukcija intestinuma, pilorostenoz
- ileus, mekonijski ileus, cistična fibroza

Zbog kraćeg životnog veka eritrocita kao i pojačane fragilnosti stvara se velika količina hema, a posleđično i žutica. Kod novorođenčadi dijabetičnih majki češća je žutica, zbog ograničene konjugacije bilirubina. Zbog nezrelosti enzima koji su neophodni za konjugaciju bilirubina dolazi do produžene žutice kod novorođenčadi s kongenitalnom hipotireozom. Kod hipoparatiroidizma takođe se javlja produžena žutica koja je često udružena s refrakternom hipoglikemijom.[6, 17]

TERAPIJA NOVOROĐENACKE HIPERBILIRUBINEMIJE

Različite su preporuke terapije hiperbilirubinemije u donešenog i nedonešenog novorođenčeta. Američka Akademija za Pedijatriju ima svoju preporuku za donešeno novorođenče. Ukoliko se povišena visina bilirubina uoči ispod 24 sata života ona je uvek znak "patološkog" procesa. Bilirubin u plazmi koji nije vezan za albumine je odgovoran za neurotoksičnost bilirubina. Najveća količina bilirubina se stvara u prvih 24-48 sati života. Razgradnja hema ima za posledicu stvaranje jedne molekule ugljen monoksida koji se može meriti kao karboksihemoglobin u krvi, a koji disocira u plućima i meri se u izdisaju. [1,2,4,6]

Postupci za snižavanje koncentracije bilirubina u serumu:

- Hidracija - davanjem tečnosti dolazi do razređenja seruma i posledično smanjenje bilirubina. Kod novorođenčadi s malim unosom hrane na usta, sprečava se dehidracija i pojačava motilitet creva čime se i na taj način dolazi do eliminacije fotoprodukta putem mokraće i stolice. [2,6,14]
- Fototerapija - 1958. godine je prvi put primenjena i najčešći je način terapije hiperbilirubinemije. Ipak nema standardizovanih metoda za korišćenje fototerapije. Fototerapija na dva načina deluje na smanjivanje bilirubina: [2,6,14,27,28] delujući na bilirubin u koži procesom fotoizomerizacije (transformisanje Z ili cis konfiguracije dvostrukih vezova u E ili trans konfiguraciju) fotosenzitivnom oksigenacijom, kada bilirubin postaje vodotopiv i izlučuje se u žuč i urin. Optimalna talasna dužina kreće se od 420-475nm. Može biti plavo ili belo svetlo, a efikasnije je plavo. Osim klasične fototerapije

koristi se fototerapija visokog intenziteta uz transparentni vodeni krevet koji se pokazao mnogo efikasniji. [2,6,14]

Nepoželjne nuspojave fototerapije: (retko se dešavaju)

- Tamnija pigmentacija – zbog reaktivne sinteze melanina u koži
- Bronzana boja kože - zbog smanjene hepatičke ekskrecije fotoprodukta bilirubina
- Proliv - Pojačana sekrecija vode i elektrolita u crevo
- Dehidracija - povećani gubitak vode nevidljivom perspiracijom i prolivima
- Osip - može nastati i oslobađanjem histamina iz mastocita direktnim učinkom svetla

Eksangvinotransfuzija (ET) je konačni terapijski postupak za sprečavanje neurotoksičnosti bilirubina. Rizici ET su: apnea, bradikardija, cijanoza, vazospazam, hipotermija, uz mortalitet od oko 0,5%. Davanje fenobarbitona postiže efekat unutar par dana od početka terapije. Njegovo davanje kod "uobičajene" novorođenačke hiperbilirubinemije nije neophodno zbog toga što je nivo serumskog bilirubina visok u prvim danima života. [2,5,6,14,32]

Prirodna ishrana ne pogoduje razvoju bakterijske crevne flore, koja redukuje bilirubin u stabilni urobilinogen, pa time dodatno doprinosi njegovoj dekonjugaciji i enterohepatičnoj cirkulaciji. Dodatno učešće u patogenezi Ariasovog ikterusa imaju i mlečna lipaza, taurin i pregnan-3 α , 20- β diol u majčinom mleku. Mlečna lipaza doprinosi brzom intestinalnoj hidrolizi triglicerida i time povećava sadržaj neesterifikovanih masnih kiselina u cirkulaciji, koje vezivanjem za albumin plazme sprečavaju prenos nekonjugovanog bilirubina. Taurinski konjugati žučnih kiselina, pored stimulacije, digestije i apsorpcije masti, favorizuju i intestinalnu resorpciju bilirubina. Metabolit progesterona, pregnan--3 α , 20- β diol smatra se potentnim inhibitorom UDPGT, što smanjuje klirens nekonjugovanog bilirubina iz organizma. Prema skorašnjim saznanjima zasnovanim na genetskoj analizi, značajan broj dece s Ariasovim ikterusom ima i Žilberov (Gillbert) genotip tj. Oštećenje gena u sintezi bilirubinske UDPGT. [3, 8,18, 20,31,32]

Poznato je da dojena novorođenčad imaju više vrednosti nekonjugovanog bilirubina po rođenju i izraženiju žuticu u odnosu na decu koja se veštački hrane. Za razliku od klasične razvojne žutice, kod koje se vrednosti bilirubina normalizuju krajem II nedelje po rođenju, kod dece s Ariasovim ikterusom, hiperbilirubinemija, iako s tendencijom poste-

penog smanjenja, ostaje uočljiva i nakon toga. Kod naših ispitanika s Ariasovim ikterusom žutica je dijagnostikovana u prvim danima porođenju, a nivo nekonjugovanog bilirubina u serumu iznosio je od 167-238 μmol . Hiperbilirubinemija kod ove dece imala je produženi tok i tendenciju postepenog smanjenja.

Prema podacima iz literature, hiperbilirubinemija kod dece s Ariasovim ikterusom iščezava između X i XII nedelje po rođenju. Gubitak ikterusa je primarno zasnovan na sazrevanju konjugacionog sistema jetre, kao i na zameni fetalnih eritrocita adultnim. Iako svi patogeni činioci ostaju zastupljeni kod deteta na prirodnoj ishrani, njihova kompenzacija dovodi do smanjenja nivoa bilirubina u granicama normalnih vrednosti i iščezavanja žutice. Kod I ispitivanog odojčeta žutica je iščezla između XII i XIII nedelje života, kod II ispitivanog odojčeta žutica je iščezla između XI i XII nedelje života, i kod III ispitivanog odojčeta žutica je iščezla između X i XI nedelje života. [11,19,23]

Ariasov ikterus predstavlja bezazlenu pojavu koja se javlja između prve i druge, ili nakon druge nedelje tj. po sazrevanju hematoencefalične barijere, te se kernikterus, kao komplikacija nekonjugovane hiperbilirubinemije, ne javlja. Osnovu dijagnostike čini isključenje oboljenja koja se manifestuju nekonjugovanom hiperbilirubinemijom, kao što su intravaskularna i ekstrasvaskularna hemolizna stanja, ali i opstruktivne gastrointestinalne anomalije, hipotireoza, cijanogene mane srca i teški oblici naslednog poremećaja UDPGT. [1,12,15,33,34]

Imajući u vidu bezazlenu prirodu poremećaja, prekid dojenja čak ni u dijagnostičke svrhe nije potreban. Ni kod jednog našeg ispitanika nije postojao patološki nalaz koji bi ukazivao na gore navedena oboljenja. Svo troje odojčadi bilo je na prirodnoj ishrani, optimalno su napredovala, i ni kod jednog deteta, radi pouzdane dijagnoze nije prekidana prirodna ishrana. [1,7,15,33,34]

ZAKLJUČAK

Ariasov ikterus je bezazlen i prolazan poremećaj metabolizma bilirubina. Javlja se kod zdrave novorođenčadi i odojčadi na ishrani majčinim mlekom. Žutica je naglašenija u ranom novorođenačkom periodu, ali postepeno iščezava između sedme i trinaeste nedelje.

LITERATURA

- Antončić-Furlan i sur. Novorođenačka žutica. Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 67-72
- Maglajlić S. Žutica novorođenčadi. In: Stepanović R, et al, editors. Pedijatrija. Beograd: Jugoslovenska knjiga; 1997. p.60-67.
- Radlović N. Žilberov sindrom. In: Bogdanović R, Radlović N, editors. IX seminar Pedijatrijske škole Srbije i Crne Gore. Zbornik predavanja. Beograd: Planeta print; 2006. p.194-197.
- Gilmore MM. Hyperbilirubinemia. In: Gomella TL, Cunningham DM, Eyal FG, Zenk KE, editors. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. New York: Lange Medical Books / McGraw Hill; 2004. p.381-388.
- Mladenović M, Mihailović S, Leković Z, et al. Ariasov ikterus – naša iskustva. Pedijatrijski dani Srbije i Crne Gore, Niš, 2003. Zbornik radova. p.35.
- Denney PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N. Engl J Med 2001; 344: 581-90.
- Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. Pediatrics 1986; 78:837-43.
- Monaghan G, McLellan A, McGeehan A, et al. Gilbert's syndrome is a contributory factor in prolonged unconjugated hyperbilirubinemia of the newborn. J Pediatr 1999; 134(4):441-6.
- Jackson JC. Adverse events associated with exchange transfusion in healthy and ill newborns, Pediatrics 1997; 99: ez.
- Newman TB, Maisels MJ. Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy fullterm infants? Clin Perinatol 1990; 17: 331-58.
- Ozkan H, Oren H, Duman N, Duman M. Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates, Acta Paediatr, May 2003; 92 (5): 577-81.
- Hansen TW. Mechanisms of bilirubin toxicity: clinical implications, Clin Perinatol Dec 2002; 29 (4): 765-78.
- Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16th Philadelphia: Saunders 2000; 511-28.
- Newman TB, Meisels MJ. Evaluation and treatment of jaundice in term newborn: a kinder gentler approach, Pediatrics 1992; 89: 809-18.
- Arias IM. Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. J Clin Invest 1962; 41:2233-45.
- Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in full-term neonate. Pediatrics 1984; 73:520-5.
- Palmer C, Mujsce D. Common Neonatal Illnesses. In: Hoekelman RA, Adam HM, Nelson NM, et al, editors. Primary Pediatric Care. St. Louis: Mosby; 2001. p.588-592.
- Arias IM, Gartner LM, Seifter S, et al. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breast-feeding and steroid, pregnane-3(alpha), 20(beta)diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. Clin Invest 1964; 43:2037
- Poland RL, Schultz GE. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. Pediatr Res 1980; 14:1328-31.
- Costantopoulos A, Messaritakis J, Matsoniotis N. Breast-milk jaundice: the role of lipoprotein lipase and free fatty acids. Eur J Pediatr 1980; 134:35-8.
- Hawsksworth G, Draser BS, Hill MJ. Intestinal bacteria and the hydrolysis of glycosidic bonds. J Med Microbiol 1971; 4:451-9.
- Hamosh M, Bitman J. Human milk in disease: lipid composition. Lipids 1992; 27(11):848-57.
- Garther LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. Pediatr Clin North Am 2001; 48(2):389-99.
- Moerschel SK, Cianciaruso LB, Tracy LR. A practical approach to neonatal jaundice. A practical approach to neonatal jaundice. Am Fam Physician 2008; 77:1255-62. Am Fam Physician 2008; 77:1255-62.
- Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinaemia in term and late preterm newborn infants (35 or more weeks). 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. *Paediatr Child Health* 2007; 12:401-18.
26. Shortland DB, Hussey M, Chowdhury AD. Understanding neonatal jaundice. Understanding neonatal jaundice. UK practice and international profile. UK practice and international profile. *JR Soc Health* 2008; 128: 202-6. *JR Soc Health* 2008; 128: 202-6.
27. The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? By Xiong T, Qu Y, Cambier S, Mu D, *European Journal Of Pediatrics* [Eur J Pediatr], ISSN: 1432-1076, 2011 Oct; Vol. 170 (10), pp. 1247-55;
28. A brief history of neonatal jaundice. By W, *Medicine And Health, Rhode Island* [Med Health R I], ISSN: 1086-5462, 2010 May; Vol. 93 (5), pp. 154-5;
29. A prolonged neonatal jaundice associated with a rare G6PD mutation. By A, Concolino P, De Luca D, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E, *Pediatric Blood & Cancer* [Pediatr Blood Cancer], ISSN: 1545-5017, 2009 Sep; Vol. 53 (3), pp. 475-8;
30. Neonatal jaundice: a critical review of the role and practice of bilirubin analysis. By Kirk JM, *Annals Of Clinical Biochemistry* [Ann Clin Biochem], ISSN: 0004-5632, 2008 Sep; Vol. 45 (Pt 5), pp. 452-62;
31. Neonatal jaundice. By Evans D, *Clinical Evidence* [Clin Evid (Online)], ISSN: 1752-8526, 2007 Jun 01; Vol. 2007;
32. Neonatal jaundice and human milk. By Soldi A, Tonetto P, Varalda A, Bertino E, *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal Of The European Association Of Perinatal Medicine, The Federation Of Asia And Oceania Perinatal Societies, The International Society Of Perinatal Obstetricians* [J Matern Fetal Neonatal Med], ISSN: 1476-4954, 2011 Oct; Vol. 24 Suppl 1, pp. 85-7;
33. Newborn massage and neonatal jaundice. By Dursun A, Zenciroglu A, Okumus N, *The Tohoku Journal Of Experimental Medicine* [Tohoku J Exp Med], ISSN: 1349-3329, 2011; Vol. 225 (3), pp. 221;
34. Detection and treatment of neonatal jaundice. Detail Only Available (eng), *Lancet* [Lancet], ISSN: 1474-547X, 2010 May 29; Vol. 375 (9729), pp. 1845;

Adresa autora:

Branislava Stanimirov
Dom zdravlja "Novi Sad"
Bulevar Cara Lazara 75
21000 Novi Sad
telefon: 064 13 55 314

e-mail: bonsa@beotel.rs

Rad primljen:	29. 01. 2011.
Rad prihvaćen:	03. 02. 2012.
Elektronska verzija objavljena:	10. 06. 2012.