

АРИАСОВ ИКТЕРУС – ПРОЛОНГИРАНА НЕКОНЈУГОВАНА ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЈА ИЗАЗВАНА МАЈЧИНИМ МЛЕКОМ

Марија МЛАДЕНОВИЋ¹, Недељко РАДЛОВИЋ², Драгана РИСТИЋ²,
Зоран ЛЕКОВИЋ², Петар РАДЛОВИЋ³, Момчило ПАВЛОВИЋ⁴, Милан ГАЈИЋ⁵,
Маријана ПУШКАРЕВИЋ², Ивана ДАВИДОВИЋ², Јелена ЂУРЂЕВИЋ⁶

¹Здравствени центар, Ваљево; ²Универзитетска дечја клиника, Београд;

³Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; ⁴Дечје одељење, Општа болница, Суботица;

⁵Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет,
Универзитет у Београду, Београд; ⁶Дом здравља „Стари град”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Ариасов иктерус (*Arias icterus*) се јавља код 1-2% здраве новорођенчади и одојчади на исхрани мајчиним млеком. Настаје као резултат незрелости јетре и инхибиторног ефекта мајчиног млека на клиренс неконјугованог билирубина.

Циљ рада У раду је анализирана променљивост нивоа и дужине неконјуговане хипербилирубинемije код одојчади с Ариасовим иктерусом.

Метод рада Испитано је 19 одојчади мушког и 10 одојчади женског пола с Ариасовим иктерусом. Сва одојчад су рођена на време, природним путем и без компликација. Сва су била само на природној исхрани и оптимално су напредовала. Ни код једног испитаника није дијагностикована хемолiza или друго обољење праћено неконјугованом хипербилирубинемijом.

Резултати Сва деца су боловала од развојне жутице у првој недељи по рођењу, с вредношћу неконјугованог билирубина 166-260 $\mu\text{mol/l}$ (201,50 \pm 36,37). Највећи ниво неконјугованог билирубина у постнеонаталном периоду забележен је у петој недељи по рођењу у распону 87-273 $\mu\text{mol/l}$ (166,82 \pm 45,06), а затим се спонтано и постепено смањивао. Смањење неконјуговане фракције билирубина у серуму између четврте и пете недеље био је статистички значајан, а после тога високо статистички значајан. Ниво билирубина у серуму се нормализовао између седам и тринаест недеља (10,41 \pm 1,68). Ни код једног детета нису уочени токсични ефекти хипербилирубинемije.

Закључак Ариасов иктерус је безазлен и пролазан поремећај метаболизма билирубина. Јавља се код здраве новорођенчади и одојчади на исхрани мајчиним млеком. Жутица је наглашенија у раном новорођеначком периоду, али постепено ишчезава између седме и тринаесте недеље.

Кључне речи: неконјугована хипербилирубинемija; исхрана мајчиним млеком; незрелост јетре

УВОД

Неконјугована хипербилирубинемija представља честу појаву код новорођеног детета. С клиничког и патогенетског гледишта, може бити развојна и патолошка [1-3]. Развојна жутица се јавља после другог дана по рођењу код око 60% донесене и 80% превремено рођене деце [1-5]. Примарно настаје као последица развојне незрелости хепатоцита у прихватању и конјугацији билирубина, као и због већег броја и краћег животног века еритроцита код фетуса [1-5]. Поред тога што је чешћа, развојна жутица је интензивнија и дуже траје код превремено рођене деце у односу на ону која су рођена у термину [1-6]. Патолошки облици жутице неконјугованог типа се углавном јављају у хемолизним стањима (васкуларним или екстраваскуларним), а ретко као последица интестиналне опструкције, полицитемије, цијаногених мана срца, хипотиреоидизма, Криглер-Најаровог (*Crigler-Najjar*) синдрома тип I и II и неких ретких поремећаја метаболизма [1-6].

У склопу клиничког синдрома неконјуговане хипербилирубинемije издвајају се два клиничка ентитета која се могу јавити код новорођенчади и одојча-

ди на природној исхрани. Први (рани) облик се јавља током прве недеље по рођењу и настаје због појачане ентерохепатичке циркулације билирубина услед успорене перисталтике због релативног гладовања и дехидратације, док се други (касни) облик или Ариасов иктерус (*Arias icterus*) јавља због смањеног клиренса неконјугованог билирубина изазваног мајчиним млеком [7-11].

ЦИЉ РАДА

У раду су анализирани нивои и трајање неконјуговане хипербилирубинемije код одојчади с Ариасовим иктерусом.

МЕТОД РАДА

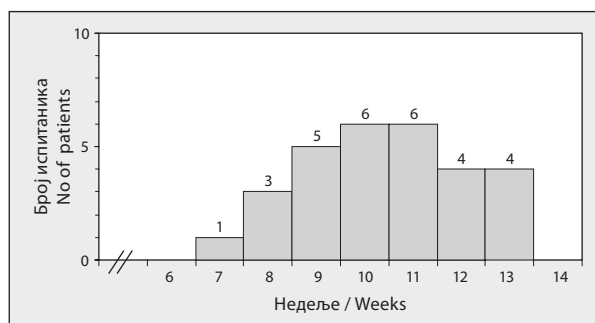
Код 29 одојчади (19 мушког пола) узраста од четири недеље до 13 недеља постављена је дијагноза Ариасовог иктеруса. Сва одојчад су рођена на време, природним путем и без компликација. Дијагноза овог стања се заснивала на искључењу обољења праћених

неконјугованом хипербилирубинемиијом, као и на оптималном напредовању детета на природној исхрани. Ниво билирубина у серуму одређиван је фотометријским методом по Малој-Евелину (*Malloy-Evelyn*) и изражен у $\mu\text{mol/l}$ (*ALCYON*; *ABBOTT*) у интервалу од једне до две недеље, а значајност разлика испитана је Студентовим *t*-тестом.

РЕЗУЛТАТИ

Код све деце с Ариасовим иктерусом жутица је утврђена између трећег и петог дана по рођењу, с нивоом неконјуговане фракције билирубина од 166 до 260 $\mu\text{mol/l}$ (201,50±36,37). Ниво неконјуговане фракције билирубина за четири недеље, уз клинички дијагностиковану жутицу, био је 106-220 $\mu\text{mol/l}$ (172,18±32,67). Поређењем ових вредности с нивоом неконјуговане хипербилирубинемиије између трећег и петог дана по рођењу, добијена је статистички значајна разлика ($t=2,005$; $p<0,05$). Са пет недеља вредност билирубина је била 87-273 $\mu\text{mol/l}$ (166,82±45,06). Разлика у нивоу билирубина у серуму између четврте и пете недеље по рођењу није била статистички значајна ($t=0,431$; $p>0,05$). Током даљег периода надгледања испитаника, без прекида дојења, ниво неконјуговане фракције билирубина у серуму постепено се смањивао. Његова вредност са шест-седам недеља била је 38-208 $\mu\text{mol/l}$ (99,69±52,16), са осам до десет недеља 16-174 $\mu\text{mol/l}$ (68,80±39,10), а са 11 до 13 недеља 5-47 $\mu\text{mol/l}$ (16,97±9,91) (Табела 1). Просечна вредност неконјуговане фракције билирубина у серуму у петој недељи била је нижа у односу на четврту ($p>0,05$). Међутим, поређењем вредности неконјуговане фракције билирубина у петој недељи са билирубинемиијом између шесте и седме недеље утврђена је статистички високо значајна разлика ($t=3,964$; $p<0,01$). Статистички значајна разлика постоји и између вредности неконјуговане хипербилирубинемиије у периоду од шест до седам недеља и периоду од осам до десет недеља. Разлика у вредностима неконјуговане билирубинемиије између шесте и седме недеље и осме и десете недеље била је статистички значајна ($t=2,229$; $p<0,05$), док је разлика ових вредности у периоду од осам до десет недеља и у периоду од 11 до 13 недеља била високо статистички значајна ($t=5,638$; $p<0,01$).

Снижавање нивоа билирубина у серуму на ниво нормалних вредности код испитаника нашег истра-



ГРАФИКОН 1. Узраст испитаника с Ариасовим иктерусом током ишчезавања жутице.

GRAPH 1. Age at the termination of jaundice in our patients with Arias icterus.

живања настајало је између седме и тринаесте недеље (10,41±1,68). Код 12 деце (41,38%) нормализација билирубина уследила је у 10. и 11. недељи, код деведоро деце (31,04%) ниво билирубина је нормализован између седме и девете недеље, а код осам испитаника (27,58%) у 12. и 13. недељи (Графикон 1). Ни код једног детета нису уочени нежељени ефекти неконјуговане хипербилирубинемиије.

ДИСКУСИЈА

Ариасов иктерус је основни тип продужене неконјуговане хипербилирубинемиије у првим недељама по рођењу [8]. Јавља се после друге недеље и најчешће не траје дуже од дванаест недеља [1, 3-5, 9-11]. Открива се код 1-2% здраве одојчади на природној исхрани [4]. У суштини, реч је о варијанти здравог стања чија је патогенеза сложена и недовољно јасна. Поред развојног недостатка билирубинске уридин дифосфатне глукуронилтрансферазе (*UDPGT*) и краћег века еритроцита, главну улогу у патогенези овог поремећаја има бета-глукуронидаза, која је саставни део хуманог млека, а постоји и у неким бактеријама цревне флоре код деце на природној исхрани [4, 7, 11-15]. Овај ензим одваја билирубин од супстанце којом је конјугован и тиме фаворизује његову ресорпцију [13, 16, 17]. Такође, природна исхрана не погодује развоју бактеријске цревне флоре, која редукује билирубин у стабилни уробилиноген, па тиме додатно доприноси његовој деконјугацији и ентерохепатичкој циркулацији [6, 19, 20]. Додатно учешће у патогенези Ариасовог иктеруса имају и млечна липаза, таурин и прегнан-3-алфа 20-бета диол у мајчином млеку [6, 12,

ТАБЕЛА 1. Промена нивоа неконјугованог билирубина у серуму према узрасту испитаника.

TABLE 1. Change in the level of unconjugated bilirubin in serum according to patients' age.

Узраст (недеље) Age (weeks)	Број испитаника Number of patients	Ниво неконјугованог билирубина у серуму ($\mu\text{mol/l}$) Level of unconjugated bilirubin in serum ($\mu\text{mol/l}$)				
		\bar{X}	SD	Med	Min	Max
4	22	172.18	32.67	183.50	106.00	220.00
5	17	166.82	45.06	165.00	87.00	273.00
6-7	16	99.69	52.16	82.50	38.00	208.00
8-10	28	68.80	39.10	65.00	16.00	174.00
11-13	19	16.97	9.91	15.00	5.00	47.00

15, 18]. Млечна липаза доприноси брзој интестиналној хидролизи триглицерида и тиме повећава садржај неестерификованих масних киселина у циркулацији, које везивањем за албумине плазме спречавају пренос неконјугованог билирубина [14, 15, 18]. Таурински конјугати жучних киселина, поред стимулације дигестије и апсорпције масти, фаворизују и интестиналну ресорпцију билирубина [7]. Метаболит прогестерона, прегнан-3-алфа 20-бета диол се сматра потентним инхибитором *UDPGT*, што смањује клиренс неконјугованог билирубина из организма [12]. Према скорашњим сазнањима заснованим на генској анализи, значајан број деце с Ариасовим иктерусом има и Жилберов (*Gilbert*) генотип, тј. оштећење гена у синтези билирубинске *UDPGT* [19-23].

Познато је да дојена новорођенчад имају више вредности неконјугованог билирубина по рођењу и израженију жутицу у односу на децу која се вештачки хране [7, 20]. За разлику од класичне развојне жутице, код које се вредности билирубина нормализују крајем друге недеље по рођењу, код деце с Ариасовим иктерусом хипербилирубинемиа, иако с тенденцијом постепеног смањења, остаје уочљива и након тога [7, 25, 26]. Код свих наших испитаника с Ариасовим иктерусом дијагностикована је жутица у првим данима по рођењу, а ниво неконјугованог билирубина у серуму био је $116-260 \mu\text{mol/l}$ ($201,50 \pm 36,37$). Хипербилирубинемиа код ове деце је имала продужени ток и тенденцију постепеног смањења. Просечна вредност билирубина у четвртој недељи била је $172,18 \pm 32,67 \mu\text{mol/l}$, што је, у односу на прву недељу, значајно мање ($p < 0,05$). С узрастом детета настављен је тренд смањења нивоа билирубина, те је његова просечна вредност у петој недељи била $166,82 \mu\text{mol/l}$, али без статистичке значајности у односу на претходну недељу. Међутим, у даљем току ниво билирубина у серуму је брже опадао, те је његова просечна вредности између шесте и седме недеље била $99,69 \pm 52,16 \mu\text{mol/l}$, што је било високо статистички значајно у односу на пету недељу. Такође, смањење билирубинемие је било статистички високо значајно и у периоду између шесте и седме у односу на период од осме до десете недеље, као и између осме до десете и 12. до 13. недеље.

Према подацима из литературе, хипербилирубинемиа код деце с Ариасовим иктерусом ишчезава између 10. и 12. недеље по рођењу [1, 4, 20, 25, 26]. Губитак иктеруса је примарно заснован на сазревању конјугационог система јетре, као и на замени фетусних еритроцита адултним [1, 2, 5]. Отуда, иако сви наведени патогенетски чиниоци остају заступљени код детета на природној исхрани, њихова компензација доводи до смањења нивоа билирубина у граници нормалних вредности и ишчезавања жутице. Код 12 испитаника нашег истраживања жутица је ишчезла у 10. и 11. недељи, док је код деветоро деце враћање билирубина на границе нормалних вредности уследило између седме и девете недеље, а код осморо у 12. и 13. недељи.

Ариасов иктерус представља безазлену појаву која се јавља после друге недеље, тј. по сазревању хематоенцефалне баријере, те се керниктерус, као компликација неконјуговане хипербилирубинемие, не јавља [6]. Основу дијагностике чини искључење обољења која се манифестују неконјугованом хипербилирубинемијом, као што су интраваскуларна и екстраваскуларна хемолитна стања, али и опструктивне гастроинтестиналне аномалије, хипотиреоза, цијаногене мане срца и тешки облици наследног поремећаја *UDPGT* [1, 2, 6, 27, 28]. Имајући у виду безазлену природу поремећаја, прекид дојења чак ни у дијагностичке сврхе није потребан [6, 20]. Ни код једног испитаника нашег истраживања није постојао патолошки налаз који би указивао на горенаведена обољења. Сва деца су била искључиво дојена и оптимално су напредовала. Ни код једног детета, ради поуздане дијагнозе, није прекидана природна исхрана.

ЗАКЉУЧАК

Ариасов иктерус је безазлен и пролазан поремећај метаболизма билирубина код новорођенчади и одојчади на исхрани мајчиним млеком. Основу дијагностике чини искључење обољења праћених неконјугованом хипербилирубинемијом, док дијагностички прекид дојења није неопходан. Код све деце с Ариасовим иктерусом бележи се наглашенија развојна жутица, која постепено ишчезава између седме и тринаесте недеље по рођењу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 2004. p.592-596.
2. Maglajlić S. *Žutica novorodjenčadi*. In: Stepanović R, et al, editors. *Pedijatrija*. Beograd: Jugoslovenska knjiga; 1997. p.60-67.
3. Cashore WJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Crocetti M, Barone MA, editors. *Oski's Essential Pediatrics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.96-101.
4. Martin CR, Cloherty JP. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Cloherty JP, Elchenwald EC, Stark AR, editors. *Manual of Neonatal Care*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.158-219.
5. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581-90.
6. Radu P, Atsmon J. Gilbert's Syndrome – clinical and pharmacological implication. *IMAJ* 2001; 3:593-8.
7. Fomon SJ. Human milk and breast feeding. In: Fomon SJ, editor. *Nutrition of Normal Infants*. St Louis: Mosby; 1993. p.409-423.
8. Arias IM. Chronic unconjugated hyperbilirubinemia without overt signs of hemolysis in adolescents and adults. *J Clin Invest* 1962; 41:2233-45.
9. Maisels MJ, Gifford K. Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986; 78:837-43.
10. Osborn LM, Reiff MI, Bolus R. Jaundice in full-term neonate. *Pediatrics* 1984; 73:520-5.
11. Palmer C, Muijsce D. Common Neonatal Illnesses. In: Hoekelman RA, Adam HM, Nelson NM, et al, editors. *Primary Pediatric Care*. St. Louis: Mosby; 2001. p.588-592.
12. Arias IM, Gartner LM, Seifter S, et al. Prolonged neonatal unconjugated hyperbilirubinemia associated with breastfeeding and steroid, pregnane-3(alpha), 20(beta)diol in maternal milk that inhibits glucuronide formation in vitro. *Clin Invest* 1964; 43:2037-47.

13. Auerbach KG, Gartner LM. Breast feeding and human milk: their association with jaundice in the neonate. *Clin Perinatol* 1987; 14:89-107.
14. Poland RL, Schultz GE. High milk lipase activity associated with breast milk jaundice. *Pediatr Res* 1980; 14:1328-31.
15. 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.
16. Hawksworth G, Draser BS, Hill MJ. Intestinal bacteria and the hydrolysis of glycosidic bonds. *J Med Microbiol* 1971; 4:451-9.
17. Gourley GR, Arend RA. Beta glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast fed and formula fed babies. *Lancet* 1986; 6:6-16.
18. Hamosh M, Bitman J. Human milk in disease: lipid composition. *Lipids* 1992; 27(11):848-57.
19. Roberts EA. The jaundiced baby. In: Kelly DA, editor. *Disease of the Liver and Biliary System in Children*. Oxford: Blackwell Science; 1999. p.11-45.
20. Garther LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48(2):389-99.
21. 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.
22. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, et al. The genetic basis of reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333(18):1171-5.
23. 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.
24. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert's syndrome accelerates development of neonatal jaundice. *J Pediatr* 1988; 132(4):656-60.
25. 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.
26. Mladenović M, Mihailović S, Leković Z, et al. Ariasov ikterus – naša iskustva. Pedijatrijski dani Srbije i Crne Gore, Niš, 2003. Zbornik radova. p.35.
27. Gartner LM, Herchel M. Jaundice and breastfeeding. In: Schanler RJ, editor. *Pediatric Clinics of North America. Breastfeeding 2001, Part I*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.389-400.
28. Stevenson DK, Madan A. Jaundice in the newborn. In: Rudolph CD, Rudolph AM, editors. *Rudolph's Pediatrics*. New York: McGraw-Hill; 2003. p.164-169.

ARIAS ICTERUS – PROLONGED UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA CAUSED BY BREAST MILK

Marija MLADENOVIĆ¹, Nedeljko RADLOVIĆ², Dragana RISTIĆ², Zoran LEKOVIĆ², Petar RADLOVIĆ³, Momčilo PAVLOVIĆ⁴, Milan GAJIĆ⁵, Marijana PUŠKAREVIĆ², Ivana DAVIDOVIĆ², Jelena ĐURĐEVIĆ⁶

¹Medical Centre, Valjevo; ²University Children's Hospital, Belgrade;

³Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; ⁴Department of Paediatrics, General Hospital, Subotica;

⁵Institute for Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; ⁶Health Clinic "Stari grad", Belgrade

INTRODUCTION Breast milk jaundice occurs in 1-2% of healthy breast-fed newborns and young infants. It develops as the result of liver immaturity and the inhibitory effect of mother's milk to the clearance of unconjugated bilirubin.

OBJECTIVE The paper analyzes variations in the level and length of unconjugated hyperbilirubinemia in breast-fed infants.

METHOD The study was conducted on a sample of 29 young infants (19 male) with breast milk jaundice. All infants were born on time, by natural delivery and without complications. All were on breast-feeding only and developed optimally. None of the infants had either haemolysis or any other disease associated with unconjugated hyperbilirubinemia.

RESULTS All infants had physiological jaundice in the first week after birth, with unconjugated bilirubin level of 166-260 μmol ($201.50 \pm 36.37 \mu\text{mol}$). In the postneonatal period the highest bilirubin level was recorded in the fifth week of life and was 87-273 μmol ($166.82 \pm 45.06 \mu\text{mol}$), which then spontaneously, without interruption of breast-feeding, gradually declined. The decrease of the unconjugated fraction of se-

rum bilirubin between the fourth and fifth week was significant, and after that highly significant. The normalization of serum bilirubin occurred in the seventh and thirteenth week ($10.41 \pm 1.68 \mu\text{mol}$). Negative consequences of hyperbilirubinemia were not noted in any of the infants.

CONCLUSION Breast milk jaundice presents a harmless and transitory disorder of bilirubin metabolism. It occurs in healthy breast-fed neonates and young infants. Jaundice is most marked in early neonatal period, and then it gradually declines and disappears between the seventh and thirteenth week.

Key words: unconjugated hyperbilirubinemia; breast-feeding; liver immaturity

Marija MLADENOVIĆ
Zdravstveni centar Valjevo
Pasterova bb, 14000 Valjevo
Tel.: 014 295 166

* Рукопис је достављен Уредништву 18. 7. 2006. године.