

# Usporedba vrijednosti bilirubina u novorođenčadi mjereno transkutano i iz uzorka krvi

---

**Vučković, Andrea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Dental Medicine and Health Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:243:749747>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-20**

*Repository / Repozitorij:*

[Faculty of Dental Medicine and Health Osijek  
Repository](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

**OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Andrea Vučković**

**USPOREDBA VRIJEDNOSTI  
BILIRUBINA U NOVOROĐENČADI  
MJERENO TRANSKUTANO I IZ  
UZORKA KRVI**

**Diplomski rad**

**Sveta Nedelja, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**FAKULTET ZA DENTALNU MEDICINU I ZDRAVSTVO**

**OSIJEK**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo**

**Andrea Vučković**

**Diplomski rad**

**USPOREDBA VRIJEDNOSTI  
BILIRUBINA U NOVOROĐENČADI  
MJERENO TRANSKUTANO I IZ  
UZORKA KRVI**

**Sveta Nedelja, 2022.**

Rad je ostvaren na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Sandra Vuk Pisk

Rad sadrži 40 listova, 8 tablica i 5 slika.

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo

Zdravstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Znanstvena grana: Sestrinstvo

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se svim profesorima i organizatorima Fakulteta za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek na usvojenom znanju, praksi i iskustvima iz područja sestrinstva koja će mi zasigurno poslužiti u daljnjem radu i obrazovanju.*

*Posebno se zahvaljujem mentorici doc. prim. dr. sc. Sandri Vuk Pisk, dr. med. spec. psih. na potpori i uputama za vrijeme pisanja diplomskog rada te na prenesenom znanju na studiju sestrinstva.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji, prijateljima i kolegama koji su mi pružili razumijevanje i podršku tijekom studiranja.*

*HVALA svima!*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Hiperbilirubinemija .....	1
1.2. Patofiziologija .....	2
1.3. Čimbenici rizika .....	3
1.4. Vrste hiperbilirubinemije .....	4
1.4.1. Fiziološka žutica.....	4
1.4.2. Patološka žutica.....	4
1.4.3. Žutica povezana s majčinim mlijekom.....	5
1.4.4. Hemolitička žutica.....	5
1.5. Epidemiologija .....	6
1.6. Klinička slika.....	7
1.7. Određivanje vrijednosti bilirubina u krvi .....	8
1.8. Liječenje hiperbilirubinemije fototerapijom .....	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	10
2.1. Specifični ciljevi.....	10
3. METODE RADA I ISPITANICI.....	11
3.1. Ustroj studije .....	11
3.2. Uzorak .....	11
3.3. Instrumenti istraživanja .....	11
3.4. Statističke metode .....	11
4. REZULTATI.....	12
5. RASPRAVA.....	20
6. ZAKLJUČAK .....	24
7. SAŽETAK.....	25
8. SUMMARY .....	26

9. LITERATURA.....	27
10. ŽIVOTOPIS .....	30
11. PRILOZI.....	31

## POPIS KRATICA

AAP	Američka pedijatrijska akademija (engl. American Academy of Pediatrics)
ABE	akutna bilirubinska encefalopatija (engl. <i>acute bilirubin encephalopathy</i> )
BIND	bilirubin-inducirana neurološka disfunkcija (engl. <i>bilirubin-induced neurologic dysfunction</i> )
G6PD	dehidro glukoza-6-fosfat nedostatak genaze (engl. <i>glucose-6-phosphate dehydrogenase</i> )
GI	gastrointestinalni trakt (engl. <i>gastrointestinal</i> )
SŽS	središnji živčani sustav
PT	fototerapija (engl. <i>phototherapy</i> )
RES	retikuloendotelni sustav (engl. <i>reticuloendothelial system</i> )
RHDN	rezus hemolitička bolest novorođenčadi (engl. <i>rhesus hemolytic disease of the newborns</i> )
TcB	transkutani bilirubin (engl. <i>transcutaneous bilirubin</i> )
TSB	ukupni bilirubin u serumu (engl. <i>total serum bilirubin</i> )
UCH	nekonjugirana hiperbilirubinemija (engl. <i>unconjugated hyperbilirubinemia</i> )
UDPG-T	uridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferaze (engl. <i>uridine diphosphoglucuronyltransferase</i> )
UGT	uridin difosfat-glukuronziltransferaze (engl. <i>uridine diphosphate-glucuronosyltransferase</i> )
UV svjetlo	ultraljubičasto svjetlo



## POPIS TABLICA

Tablica 1. Osnovni statistički parametri za sociodemografske varijable majki i novorođenčadi .....	12
Tablica 2. Učestalost i postotak majki i novorođenčadi s obzirom na krvnu grupu i rezus faktor .....	13
Tablica 3. Učestalost i postotak novorođenčadi s obzirom na spol .....	13
Tablica 4. Učestalost i postotak novorođenčadi s obzirom na rezultate direktnog antiglobulinskog testa .....	13
Tablica 5. Osnovni statistički parametri za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjereni transkutano te iz uzorka krvi .....	14
Tablica 6. Rezultati Duncan testa za razliku između srednjih vrijednosti koncentracije bilirubina mjereni transkutano .....	16
Tablica 7. Rezultati Duncan testa za razliku između srednjih vrijednosti koncentracije bilirubina mjereni iz uzorka krvi .....	16
Tablica 8. Osnovni statistički parametri za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjereni iz uzorka krvi .....	17

## POPIS SLIKA

Slika 1. Srednje vrijednosti, standardne pogreške i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene iz uzorka krvi .....	15
Slika 2. Srednje vrijednosti, standardne pogreške i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene transkutano .....	15
Slika 3. Srednje vrijednosti i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene iz uzorka krvi prije i nakon terapije .....	17
Slika 4. Rezultati linearne korelacije između vrijednosti bilirubina u novorođenčadi mjereni iz uzorka krvi u odnosu na vrijednosti dobivene transkutanom mjerenjem .....	18
Slika 5. Rezultati linearne korelacije između vrijednosti bilirubina u novorođenčadi mjereni iz uzorka krvi u odnosu na vrijednosti dobivene transkutanom mjerenjem za ukupnu populaciju .....	19

## 1. UVOD

Bilirubin je jedan od proizvoda koji nastaje pri razgradnji crvenih krvnih stanica. Bilirubin preuzima jetra gdje ga mijenja enzim (protein koji ubrzava kemijske reakcije u tijelu), a zatim se izlučuje urinom ili stolicom. U novorođenčadi ovaj enzim može djelovati sporo ili možda neće biti prisutan u dovoljno velikim količinama da bi pomogao u učinkovitom uklanjanju bilirubina. To često uzrokuje žuticu; žutilo kože i bjeloočnica i obično se smatra fiziološkom (normalnom) žuticom koju nije potrebno liječiti. Ako u novorođenčadi postoje određeni čimbenici rizika ili ona dehidriraju jer ne piju dovoljno majčinog mlijeka ili formule, možda neće moći izlučivati bilirubin. To može dovesti do abnormalno povećane razine nepromijenjenog bilirubina u krvi novorođenčadi, stanja koje se naziva neonatalna hiperbilirubinemija (1).

### 1.1. Hiperbilirubinemija

Manifestacija povišene koncentracije bilirubina u serumu na koži i bjeloočnici naziva se žuticom. Većina odraslih osoba razvija žuticu kada razine ukupnog bilirubina u serumu (engl. *total serum bilirubin* – TSB) prelaze 2,0 mg/dL (34 mol/L). U novorođenčadi se, međutim, žutica možda neće pojaviti sve dok koncentracija TSB-a ne prijeđe 5,0 do 7,0 mg/dL (86 do 119 mol/L). Određeni stupanj žutice razvije se u 60 % do 70 % od otprilike 4 milijuna novorođenčadi rođenih svake godine u Sjedinjenim Američkim Državama. Kod prijevremeno rođenih incidencija prelazi 80 % (2).

Žućkasta boja je rezultat taloženja nekonjugiranog pigmenta bilirubina u kožu i sluznice. Općenito, neonatalna žutica se smatra prijelaznim fenomenom bez primjetnog kliničkog utjecaja koji se odnosi na nezrelost jetre, crvenih krvnih stanica i gastrointestinalnog trakta. Međutim, hiperbilirubinemija u novorođenačkom razdoblju može biti povezana s teškim bolestima kao što su hemolitička bolest, metabolički i endokrini poremećaji, anatomske abnormalnosti jetre i infekcije. Akutna neuropatija povezana s bilirubinom uzrokovana opasnim porastom razine ukupnog bilirubina u serumu često može napredovati u kronično neurološko stanje okarakterizirano kao kernikterus (3).

Jačina žutice ovisi o gestacijskoj dobi (što je gestacijska dob niža, jetra je nezrelija, a time i viša koncentracija bilirubina u plazmi), spolu (dječaci imaju veću koncentraciju bilirubina od

djevojčica), obiteljskim čimbenicima (ako su brat ili sestra imali tešku žuticu, postoji povećan rizik da će je razviti i ovo novorođenče), rasa (u prosjeku, mongoloidna rasa ima višu koncentraciju bilirubina u plazmi od bijele rase, koja opet ima veću koncentraciju od negroidne rase), prehrana (dojenčad hranjena majčinim mlijekom ima veću koncentraciju bilirubina od dojenčadi koja se hrani adaptiranim mlijekom, tzv. koncentracija bilirubina u plazmi, budući da se enterohepatična recirkulacija smanjuje zbog smanjenog vremena prolaska kroz crijeva) (4).

## 1.2. Patofiziologija

Bilirubin nastaje katabolizmom *hema*, produkta razgradnje hemoglobina u retikuloendotelnom sustavu (engl. *reticuloendothelial system* – RES). Prvo, *hem* se pretvara u biliverdin, oslobađajući željezo i ugljični monoksid djelovanjem enzima *hem* oksigenaze. Biliverdin se zatim pretvara u bilirubin pomoću enzima biliverdin reduktaze. Ovaj nekonjugirani bilirubin je hidrofoban i transportira se u cirkulaciji do jetre vezan za albumin gdje se konjugira s glukuronskom kiselinom u glatkom endoplazmatskom retikulumu pomoću enzima uridin difosfat-glukuronziltransferaze (engl. *uridine diphosphate-glucuronosyltransferase* – UGT). Konjugirani bilirubin topiv je u vodi, a zatim se izlučuje u žuč i u gastrointestinalni (engl. *gastrointestinal* – GI) trakt gdje se uglavnom izlučuje stolicom nakon što ga metabolizira crijevna bakterijska flora. Dio konjugiranog bilirubina dekonjugira se u GI traktu djelovanjem beta-glukuronidaze i reapsorbira se kroz enterohepatičnu cirkulaciju (5).

Kod teške hiperbilirubinemije, nevezani i nekonjugirani bilirubin prelazi krvno-moždanu barijeru i veže se za moždano deblo, hipokampus, mali mozak, *globus pallidus* i jezgre subtalamosa. Na staničnoj razini, bilirubin inhibira određene mitohondrijske enzime, inhibira DNA i sintezu proteina, inducira prekide u lancima DNA i ometa fosforilaciju. Ovi su mehanizmi uključeni u patogenezu toksičnosti bilirubina koja se klinički manifestira kao bilirubin-inducirana neurološka disfunkcija (engl. *bilirubin-induced neurologic dysfunction* – BIND) i bilirubinska encefalopatija. Trajanje izloženosti bilirubinu i količina bilirubina u mozgu određuju ozbiljnost oštećenja mozga. Međutim, razina TSB-a ne korelira dobro s toksičnošću bilirubina u odsutnosti hemolize. Nedonoščad je još osjetljivija na toksične učinke slobodnog nekonjugiranog bilirubina. To je dijelom povezano s relativno nižom razinom albumina u serumu, nezrelošću središnjeg živčanog sustava (SŽS) i istodobnim

komorbiditetima kao što su intraventrikularno krvarenje, periventrikularna leukomalacija, sepsa, nekrotizirajući enterokolitis i bronhopulmonalna displazija (6).

### 1.3. Čimbenici rizika

Određeni stupanj neonatalne žutice ili hiperbilirubinemije je stanje koje se ne može spriječiti u 60 % – 80 % novorođenčadi diljem svijeta. Kod određenog broja novorođenčadi, žutica može postati ozbiljna, napredujući u akutnu bilirubinsku encefalopatiju (engl. *acute bilirubin encephalopathy* – ABE) ili kernikterus sa značajnim rizikom od neonatalne smrtnosti. Preživjela novorođenčad može dobiti dugotrajne neurorazvojne posljedice kao što su cerebralna paraliza, senzorneuralni gubitak sluha, intelektualne poteškoće ili veliki zastoj u razvoju. Dostupne kliničke smjernice preporučuju rano otkrivanje novorođenčadi s rizikom od teške hiperbilirubinemije kako bi se olakšala pravodobna i učinkovita prevencija povezanog tereta (7).

Poznati čimbenici rizika za neonatalnu hiperbilirubinemiju su isključivo dojenje, ABO nekompatibilnost majke i djeteta u ABO sustavu, prerano rođenje (manje od 38 tjedana gestacije), infekcija (prema kliničkim kriterijima i kulturama), kefalohematom i asfiksija (Apgar rezultat manji 6) (8).

Čimbenici rizika uključuju sljedeće:

1. rasa – učestalost je veća u istočnih Azijata i američkih Indijanaca, a niža je u Afroamerikanaca
2. geografsko područje – učestalost je veća u populacijama koje žive na velikim nadmorskim visinama (Grci koji žive u Grčkoj imaju veću učestalost od onih koji žive izvan Grčke)
3. genetika i obiteljski rizik – incidencija je veća u novorođenčadi čija su braća i sestre razvili značajnu neonatalnu žuticu, a osobito u novorođenčadi čija su starija braća i sestre liječeni od neonatalne žutice; incidencija je također veća u dojenčadi s mutacijama/polimorfizmima u genima koji kodiraju enzime i proteine uključene u metabolizam bilirubina te u novorođenčadi s homozigotnim ili heterozigotnim nedostatkom glukoza-6-fosfataze dehidrogenaze
4. majčini čimbenici – novorođenčad majki s dijabetesom imaju veću učestalost; korištenje nekih lijekova može povećati incidenciju, dok drugi smanjuju incidenciju;

neki biljni lijekovi koje uzima majka dok doji mogu pogoršati žuticu u novorođenčeta (6)

#### **1.4. Vrste hiperbilirubinemije**

U literaturi se opisuje nekoliko vrsta bilirubinemije u novorođenčadi, uključujući fiziološku žuticu, patološku žuticu, žuticu zbog dojenja ili majčinog mlijeka i hemolitičku žuticu uključujući tri podtipa zbog nekompatibilnosti Rh faktora, nekompatibilnosti ABO krvne grupe i žutice povezane s dehidro glukoza-6-fosfat nedostatak genaze (engl. *glucose-6-phosphate dehydrogenase – G6PD*) (9).

##### **1.4.1. Fiziološka žutica**

Fiziološka žutica je najzastupljenija vrsta hiperbilirubinemije novorođenčeta koja nema ozbiljnih posljedica. Neurorazvojne abnormalnosti, uključujući atetozu (neurološki simptom, oblik hiperkineze, kojeg karakteriziraju spore crvolike kretnje najčešće ruku, stopala, lica ili jezika), gubitak sluha i u rijetkim slučajevima intelektualni deficit, a mogu biti povezane s visokom toksičnom razinom bilirubina. Žutica koja se može pripisati fiziološkoj nezrelosti obično se javlja između 24-72 h starosti i između 4. i -5. dana može se smatrati svojim vrhuncem kod donošene novorođenčadi, a kod nedonoščadi 7. dana, nestaje do 10-14 dana života. Nekonjugirani bilirubin je prevladavajući oblik i obično je njegova razina u serumu manja od 15 mg/dl. Na temelju nedavnih preporuka Američke pedijatrijske akademije (engl. *American Academy of Pediatrics – AAP*), razine bilirubina 17 – 18 mg/dl mogu se prihvatiti kao normalne za zdravu novorođenčad (10).

##### **1.4.2. Patološka žutica**

Razine bilirubina s odstupanjem od normalnog raspona i zahtijevaju intervenciju, opisali bi se kao patološka žutica. Pojava žutice unutar 24 h zbog povećanja bilirubina u serumu iznad 5 mg/dl/dan, vršne razine veće od očekivanog normalnog raspona, prisutnost kliničke žutice dulje od 2 tjedna i konjugirani bilirubin (tamni urin oboji odjeću) kategorizira se kao patološka žutica (9).

Patološka nekonjugirana hiperbilirubinemija je stanje u kojem je serum povišen samo na razini nekonjugiranog bilirubina. Uzroci nekonjugirane žutice mogu se podijeliti u dvije skupine. U prvu skupinu pripadaju stanja i bolesti koje karakterizira povećana isporuka bilirubina u hepatocite: hemolitička bolest novorođenčeta uzrokovana fetomaternalnom izoimunizacijom, nasljedna hemolitička anemija, hemoliza krvi u velikom hematomu ili izljevu, pojačana enterohepatična cirkulacija tijekom usporenog crijevnog prolaza (hipotireoidizam), mekonijski ileus, crijevna opstrukcija). Stanja koja čine drugu skupinu su ona koja rezultiraju smanjenom konjugacijom bilirubina u jetri (npr. *icterus prolongatus* u novorođenčadi koja su dojena (laktacijska žutica)), kao i stanja u kojima novorođenčad ima kongenitalnu hipotireozu i odgođeno sazrijevanje uridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferaze (engl. *uridine diphosphoglucuronyltransferase* – UDPG-T) (nasljedni defekt enzima UDPG-T). Određeni mehanizmi nastanka žutice kod istog djeteta mogu djelovati zajednički; sepsa uzrokuje pojačanu hemolizu, ali i izravno oštećuje hepatocite (11).

#### 1.4.3. Žutica povezana s majčinim mlijekom

Novorođenčad koja se hrani isključivo majčinim mlijekom ima drugačiji fiziološki obrazac za žuticu u usporedbi s novorođenčadi koja se hrane umjetno. Žutica u isključivo dojene novorođenčadi obično se pojavljuje između 24 – 72 h starosti, dostiže vrhunac 5 – 15 dana života i nestaje do trećeg tjedna života. U slučaju isključivo dojene novorođenčadi, blaga žutica može potrajati 10-14 dana nakon rođenja ili se može ponoviti tijekom razdoblja dojenja. Vrlo velike količine bilirubina rijetko se nakupljaju u krvi i uzrokuju cerebralne lezije, situaciju poznatu kao nuklearna žutica. Nakon ovih nakupljanja može doći do gubitka sluha, mentalne retardacije i poremećaja u ponašanju. Blaga klinička žutica uočena je u trećine sve isključivo dojene novorođenčadi u trećem tjednu života, koja može potrajati 2 do 3 mjeseca nakon rođenja. Smanjena učestalost dojenja povezana je s pretjeranom fiziološkom žuticom. Jedan od značajnih postupaka za liječenje žutice kod zdrave novorođenčadi je poticanje majki da doje svoje dijete najmanje 10-12 puta dnevno (12).

#### 1.4.4. Hemolitička žutica

Najčešći uzroci hemolitičke žutice uključuju Rh hemolitičku bolest, ABO inkompatibilnost te G6PD-a i manju nekompatibilnost krvnih grupa. Rezus hemolitička bolest novorođenčadi

(engl. *rhesus hemolytic disease of the newborns* – RHDN) posljedica je imunizacije majčinih crvenih krvnih zrnaca. Majčina antitijela se proizvode protiv fetalnih crvenih krvnih stanica, kada su fetalna crvena krvna zrnca pozitivna na određeni antigen, obično u koje vrijeme je dijete koje ima Rh pozitivan rođeno od Rh negativne majke (i Rh-pozitivnog oca), tada bi majčinska imunoglobulinska protutijela mogla proći kroz placentu u fetalnu cirkulaciju i uzrokovati širok raspon simptoma u fetusa, u rasponu od blage do teške hemolitičke anemije i fetalnog hidropsa (13).

Incidencija inkompatibilnosti ABO krvnih grupa majke i fetusa, kada majka ima krvnu grupu O, a novorođenče A ili B krvnu grupu, iznosi 15 – 20 % svih trudnoća. Novorođenčad majki O-krvne grupe treba pomno pregledati i otpustiti ih nakon 72 h. Rutinski pregled krvi iz pupkovine ne preporučuje se novorođenčadi s majkama O-skupine. Žutica zbog ABO inkompatibilnosti obično se javlja 24 sata nakon poroda. U prisutnosti značajne žutice ili žutice koja se pojavi unutar 24 sata, preporuča se intenzivna fototerapija pri vrijednostima bilirubina 12-17 mg/dl ovisno o postnatalnoj dobi djeteta (14).

### 1.5. Epidemiologija

Nekonjugirana hiperbilirubinemija (engl. *unconjugated hyperbilirubinemia* – UCH) čest je problem u neonatalnom razdoblju. Procjenjuje se da će oko 60 % terminske i 80 % nedonoščadi razviti kliničku žuticu s TSB >5 mg/dl. Međutim, procjenjuje se da samo oko 10 % novorođenčadi zahtijeva fototerapiju. Fiziološka žutica se smatra najčešćim uzrokom kliničke žutice nakon prvog dana života i čini oko 50 % slučajeva. Oko 15 % novorođenčadi, isključivo dojenih, razvit će UCH koji traje dulje od tri tjedna. Samo manjina dojenčadi s neonatalnom žuticom ima patološki uzrok žutice. Incidencija teške hiperbilirubinemije, definirane kao TSB>25 mg/dl, je oko 1 na 2500 živorođenih. Među njima, ABO nekompatibilnost praćena nedostatkom G6PD-a je najčešće identificirani uzrok (15).

Novorođenčad s podrijetlom iz jugoistočne i dalekoistočne Azije imaju više zabilježene razine TSB-a od njihovih bijelih i afričkih kolega.[63][64] Čini se da je žutica novorođenčadi češća kod ljudi koji žive na velikim nadmorskim visinama i onih koji žive oko Sredozemnog mora, osobito u Grčkoj. Učestalost akutne bilirubinske encefalopatije je oko 1 na 10 000 živorođenih, dok je incidencija kronične bilirubinske encefalopatije niža, s procijenjenom incidencijom od 1



na 50 000 do 100 000 živorođenih. Međutim, u zemljama u razvoju procijenjena je pojava kernikterusa mnogo veća (5).

Konjugirana hiperbilirubinemija mnogo je rjeđa u usporedbi s UCH-om, s učestalošću od oko 1 na 2500 terminske novorođenčadi. Najčešći prepoznatljiv uzrok kolestatske žutice u neonatalnom razdoblju je bilijarna atrezija koja čini oko 25 % do 40 % svih slučajeva (15).

### 1.6. Klinička slika

Za kliničku procjenu hiperbilirubinemije potrebno je navesti dob početka i trajanje žutice. Važni povezani simptomi uključuju letargiju i loše hranjenje (što sugerira mogući kernikterus), koji mogu napredovati u stupor, hipotoniju ili napadaje i na kraju u hipertoniju. Obrasci hranjenja mogu upućivati na mogući neuspjeh dojenja ili nedovoljno hranjenje. Stoga bi anamneza trebala uključivati podatke o hranjenju novorođenčeta; koja količine i koliko često, proizvodnju mokraće i stolice, koliko dobro novorođenče hvata dojku ili bočicu, guta li dojenče tijekom hranjenja i čini li se sitim nakon hranjenja (5).

Glavni simptom žutice je požutjela koža novorođenčeta, što se najbolje može primjetiti u prirodnom osvjetljenju, primjerice ispred prozora. Obično se prvo pojavi na licu novorođenčeta, odnosno bjeloočnicama i ispod jezika. Kako se razina bilirubina povećava, žutilo se može premjestiti na djetetova prsa, trbuh, ruke i noge. Žuticu je možda teško uočiti ako novorođenče ima tamniju kožu (9).

Ostali simptomi žutice uključuju povraćanje, visoku temperaturu, tamnu mokraću, gubitak apetita, blijedu stolicu, bolove u trbuhu (osobito u regiji jetre), slabost, gubitak težine, distenziju trbuha zbog nakupljanja tekućine (16).

U novorođenčadi s teškom žuticom ili žuticom koja se nastavlja nakon prvih 1-2 tjedna života, rezultate metaboličkog pregleda novorođenčeta treba provjeriti na galaktozemiju i kongenitalnu hipotireozu, treba istražiti daljnju obiteljsku anamnezu, procijeniti krivulju težine novorođenčeta, ispitati dojmove majke u pogledu primjerenosti dojenja i procijeniti boju stolice (6).

### 1.7. Određivanje vrijednosti bilirubina u krvi

Laboratorijska procjena žutice je usmjerena prema dobi novorođenčeta. Prvi korak u procjeni, za novorođenče sa žuticom u prva 24 sata života, je izvođenje mjerenja ukupnog bilirubina u serumu (TSB) ili transkutanog bilirubina (engl. *transcutaneous bilirubin* – TcB). Transkutani bilirubin može biti moćno i neinvazivno sredstvo za procjenu bilirubina s bliskom korelacijom s mjerenjem TSB-a u različitim populacijama. Kada se žutica čini pretjeranom za dobi novorođenča, potrebno je učiniti TSB (17).

U novorođenčadi kojoj se primjenjuje fototerapija, a vrijednosti TSB-a su iznad 75. percentila ili s brzim porastom (tj. križanjem percentila), preporuča se proširiti dijagnostičku obradu provođenjem dodatnih pretraga kao što su kompletna krvna slika, broj retikulocita, krvna grupa i Coombsov test, kao i određivanje razine ugljičnog monoksida na kraju izdisaja. U slučajevima specifičnog etničkog podrijetla ili pozitivne obiteljske anamneze, razmatra se analiza nedostatka piruvat kinaze. Kada je razina izravnog (ili konjugiranog) bilirubina povišena, preporučuje se analiza urina, kultura mokraće i procjena sepse. U slučaju žutice koja traje nakon trećeg tjedna života, potrebno je slijediti dijagnostički protokol za identifikaciju uzroka kolestaze (18).

### 1.8. Liječenje hiperbilirubinemije fototerapijom

Kako bi se spriječila ozbiljna oštećenja živčanog sustava uzrokovana slobodnim serumskim bilirubinom, ključno je rano otkrivanje i pravovremena intervencija. U kliničkoj praksi, induktori jetrenih enzima, albumin, intravenski imunoglobulin, fototerapija i terapija izmjene krvi su tretmani koji se uglavnom koriste za neonatalnu hiperbilirubinemiju (19).

Fototerapija (engl. *phototherapy* – PT) se koristi često, a terapija plavim svjetlom trenutno se koristi za liječenje neonatalne žutice u većini svjetskih zemalja. Plavo svjetlo se koristi uglavnom zato što bilirubin apsorbira svjetlost, posebno na plavom dijelu spektra, blizu glavnog vrha valne duljine od 460 nm. Osim toga, u usporedbi sa zelenim i ultraljubičastim (UV) svjetlom, molekule bilirubina lakše apsorbiraju plavo svjetlo. Isto tako, iako UV svjetlo čini mali udio (~0,3%) tradicionalne plavo-zelene fototerapije, kada je koža izložena UV svjetlu, aktivira se proupalni put imunološkog sustava kože, što povećava proizvodnju upalnih čimbenika i izaziva autoimuni odgovor. Osim toga, geni mogu lako mutirati nakon izlaganja UV svjetlu, što može povećati rizik od karcinoma (20).

Fototerapija je jednostavna, prikladna, neinvazivna i učinkovita metoda za uklanjanje nekonjugiranog bilirubina iz plazme. Terapija zamjenskom transfuzijom koja se općenito provodi nakon neuspjeha fototerapije, može dovesti do teških komplikacija kao što su embolija, sepsa, nekrotizirajući enterokolitis ili čak smrt. Stoga fototerapija može ublažiti potrebu za terapijom izmjene krvi i često je preporučeni tretman za neonatalnu hiperbilirubinemiju koja je uglavnom uzrokovana povećanim razinama nekonjugiranog bilirubina (19).

Fototerapija se započinje na temelju čimbenika rizika i razine TSB-a na nomogramu bilirubina. Međutim, nedostaju smjernice o indikacijama za PT u nedonoščadi zbog čega je većina ustanova postavila vlastite smjernice za primjenu fototerapije nedonoščadi na temelju težine rođenja ili gestacijske dobi. Učinkovitost fototerapije ovisi o dozi i valnoj duljini svjetlosti koja se koristi kao i o površini djetetova tijela koja joj je izložena. Povećanje doze PT-a može se postići postavljanjem fototerapijskih jedinica na minimalnu sigurnu udaljenost od dojenčeta i povećanjem broja korištenih jedinica (21).

### 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je usporediti vrijednosti bilirubina u novorođenčadi iz uzorka krvi i transkutanom mjerenjem.

#### 2.1. Specifični ciljevi

1. Ispitati jesu li vrijednosti bilirubina mjerene transkutano niže u odnosu na one iz uzorka krvi.
2. Ispitati je li metoda transkutanog mjerenja vrijednosti bilirubina korisna alternativa standardnoj metodi određivanja vrijednosti bilirubina iz uzorka krvi.

### 3. METODE RADA I ISPITANICI

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao presječna studija s prigodnim uzorkom (22).

#### 3.2. Uzorak

Retrospektivno istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode, Kliničkog bolničkog centra Zagreb u vremenskom razdoblju od 01.06.2021. do 31.12.2021. godine. U istraživanje je uključena novorođenčad koja su u navedenom razdoblju razvila hiperbilirubinemiju, a bilo je potrebno određivati koncentraciju bilirubina.

#### 3.3. Instrumenti istraživanja

Za istraživanje su korišteni podaci iz Bolničkog informacijskog sustava nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb (br. 02/013 AG; kl. 8.1-22/85-2).

#### 3.4. Statističke metode

Za statističku obradu podataka korišten je programski paket STATISTICA 11.0. Za svaku kategoričku varijablu izračunate su tablice frekvencije, a za kontinuirane varijable izračunati su osnovni statistički parametri za svaku pojedinu skupinu. Rezultati su prikazani tablično i grafički. Za potvrđivanje potencijalne razlike između tri skupine korištena je ONE WAY ANOVA, a zatim Duncan test dok je razlika između dviju skupina testirana t-testom. Korelacija rezultata dviju metoda mjerenja bilirubila ispitana je linearnom regresijskom analizom, a rezultati su prikazani grafički. Statistička značajnost je svedena na  $P < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

Tablica 1 prikazuje osnovne statističke parametre za sociodemografske varijable majki i novorođenčadi podijeljene u tri skupine (novorođenčad koja nije bila podvrgnuta fototerapiji, novorođenčad podvrgnuta fototerapiji jednom ili dva puta).

Tablica 1. Osnovni statistički parametri za sociodemografske varijable majki i novorođenčadi

Varijabla	Statistički parametar	Fototerapija			Zajedno	p
		NE	DA	DA 2X		
Starost majke (godine)	$\bar{X}$	33,1	33,8	36,5	33,6	0,565
	SD	5,6	6,9	5,4	6,1	
	SP	0,9	1,3	2,7	0,7	
	Minimum	23	17	30	17	
	Maksimum	45	48	43	48	
	Medijan	33	34	36,5	33,5	
Tjedni gestacije	$\bar{X}$	39,2	39	38	39,1	0,381
	SD	1,6	1,7	1,8	1,6	
	SP	0,3	0,3	0,9	0,2	
	Minimum	36	35	36	35	
	Maksimum	41	41	40	41	
	Medijan	40	39	38	40	
Težina novorođenčeta (g)	$\bar{X}$	3 301	3 285,6	3 607,5	3 312,6	0,569
	SD	519,9	597,6	898,4	569,2	
	SP	83,3	115	449,2	68	
	Minimum	2 330	2 200	2 850	2 200	
	Maksimum	4 300	4 650	4 660	4 660	
	Medijan	3 320	3 370	3 460	3 345	
Dužina novorođenčeta (cm)	$\bar{X}$	49,2	49,5	51,3	49,4	0,339
	SD	2,4	3,0	3,4	2,7	
	SP	0,4	0,6	1,7	0,3	
	Minimum	44	42	47	42	
	Maksimum	55	54	54	55	
	Medijan	49	50	52	50	

X – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; SP – standardna pogreška; P – razina značajnosti

Što se tiče krvne grupe i rezus faktora (Tablica 2) majki najčešće zastupljena je A+ (35 %) te 0+ (34 %). Kod novorođenčadi najzastupljenija je krvna grupa A+ (21 %).

Tablica 2. Učestalost i postotak majki i novorođenčadi s obzirom na krvnu grupu i rezus faktor

Krvna grupa i rezus faktor	Majka		Dijete	
	n	%	n	%
B+	7	10	2	14
A-	4	6	2	14
A+	25	35	3	21
0-	5	7	2	14
AB+	4	6	1	7
0+	24	34	2	14
B-	1	1	2	14
AB-	1	1		

Populacija se sastojala od 36 (51 %) djevojčica i 35 (49 %) dječaka (Tablica 3).

Tablica 3. Učestalost i postotak novorođenčadi s obzirom na spol

Spol	n	%
Ž	36	51
M	35	49

Kod trinaestero djece kod kojih je proveden direktni antiglobulinski test (Tablica 4) u 84 % slučajeva test je bio negativan.

Tablica 4. Učestalost i postotak novorođenčadi s obzirom na rezultate direktnog antiglobulinskog testa

Direktni antiglobulinski test (DAT)	n	%
Negativan	11	84
Pozitivan	2	15

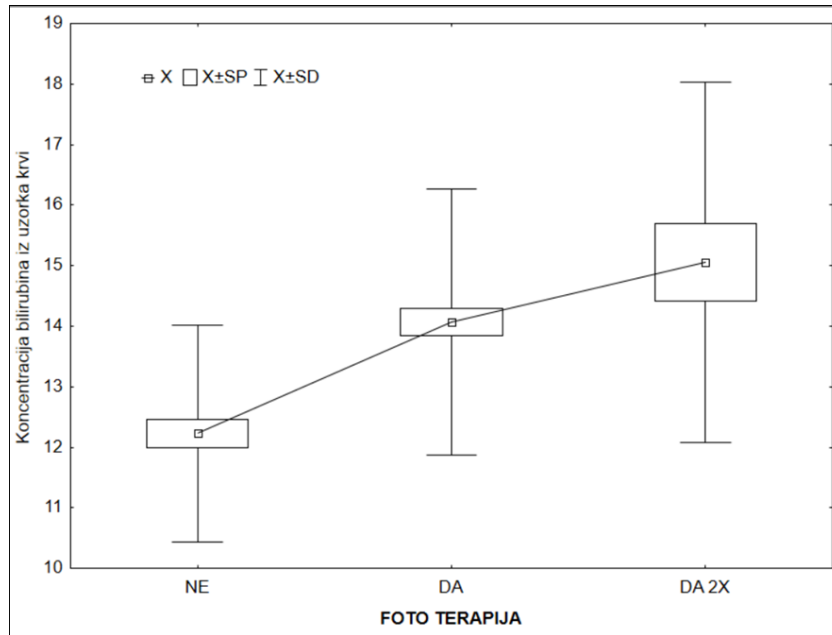
Koncentracija bilirubina kod tri skupine novorođenčadi je određena transkutano te iz uzorka krvi, a rezultati su prikazani u Tablici 5. Kod rezultata dobivenih transkutanim mjerenjem vrijednosti su bile najniže u skupini koja nije bila izložena fototerapiji i varirale su od 7 do 15 ( $11,1 \pm 1,6$ ). Koncentracija bilirubina mjerena iz uzorka krvi pokazuje sličan trend i najniža je u neizloženoj skupini ( $12,2 \pm 1,8$ , medijan 12,3).

Tablica 5. Osnovni statistički parametri za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjereni transkutano te iz uzorka krvi

Varijabla	Statistički parametar	Fototerapija			P
		NE	DA	DA 2X	
Koncentracija bilirubina određena transkutano	$\bar{X}$	11,1	11,8	12,8	0,001*
	SD	1,6	2,2	1,8	
	SP	0,2	0,2	0,4	
	Minimum	7	6,6	10,1	
	Maksimum	15	15,6	17	
	Medijan	11	11,9	12,4	
Koncentracija bilirubina određena iz uzorka krvi	$\bar{X}$	12,2	14,1	15,1	0,000*
	SD	1,8	2,2	3	
	SP	0,2	0,2	0,6	
	Minimum	8	7,6	5,2	
	Maksimum	15,4	18,5	21	
	Medijan	12,3	14,2	15	
	P	0,000*	0,000*	0,002*	

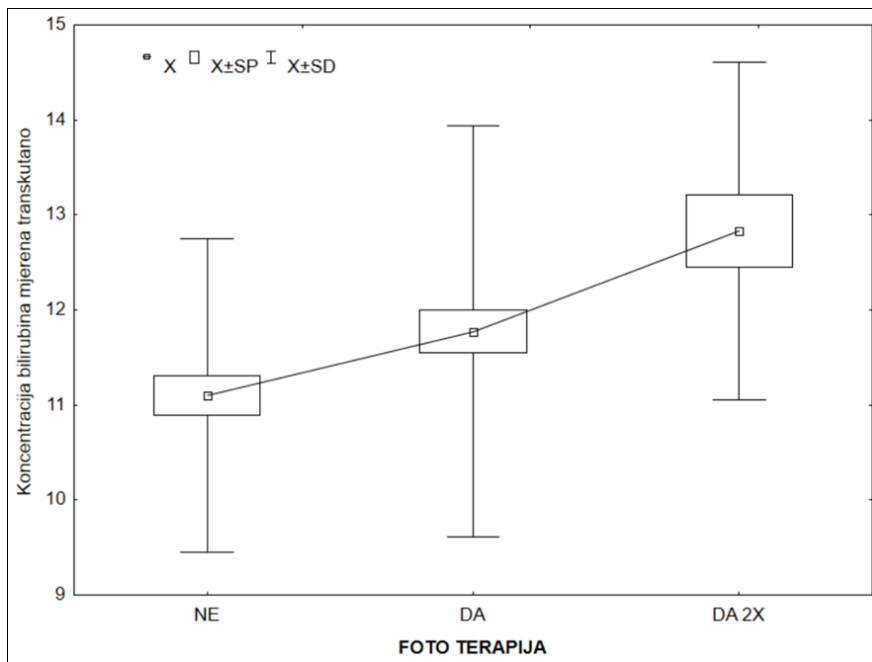
X – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; SP – standardna pogreška; P – razina značajnosti; \* – statistički značajno na  $P < 0,05$





Slika 1. Srednje vrijednosti, standardne pogreške i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene iz uzorka krvi

Slika 1 prikazuje grafičke rezultate srednje vrijednosti, standardne pogreške i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene iz uzorka krvi.



Slika 2. Srednje vrijednosti, standardne pogreške i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene transkutano

Slika 2 prikazuje grafičke rezultate srednje vrijednosti, standardne pogreške i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene transkutano.

Rezultati Duncan testa (Tablica 6) potvrdili su da je razlika statistički značajna između skupine dva puta izložene fototerapiji i onih izloženih jednom ( $P=0,040$ ) te skupine dva puta izložene fototerapiji i skupine koja uopće nije bila izložena ( $P=0,000$ ).

Tablica 6. Rezultati Duncan testa za razliku između srednjih vrijednosti koncentracije bilirubina mjereni transkutano

	<b>NE</b>	<b>DA</b>	<b>DA 2X</b>
NE		0,113	0,000*
DA	0,1130		0,013*
DA 2X	0,000*	0,013*	

Rezultati Duncan testa (Tablica 7) pokazali su statistički značajnu razliku u koncentraciji bilirubina između sva tri para (neizloženi i izloženi jednom  $P=0,000$ ; neizloženi i izloženi dvaput  $P=0,000$ ; izloženi jednom neizloženi i izloženi dvaput  $P=0,040$ ).

Tablica 7. Rezultati Duncan testa za razliku između srednjih vrijednosti koncentracije bilirubina mjerenu iz uzorka krvi

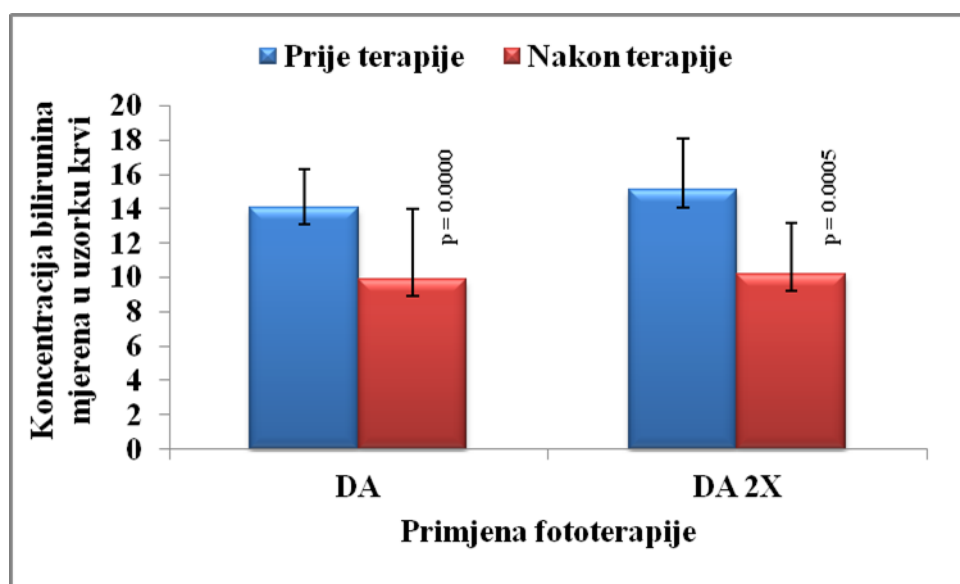
	<b>NE</b>	<b>DA</b>	<b>DA 2X</b>
NE		0,000*	0,000*
DA	0,000*		0,040*
DA 2X	0,000*	0,040*	

Tablica 8 prikazuje rezultate mjerenja bilirubina iz uzorka krvi nakon fototerapije jednom ili dva puta. Skupina izložena jednom pokazuje veću varijaciju vrijednosti koja se kretala od 3 do 14,4 ( $9,9 \pm 4,1$ ) i medijan vrijednošću 12,5 u odnosu na skupinu izloženu dva puta s rasponom vrijednosti od 7 do 13,8 ( $10,2 \pm 3,0$ ) i medijan vrijednošću 10,1. T-testom nije nađena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima koncentracije bilirubina između dviju skupina ( $P=0,832$ ).

Tablica 8. Osnovni statistički parametri za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjereni iz uzorka krvi

Varijabla	Statistički parametar	Fototerapija		p
		DA	DA 2X	
Koncentracija bilirubina određena iz uzorka krvi	$\bar{X}$	9,9	10,2	0,8324
	SD	4,1	3,0	
	SP	0,6	1,1	
	Minimum	3,0	7,0	
	Maksimum	14,3	13,8	
	Medijan	12,5	10,1	

X – srednja vrijednost; SD – standardna devijacija; SP – standardna pogreška; P – razina značajnosti

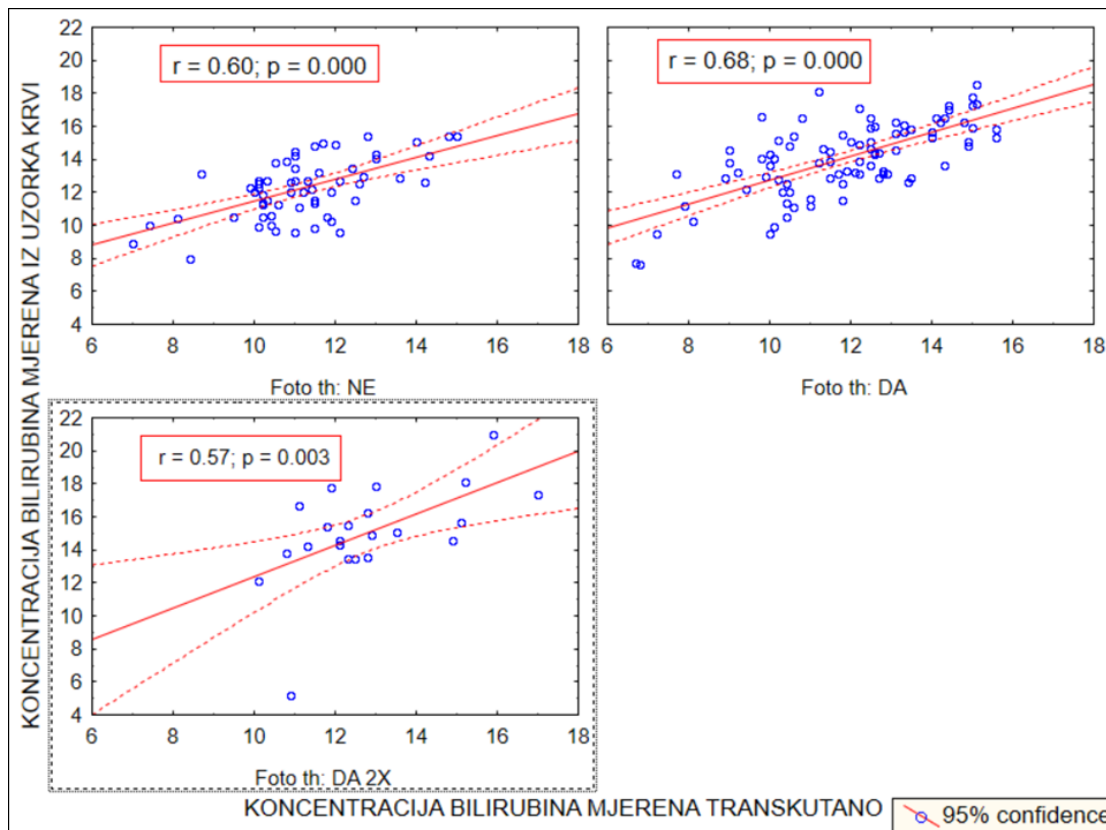


Slika 3. Srednje vrijednosti i standardne devijacije za koncentraciju bilirubina u novorođenčadi mjerene iz uzorka krvi prije i nakon terapije

Ako se usporede rezultati mjerenja bilirubina iz uzoraka krvi kod skupine izložene fototerapiji jednom ( $P=0,000$ ) ili dva puta ( $P=0,0005$ ), vrijednosti su statistički značajno niže nakon terapije u odnosu na ishodišne vrijednosti (Slika 3).

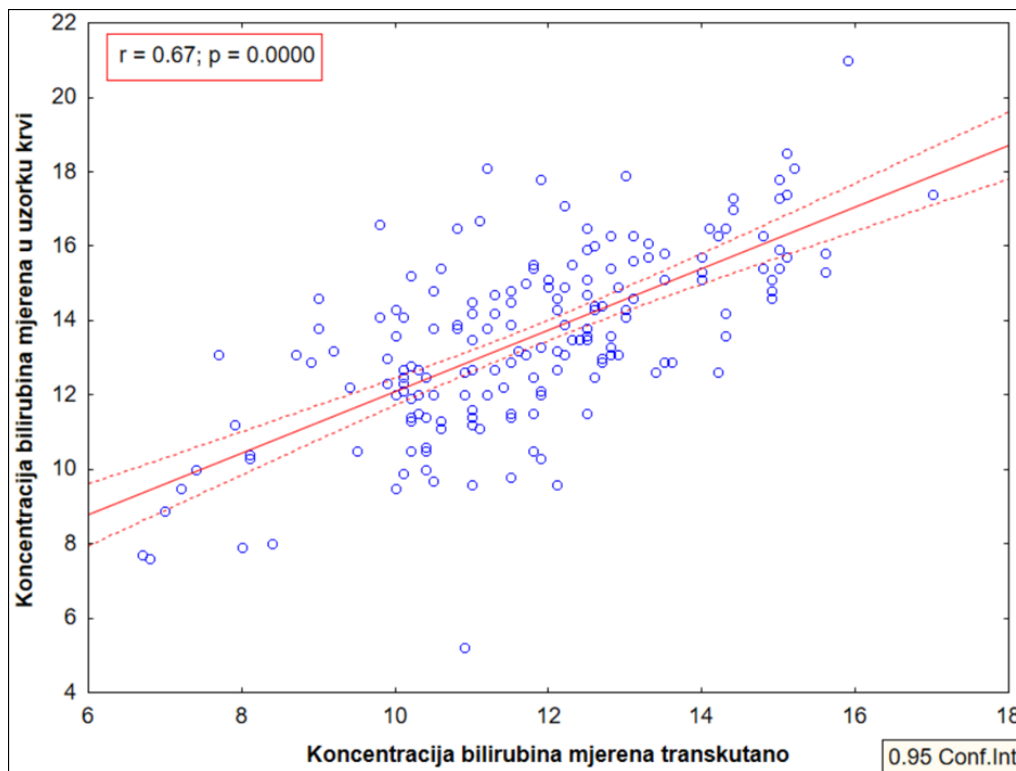
Iz prethodnih rezultata usporedbe dviju metoda mjerenja uočen je sličan trend iako su koncentracije bilirubina mjerene transkutano bile nešto niže u odnosu na koncentracije dobivene mjerenjem iz uzorka krvi.

U svrhu potvrđivanja potencijalne korelacije dviju metoda te ukoliko ista postoji mogućnosti zamjene mjerenja iz uzorka krvi transkutanim mjerenjem korištena je linearna regresijska analiza odvojeno za svaku skupinu te za ukupnu populaciju.



Slika 4. Rezultati linearne korelacije između vrijednosti bilirubina u novorođenčadi mjereni iz uzorka krvi u odnosu na vrijednosti dobivene transkutanim mjerenjem

Iz slike 4 je vidljivo da postoji dobra, pozitivna, statistički značajna korelacija između rezultata dviju metoda u slučaju sve tri skupine. Korelacija je najviša u slučaju skupine izložene jednom fototerapiji ( $r=0,68$ ,  $P=0,000$ ), a najslabija u slučaju skupine izložene fototerapiji dva puta ( $r=0,57$ ;  $P=0,003$ ).



Slika 5. Rezultati linearne korelacije između vrijednosti bilirubina u novorođenčadi mjereni iz uzorka krvi u odnosu na vrijednosti dobivene transkutanim mjerenjem za ukupnu populaciju

Ako se u obzir uzme ukupna populacija (slika 5) vidljiva je dobra, pozitivna, statistički značajna korelacija između dviju metoda mjerenja ( $r=0,67$ ;  $P=0,000$ ).

## 5. RASPRAVA

U istraživanje je uključeno ukupno 71 novorođenče Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Starost majki je varirala od 17 do 48 godina ( $33,6 \pm 6,1$ ) i medijan vrijednošću 33,5 godina. Iako su i srednje i medijan vrijednosti najviše u skupini izloženoj dva puta fototerapiji analizom varijance, nije nađena statistički značajna razlika ( $P=0,565$ ) u dobi majki između tri skupine. Tjedni gestacije variraju od 35 do 41 ( $39,1 \pm 1,6$ ) s medijan vrijednošću 40 tjedana. Analizom varijance nije nađena statistički značajna razlika između tri skupine ( $P=0,381$ ). Porođajna težina varirala je od 2 200 g do 4 660 g ( $3 312,6 \pm 569,2$  g) i medijan vrijednošću 3 345 g. Iako je porođajna težina bila nešto viša u skupini izloženoj dva puta fototerapiji, analiza varijance nije pokazala statistički značajnu razliku između skupina ( $P=0,569$ ). Dužina novorođenčadi je varirala od 42 do 55 cm ( $49,4 \pm 2,7$  cm) i medijan vrijednošću 50 cm. Analizom varijance nije nađena statistički značajna razlika između tri skupine ( $P=0,339$ ).

Kod rezultata dobivenih transkutanim mjerenjem vrijednosti su bile najniže u skupini koja nije bila izložena fototerapiji i varirale su od 7 do 15 ( $11,1 \pm 1,6$ ) i medijan vrijednošću 11 nakon čega slijedi skupina izložena jednom fototerapiji s varijacijim vrijednosti od 6,6 do 15,6 ( $11,8 \pm 2,2$ ) i medijan vrijednošću 11,9 dok su najviše vrijednosti izmjerene u skupini izloženoj fototerapiji dva puta gdje su vrijednosti varirale od 10,1 do 17 ( $12,8 \pm 1,8$ ). Analizom varijance potvrđena je statistički značajna razlika u koncentraciji bilirubina između skupina ( $P=0,001$ ). Koncentracija bilirubina mjerena iz uzorka krvi pokazuje sličan trend i najniža je u neizloženoj skupini ( $12,2 \pm 1,8$ , medijan 12,3), zatim slijedi skupina izložena jednom fototerapiji ( $14,1 \pm 2,2$ , medijan 14,2) i najviša je u skupini izloženoj fototerapiji dvaput ( $15,1 \pm 3$ , medijan 15). Analizom varijance potvrđena je statistički značajna razlika u koncentraciji bilirubina između skupina ( $P=0,000$ ).

Ako se usporede rezultati mjerenja dvjema metodama vidljivo je da su vrijednosti dobivene transkutanim mjerenjem za neizloženu ( $P=0,000$ ), izloženu fototerapiji jednom ( $P=0,000$ ) i izloženu fototerapiji dva puta ( $P=0,002$ ) statistički značajno niže u odnosu na vrijednosti za te skupine dobivene mjerenjem iz uzoraka krvi i to za 9 % u neizloženoj skupini, 16,3 % u skupini izloženoj fototerapiji jednom i 15,2 % u skupini izloženoj fototerapiji dva puta.

Das Graças da Cunha Leite i suradnici su objavili svoje rezultate istraživanja na Odjelu za novorođenčad i rodilište u Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher i Hospital Estadual

de Sumaré, obje javne tercijarne ustanove povezane sa Universidade Estadual de Campinas u Brazilu. Cilj bio usporediti mjerenja transkutanog bilirubina pomoću *Bilicheck* aparata s testovima kapilarne plazme pomoću Unistat bilirubinometra (Leica). Napravili su 200 testova (transkutano i u plazmi) te je izračunata korelacija i razina slaganja između njih. Također je napravljena procjena utjecaja porođajne težine, boje kože, gestacijske dobi, postnatalne dobi i fototerapije. Rezultati su pokazali da je koeficijent linearne korelacije bio 0,92, a srednja razlika između testova bila je 0,72 ( $\pm 1,57$ ) mg/dL, s intervalom pouzdanosti od 95 % od -2,42 do +3,86. Najbolji u nizu radna karakteristika krivulja pokazao je da transkutani testovi pri 14 mg/dL nude najbolju osjetljivost (88,2 %) i specifičnost (97,8 %), s pozitivnom prediktivnom vrijednošću od 78,9 %, negativnom prediktivnom vrijednošću od 98,9 i ispod su krivulja od 0,98. Autori su zaključili da testovi provedeni pomoću *Bilichecka* mogu zamijeniti testove kapilarne plazme do 14 mg/dL. Iznad ove razine uređaj se smije koristiti samo za probir novorođenčadi čiji se bilirubin treba analizirati u krvi (23).

Ahmad i suradnici su naveli da je neonatalna hiperbilirubinemija čest uzrok ozljede mozga koji se može liječiti, a liječenje podrazumijeva primjenu fototerapije. Odluka o korištenju fototerapije trenutno ovisi o rezultatima analize bilirubina u serumu. Međutim, ponovljeno uzimanje krvi nije samo traumatično već može biti i uzrok anemije u novorođenčadi. Autori su procijenili metodu transkutane analize bilirubina kako bi utvrdili je li prikladna za rutinsku upotrebu u nedonoščadi. U istraživanje je uključeno 183 mjerenja transkutanog bilirubina uzeta istodobno s uzorcima krvi za laboratorijsko mjerenje bilirubina u serumu. Istraživanje je provedeno Queen's Hospital, Burton Upon Trent uz informirani roditeljski pristanak i odobrenje lokalnog etičkog povjerenstva za istraživanje. Rezultati su pokazali da je transkutana metoda bilirubina (BiliChek) pokazala dosljednu pozitivnu pristranost u usporedbi s laboratorijskom analizom bilirubina. Posljedično, za danu stopu detekcije, transkutana metoda je imala višu stopu pozitivnih, odnosno više novorođenčadi bi dobilo fototerapiju ako bi se za odlučivanje koristili rezultati transkutanog bilirubina. Autori su zaključili da je BiliChek transkutana analiza bilirubina sigurna alternativa laboratorijskoj analizi bilirubina u odlučivanju hoće li se primjeniti fototerapiju u nedonoščadi (24).

Rohsiswatmo i suradnici su usporedili minimalno invazivni Bilistick i neinvazivnu metodu sa standardnim mjerenjem ukupnog bilirubina u serumu u nedonoščadi kojima se primjenjuje primaju. Bilirubin je mjereno korištenjem transkutanog mjerenja i Bilisticka u 94 nedonoščadi na Odjelu za neonatologiju Odjela za dječje zdravlje Medicinskog fakulteta, Universitas Indonesia – bolnica Cipto Mangunkusumo, Jakarta od listopada 2016. do ožujka 2017. godine

gestacijske dobi <35 tjedana, prije fototerapije i nakon 24 i 48 h fototerapije. Rezultati su pokazali da je prije, 24 i 48 sati nakon fototerapije, postojala značajna korelacija između ukupnog bilirubina u serumu mjerenog transkutano ( $r=0,874$ ;  $r=0,889$ ;  $r=0,878$ ;  $p < 0,0001$ ), i Bilistickom ( $r=0,868$ ;  $r=0,8$ ;  $r=0,918$ ;  $p < 0,0001$ ). Prosječna razlika i granice slaganja prije, 24 i 48 sati nakon fototerapije između TcB i TSB bile su  $0,81 \pm 1,51$  mg/dL ( $-2,14$  do  $3,77$  mg/dL);  $0,43 \pm 1,57$  mg/dL ( $-2,66$  do  $3,51$  mg/dL);  $0,41 \pm 1,58$  mg/dL ( $-2,69$  do  $3,50$  mg/dL), respektivno. Za Bilistick su bili  $-1,50 \pm 1,47$  mg/dL ( $-4,38$  do  $1,38$  mg/dL);  $-1,43 \pm 1,47$  mg/dL ( $-4,32$  do  $1,46$  mg/dL);  $-1,15 \pm 1,31$  mg/dL ( $-3,72$  do  $1,42$  mg/dL). Autori su zaključili da su obje metode pouzdane za mjerenje TSB-a prije, tijekom i nakon fototerapije u nedonoščadi. TcB ima tendenciju precijeniti dok Bilistick podcjenjuje TSB (25).

Sadeghnia i suradnici su usporedili razinu bilirubina u serumu novorođenčadi pod fototerapijom s dvije metode transkutanog i mjerenja ukupnog bilirubina u serumu. Svoju deskriptivno-analitičku studiju proveli su u Sabzevaru, Iran, između listopada 2016. i kolovoza 2018. godine. Unutar 24 sata od rođenja, TcB, a zatim TSB novorođenčadi su izmjereni prije i nakon fototerapije. TcB je rađen uz pomoć BiliChecka (*KJ-8000 Transcutaneous Jaundice Meter*) tijekom fototerapije, na čelu između dviju obrva i srednjeg dijela prsne kosti. Rezultati su pokazali da je u 200 novorođenčadi razina bilirubina bila prihvatljiva, u 50,5 % muške dojenčadi bila je u rasponu od 15 do 18 mg/dL seruma. Korelacija za serološko-transkutane frontalne testove iznosila je 0,74, 0,82, 0,76 i 0,55 za prvi do četvrti dan, u odnosu na 0,71, 0,91, 0,92 i 0,69 za navedene dane za serološko-transkutane testove. Autori su zaključili da TcB u nedostatku TSB-a može biti dobra alternativa za mjerenje razine bilirubina (26).

Jegathesan i suradnici navode da mjerenje transkutanog bilirubina (TcB) nudi neinvazivan pristup probiru bilirubina; međutim, njegova točnost u nedonoščadi je nejasna. Rezultati njihovog istraživanja pokazali su slaganje između TcB i ukupnog bilirubina u serumu među nedonoščadi. Istraživanje su proveli u tri Zavoda za neonatologiju u Ontariju, Kanada, od rujna 2016. do lipnja 2018. godine. Među 296 nedonoščadi rođenih od 240/7 do 356/7 tjedana, 856 razina TcB uzeto je na čelu, prsnoj kosti, prije i nakon početka fototerapije s TSB mjerenjima. Rezultati su pokazali da je ukupna srednja razlika TcB – TSB bila  $-15,2$   $\mu\text{mol/L}$  na čelu i  $-24,4$   $\mu\text{mol/L}$  na prsnoj kosti. Prosječna razlika TcB-TSB bila je  $-31,4$   $\mu\text{mol/L}$  među novorođenčadi rođene u 24 – 28 tjedana,  $-25,5$   $\mu\text{mol/L}$  u 29 – 32 tjedna, i  $-15,9$   $\mu\text{mol/L}$  u 33 – 35 tjedana. Autori su zaključili da u nedonoščadi TcB može ponuditi neinvazivan, neposredan pristup probiru hiperbilirubinemije s pažljivijom primjenom u nedonoščadi rođene <33 tjedna trudnoće (27).



Mazrah i suradnici su istraživali pouzdanost Drägerovog aparata za mjerenje bilirubina JM-105 za probir neonatalne žutice u malajske novorođenčadi. Ispitivanje su proveli u sveučilišnoj bolnici na 130 novorođenčadi sa žuticom kojima je bilo potrebno određivanje bilirubina u serumu od 2. do 7. dana života. Rezultati su pokazali kako je srednja vrijednost ukupnog bilirubina u serumu (TSB) bila 232  $\mu\text{mol/L}$ , dok je srednja vrijednost transkutanog bilirubina (TcB) izmjerena na čelu i prsnoj kosti iznosila 222  $\mu\text{mol/L}$ , odnosno 223  $\mu\text{mol/L}$ . Isto tako, TcB podcjenjuje TSB sa srednjom razlikom od 10,10  $\mu\text{mol/L}$  na čelu i 9,27  $\mu\text{mol/L}$  na prsnoj kosti. Uočen je pozitivan linearni odnos između TSB-a s TcB-om mjerenom na čelu ( $r=0,82$ ) i TcB-a mjerenom na prsnoj kosti ( $r=0,80$ ). Rasponi osjetljivosti su se kretali od 84,4 % do 85,3 %, dok se specifičnost kretala od 77,4 % do 76,4 %. Autori su zaključili kako njihova studija pokazuje jak linearni odnos i dobru dijagnostičku točnost vrijednosti TcB-a u usporedbi s vrijednostima TSB-a i da je TcB mjeren na čelu ili prsnoj kosti dobra alternativa kao neinvazivni alat za probir neteške hiperbilirubinemije u malajske novorođenčadi (28).

## 6. ZAKLJUČAK

Analizom rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. U istraživanje je uključeno 71 novorođenče od čega 36 dječaka i 35 djevojčica koji su podijeljeni u tri skupine (netretirani, podvrgnuti fototerapiji jednom ili dva puta).
2. Izmjerene su vrijednosti bilirubila transkutano te iz uzorka krvi. Najniže vrijednosti kod obje metode su nađene kod neizložene djece, a najviše kod djece izložene fototerapiji dva puta.
3. Vrijednosti dobivene transkutanim mjerenjem su u prosjeku 14 % niže u odnosu na one dobivene iz uzorka krvi, iako rezultati pokazuju sličan trend.
4. Linearnom regresijskom analizom dobivena je dobra, statistički značajna korelacija između vrijednosti dobivenih transkutanim mjerenjem i onim dobivenim iz uzorka krvi ( $r=0,67$ ;  $P=0,000$ ), što upućuje na opravdanost primjene metode transkutanog mjerenja kao alternative standardnoj metodi određivanja iz uzorka krvi.

## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Usporediti vrijednosti bilirubina u novorođenčadi iz uzorka krvi i transkutanim mjerenjem.

**NACRT STUDIJE:** Presječna studija s prigodnim uzorkom.

**ISPITANICI I METODE:** Retrospektivno istraživanje je provedeno u Klinici za ženske bolesti i porode, Kliničkog bolničkog centra Zagreb u vremenskom razdoblju od 01.06.2021. do 31.12.2021. godine. U istraživanje je uključena novorođenčad koja su u navedenom razdoblju razvila hiperbilirubinemiju, a bilo je potrebno određivati koncentraciju bilirubina. Za istraživanje su korišteni podaci iz Bolničkog informacijskog sustava nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

**REZULTATI:** U istraživanje je uključeno ukupno 71 novorođenče Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Kod rezultata dobivenih transkutanim mjerenjem vrijednosti su bile najniže u skupini koja nije bila izložena fototerapiji i varirale su od 7 do 15 ( $11,1 \pm 1,6$ ) i medijan vrijednošću 11 nakon čega slijedi skupina izložena jednom fototerapiji s varijacijim vrijednosti od 6,6 do 15,6 ( $11,8 \pm 2,2$ ) i medijan vrijednošću 11,9 dok su najviše vrijednosti izmjerene u skupini izloženoj fototerapiji dva puta gdje su vrijednosti varirale od 10,1 do 17 ( $12,8 \pm 1,8$ ). Koncentracija bilirubina mjerena iz uzorka krvi pokazuje sličan trend i najniža je u neizloženoj skupini ( $12,2 \pm 1,8$ , medijan 12,3), zatim slijedi skupina izložena jednom fototerapiji ( $14,1 \pm 2,2$ , medijan 14,2) i najviša je u skupini izloženoj fototerapiji dvaput ( $15,1 \pm 3$ , medijan 15). Analizom varijance potvrđena je statistički značajna razlika u koncentraciji bilirubina između skupina ( $P=0,000$ ).

**ZAKLJUČAK:** Vrijednosti dobivene transkutanim mjerenjem su u prosjeku 14 % niže u odnosu na one dobivene iz uzorka krvi, iako rezultati pokazuju sličan trend. Linearnom regresijskom analizom dobivena je dobra, statistički značajna korelacija između vrijednosti dobivenih transkutanim mjerenjem i onim dobivenim iz uzorka krvi, što upućuje na opravdanost primjene metode transkutano mjerenja kao alternative standardnoj metodi određivanja iz uzorka krvi.

**Ključne riječi:** bilirubin; novorođenče; transkutano mjerenje; uzorak krvi

## 8. SUMMARY

### **Comparison of bilirubin values in newborns measured transcutaneously and from a blood sample**

**THE RESEARCH AIM:** Compare bilirubin values in newborns from a blood sample and by transcutaneous measurement.

**STUDY DRAFT:** A cross-sectional study with a suitable sample

**SUBJECTS AND METHODS:** A retrospective study was conducted at the Clinic for Women's Diseases and Obstetrics, Clinical Hospital Center Zagreb in the period from 01.06.2021 to 31.12.2021. The study included newborns who developed hyperbilirubinemia in the period, and for whom it was necessary to determine the concentration of bilirubin. The study used data from the Hospital Information System after approval by the Ethics Committee of the Clinical Hospital Center Zagreb.

**RESULTS:** A total of 71 newborns from the Clinic for Women's Diseases and Obstetrics of the Clinical Hospital Center Zagreb were included in the research. In the results obtained by transcutaneous measurement, the values were the lowest in the group that was not exposed to phototherapy and ranged from 7 to 15 ( $11.1 \pm 1.6$ ) and the median value was 11, followed by the group exposed to one phototherapy with a variation of 6.6 to 15.6 ( $11.8 \pm 2.2$ ) and a median value of 11.9, while the highest values were measured in the group exposed to phototherapy twice, where the values varied from 10.1 to 17 ( $12.8 \pm 1.8$ ). The bilirubin concentration measured from the blood sample showed a similar trend and was lowest in the unexposed group ( $12.2 \pm 1.8$ , median 12.3), followed by the group exposed to one phototherapy ( $14.1 \pm 2.2$ , median 14.2), while it was highest in the group exposed to phototherapy twice ( $15.1 \pm 3$ , median 15). Analysis of the variance confirmed a statistically significant difference in bilirubin concentration between the groups ( $P=0.000$ ).

**CONCLUSION:** The values obtained by transcutaneous measurement were on average 14 % lower than those obtained from a blood sample, although the results showed a similar trend. Linear regression analysis obtained a good, statistically significant correlation between the values obtained by transcutaneous measurement and those obtained from a blood sample, which indicates the justification of using the method of transcutaneous measurement as an alternative to the standard method of determination from a blood sample.

**Keywords:** bilirubin; newborn; transcutaneous measurement; blood sample

**9. LITERATURA**

1. Punnoose AR, Schwartz LA, Golub RM. Neonatal Hyperbilirubinemia. JAMA. 2012;307(19):2115.
2. Madan A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia. Avery's Diseases of the Newborn (8<sup>th</sup> Edition). Elsevier; 2005. str. 1226-1256.
3. Papazovska Cherepnalkovski A, Najdanovska Aluloska N, Zdraveska N, Piperkova K, Krzelj V. Neonatal Hyperbilirubinemia in Newborns of the Republic of North Macedonia. Critical Issues on Infant and Neonatal Care. 2020;1-17.
4. Ebbesen F. Jaundice in the newborn infant. Department of Pediatrics University Hospital of Aalborg; 2014. Dostupno na adresi: <https://acute-care-testing.org/en/articles/jaundice-in-the-newborn-infant> (datum pristupa 10.05.2022.)
5. Ansong-Assoku B, Shah SD, Adnan M. Neonatal Jaundice. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532930/> (datum pristupa 12.5.2022.)
6. Hansen WR. Neonatal Jaundice. Society for Pediatric Research; 2017. Dostupno na adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/974786-overview> (datum pristupa 12.05.2022.)
7. Olusanya BO, Osibanjo FB, Slusher TM. Risk Factors for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10(2):1-16.
8. Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk Factors for Severe Hyperbilirubinemia in Neonates. Pediatric Research. 2004;56: 682-689.
9. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. Iran J Public Health. 2016;45(5):558-568.
10. Aljazeera AL. Neonatal Hyperbilirubinemia, Types, Causes and Treatments: A Review Study. Medical Science Journal for Advance Research. 2021;2(2):76-79.
11. Mesić I, Milas V, Međimurec M, Rimar Ž. Unconjugated Pathological Jaundice in Newborns. Coll. Antropol. 2014;38(1):173-178.
12. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the Newborn. Pediatrics in Review. 2011;32(8):341-349.
13. Adhikari KM, Mathai SS, Moorthy SM, Chawla N, Dhingra S. Efficacy of different types of phototherapy units on neonatal hyperbilirubinemia. J Mar Med Soc 2017;19:99-102.

14. Papazovska Cherepnalkovski A, Krzelj V, Zafirovska-Ivanovska B, Gruev T, Markić J, Aluloska N, i sur. Evaluation of Neonatal Hemolytic Jaundice: Clinical and Laboratory Parameters. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(4):694-698.
15. Ruud Hansen W. The epidemiology of neonatal jaundice. *Pediatr Med*. 2021;4(18)1-14.
16. Rachmad Putra Gofur N, Rachmadani Putri Gofur A, Soesilaningtyas A, Rachman Putra Gofur RN, Kahdina M, Martadila Putri H. Jaundice Clinical Manifestation and Pathophysiology: A Review Article. *Biomed J Sci & Tech Res*. 2022;41(4):32938-32941.
17. Muchowski KE. Evaluation and Treatment of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Am Fam Physician*. 2014;89(11):873-878.
18. Hulzebos CW, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, van der Hagen EAE, i sur. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatric Research*. 2021;90:277-283.
19. Wang J, Guo G, Li A, Cai WQ, Wang X. Challenges of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Review). *Experomental and Therapeutic Medicine*. 2021;21(3):1-11.
20. Stokowski LA. Fundamentals of Phototherapy for Neonatal Jaundice. *Advances in Neonatal Care*. 2011;11(5):10-21.
21. Joel HN, Mchaile DN, Philemon RN, Mbwasu RM, Msuya L. Effectiveness of fiberoptic phototherapy compared to conventional phototherapy in treating hyperbilirubinemia amongst term neonates: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2021;21(32):1-9.
22. Marušić M i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. 4.izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
23. Mas Graças da Cunha Leite M, De Araújo Granato V, Perazzini Facchini F, Martins Marba ST. Comparison of transcutaneous and plasma bilirubin measurement. *J Pediatr*. 2007;83(3):283-286.
24. Ahmed M, Mostafa S, Fisher G, Reynolds TM. Comparison between transcutaneous bilirubinometry and total serum bilirubin measurements in preterm infants <35 weeks gestation. *Ann Clin Biochem*. 2010;47:72-77.
25. Rohsiswatmo R, Oswari H, Amandito R, Sjakti HA, Windiastuti E, Roeslani RD, i sur. Agreement test of transcutaneous bilirubin and bilistick with serum bilirubin in preterm infants receiving phototherapy. *BMC Pediatrics*. 2018;18(315):1-7.
26. Sadeghnia A, Hashemian Nejad N, Noorizadeh S, Shahrestanaki E, Jamshidi Z, Salehipoor H, i sur. Comparison of Serum Bilirubin Level of Neonates Under Phototherapy with Two Methods of Transcutaneous and Total Serum Bilirubin Measurement. *J Compr Ped*. 2020; 11(2):1-6.

27. Jegathesan T, Campbell DM, Ray JG, Shah V, Berger H, Hayeems RZ, i sur. Transcutaneous versus Total Serum Bilirubin Measurements in Preterm Infants. *Neonatology*. 2021;118:443-453.
28. Mazrah M, Nor Rosidah I, Noraida R, Noorizan AM, Najib Majdi Y, Ariffin N. Comparison between the Transcutaneous and Total Serum Bilirubin Measurement in Malay Neonates with Neonatal Jaundice. *Malays J Med Sci*. 2022;29(1):43-54.

## 11. PRILOZI

## Dozvola Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB**  
**Etičko Povjerenstvo**  
**ZAGREB – Kišpatičeva 12**

Klasa: 8.1-22/85-2  
 Broj: 02/013 AG

Zagreb, 4. travnja 2022. godine

**Andrea Vučković, univ. bacc. med. techn.**  
**Klinika za ženske bolesti i porode**

**Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja**

Na 212. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb održanoj 4. travnja 2022. godine razmotrena je Vaša zamolba za provođenje istraživanja pod nazivom: „Usporedba vrijednosti bilirubina u novorođenčadi mjereno transkutano i iz uzorka krvi“ u svrhu izrade diplomskog rada pod mentorstvom doc. dr. sc. Sandre Vuk Pisk.

Istraživanje će se provesti u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Etičko je povjerenstvo suglasno s provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

**Predsjednik Etičkog povjerenstva**

*Prof. dr. sc. Darko Marčinko*  
**Prof. dr. sc. Darko Marčinko**  
 subspeccijalista psihijatrije i psihoterapije  
 psihijatrija i psihoterapije  
 156698



Dostaviti:

1. Andrea Vučković, univ. bacc. med. techn.,  
Klinika za ženske bolesti i porode,
2. Arhiva.