Novorođenačka encefalopatija uzrokovana perinatalnom asfiksijom

Zvonar, Vanja

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:682024

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vanja Zvonar

Novorođenačka encefalopatija uzrokovana perinatalnom asfiksijom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Vanja Zvonar

Novorođenačka encefalopatija uzrokovana perinatalnom asfiksijom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Nine Barišić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013. / 2014.

SADRŽAJ:

Sažetak i
Summary....ii
1. Uvod
1.1. Definicija....1
1.2. Epidemiološka slika....2
2. Patofiziologija hipoksijsko-ishemijskog oštećenja....5
2.1. Patogenetski modeli hipoksije....5
2.2. Cjelokupna reakcija na asfiksiju....6
2.3. Stanična i molekularna razina asfiktične ozljede....8
3. Etiologija....11
3.1. Majčinski uzroci....12
3.2. Fetalni uzroci....15
3.3. Uzroci u porodu....17
3.4. Uzroci od strane novorođenčeta....18
4. Obrasci neuropatološkog oštećenja....22
5. Klinička slika....27
5.1. Neurološki znakovi....27
5.1.1. Neurološki znakovi – konvulzije....30
5.1.2. Neurološki znakovi – okulomotorika i zjenične reakcije....31
5.1.3. Neurološki znakovi – ostali motorički ispadi....31
5.2. Znakovi od strane drugih organskih sustava....32
6. Dijagnoza....34
6.1. Fetalna dijagnostika....34
6.2. Postnatalna dijagnostika....37
6.2.1. Acidobazni status i elektroliti....37
6.2.2. Apgar-indeks....38
6.2.3. Laboratorijske pretrage – rutinske....39
6.2.4. Laboratorijski markeri – nerutinski....40
6.2.5. Slikovne metode....40
6.2.6. Elektroencefalografija....42
6.3. Diferencijalna dijagnoza....44
7. Liječenje....45
7.1. Inicijalno zbrinjavanje – potpora vitalnih funkcija....45
7.2. Definitivno zbrinjavanje – neuroprotekcija....48
8. Prognoza....51
9. Zaključak....53
Literatura....54
Životopis....55
Zahvale....57

SAŽETAK

Naslov rada: Novorođenačka encefalopatija uzrokovana perinatalnom asfiksijom

Autor: Vanja Zvonar

Novorođenačka encefalopatija je termin koji obuhvaća niz znakova neurološke disfunkcije tijekom novorođenačkog razdoblja uzrokovanih ranim oštećenjem mozga različitog tipa i opsega. Svrha ovog rada je dati pregled dosadašnjih i najnovijih znanja o oštećenjima mozga novorođenčeta posljedično hipoksično-ishemijskoj ozljedi tijekom perinatalnog razdoblja od navršenih 22 tjedna gestacije do navršenih 7 dana života, s posebnim naglaskom na opstetričke komplikacije odnosno intrapartalno razdoblje.

Incidencija perinatalne asfiksije i posljedične encfalopatije se u razvijenim zemljama uključujući i Republiku Hrvatsku kreće između 1/1000 i 10/1000 živorođene djece. U nedonoščadi je taj broj deseterostruko veći. Asfiksija ovisno o svojoj težini sa sobom nosi značajan neonatalni mortalitet i dugoročno značajan morbiditet u zahvaćenih pojedinaca. Posljedice perinatalne asfiksije se u većini slučajeva prezentiraju vrlo brzo po porodu (kardiogeni šok, respiratorna insuficijencija, konvulzije, žarišni neurološki ispadi, cerebralna paraliza) ali u slučaju suptilne anamneze i kliničke slike mogu biti prepoznati tek kasnije kada se očekuje normalan psihomotorni napredak (minimalna cerebralna disfunkcija, poteškoće u učenju, epilepsija).

Uzroci perinatalne asfiksije dijele se na one od strane majke i na one od strane fetusa. Općenito, kronične bolesti majke i kronična intrauterina hipoksija i/ili ishemija fetusa će dovesti do pobačaja ili prijevremenog poroda dok će komplikacije tijekom poroda rezultirati akutnom različito teškom asfiktičnom ozljedom mozga novorođenčeta. Hipoksija-ishemija je vodeći uzrok novorođenačke encefalopatije.

Unatoč poznatim patofiziološkim mehanizmima nastanka ozljede, dobroj antenatalnoj skrbi i visokim mogućnostima perinatalne dijagnostike, liječenje novorođenačke encefalopatije je ograničeno na prepoznavanje, reanimaciju, sprečavanje pogoršanja bolesti i liječenje komorbiditeta. Zlatni standard u procjeni težine novorođenačke encefalopatije su prije svega evaluacija kliničkog stanja i vitalne funkcije novorođenčeta i slikovne metode – ultrazvuk glave i metode magnetske rezonance te EEG s integriranom amplitudom (aEEG). Liječenje se provodi terapijskom hipotermijom.

Ključne riječi: asfiksija, hipoksija-ishemija, encefalopatija, novorođenče, terapijska hipotermija

SUMMARY

Title: Neonatal encephalopathy due to perinatal asphyxia

Author: Vanja Zvonar

Neonatal encephalopathy is a term which encompasses numerous signs of neurologic dysfunction during neonatal period, caused by early cerebral injury of different type and extent. The purpose of this paper is to present current and the latest data on brain injury in neonates due to hypoxic-ischaemic injury during perinatal period, i.e. in a period of 22 weeks' gestation up to 7 days of life, with a special focus on obstetric emergencies – intrapartal period.

The incidence of perinatal asphyxia and subsequent encephalopathy varies between 1/1000 and 10/1000 livebirths in developed countries including Croatia. This number is twice as high in preterms. Depending on it's severity, asphyxia is responsible for significant neonatal mortality and long-term morbidity in affected individuals. The consequences of perinatal asphyxia mostly present right after labour (cardiogenic shock, respiratory insufficiency, seizures, focal neurological deficits, cerebral palsy). However, in case of subtle anamnestic data and clinical signs, some of these can be noted later when normal motor and mental development are expected (minimal cerebral dysfunction, learning dificulties, epilepsy).

Causes of perinatal asphyxia are grouped in those related to mother and those related to fetus/child. In general, chronic diseases of the mother, chronic intrauterine hypoxia and/or fetal ischaemia will lead to abortion or preterm birth. In-labour complications will result in acute asphyctic cerebral injury in a neonate, variable in it's severity. Hypoxia-ischaemia is the leading cause of neonatal encephalopathy.

Treatment of neonatal encephalopathy is limited to early recognition, reanimation and attenuation of further brain injury and comorbidities despite well-known pathophysiological mechanism of injury, good antenatal care and great potential of perinatal diagnostics. The gold standard in evaluation of neonatal encephalopathy are clinical evaluation, evaluation of vital functions and imaging techniques – cranial ultrasound and magnetic resonance imaging accompanied by amplitude-integrated electroencephalography. Treatment is based on therapeutic hypothermia, prevention of complications and symptomatic supportive care.

Keywords: asphyxia, hypoxia-ischaemia, encephalopathy, neonate, therapeutic hypothermia

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA

Novorođenačka encefalopatija je klinički sindrom poremećene neurološke funkcije u novorođenčeta. Manifestira se različito opsežnim kombinacijama neuroloških znakova: smanjen stupanj svijesti, hipotonija, oslabljeni ili nepostojeći primitivni refleksi, poremećaji ritma disanja i ritma srca, konvulzije, poremećaji hranjenja (Gomella et al. 2013). Uzroci novorođenačke encefalopatije su raznovrsni. Većina slučajeva uzrokovana je perinatalnom asfiksijom koja dovodi do hipoksijsko-ishemijske ozljede mozga što se tada naziva hipoksijsko-ishemijska encefalopatija. U praksi se ovaj pojam često izjednačava s novorođenačkom encefalopatijom što je neispravno jer navedena može biti posljedica i drugih uzroka. Ostali uzroci novorođenačke encefalopatije su metaboličke bolesti, intrakranijsko krvarenje, malformacije krvnih žila, cerebralne disgeneze, sepsa, meningitis i novorođenački sindrom apstinencije (Fox et al. 2010). Naravno, moguće je istovremeno preklapanje različitih uzroka.

Perinatalna asfiksija je stanje poremećene izmjene respiracijskih plinova u posteljici fetusa prije ili tijekom porođaja ili u plućima novorođenčeta nakon rođenja. Ono može biti akutno ili kronično a dovodi do progresivnog razvoja hipoksije, hiperkapnije i acidemije. To stanje obuhvaća perinatalno razdoblje, dakle period od navršenih 22 tjedna gestacije do navršenog 7. dana po porodu. Sukladno tome uzroci perinatalne asfiksije se mogu pojaviti u antenatalnom razdoblju (intrauterino tijekom razvoja fetusa), zatim tijekom poroda – u intrapartalnom razdoblju, te postnatalno. I ovdje je moguće preklapanje i međusobna uzročno-posljedična povezanost antenatalnih, intrapartalnih i postnatalnih uzroka.

Sama riječ asfiksija znači „bez pulsa“ (grčki: *a* – bez + *sphyxis* – puls). U širem kliničkom smislu asfiksija je bilo koje stanje obilježeno nemogućnošću osiguravanja potrebne količine kisika pomoću respiracije kroz dulje vrijeme. Neovisno o mehanizmu a ovisno o trajanju asfiksija dovodi do generalizirane hipoksije i time do parcijalne ili totalne respiratorne insuficijencije (Derganc 2004).

Hipoksija-ishemija je patofiziološki mehanizam koji dovodi do ozljede tkiva. Hipoksija označava suboptimalnu opskrbu tkiva kisikom a nastaje zbog hipoksemije –

smanjenog parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ili zbog ishemije – smanjenog protoka krvi kroz tkivo (Mardešić et al. 2003). Poremećena izmjena respiracijskih plinova na razini posteljice ili pluća dovodi do hipoksemije dok je ishemija rezultat nemogućnosti održavanja sustavnog tlaka, odnosno kritično smanjenog cerebralnog perfuzijskog tlaka.

Važno je naglasiti kako hipoksija označava nedostatak kisika bez prateće acidoze dok je asfiksija oznaka za mnogo teže stanje pri kojem su udruženi hipoksemija, hiperkapnija i acidoza.

U slučaju perinatalne asfiksije primarni uzrok poremećaja ravnoteže je hipoksemija. Fetus i novorođenče reagiraju na hipoksemiju centralizacijom krvotoka prema mozgu, plućima, srcu i nadbubrežnim žlijezdama. Zbog nezrelosti autonomne kardiovaskularne regulacije ta će prilagodba biti u početku po intenzitetu učinkovitija ali mnogo kratkotrajnija nego u odraslog čovjeka te će doći do kolabiranja moždanih krvnih žila i time do ishemije. Ishemija će dovesti do kombinirane hipoksijske i supstratne hipoenergoze i time započeti kaskadu staničnog edema, nekroze i upale što će naposlijetku rezultirati manjim ili većim oštećenjem tkiva (Zanelli et al. 2014).

1.2. EPIDEMIOLOŠKA SLIKA

Perinatalna asfiksija je danas vodeći uzrok novorođenačke encefalopatije i čest poremećaj novorođenačke dobi. Prevalencija perinatalne asfiksije u zapadnim zemljama uključujući i Republiku Hrvatsku je razmjerno velika – iznosi 25 slučajeva na 1000 živorođene donošene djece a još je češća u nedonošene živorođene djece kod kojih iznosi 73 na 1000. Nasreću, opseg i trajanje perinatalne asfiksije nisu uvijek dovoljni da izazovu oštećenje mozga tako da hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju nalazimo u 0.9-8 / 1000 donošene novorođenčadi (Presečki et al. 2009; Tasker et al. 2008; Zanelli et al. 2014). Nedonoščad su zbog izraženije nezrelosti kardiovaskularnog sustava, centralnog živčanog sustava i pluća te zbog popratnih patoloških stanja izrazito ranjiva na asfiksiju tako da se kod njih prevalencija hipoksijsko-ishemijske encefalopatije kreće između 4 i 9 na 100 živorođenih. Ukupna incidencija HIE iznosi 4.6-7.7 na 1000 živorođenih (Shevell 2009).

U Republici Hrvatskoj je prema Hrvatskom zdravstvenostatističkom ljetopisu za 2001. godinu hipoksijsko-ishemijska ozljeda bila 5. po redu uzrok fetalne smrtnosti (6%) a 4.

uzrok rane neonatalne smrtnosti (4.5%). Glavni uzroci ovih smrtnosti su bile komplikacije u trudnoći i porodu, nezrelost, intrauterine infekcije i prirođene malformacije, prikazani u Tablici 1.1. Podaci za 2012. godinu navode samo uzroke dojenačke smrtnosti podijeljene prema MKB-10 klasifikaciji i porođajnu asfiksiju kao 9. uzrok smrtnosti (3.3%) ne uzimajući u obzir hipoksijsko-ishemijsku ozljedu kao moguću komplikaciju osnovnih dijagnoza P01 i P02 (vidi Tablicu 1.2.). Posljedično tome navedeni se podaci ne mogu uspoređivati. Stopa perinatalne smrtnosti na 1000 ukupno rođenih u RH u 2011. godini iznosi 5.88 (HZJZ 2013).

U svjetskim razmjerima HIE je 5. po redu uzrok smrti djece do 5 godina starosti a odgovorna je za čak 23% novorođenačkih smrti što znači 920 000 novorođenačkih smrti godišnje u svijetu. Broj djece mrtvorođene zbog HIE iznosi 1 100 000 (Zanelli et al. 2014). Od djece koja uslijed HIE prežive novorođenačku i dojenačku dob, njih 27% odnosno više od 1 000 000 će imati neurorazvojne poremećaje ili kroničan invaliditet – zaostajanje u psihomotornom razvoju, poremećaje učenja, disleksiju, poremećaje održavanja pažnje, epilepsiju, cerebralnu paralizu, itd. Gotovo 30% njih će istodobno imati više od jednog neurorazvojnog poremećaja (Shevell 2009).

Tablica 1.1. Rang-liste glavnih uzroka perinatalne smrtnosti (njezinih dviju sastavnica) u RH 2001. godine*

Rang	**Fetalna smrtnost**	**Rana neonatalna smrtnost**
1.	Komplikacije u trudnoći i porodu (34.9%)	Nezrelost (30.1%)
2.	Nezrelost (10.8%)	Komplikacije u trudnoći i porodu (23.1%)
3.	Intrauterine infekcije (7.3%)	Prirođene malformacije (19.7%)
4.	Prirođene malformacije (6.9%)	Asfiksija, ishemično-anoksična oštećenja, intrapartalne i postpartalne hemoragije (7.5%)
5.	Asfiksija, ishemično-anoksična oštećenja, prepartalne i intrapartalne hemoragije (6.0%)	Infekcije (7.5%)
6.	Ostali uzroci (34.1%)	Ostali uzroci (12.1%)
	Ukupno 100.0%	Ukupno 100.0%
*Prema: Mardešić et al. (2003), str. 10., Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za godinu 2001., Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb 2002.		

Tablica 1.2. Vodeći uzroci dojenačke smrtnosti u Hrvatskoj u 2012. godini, preuzeto iz Hrvatskog zdravstvenostatističkog ljetopisa za godinu 2012.

MKB-X ŠIFRA I DIJAGNOZA *ICD X Code and Diagnosis*	BROJ *No.*	% %
1. P02 **Fetus i novorođenča na koje djeluju komplikacije posteljice,pupkovine i ovojnica** *- Fetus and newborn affected by complications of placenta, cord and membranes*	17	11,3
2. P01 **Fetus i novorođenča na koje djeluju komplikacije trudnoće u majke** *- Fetus and newborn affected by maternal complications of pregnancy*	13	8,7
3. P07 **Kratko trajanje gestacije i niska porodna težina** *- Disorders relatet to short gestation and low birth weight, not elsewhere classified*	13	8,7
4. P22 **Respiracijski distres novorođenčeta -** *Respiratory distress of newborn*	10	6,7
5. Q79 **Prirođene malformacije mišično-koštanog sustava (dijafragmalna hernija)** *- Congenital malformations of musculoskeletal sistem, not eisewhere classified (diaphragmatic hernia)*	7	4,7
6. R95 **Sindrom iznenadne smrti novorođenčeta-** *Sudden infant death syndrome*	7	4,7
7. Q90 **Downov sindrom –** *Down' s syndrome*	6	4,0
8. Q91 **Edwardsov i Patauov sindrom -** *Edwards' and Patau's syndrome*	6	4,0
9. P21 **Porođajna asfiksija -** *Birth asphyxia*	5	3,3
10 P39 **Druge infekcije specifične za perinatalno razdoblje-** *Other infections specific to the perinatal period*	5	3,3
11. P36 **Bakterijska sepsa u novorođenčeta -** *Bacterial sepsis of newborn*	3	2,0
12. Q23 **Prirođene malformacije aortalnih i mitralnih valvua** - *Congenital malformations of aortic and mitral vaves*	3	2,0
13. Q24 **Ostale prirođene malformacije srca -** *Other congenital malformations of heart*	3	2,0
14. Q33 **Prirođene malformacije pluća-** *Congenital malformations of lung*	3	2,0
VODEĆI UZROCI SMRTI - *The leading causes*	**101**	**67,3**
UKUPNO - *Total*	**150**	**100,0**

Izvor podataka: Dokumentacija Državnog zavoda za statistiku, 2013. godine
Source of information: Croatian Central Bureau of Statistics 2013.

2. PATOFIZIOLOGIJA HIPOKSIJKO-ISHEMIJSKOG OŠTEĆENJA

Hipoksijsko-ishemijsko oštećenje je širi pojam od asfiksije. Do hipoksijsko-ishemijskog oštećenja dolazi uslijed nedovoljne zasićenosti krvi kisikom ili uslijed nedovoljne perfuzije dok asfiksija predstavlja razvijeno, kritično stanje hipoksije-ishemije. Brzina razvoja asfiksije ovisi o duljini trajanja i o kvantitativnoj težini nokse. Američka pedijatrijska akademija (American Academy of Pediatrics, AAP) i Američka škola ginekologa i opstetričara (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) definirali su perinatalnu asfiksiju slijedećim kriterijima: duboka acidemija u arterijskoj umbilikalnoj krvi, Apgar-indeks 0-3 nakon 5 minuta, prisutnost neuroloških simptoma u prvim satima života, prisutnost znakova višestrukog zatajenja organa prvih dana nakon rođenja (Mardešić et al. 2003). Prikaz patogenetskih modela hipoksije potreban je za razumijevanje kako pojedine etiologije doprinose hipoksiji.

2.1. PATOGENETSKI MODELI HIPOKSIJE

Do hipoksije na razini stanice može doći pomoću nekoliko različitih mehanizama. To su hipoksemijska hipoksija, hematopatska hipoksija, cirkulacijske hipoksije, hipoksije zbog poremećaja difuzije u tkivima i hipoksije zbog pretjerane aktivnosti tkiva. U slučajevima perinatalne asfiksije viđaju se svi tipovi hipoksije, samostalni a često i u kombinacijama sa ili bez uzročno-posljedične povezanosti. **Hipoksemijske hipoksije** su one koje su posljedica smanjene oksigenacije krvi u plućima što uzrokuje hipoksemiju – snižen parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi, PaO_2. Osnovni patološki supstrat su poremećaji plućne funkcije (poremećaji ventilacije ili perfuzije ili poremećaji difuzije plinova kroz alveolo-kapilarnu membranu), anatomski desno-lijevi spojevi i snižen parcijalni tlak kisika u atmosferskom zraku. Ovo je najčešći tip hipoksije u perinatalnoj asfiksiji. **Hematopatske hipoksije** su rezultat anemija ili hemoglobinopatija. U anemiji zbog manjeg broja eritrocita i mase hemoglobina pada kapacitet prenošenja za kisik (smanjuje se oksifornost krvi). Tada je koncentracija O_2 u arterijskoj krvi snižena a PaO_2 je normalan zato što je i dalje održan isti afinitet preostalog hemoglobina za kisik pa je postotno ista frakcija hemoglobina zasićena kisikom. Afinitet hemoglobina za kisik se mijenja u acidozi i alkalozi. Pri acidozi se smanjuje afinitet što znači bolje otpuštanje u tkiva ali i slabije vezivanje u plućima. Alkaloza podiže afinitet što rezultira lakšim vezivanjem u plućima ali težim otpuštanjem kisika u tkivo. **Cirkulacijske hipoksije** nastaju uslijed usporenog protoka krvi bilo kardiogenog uzroka, urušaja (šoka), lokalnih

cirkulacijskih poremećaja ishemije ili venske staze. PaO_2 je normalan ukoliko nema oštećenja ventilacije no PvO_2 je snižen jer duljim zadržavanjem krvi u tkivu više kisika difundira u stanicu. **Hipoksije zbog poremećaja difuzije kisika u tkivima** se odnose na difuzijski put između kapilare i tkiva potrošača kisika. Razvijaju se ukoliko je difuzija otežana smanjenjem gradijenta PO_2, smanjenjem difuzijske površine, povećanjem duljine difuzijskog puta i vremenom same difuzije. Na razini placente edem ili fibroza korionskih resica smanjuju difuzijsku površinu i produljuju difuzijski put i ujedno smanjuju protok krvi – kombinacija s cirkulacijskom hipoksijom. **Hipoksije zbog pretjerane aktivnosti tkiva** nastaju ukoliko metabolički zahtjev veći od mogućnosti dopreme kisika. Stanja koja u fetusa ili novorođenčeta dovode do takve hipoksije su febrilna stanja i konvulzije (kloničko-tonički grčevi) (Gamulin et al. 2005).

Primjer: u slučaju produljenog poroda nalazi se smanjen protok krvi kroz uterus i placentu zbog kontrakcija uterusa. To je cirkulacijska hipoksija koja s vremenom dovodi do porasta CO_2 u fetalnoj krvi. Hiperkapnija izaziva poticaj respiracijskog centra na udisaj. Čedo će tada u porođajnom kanalu udahnuti (mekonijsku, uslijed fetalne patnje) plodovu vodu ili premalu količinu zraka nego što bi udahnulo izvan porođajnog kanala što će produbiti hiperkapniju i voditi k asfiksiji mehanizmom hipoksemijske hipoksije – nedostatna ventilacija pluća udružena ili ne s edemom alveolokapilarne barijere zbog kemijskog pneumonitisa uzrokovanog mekonijem. Intenzivna potrošnja kisika u mišićnom radu uzrokovanome respiratornim naporom je mehanizam razvoja hipoksije zbog pretjerane aktivnosti tkiva.

2.2. CJELOKUPNA REAKCIJA NA ASFIKSIJU

Intra- i ekstrauterina reakcija čeda na afiksiju ovisi o zrelosti (gestacijskoj dobi), ugljikohidratnoj i baznoj rezervi, fetalnim bolestima / malformacijama i o opstetričkim čimbenicima. Općenita reakcija čeda na hipoksiju-ishemiju se sastoji u kompezatornom povećanju moždanog krvnog protoka, CBF – engl. *cerebral blood flow* kao primarnoj reakciji na asfiktični događaj koji stvara hipoksiju i hiperkapniju. CBF je izravno proporcionalan moždanom perfuzijskom tlaku, CPP (engl. *cerebral perfusion pressure*) a obrnuto proporcionalan moždanom vaskularnom otporu, CVR (engl. *cerebral vascular resistance*). CPP je razlika između srednjeg arterijskog tlaka, MAP (engl. *mean arterial pressure*) i intrakranijskog tlaka, ICP (engl. *intracranial pressure*):

$$CBF = \frac{MAP - ICP}{CVR}$$

Održavanje povišenog CBF se omogućuje povećanjem i redistribucijom srčanog minutnog volumena i time MAP prema mozgu, srcu, plućima i nadbubrežnim žlijezdama. Regulacija se ostvaruje noradrenalinom. Za razliku od odraslih osoba, fetus i novorođenče nemaju adekvatno razvijen sustav autoregulacije moždanog protoka krvi na razini krvnih žila što znači da CBF ponajviše ovisi o CPP odnosno o razlici sistemskog arterijskog tlaka i intrakranijskog tlaka. Odrasle osobe mogu održavati CBF pri MAP 60 – 100 mmHg, dakle u rasponu od 40 mmHg dok čedo to može u rasponu 10 – 20 mmHg (nisu poznate točne vrijednosti gornje i donje granice). Ukoliko asfiksija traje, dolazi do iscrpljenja kompenzatornih mehanizama – moždane krvne žile postaju refrakterne na promjene tlaka, dolazi do vazoparalize odnosno javlja se autoregulacijska pasivnost (engl. *pressure-passive*). Moždani protok tada ovisi isključivo o sistemskom krvnom tlaku. Daljnje pogoršanje i slom CBF nastaje pri popuštanju rada srca zbog hipoksije miokarda (Zanelli et al. 2014). Prema vremenskom trajanju asfiksija može biti kronična i akutna.

Kronična asfiksija je ona u kojoj plod trpi od konstantnih blagih ili ponavljajućih epizoda teže asfiksije. Primjer su nekoordinirane kontrakcije maternice, rekurentne okluzije pupkovine, uteroplacentarna insuficijencija (smanjen protok krvi kroz placentu bilo koje etiologije). U takvim epizodama raste krvni tlak fetusa, padaju frekvencija srca i PaO_2 a raste $PaCO_2$. Nastaje kombinirana respiracijska i metabolička acidoza. Metaboličkoj komponenti acidoze pridonose reorijentacija energetskog metabolizma na anaerobni put i (ukoliko postoji) smanjeno otplavljivanje metaboličkih produkata uslijed smanjene perfuzije organa. Tako rođeno dijete ima suprimirano disanje ali se brzo oporavlja na reanimaciju i posljedice obično nisu velike. Ipak, ukoliko takve epizode traju dugo čedo se ne uspijeva u potpunosti oporaviti između epizoda asfiksije što rezultira iscrpljivanjem hemodinamskih mogućnosti kompenzacije, nastaje hipotenzija i dublja acidoza. Usprkos brzoj reanimaciji ovakvo će dijete imati postasfiktični sindrom (Gomella et al. 2013)

Akutna asfiksija nastaje ukoliko nakon nekoliko dišnih pokreta ne postoji razmjena plinova. Prvi stadij je primarna apneja, prestanak disanja koji nastaje nakon brzog i potpunog izostanka izmjene respiracijskih plinova. Srčana frekvencija pri tome raste i ubrzo se javlja dahtanje (engl. *gasping*, označava povećanje frekvencije i snage udisaja). Acidoza premašuje kompenzacijske mehanizme i produbljuje se. Ukoliko asfiksija i dalje traje, dolazi do ponovnog usporenja frekvencije i snage udisaja do apneje što je sada terminalna apneja.

Srčana akcija nakon nastupa terminalne apneje traje desetak minuta do potpunog prestanka rada srca ukoliko ne dođe do prestanka asfiksije, razvija se teška acidoza ($PaCO_2$ > 100 mmHg, pH < 6.5, nemjerljiv PaO_2) i hiperkalemija (> 15 mmol/L). Nakon terminalne apneje ne dolazi do spontanog disanja nakon aplikacije kisika. U stadijima prije ovoga odgovor ovisi o stupnju acidoze pri aplikaciji kisika (počinje spontano disati pri blagoj acidozi, pH > 7.25; može početi spontano disati ali zahtijeva nadzor pri umjerenoj acidozi, pH 7.00-7.10; reanimacija je potrebna u teškoj acidozi, pH < 7.00, pri čemu je dijete hipotono, bradikardno i u terminalnoj apneji a zaostaje postasfiktični sindrom) (Gomella et al. 2013).

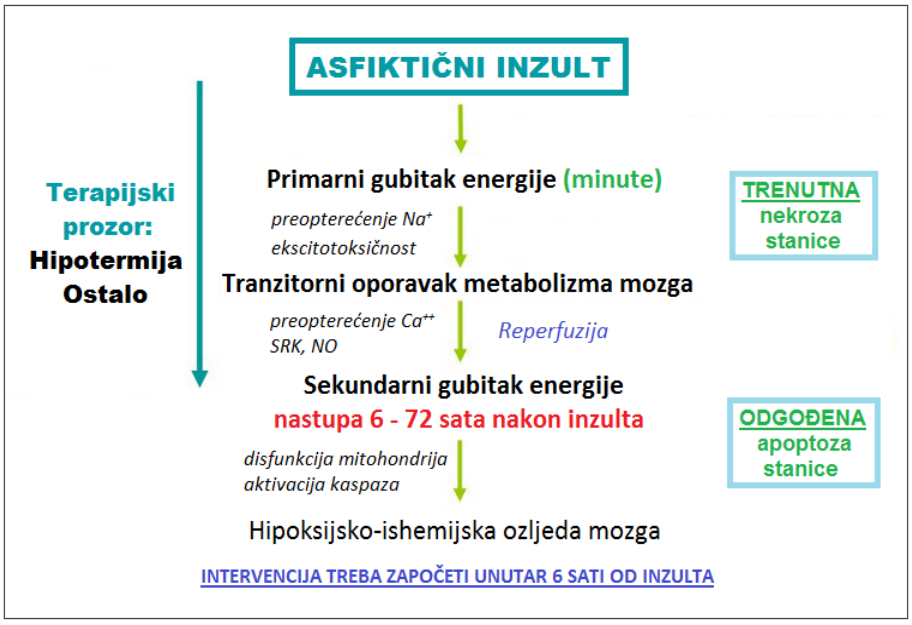
2.3. STANIČNA I MOLEKULARNA RAZINA ASFIKTIČNE OZLJEDE

Vodeći patofiziološki supstrat oštećenja stanice uslijed hipoksije-ishemije je smanjeno stvaranje energije zbog nedostatka kisika i glukoze koji su osnovni supstrati za stvaranje energije u mozgu. Njihov manjak brzo dovodi do prelaska s aerobnog metabolizma na anaerobni i iscrpljenja zaliha fosfata s nakupljanjem AMP i mliječne kiseline. To je prvi stadij asfiktičnog inzulta i obilježen je citotoksičnim oštečenjem stanice – primarni gubitak energije (engl. *primary energy failure*). Sekundarni gubitak energije odnosno drugi stadij oštećenja (engl. *secondary energy failure*) se događa nakon perioda reperfuzije i latentne faze u kojoj se energetski metabolizam vraća na normalu ali se i pokreće upalna kaskada kao opći odgovor na oštećenje. Zato je drugi stadij obilježen oksidativnim oštećenjem stanice i apoptozom (Presečki et al. 2009; Gomella et al. 2013; Zanelli et al. 2014). Patofiziološke promjene uzrokovane asfiktičnim inzultom sažeto su prikazane u Slici 2.1.

Primarni gubitak energije – nekroza stanice: Nemogućnost stvaranja energije unutar stanice blokira rad Na^+-K^+ ATP-aze što stvara depolarizaciju membrane i bubrenje stanice zadržavanjem natrijevih i kloridnih iona. Drugi mehanizam koji doprinosi bubrenju je aktivacija NMDA-, AMPA- i kainatnih receptora povišenim razinama glutamata (ekscitatorni neurotransmiter) čije je metaboliziranje usporeno pri hipoksiji. Aktivacijom ovih receptora u stanicu ulaze Na^+ i Ca^{++}. Najznačajniju ulogu od njih imaju NMDA-receptori čiji raspodjela i gustoća ovise o fazi sazrijevanja mozga što znači da će neuropatološki obrazac oštećenja neurona ovisiti o gestacijskoj dobi (Presečki et al. 2009). Treći mehanizam koji konačno doprinosi nekrozi stanice je mitohondrijska permeabilitetna tranzicija. To je povećanje propusnosti mitohondrijske membrane uzrokovano povišenom koncentracijom AMP i/ili Ca^{++} koji je preko NMDA-receptora ušao u stanicu (citosolska koncentracija Ca^{++} > 1 μmol/L.

Povećanjem propusnosti ruši se elektrokemijski gradijent H^+ što raspreže oksidativnu fosforilaciju i nadalje smanjuje proizvodnju energije unutar stanice. Ukoliko takvo stanje traje tranzicija postaje ireverzibilna (Gamulin et al. 2005).

Faza reperfuzije i latentna faza: Nakon što se uspostavi perfuzija mozga, razina stanične energije se vraća na normalu unutar 2-3 sata. Slijedi latentna faza koja traje 3-15 sati i tijekom koje se oporavlja aerobni metabolizam ali i započinje upala kao opći odgovor na oštećenje stanice odnosno tkiva. Reperfuzija i oporavak aerobnog metabolizma ne znači nužno i potpunu korekciju hipoksije i acidoze (Gomella et al. 2013).

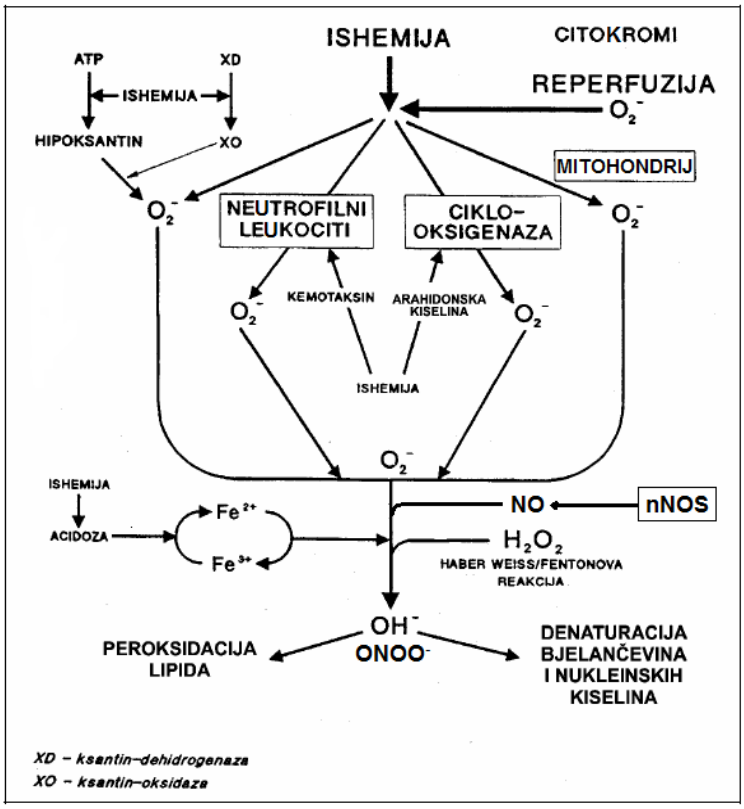


Slika 2.1. Patofiziologija hipoksijsko-ishemijskog oštećenja mozga.
Objašnjenje u tekstu. SRK = slobodni radikali kisika. Prema: Zanelli et al. 2014.

Sekundarni gubitak energije – apoptoza stanice: Ključni događaji koji dovode do drugog strukturalnog oštećenja stanice i indukcije apoptoze su pokretanje upalnog odgovora u tkivu mozga i intenzivno stvaranje slobodnih radikala kisika iz kisikovih aniona (O_2^-). Upala se razvija kao odgovor na nekrotične dijelove stanica nastalih u primarnom gubitku energije. U sklopu upale nastaju O_2^- iz nekoliko izvora: 1) proizvodnjom iz aktiviranih leukocita, 2) iz arahidonske kiseline aktivacijom ciklooksigenaze, 3) razgradnjom hipoksantina tijekom reperfuzije a koji se nakuplja iskorištenjem ATP-a za energetske potrebe stanice, 4) iz molekula neiskorištenih za oksidativnu fosforilaciju u mitohondriju koji se nalazi u permeabilitetnoj tranziciji. Nastali O_2^- reagiraju s H_2O_2 u Haber-Weissovoj reakciji i s Fe^{2+} u Fentonovoj reakciji u oba slučaja tvoreći hidroksilni anion (OH^-), Slika 2.2. (Derganc 2004).

Dodatno se stimulacijom neuronalne NO sintaze (nNOS) stvara dušikov oksid (NO) koji s O_2^- tvori peroksinitritni anion ($ONOO^-$). Navedeni O_2^-, OH^- i $ONOO^-$ su snažni slobodni radikali kisika koji oštećuju stanicu peroksidacijom lipida u staničnoj membrani, oštećenjem DNA i blokadom Na^+-K^+ ATP-aze. Ireverzibilna mitohondrijska permeabilitetna tranzicija, oštećenje DNA i stanične membrane su signal za započinjanje apoptoze stanice putem kaspaza.

Zaštitnu ulogu u ovom stadiju imaju endogeni antioksidansi – čistači slobodnih radikala. Enzimski su superoksid-dismutaza, endoperoksidaza, katalaza i glutation koji djeluju u aerobnim uvjetima. Resinteza glutationa smanjena je s obzirom da je metabolizam glutamata usporen u hipoksiji. Neenzimski antioksidansi su kolesterol, taurin, bilirubin i vitamini A, C i E. Također, dio zaštitne uloge imaju i drugi produkti upale – protein Bcl-2 je taj koji će izravno inhibirati apoptozu. O tome hoće li do apoptoze doći ovisi o ravnoteži pro-apoptotičkih i anti-apoptotičkih signala koji su izravno određeni trajanjem i jačinom upalnog odgovora na oštećnje. Današnje terapijske mogućnosti su dizajnirane tako da djeluju upravo za vrijeme latentne faze kako bi se maksimalno smanjio upalni odgovor i oksidativni stres prije sekundarnog gubitka energije (Presečki et al. 2009; Shevell 2009).



Slika 2.2. Stvaranje slobodnih radikala kisika u toku reperfuzije i reoksigenacije. Prema: Derganc 2004.

3. ETIOLOGIJA

Uzroci koji mogu dovesti do hipoksijsko-ishemijske ozljede mozga (Tablica 3.1.) su brojni a dijele se u uzroke od strane majke (ovamo pripadaju prekoncepcijski i antenatalni uzroci), fetalne uzroke, uzroke u porodu (intrapartalni) i na uzroke od strane novorođenčeta (Mardešić et al. 2003.). Malo je studija koje govore o tome koliko je novorođenačkih encefalopatija uzrokovano kojom etiologijom. Oko 90% asfiktičnih inzulta događa se antenatalno i/ili intrapartalno – 20% su antenatalni a čak 70% su intrapartalni uzroci. Na postnatalnu skupinu otpada preostalih 10% uzroka (Gomella et al. 2013). Prema *Western Australian case control study* (Badawi et al. 1998.) u 69% slučajeva umjerene ili teške novorođenačke encefalopatije identificirani su majčinski uzroci, u 24% slučajeva kombinacija antenatalnih i intrapartalnih uzroka a samo je 5% slučajeva bilo uzrokovano isključivo intrapartalnom etiologijom. Također, u 5% slučajeva nije nađen uzrok niti faktor rizika.

Faktori rizika su ona stanja koja pokazuju pozitivnu korelaciju s bolešću ali ne i izravnu uzročno-posljedičnu povezanost. Faktori rizika za pojavu perinatalne asfiksije su nuliparitet, perinatalne smrti u prethodnim trudnoćama multipara, toksemija bilo koje etiologije tijekom trudnoće i produljen porod (ACOG 2006).

Pojedini uzroci se u praksi zbog međusobnih uzročno-posljedičnih povezanosti, ne mogu oštro ograničiti kao što se to čini za didaktičke potrebe.

Tablica 3.1. Pregled uzroka i faktora rizika za pojavu perinatalne asfiksije

MAJČINSKI UZROCI	UZROCI FETUSA	UZROCI U PORODU	UZROCI NOVOROĐENČETA
Dijabetes melitus Hipertenzija Preeklampsija, eklampsija HELLP-sindrom SIAI Bolesti štitnjače Bolesti srca Hipovolemija Anemija Nuliparitet Perinatalna smrt prije Toksemija	Kongenitalne anomalije Hemolitička bolest Intrauterina infekcija Feto-fetalna transfuzija Anestezija ili analgezija majke	Abrupcija placente Ruptura uterusa Anomalije položaja, stava i namještaja Kefalopelvina disproporcija Produljen porod Distocija	Kongenitalne anomalije Infekcije Porođajne ozljede Kongenitalna dijafragmalna kila Sindrom aspiracije mekonija Novorođenačka apneja Hemolitička bolest

3.1. MAJČINSKI UZROCI

Uzroci od strane majke su najčešće uzroci perinatalne asfiksije. Oni obično dovode do ozljede mozga kroničnom hipoksijom koja progredira već od samog početka trudnoće ili se razvija kasnije u perinatalnom razdoblju do samog porođaja. Dijele se na prekoncepcijske i antenatalne uzroke (Zanelli et al. 2014) koje ne treba shvatiti kao strogo odvojene skupine zato što se neki od njih prezentiraju tek u vrijeme trudnoće odnosno trudnoća je ta koja pogorša već postojeću bolest. Također, majke nasljedno mogu biti sklone razvoju bolesti karakterističnih za trudnoću. Ono što je bitno jest da se ovi uzroci mogu prevenirati dobrim planiranjem obitelji, kvalitetnom kontrolom bolesti prije i za vrijeme trudnoće i kvalitetnom antenatalnom skrbi. Majčinski uzroci su:

Dijabetes melitus – trudnica može bolovati od dijabetesa tipa 1, tipa 2 ili od gestacijskog dijabetesa (gestacijski dijabetes uključuje ranije neprepoznat dijabetes melitus i poremećenu toleranciju glukoze). U RH godišnje rađa oko 50 trudnica s dijabetesom tipa 1 a ukupno 3% trudnoća je komplicirano gestacijskim dijabetesom. Hiperglikemija sama po sebi dovodi do zadebljanja uteroplacentarne barijere s povišenjem otpora u interviloznom prostoru. Rezultat je otežana izmjena plinova i tvari uslijed smanjene mogućnosti difuzije i manjeg protoka krvi (uteroplacentarna insuficijencija). U fetusu polako dolazi do akumulacije mliječne kiseline i time do izvjesnog stupnja acidoze. Terminski fetusi trudnica dijabetičarki imaju intrautero visoku razinu glukoze i inzulina a nisku razinu pH, pO_2 i standardne bikarbonate uz povišene vrijednosti pCO_2 i BE (Kuvačić et al. 2009.). To znači da je fetus majke dijabetičarke već tijekom svog razvoja izložen hipoksiji kao takvoj ali i da ima manju mogućnost tolerancije hipoksemije jer će uz već postojeću acidozu brže i lakše razviti tešku acidozu na određen stupanj hipoksije nego zdrav fetus.

Dijabetes također može biti osnovni uzrok hipoksijsko-ishemijske ozljede nastale zbog neke od komplikacija dijabetesa: kongenitalne malformacije (najčešće kardiovaskularnog i središnjeg živčanog sustava, očituju se postpartalno), preeklampsija (20% trudnica dijabetičarki razvije preeklampsiju), kronična hipertenzija ili pogoršanje hipertenzije, makrosomija fetusa (dovodi do kefalopelvine disproporcije, otežanog poroda, distocije), poremećaj sazrijevanja (respiratorni distres sindrom zbog nezrelosti surfaktanta, rjeđe zbog nezrelosti dišnog centra) i dijabetička ketoacidoza (u manje od 1% trudnica dijabetičarki a nastaje pri hyperemesis gravidarum, tijekom terapije β-agonistima ili kortikosteroidima).

Dovršenje trudnoće kompliciranе gestacijskim ili drugim dijabetesom se preporuča indukcijom porođaja između navršenih 38 i 40 tjedana trudnoće jer je za rođene u tom periodu zabilježen najniži perinatalni mortalitet (Desoye & de Mouzon 2006; Kuvačić et al. 2009.).

Hipertenzija, preeklampsija, eklampsija i HELLP-sindrom – također poznati i kao EPH-gestoza, vrlo su česti i značajni u patologiji trudnoće. Hipertenzija u trudnoći obuhvaća arterijski krvni tlak viši od 140/90 mmHg prije ili tijekom trudnoće. Preeklampsija podrazumijeva osim hipertenzije i nalaz proteinurije veće od 300 mg/24h ili 300 mg/L urina u jednom uzorku. Otuda i dolazi zastarjeli naziv EPH-gestoza (edem, proteinurija, hipertenzija) Preeklampsija se pojavljuje u 7% svih trudnica. Eklampsija je pojava konvulzija u trudnice s preeklampsijom. HELLP-sindrom (*haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*) je komplikacija preeklampsije koju razvije 4-12% trudnica s preeklampsijom odnosno 0.2-0.6% svih trudnica.

Patofiziologija ovih poremećaja je vrlo kompleksna no svodi se na generaliziranu disfunkciju endotela. Posljedice su vazokonstrikcija i/ili vazospazam, povećana propusnost stijenke krvne žile i intravaskularna aktivacija trombocita. One izravno uzrokuju hipertenziju i gubitak proteina ali i ono što je najopasnije za fetus – gubitkom proteina kao osmotski aktivnih čestica gubi se i plazma, dolazi do hemokoncentracije i time otežanog protoka kroz kapilare a posljedično tome do slabije uteroplacentarne izmjene i tkivne hipoksije i placente i fetusa. Placenta na kroničnu hipoksiju reagira zadebljanjem stijenke što nadalje pogoršava izmjenu plinova i tvari. Nadalje, u eklampsiji vazospazam izrazito ugrožava cerebralni krvni protok u majke što lako dovodi do hipoksije neurona i time do patoloških električnih izbijanja koja se klinički očituju kao konvulzije epileptiformnog tipa. Za vrijeme toničke faze napadaja trudnica je u generaliziranoj mišićnoj kontrakciji, gubi svijest, asfiktična je i nakon 30-ak sekundi prelazi u kloničku fazu. Ono što je bitno za fetus je trajanje asfiksije majke tijekom napadaja zbog paralize disanja ili zbog aspiracije želučanog sadržaja, krvi pri ugrizu za jezik, eventualno kasnije zbog traumatske ozljede mozga pri padu. Konačno, vidljivo u HELLP-sindromu, može doći do diseminirane intravaskularne koagulacije i time do kombiniranih hemoragija i tromboembolijskih incidenata placente. Iz funkcije mora ispasti najmanje 50% površine placente da bi fetus bio ugrožen (Kuvačić et al. 2009.).

Sindrom intraamnijske infekcije – SIAI, zajednički naziv za upalu jednog od ili više tkiva: plodove vode, ovoja, pupkovine, placente ili stijenke uterusa. Pojavljuje se u 0.5 – 10.5% svih porođaja. Uzrokovana je najčešće ascenzijom uzročnika uz održan vodenjak i

može dovesti do prsnuća vodenjaka ali isto tako prijevremeno prsnuće vodenjaka može biti uvjet za razvoj infekcije. Uzročnici su najčešće *Ureaplasma urealyticum*, gram negativni anaerobi, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis* i BHS-B (Newton 2005).

Ovisno o jačini upale i time prisutnim znakovima upale manifestacija je akutna ili subakutna, obično dovodi do kontrakcija uterusa i znakova prijevremenog porođaja ili pobačaja. Liječenje ovisi o kliničkoj slici upale, zrelosti čeda i kardiotokografskom statusu čeda. Pri akutnom obliku pristupa se hitnom dovršenju trudnoće dok se u subakutnom obliku primjenjuje tokoliza kako bi se omogućilo sazrijevanje fetalnih pluća uz glukokortikoidnu profilaksu.

Do perinatalne asfiksije uslijed intraamnijske infekcije može doći na više načina: prenatalno i intrapartalno zbog upalnog edema korionskih resica ili pupkovine (*funisitis*) i posljedične otežane izmjene respiracijskih plinova i opstrukcije krvnog protoka prema fetusu, povećane potrošnje O_2 uslijed hipertermije ili abrupcije placente dok su postpartalni uzroci mekonijski pneumonitis, pneumonija, bronhopulmonalna displazija i rana novorođenačka sepsa. Djeca izložena intraamnijskoj infekciji imaju 4.8 puta veći rizik za razvoj cerebralne paralize. (Kuvačić et al. 2009; Newton 2005).

Bolesti štitnjače – trudnice s hipotireozom imaju povećan rizik za razvoj bolesti trudnoće i opstetričkih komplikacija a mogućih uzroka perinatalne asfiksije: hipertenzija i preeklampsija, kongenitalne anomalije ploda, abrupcija placente i prijevremeni porod. U slučaju hipertireoze osim rizika za razvoj preeklampsije i kardioloških tegoba postoji opasnost da se terapijom tireostaticima izazove konatalna hipotireoza koja će do asfiksije dovesti postnatalno (Mardešić et al. 2003).

Bolesti srca – strukturna ili elektrofiziološka bolest srca koja je postojala prije trudnoće će se vrlo vjerojatno pogoršati tijekom trudnoće. Razlog tome je što se kardiovaskularni sustav mora prilagoditi fiziološkim promjenama u trudnoći. To je povišenje volumena krvi za 45-50% potrebe maternice, placente, fetusa, dojki, bubrega i venskog bazena i to ponajviše povećanjem volumena plazme. Zbog hipervolemije povisuju se i preload i afterload koje srce mora svladati. Srce se prilagođava hipertrofijom miokarda, povećanjem end-dijastoličkog volumena obaju ventrikula ali i povećanjem kontraktilnosti miokarda. Rezultat je povećanje srčanog minutnog volumena istovremeno udarnim volumenom i

frekvencijom. No kod već bolesnog kardiovaskularnog sustava ovi zahtjevi za povećanjem funkcije mogu pogoršati bolesti poput kardiomiopatije, prolapsa zalistaka, povećati sklonost aritmijama i sumarno voditi u dekompenzaciju srca i arest (Kuvačić et al. 2009; Mardešić et al. 2003)

Hipovolemija, anemija, toksemija – apsolutna (kritično smanjen volumen krvi uslijed iskrvarenja zbog traumatske ozljede organa) ili relativna hipovolemija (nemogućnost održavanja arterijskog tlaka zbog vazohipotonije a očuvanog volumena krvi uslijed septičkog ili teškog anafilaktičkog šoka) će dovesti do smanjene perfuzije organa i generalizirane hipoksije. Anemija majke s hemoglobinom < 100g/L znači smanjenu ukupnu količinu raspoloživog kisika za uteroplacentarnu izmjenu (Presečki et al. 2009).

3.2. FETALNI UZROCI

Kongenitalne anomalije – prirođene srčane anomalije mogu, iako vrlo rijetko, dovesti već intautero do zastojne srčane insuficijencije tvoreći sliku fetalnog hidropsa. Razvija se venska kongestija uteroplacentarne barijere i posljedično tkivna hipoksija cijelog tijela fetusa. To su aritmije, hipoplastično lijevo srce, aortna stenoza, miokardiopatija (Mardešić et al. 2003).

Hemolitička bolest novorođenčeta – liza čedinjih eritrocita je rezultat fetomaternalne izoimunizacije. Fetus će raspad eritrocita kompenzirati aktivacijom hematopoeze svojim retikuloendotelnim sustavom – osim koštane srži i timusa aktivirat će se i jetra i slezena i očitovati kao hepatosplenomegalija. Zbog visokih zaliha hemoglobina i fetalne kompenzacije anemija će se razviti tek kad hemoliza premaši mogućnosti kompenzacije, odnosno gotovo nikad prije 20. tjedna trudnoće. Posljedično smanjenom kapacitetu fetusa za vezanje kisika u placenti razvija se hematopatska hipoksija i s njom metabolička acidoza koja će utjecati i na rad srca. Poremećaj u radu srca (samostalno ili u kombinaciji s portalnom hipertenzijom zbog hepatosplenomegalije) dovodi do hidropsa (Kuvačić et al. 2009; Mardešić et al. 2003).

Novorođenačku encefalopatiju uzrokovanu perinatalnom asfiksijom zbog anemije i acidoze u ovom slučaju treba razlikovati od one uzrokovane kernikterusom. Kernikterus je oštečenje bazalnih ganglija, hipokampusa i jezgara kranijalnih živaca nekonjugiranim bilirubinom iz raspadnutih eritrocita. Ovisno o težini kernikterusa znakovi uključuju slabo

hranjenje, hipotoniju, gubitak Moroova refleksa, spastičnu koreoatetozu, poremećaj okulomotorike, gluhoću i mentalnu retardaciju (Springer SC et al. 2014).

Intrauterine infekcije – infekcije koje se ovdje ubrajaju su one dobivene vertikalno od majke a očituju se intrauterino. Za spomenuti su infekcije virusom Parvo B19 i rubeolom koje će se očitovati fetalnim hidropsom zbog zatajenja srca uslijed teških strukturnih i/ili provodnih anomalija srca. Parvovirus B19 osim upale srčanog mišića uzrokuje prijevremen raspad eritrocita i aplastične krize i time generaliziranu tkivnu hipoksiju uslijed anemije (Ergaz & Ornoy 2006).

Feto-fetalna transfuzija – događa se u slučaju hemodinamski neujednačenih anastomoza između blizanaca. Davatelj krvi će biti ugrožen hipoksijom zbog anemije i ishemijom zbog hipovolemije. Primatelj je pletoričan i njegovi su organi ugroženi tromboembolijskim incidentima i hipervolemijom (stanični edem vodi k nekrozi stanice, srce radi protiv sve većeg volumnog opterećenja).

Poremećaji uslijed anestezije ili analgezije majke – većina analgetika i anestetika prelazi uteroplacentalnu barijeru i utječe na fetus tako da je pri primjeni tih lijekova u majke potrebno vrlo precizno kalibriranje terapijske doze i kontinuiran nadzor i majke i čeda. Ipak, posljedice po fetus su reverzibilne i izrazito rijetke. Analgetici se korise za sam porod a anestetici i miorelaksansi u slučaju carskog reza.

Sistemska analgezija se postiže benzodiazepinima i opioidima. Diazepam i midazolam spadaju u FDA kategoriju rizika D odnosno primjenjuju se samo u slučaju nužde. Njihova dugotrajna primjena u prvom trimestru trudnoće nosi povišen rizik za razvoj kongenitalnih malformacija a upotreba u perinatalnom periodu je povezana s *floppy infant* sindromom. Jednokratna primjena za brzu analgeziju je opravdana. Meperidin je sintetički opioid koji djeluje nakon 15 min a tijekom 3 sata no brzo prolazi kroz placentu u dozi 70% majčine i uzrokuje depresiju čedinjeg centra za disanje pa se izbjegava njegova primjena unutar jednog sata prije porođaja. Spada u FDA kategoriju B i jedini je opioidni analgetik koji se koristi za analgeziju majke (Kuvačić et al. 2009; Zanelli et al. 2014).

Epiduralna analgezija za porod ili anestezija za carski rez se provodi bupivakainom. Nema utjecaja na sam fetus ali dokazano produljuje vrijeme poroda – što povisuje rizik za asfiksiju, češće se koristi instrumentalno dovršenje poroda (vakuum-pumpa, forceps u zemljama koje ga još koriste) i dovršenje carskim rezom (Thorp & Breedlove 1996).

Pri uvođenju u anesteziju za carski rez korišteni miorelaksansi rokuronij i vekuronij kao niti inhalacijski anestetici izofluran i sevofluran nemaju utjecaja na plod. Ono na što treba paziti je oksigenacija. U slučaju nedovoljne oksigenacije i majka i fetus će biti izloženi hipoksiji i acidozi. Razlozi tome mogu biti laringospazam majke, neadekvatan položaj tubusa, nizak pO_2 u smjesi plinova, hipoventilacija zbog visokog spinalnog ili epiduralnog bloka. S druge strane, nužno je izbjeći preoksigenaciju majke – hiperventilacija previsokim respiratornim volumenom i visok peak end-expiratory pressure će povisiti intratorakalni tlak, smanjiti venski priljev u srce i konačno srčani output što će dovesti do insuficijentnog protoka kroz placentu. Respiratorna će alkaloza izazvati vazokonstrikciju umbilikalnih krvnih žila i tako smanjiti protok no također će pomaknuti disocijacijsku krivulju hemoglobina ulijevo što će povećati afinitet hemoglobina za kisik odnosno smanjiti otpuštanje kisika u placenti i konačno pridonijeti hipoksemiji i metaboličkoj acidozi fetusa (Kuvačić et al. 2009).

3.3. UZROCI U PORODU

Abrupcija placente – odljuštenje posteljice je opstetrička hitnost koja nosi visoku opasnost smrtnog ishoda i za majku i za dijete. Faktori rizika su mnoge već nabrojene bolesti majke ili čeda: hipertenzija, preeklampsija, trombofilija, multiparitet te višeplodne trudnoće i polihidramnion (neimunosni fetalni hidrops). Prevalencija iznosi 1 na 200 porođaja od kojih je > 50% povezano s hipertenzijom u trudnoći. Perinatalni mortalitet uslijed abrupcije placente iznosi 3 na 10 takvih trudnoća.

Krvarenje zbog abrupcije dovodi do razvoja potrošne koagulopatije i hipovolemije majke a u fetusa do kombinacije hipoksemijske i cirkulacijske hipoksije zbog gubitka površine za uteroplacentarnu izmjenu i krvarenja s iste. Uvijek se pristupa hitnom dovršenju poroda, carskim rezom u slučaju fetalnog distresa ili amniotomijom ukoliko ne postoje znaci fetalnog distresa a koagulogram majke pokazuje vrlo veliku mogućnost intraoperativnog iskrvarenja. Potreban je nadzor hemodinamike i majke i čeda uz obilnu nadoknadu volumena i faktora koagulacije svježe smrznutom plazmom (Kuvačić et al. 2009).

Anomalije položaja, stava i namještaja – to su svi položaji djeteta u uterusu kod kojih glavica nije predležeća čest i/ili ostatak tijela nije postavljen longitudinalno na os rodnice i/ili leđa nisu okrenuta prema lijevom boku majke. Udruženi su s uskom zdjelicom, kefalopelvinom disproporcijom ali i već navedenim kroničnim bolestima majke tijekom

trudnoće. U svakom slučaju dovode do produljenog poroda i mogućnosti distocije dijelova čedinjeg tijela. Komplikacije koje donose produljen porod i distocija su moguća ruptura uterusa, oštećenje porođajnog kanala, prolaps ili zapetljaj pupkovine, asfiktični inzult čeda (opstrukcijom prolabirane pupkovine, zapetljajem pupkovine ili duljinom poroda), porođajne ozljede. Najčešće anomalije su stav zatkom i distocija fetalnih ramena a porađaju se vaginalno pravilnim opstetričkim hvatovima. Kod uske zdjelice i disproporcije se ovisno o stupnju porođaj dovršava vaginalno uz intenzivan nadzor čeda ili elektivnim carskim rezom. Poprečni položaj je visoko rizičan za rupturu uterusa i apsolutna je indikacija za carski rez (Kuvačić et al. 2009).

Ruptura uterusa – slično kao i abrupcija placente, ruptura uterusa uzrokuje iskrvarenje majke i cirkulacijsku hipoksiju čeda. Današnji maternalni mortalitet uslijed rupture uterusa je manji od 1% no perinatalni mortalitet iznosi čak oko 30%. Faktori rizika su prvenstveno prethodni carski rez (u 52% slučajeva rupture uterusa postoji podatak o prethodnome carskom rezu), drugi kirurški zahvati na maternici, produljen porođaj, medikamentna indukcija poroda i multiparitet (Nahum et al. 2012).

3.4. UZROCI OD STRANE NOVOROĐENČETA

Kongenitalne anomalije – za razliku od onih koje su uzroci u fetusa, ovdje pripadaju one koje će se klinički prezentirati tek nakon rođenja. Potrebno je napomenuti da se ista anomalija može ali i ne mora prezentirati intrauterino (kongenitalne srčane greške). Osim već navedenih, u ovu skupinu zasigurno pripadaju slijedeći entiteti: obostrana atrezija hoana, laringealna membrana, opstrukcija dišnog puta prirođenim tumorom ili strumom, bronhopulmonalna displazija, hipoplazija ili aplazija pluća (Mardešić et al. 2003).

Infekcije – infekcije koje se ovdje ubrajaju su one dobivene vertikalno od majke, tijekom trudnoće, one dobivene u porođaju iz porođajnog kanala i postnatalno a da uzrokuju hipoksiju-ishemiju unutar prvih 7 dana života. To mogu biti konatalna ili kasnije stečena pneumonija, rana novorođenačka sepsa. Sve bolesti novorođenčeta koje remete plućnu ventilaciju (dijafragmalna hernija, bronhopulmonalna displazija, hipoplazija pluća, aspiracija mekonija ili plodove vode) mogu biti ishodište nastanku pneumonije i time parcijalne ili totalne respiratorne insuficijencije s potencijalnom sepsom.

Porođajne ozljede – od svih porođajnih ozljeda intrakranijska su krvarenja ona koja su najčešća. Uzrok su smrti u 10-30% nedonoščadi ili novorođenčadi. Uzroci nastanka intrakranijskih krvarenja su porođajna trauma i hipoksija a sukladno tome faktori su rizika produljen ili nagao porod, nuliparitet, starija multipara, kefalopelvina disproporcija, porod zatkom. Vakuum-ekstrakcija predstavlja 10 puta veći rizik za razvoj intrakranijskog krvarenja, konvulzija i drugih znakova encefalopatije (Ekeus et al. 2014).

Subduralno je krvarenje rijetko a uzrokovano traumom. Subarahnoidalno krvarenje je primarno u slučaju da potječe iz subarahnoidalnog prostora a sekundarno ako se radi o „razlivenom“ subduralnom ili intraventrikularnom krvarenju. Primarno subarahnodialno krvarenje je najčešći oblik intrakranijskog krvarenja, prvenstveni uzrok je hipoksija za nedonošče a za terminsko novorođenče trauma. Od svih krvarenja ima najbolju prognozu. Periventrikularno intracerebralno krvarenje nastaje gotovo isključivo hipoksijom nedonoščeta a ima najlošiju prognozu. U 60% slučajeva prodre intraventrikularno i dalje subarahnoidalno. Intraventrikularno krvarenje je samo po sebi rijetko – najčešće je posljedica periventrikularnog krvarenja.

Svako intrakranijsko krvarenje svojom progresijom (direktnim hipoksičnim oštećenjem neuronskih areala i/ili povećanjem intrakranijskog tlaka što smanjuje CBF) može uzrokovati apneje u sklopu konvulzivnih napadaja ili zatajenje disanja zahvaćanjem respiracijskog centra što tada odgovara perinatalnoj asfiksiji (Mardešić et al. 2003).

Ozljeda živca frenikusa je rijetka ozljeda, obično kombinirana s ozljedom pleksus brahijalisa koja se ovisno o težini očituje dispnejom i respiratornom insuficijencijom, radiološki paradoksalnim gibanjem dijafragme. Kroz nekoliko tjedana do mjeseci dolazi do potpunog oporavka (Mardešić et al. 2003).

Kongenitalna dijafagmalna hernija – to je hitno stanje novorođenčeta uzrokovano prirođenim defektom ošita i protruzijom abdominalnih organa u prsište (Slika 3.1.). Pojavljuje se u 1/3000 novorođenčadi u obliku posterolateralnog defekta (90%, Bochdalekova hernija, češće lijevo, intratorakalno su želudac, tanko i debelo crijevo) ili anteriornog defekta (10%, Morgagnijeva hernija, češće desno, intratorakalno je debelo crijevo s nešto tankog crijeva). Vrlo brzo po porodu crijeva se ispunjuju zrakom, šire, potiskuju ipsilateralno plućno krilo i cijeli medijastinum i smanjuju ventilacijski kapacitet pluća dajući znakove respiratornog distres sindroma. Ukoliko je kila opsežna i traje dugo intrauterino uzrokuje plućnu

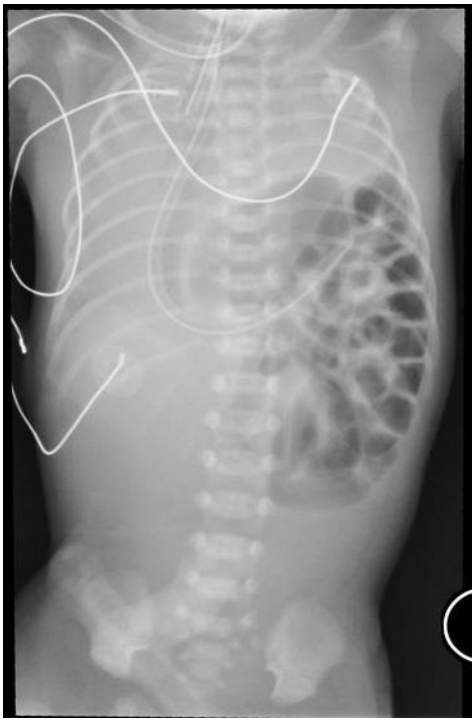
hipertenziju i hipoplaziju pluća. Smrtnost je 20-60%. Liječenje se sastoji od hitne inicijalne stabilizacije intubacijom, sukcije nazogastričnom sondom i kirurške korekcije anatomije ošita (Šoša et al. 2007; Tasker et al. 2008).

Sindrom aspiracije mekonija – nastaje aspiracijom mekonijske plodne vode u traheju ili niže. To je znak „fetalne patnje" i to najčešće uzrokovane perinatalnom asfiksijom. Intrauterina hipoksija ili ishemija fetalnog crijeva izazivaju hiperperistaltiku uz otvaranje analnog otvora i izbacivanje mekonija u plodnu vodu. Grčeviti udisajima zbog asfiksije mekonijska plodna voda dolazi u dišni sustav. Nastaje opstrukcija dišnog puta, *air trapping*, smanjena funkcija surfaktanta i razvoj plućne arterijske hipertenzije što pogoduje desno-lijevom šantu i daljnjoj hipoksemiji. Klinički se dijagnosticira znacima respiratornog distresa i opstetričkim nalazom mekonijske plodne vode (Slika 3.2.), radiološki nalazom zasjenjenja i poremećajem acido-baznog statusa. Liječi se mehaničkom ventilacijom uz pokrivenost antibioticima, aspiracijama traheje i drenažnim zahvatima (Mardešić et al. 2003).

Novorođenačka plućna hiposurfaktoza – nedovoljna količina surfaktanta u plućima prijevremeno rođenog djeteta onemogućuje adekvatno širenje alveola u inspiriju i pogoduje kolapsu alveola na kraju ekspirija. Smanjeni su funkcionalni rezidualni volumen i rastegljivost pluća a povišen je transpulmonalni tlak što iziskuje velike respiratorne napore. Zbog toga dolazi do smanjene alveolarne ventilacije i konačno do hipoksemije, hiperkapnije i acidoze. U neventiliranim područjima pluća razvija se atelektaza a u cijelim plućima zaostaje plućna vazokonstrikcija koja vodi k razvoju plućne hipertenzije i pogoršanju hipoksemije. Obolijeva 1-2% novorođenčadi. Glavni uzrok je nedonošenost a faktori rizika su porođaj carskim rezom prije početka trudova i dijabetes majke (usporuje sazrijevanje fetalnih pluća). Perinatalna asfiksija može biti i uzrok a ne samo posljedica hiposurfaktozi – hipoksijsko-ishemijska ozljeda pluća može oštetiti pneumocite tipa II iz kojih se surfaktant stvara. Klinička slika se akutno razvija u prva 2 dana. Nalaze se znakovi dispneje, respiratorna insuficijencija i otvoreni arterijski duktus. Otvoreni arterijski duktus s lijevo-desnim šantom ostavlja količinu krvi u plućnoj cirkulaciji koja dodatno smanjuje rastegljivost pluća a razvojem plućne hipertenzije šant se obrće što pogoršava hipoksemiju. Progresijom dolazi do hipoglikemije, hipokalcemije, pneumotoraksa, pneumomedijastinuma ili intersticijskog emfizema, periventrikularnog ili intraventrikularnog krvarenja i cirkulacijskog šoka. Liječi se mehaničkom ventilacijom i regulacijom cirkulacije, volumena, elektrolita i glukoze. Uzročno liječenje se provodi primjenom surfaktanta novorođenčetu s razvijenom kliničkom slikom i

onomu s anamnestički visokim rizikom za razvoj kliničke slike. Prevencija ove bolesti se sastoji od opstetričke odgode prijevremenog porođaja i od primjene betametazona ili deksametazona u cilju brzog sazrijevanja fetalnih pluća. Steroidi optimalno djeluju oko 24 sata od primjene a neće stići djelovati ako su dati neposredno prije poroda (Kuvačić et al. 2009; Mardešić et al. 2003).

Novorođenačka apneja – moguća kao samostalan entitet ali i kao zajednički nazivnik i znak svih dosad nabrojenih etiologija, apneja novorođenčeta je definirana kao prestanak disanja trajanja duljeg od 20 sekundi pri čemu se pojavljuju cijanoza i bradikardija (frekvencija srca < 80/min). U novorođenčeta je obično posljedica organskog podrijetla a u nedonoščadi je vrlo česta (50% nedonoščadi gestacije manje od 31 tjedan i 10% nedonoščadi gestacije 31 – 35 tjedana). Uzroci su *centralni* – hipoksemija, hipo-/hipertermija, hipoglikemija, intrakranijsko krvarenje, konvulzije, infekcija; ili *opstruktivni* – opstrukcija dišnog puta, bolest pluća. Najčešće se radi o kombinaciji uzroka a iznimno ukoliko se ne nađe organski uzrok se radi o *idiopatskim* apnejama (Mardešić et al. 2003).



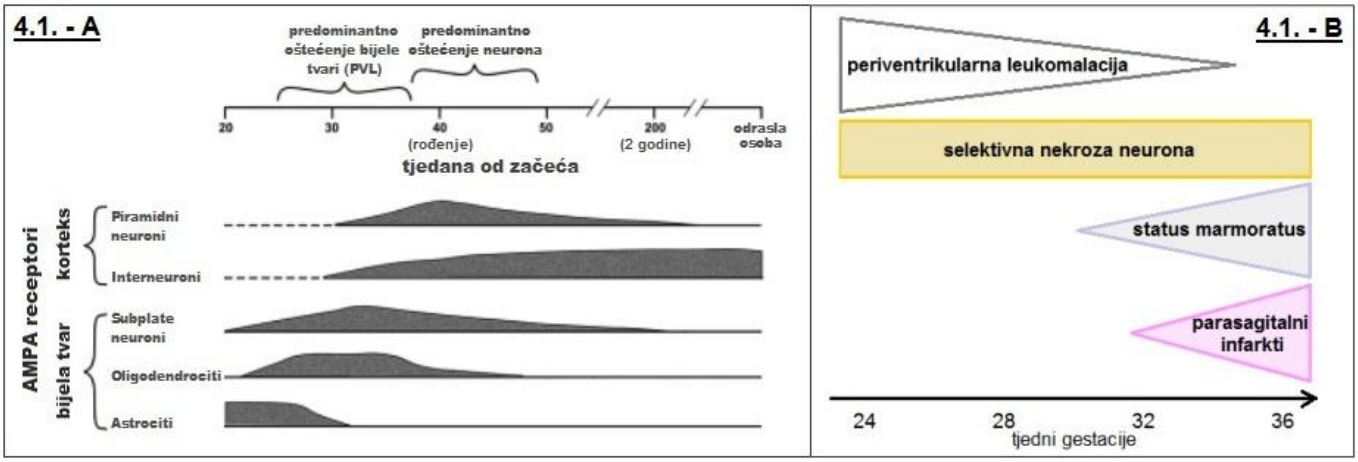
Slika 3.1. RTG toraksa i abdomena pokazuje lijevostranu kongenitalnu dijafragmalnu herniju – vidi se smještaj želudca i vijuga tankog crijeva u lijevom hemitoraksu s pomakom medijastinalnih struktura udesno. Prema: Salam H 2012



Slika 3.2. Posteljica obojana mekonijskom plodnom vodom. Mekonijska plodna voda može se prepoznati i tijekom porođaja. Zapetljaj pupkovine je uzrok fetalnoj patnji. Prema: Agamanolis 2013

4. OBRASCI NEUROPATOLOŠKOG OŠTEĆENJA

Karakteristike neuropatološkog oštećenja mozga novorođenčadi proizlaze iz činjenica: 1) njihov mozak težinom iznosi čak 10% tjelesne mase a energiju osim na električnu aktivnost troši i na rast i razvoj koji nisu dovršeni; 2) bazalni gangliji, talamus i moždano deblo su neurotransmisijski mnogo aktivnije strukture nego nezreli korteks i hipokampus; 3) raspored NMDA-, AMPA- i kainatnih receptora diljem mozga mijenja se s tjednima gestacije. To znači da će i malen stupanj hipoksije-ishemije mozga biti dovoljan da izazove oštećenje stanica, nekroza stanica će završiti poremećajem strukture mozga te će najteže biti pogođene strukture mozga s najvećim brojem navedenih receptora i time najvećom ekscitotoksičnošću. Upravo iz razlika u rasporedu receptora ovisno o gestacijskoj dobi (Slika 4.1.–A) nastaju razlike u neuropatološkim obrascima oštećenja. Općenito vrijedi da primitivne strukture mozga budu teže oštećene nego korteks (za razliku od odraslih osoba u kojih će inzult ponajprije biti na periferiji mozga i cijelit će ožiljkom a struktura mozga će biti očuvana). Razlikuju se posljedice globalne i fokalne hipoksije mozgovine, kao i obrazac oštećenja u nedonoščeta i terminskog novorođenčeta, Slika 4.1.–B (Agamanolis 2013; Presečki et al. 2009).

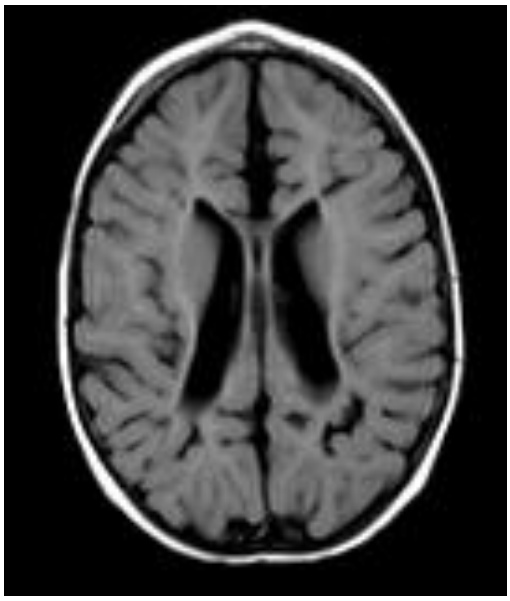


Slika 4.1. Ovisnost nastanka obrazaca neuropatološkog oštećenja o gestacijskoj dobi.
A (lijevo): Grafički prikaz ekspresije AMPA-receptora propusnih za Ca^{++}, tijekom razvoja mozga čovjeka. Sličnu distribuciju pokazuju i NMDA-receptori. Hipoksijsko-ishemijska ozljeda će ponajviše pogoditi stanice s najvišom ekspresijom navedenih receptora. Prema: Talos et al. 2006.
B (desno): Pojava neuropatoloških obrazaca ovisno o gestacijskoj dobi. Periventrikularna leukomalacija specifična je za nedonošenost i prateće intraventrikularno krvarenje dok se selektivna nekroza neurona može pronaći u svakoj gestacijskoj dobi. Terminska novorođenčad zadobije oštećenje korteksa i bazalnih ganglija. Prema: Shevell 2009.

Periventrikularna leukomalacija (PVL) – najčešći je oblik HIE u nedonoščadi. Nastaje uslijed fokalne ili globalne ishemije. Periventrikularno područje je subependimalno područje germinalnog matriksa što su prekursori neurona i glije u osjetljivoj fazi diferencijacije i mijelinizacije. To je i jedna od graničnih zona arterijske perfuzije. Neuropatološka oštećenja su edem aksona, likvefakcijska nekroza bijele tvari, fagocitoza i stvaranje kavitacije. Male nekrotične lezije ožiljkavaju glijom (necistična PVL) a velike lezije budu organizirane u ciste 1-3 tjedna kasnije. Najčešći ishod je necistična PVL karakterizirana vidljivom hipomijelinizacijom, tj. smanjenjem mase bijele tvari (difuzna glioza bijele tvari). Pogođena područja su najčešće uz frontalni i okcipitalni rog lateralnih komora (Slika 4.2. i 4.3.). Ukoliko su oštećeni *subplate* zona i talamokortikalni putevi dolazi do loše diferencijacije korteksa što oštećuje razvoj kognitivnih funkcija (Presečki et al. 2009). Česte komplikacije hipoksijsko-ishemijske ozljede periventrikularnog područja su periventrikularno i intraventrikularno krvarenje. Primarno periventrikularno krvarenje vrlo lako rupturira u intraventrikularni prostor. Stvaranje ugrušaka unutar komora može dovesti do hidrocefalusa začepljenjem odvodnih puteva likvora ugruškom ili kasnije organiziranjem u vezivno tkivo (Agamanolis 2013; Presečki et al. 2009).



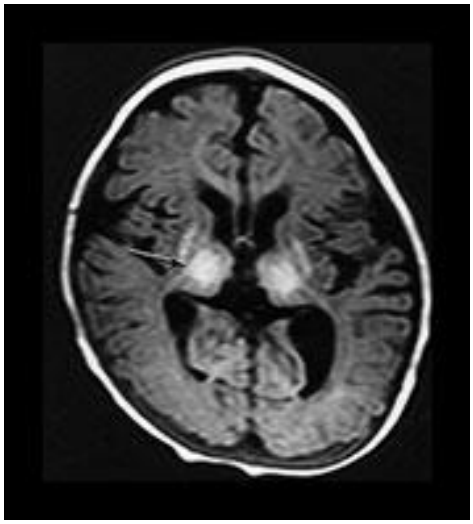
Slika 4.2. Transkranijski ultrazvuk, frontalni presjek, nalaz PVL: hiperehogenost oko lateralnih komora, blago proširenje lateralnih i treće komore, eholucencija dorzolateralno desnoj lateralnoj komori koja odgovara cističnoj promjeni.
Prema: Agamanolis 2013



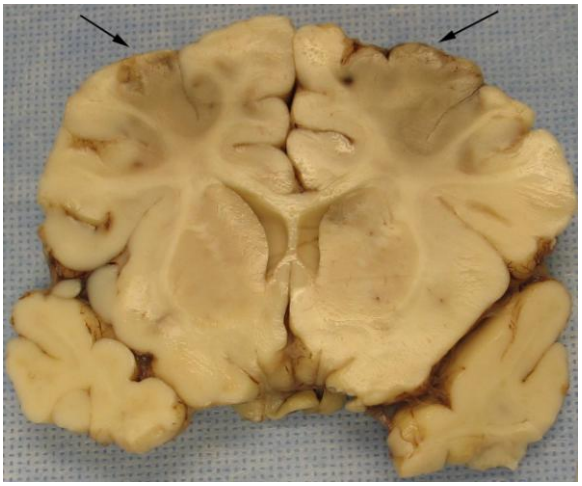
Slika 4.3. T1-mjerena slika magnetne rezonance, transverzalni presjek, kasni stadij PVL: dilatacija lateralnih komora, oskudno razvijena bijela tvar.
Prema: Agamanolis 2013

Selektivna nekroza neurona – Ovo je najčešći oblik HIE u donošene novorođenčadi. Radi se o nekrozi neurona nakon globalne hipoksije-ishemije mozga, bez oštećenja glije. Zahvaćeni su neuroni korteksa velikog i malog mozga, talamus i hipotalamus, bazalni gangliji, hipokampus i moždano deblo. U terminske novorođenčadi posebno su ranjiva područja precentralne i postcentralne regije, Rolandova brazda i Purkinjeove stanice. U nedonoščadi se često nalaze istovremena nekroza neurona ponsa i hipokampusa uz intraventrikularno krvarenje (Presečki et al. 2009).

Status marmoratus – relativno rijetka posljedica HIE ali povezana s akutnom, teškom i globalnom hipoksijom, dakle često posljedica intrapartalne asfiksije. Zahvaćeni su bazalni gangliji, talamus i korteks velikog mozga a u terminske novorođenčadi često i donji motoneuroni u kralježničkoj moždini. Tri su patološke osobitosti: gubitak neurona, raspršena područja glioze i hipermijelinizacija koja na MR daje prepoznatljiv uzorak nalik na mramor od kojeg i potječe naziv (Slika 4.4.). Važno je i da se status marmoratus slikovnim metodama u potpunosti vidi tek potkraj prve godine života (Presečki et al. 2009, Zanelli et al. 2014).



Slika 4.4. Status marmoratus, MR prikaz dobiven FLAIR tehnikom, transverzalni presjek. Strelicom je označen hiperintenzitet u talamusu i atrofičnom putamenu koji upućuje na područje hipermijelinizacije. Prema: Rutherford 2002



Slika 4.5. Parasagitalni infarkti, makroskopski nalaz. Označena su bilateralno infarcirana područja stražnjeg dijela frontalnog režnja. Prema: Zanelli et al. 2014

Parasagitalni (subkortikalni) infarkti – nastaju nakon globalne hipoksije-ishemije u terminalnim područjima perfuzije između prednje, srednje i stražnje cerebralne arterije. Lezije su u korteksu i subkortikalnoj bijeloj tvari parijeto-okcipitalne regije, tipično bilateralne i

simetrične, u terminske novorođenčadi (Slika 4.5.). Nalazi se ispad motorike gornjih udova ili spastična parapareza sa ili bez oštećenja vidnih i slušnih puteva (Agamanolis 2013).

Pontosubikularna nekroza – prema nekim autorima najrjeđa uopće a prema drugima najčešći neuropatološki obrazac u nedonoščadi. Uzrok ovog obrasca je reperfuzijska ozljeda odnosno val hiperoksije tj. slobodnih radikala kisika nakon hipoksije-ishemije. Radi se o karioreksi i proliferaciji astrocita u sivoj tvari ponsa i subikuluma hipokampusa (Ahdab-Barmada et al. 1980; Presečki et al. 2009; Zanelli et al. 2014).

Žarišno i višežarišno oštećenje – to su isključivo ishemijske ozljede etiološki i patogenetski slične ishemijskom CVI u odraslih osoba. Uzroci kod novorođenčadi su tromboembolijski incidenti zbog infarkta placente ili uslijed DIK-a, venska tromboza, distorzija vertebrobazilarnih krvnih žila pri istezanju vrata te rjeđe meningoencefalitisi urokovani toksoplazmom, CMV, HSV i sl. S asfiksijom kao podlogom ovaj obrazac je među rjeđima a mehanizam je teška generalna hipoperfuzija ili DIK. U 50% slučajeva zahvaćena je *a. cerebri media*, češće lijeva. Nekrotična lezija degenerira a ako se radi o hemoragiji hematom se resorbira u kavitaciju okruženu displastičnim korteksom (nezreliji mozak – manja gestacijska dob) ili glijom i kalcifikacijama (zreliji mozak – viša gestacijska dob). Rezultat su različito veliki defekti mozgovine: porencefalija, shizencefalija, i hidranencefalija. **Porencefalija** je prisutnost šupljine ili šupljina ispunjenih tekućinom unutar mozgovine. **Shizencefalija** (rascjep mozgovine) je velik defekt mozgovine koji prodire do njegove površine. U oba slučaja defekti su odijeljeni od ventrikularnog sustava tankom opnom koja može puknuti tijekom života bez posljedica. Neurološki ispad ovisi o zahvaćenom području ali ne mora strogo korelirati veličini defekta mozgovine. Obično se nalazi i poremećaj migracije neurona što sugerira inzult u ranijoj gestacijskoj dobi (fokalna kortikalna displazija, polimikrogirija itd.). **Hidranencefalija** je izostanak razvoja velikog mozga zbog teške intrauterine ishemije na razini karotidnih arterija. Atrofija već razvijenog velikog mozga nastaje nakon teškog meningitisa. Nalazi se cista ispunjena tekućinom, u zidu ciste mogu se raspoznati ostaci režnjeva i diencefalona. Mali mozak i moždano deblo uglavnom budu očuvani zbog čega se dijete odmah po porodu ponekad prezentira normalnim neurološkim statusom. Takvo dijete umire unutar prvih nekoliko godina života ali ponekad uz kvalitetnu simptomatsku i suportivnu skrb doživi oko 30 godina života (Agamanolis 2013; Presečki et al. 2009). Slika 4.6. prikazuje ove defekte.



Slika 4.6. Makroskopski nalazi defekata mozgovine. **A**: Porencefalija; u lijevoj hemisferi nalaze se dvije šupljine, jedna koja komunicira s lateralnom komorom i druga bliže površini koja prosijava kroz tanku opnu. **B**: Shizencefalija, bilateralna; dobro je prikazan velik defekt u lijevoj hemisferi na čijem se dnu nazire očuvani diencefalon; defekt zahvaća površinu mozga, dakle komunicira sa subarahnoidnim prostorom. **C**: Hidranencefalija; vidljiv je atrofičan mozak nakon novorođenačkog meningitisa; dominira cistična opna u kojoj se raspoznaju dijelovi režnjeva; mali mozak je očuvan. Prema: Agamanolis 2013.

5. KLINIČKA SLIKA

Novorođenačka encefalopatija je termin koji obuhvaća znakove neurološke disfunkcije tijekom novorođenačkog razdoblja uzrokovanih ranim oštećenjem mozga različitog neuropatološkog obrasca i opsega. Temeljem kliničke slike može se zaključivati o zahvaćenosti moždanih struktura, dakle o neuropatološkom obrascu. Mehanizmi oštećenja su hipoksija-ishemija kao takva ali i njezine moguće posljedice: moždani edem, intrakranijsko krvarenje i infarkt mozga. Novorođenče koje doživi perinatalnu asfiksiju može pokazati niz kliničkih znakova encefalopatije ali i znakove od strane drugih organskih sustava što se označava kao post-asfiktični sindrom. Koji će to znakovi biti i koliko će biti izraženi ovisi o težini i trajanju asfiktičnog inzulta odnosno o uspješnosti kompenzatornih mehanizama. U novorođenčeta s anamnezom perinatalne asfiksije potrebno je istražiti kliničke i laboratorijske znakove disfunkcije organskih sustava osim živčanog.

5.1. NEUROLOŠKI ZNAKOVI

Parametri koji se uvijek ocjenjuju su stanje svijesti, spontana motorika i mišićni tonus, primitivni i tetivni refleksi, funkcija kranijalnih živaca i postojanje konvulzija. Danas se koriste 3 klasifikacije koje svaka prema kliničkim znakovima dijele encefalopatiju u 3 različita stupnja. Općenito se za sve klasifikacije može reći da se zasnivaju na slijedećem:

I. stupanj – blaga HIE: normalnog stanja svijesti i pojačane reaktivnosti na vanjske podražaje, hiperaktivnost, iritabilnost; normalan mišićni tonus; normalni ili živahni refleksi; bez konvulzija; trajanje do 24 sata.

II. stupanj – umjerena HIE: letargija; blaga hipotonija i smanjena spontana motorika; veoma živahni tetivni refleksi ali slabi primitivni refleksi; česte konvulzije; trajanje 2 do 14 dana.

III. stupanj – teška HIE: stupor ili koma; hipotonija; značajna redukcija ili odsutnost i tetivnih i primitivnih refleksa; konvulzije koje mogu biti refrakterne na terapiju; trajanje više tjedana.

Najcjelovitiji prikaz kliničkih znakova encefalopatije sadržan je u stupnjevanju po Sarnatu i Sarnatu (Tablica 5.1.). U kliničkom radu najčešće se koristi modificirano stupnjevanje po Sarnatu i Sarnatu što je stupnjevanje bez uključivanja EEG nalaza. Koristi se i stupnjevanje po Levenu (Tablica 5.2.) koje je jednostavnije a ocjenjuje podražljivost, hipotoniju, refleksa sisanja i postojanje konvulzija. U porastu je i upotreba stupnjevanja po Thompsonu i sur. (Tablica 5.3.) koje uzima u obzir tonus, stanje svijesti, konvulzije, položaj,

Moroov refleks, refleks hvatanja (*grasp*), sisanje, respiratorni rad i napetost fontanele a ocjenjuje se prva 3 dana života i vrlo je pouzdan pokazatelj neurološkog ishoda (Derganc 2004; Thompson et al. 1997). Ovim metodama se ocjenjuje težina encefalopatije i predviđa se neurološki i ukupan ishod nakon liječenja.

Ocjenu encefalopatije potrebno je provoditi konstantno u pravilnim razmacima zato što se simptomi izmjenjuju tako da prvi nalaz ne odgovara nužno težini encefalopatije. Na primjer, II. i III. stupanj HIE se manifestiraju vrlo varijabilnom kliničkom slikom ovisno o vremenu: unutar prvih 12 sati života novorođenče je u stuporu ili komi, diše periodično, u difuznoj je hipotoniji, s očuvanom okulomotorikom i zjeničnim reakcijama i tek suptilnim konvulzijama. Unutar 12 do 24 sata života se popravlja stanje svijesti ali nastupaju izrazit motorički nemir i jake konvulzije. Period 24 do 72 sata života obilježen je pogoršanjem svijesti do kome, zatajenjem disanja, patološkim nalazom okulomotorike i zjeničnih reakcija što ukazuje na zahvaćenost moždanog debla. U ovom periodu najčešće nastupa smrt uslijed HIE. Od 72 sata života nadalje nalazi se poboljšanje stanja svijesti, može doći do hipertonije a postaju očite teškoće sisanja i gutanja. Kako je već spomenuto, djeca rođena s hidranencefalijom mogu se prezentirati kao normalna zbog održanosti vitalnih funkcija i primitivnih refleksa a da se tek nakon nekoliko tjedana ili kasnije pojavljuju teškoće sisanja i gutanja, tetrapareza, konvulzije i razvoj hidrocefalusa (Gomella et al. 2013).

Tablica 5.1. Stupnjevi HIE po Sarnatu i Sarnatu (Zanelli et al. 2014)

	I. stupanj	**II. stupanj**	**III. stupanj**
Stanje svijesti	pojačana budnost	letargija ili tupost	stupor
Neuromuskularni status			
- Mišićni tonus	normalan	blaga hipotonija	flakcidan
- Položaj	blaga distalna fleksija	jaka distalna fleksija	intermitentna decerebracija
- Tetivni refleksi	pojačani	izrazito pojačani	smanjeni ili odsutni
- Segmentalni mioklonus	prisutan	prisutan	odsutan
Primitivni – novorođenački refleksi			
- Sisanje	slabo	slabo ili odsutno	odsutno
- Moroov refleks	lako izazvan i pojačan	slab, nepotpun	odsutan
- Okulomotorni	normalan	pretjerano aktivan	slab ili odsutan
- Tonični vratni	blag	izrazit	odsutan
Autonomna funkcija	prevaga simpatikusa	prevaga parasimpatikusa	deprivacija oba sustava
Zjenice	midrijaza	mioza	nejednake, slabo reaktibilne
Srčani ritam	tahikardija	bradikardija	varijabilan
Bronhoreja i salivacija	slaba	profuzna	varijabilna
Motilitet crijeva	normalan ili smanjen	povećan; proljev	varijabilan
Konvulzije	nema	česte	nisu česte
EEG - nalaz	normalan	Rani: niskovoltažni kontinuirani delta i theta valovi; Kasni: periodični uzorak; Konvulzije: žarišni 1 Hz šiljak-val uzorak	Rani: periodični uzorak s izopotencijalnim fazama Kasni: totalni izopotencijalni
Trajanje	< 24 sata	2 – 14 dana	više tjedana

Tablica 5.2. Stupnjevanje težine HIE prema Levenu (Presečki et al. 2009)

	Blaga	**Umjerena**	**Teška**
Podražljivost	iritabilnost	letargija	koma
Hipotonija	blaga	umjerena	teška
Refleks sisanja	oskudniji	slab	odsutan
Konvulzije	-	+	dugotrajne

Tablica 5.3. Stupnjevanje težine HIE prema Thompson i sur. (Thompson et al. 1997)

bodovi / znak	1 bod	2 boda	3 boda	skor po danu		
				1.dn	2.dn	3.dn
Tonus ekstremiteta	hipertonija	hipotonija	flakcidnost			
Stanje svijesti	pojačana budnost	letargija, tupost	stupor ili koma			
Vidljive kontrakcije	rijetke, < 3 / dn	česte, > 2 / dn				
Položaj	boksač	jaka distalna fleksija	decerebracija			
Moroov refleks	djelomičan	odsutan				
Refleks hvatanja	slab	odsutan				
Refleks sisanja	slab	odsutan ili grize				
Respiratorni napor	hiperventilacija	tranzitorna apneja	apneja			
Fontanela	puna	napeta				
			ukupno po danu			

5.1.1. Neurološki znakovi – konvulzije

Konvulzije su najčešći klinički znak poremećaja središnjeg živčanog sustava novorođenčeta i to u sklopu HIE (50-65% slučajeva), intrakranijskog krvarenja, razvojne anomalije mozga i rjeđih uzroka. Znak su oštećenja korteksa, eventualno diencefalona ili mezencefalona. Konvulzije u sklopu HIE su obično parcijalne, diskretne, kontralateralne infarciranom području mozga i praćene izbijanjem u EEG-u. Ukoliko se radi o multiplim lezijama ili difuznoj ozljedi mozga nalaze se multifokalne i/ili migrirajuće atake. Do generaliziranih konvulzija dolazi rijetko zbog nezrelosti neuronskih puteva između hemisfera. Pojavljuju se unutar prva 72 sata po rođenju, većinom između prvih 6-24 sata. Vide se kao ritmični tonički ili ritmični klonički grčevi muskulature – pokreti sisanja i mljackanja (bukofacijalni pokreti), pokreti poput plivača ili boksača. Ritmičnost i snagu kontrakcije ispitivač ocjenjuje obuhvaćanjem ekstremiteta svojim prstima. Fleksijom ili ekstenzijom ekstremiteta ne dolazi do smirivanja grčeva (Rešić et al. 2008; Zanelli et al. 2014).

Konvulzije treba razlikovati od slijedećih nalaza: **tremor** su karakteristični brzi pokreti frekvencije 4-6 Hz, pojavljuju se u prva 3 mjeseca života i kasnije spontano nestaju; **benigni neonatalni mioklonus u spavanju** su nagli trzajevi uda različitog opsega pokreta, frekvencije 0.5-3 Hz tijekom non-REM faze spavanja u prvih nekoliko tjedana života, nisu praćeni otvaranjem očiju kao konvulzije, na fleksiju ili ekstenziju uda se smiruju, iktalni EEG nalaz je normalan; **hiperekpleksija** (*Startle Syndrome*) je nasljedna bolest obilježena

generaliziranom hipertonijom, kratkotrajnim mioklonizmima i hiperrefleksijom na iznenadni vizualni ili senzorni podražaj (Rešić et al. 2008).

5.1.2. Neurološki znakovi – okulomotorika i zjenične reakcije

Ispadi okulomotorike nisu pouzdan znak encefalopatije. Naime, terminska novorođenčad a pogotovo nedonoščad često imaju strabizam ili nistagmus koji se s vremenom sam ispravlja. Sposobnost kratkotrajnog fiksiranja predmeta pojavljuje se već s 36 tjedana gestacije a mora postojati u dobi od 2-3 mjeseca.

Zjenične reakcije i veličina zjenica su osjetljiv znak encefalopatije i povišenog intrakranijskog tlaka. U različitim stupnjevima encefalopatije postoje midrijaza, mioza odnosno anizokorija sa smanjenom reaktibilnošću na svjetlost (Tablica 5.1.). Reaktibilnost zjenica na svjetlost nije pouzdana metoda procjene prije dobi od 32-35 tjedana zbog nezrelosti refleksa. Uredna reaktibilnost (pupilarni refleks) ne isključuje oštećenje vidnog korteksa jer je regulirana neovisno preko Edinger-Westphalovih jezgara u moždanom deblu. Usporen i odsutan pupilarni refleks sugeriraju intrakranijsko zbivanje. Anizokorija do 1 mm se smatra fiziološkom čak do adolescencije. Anizokorija veća od toga – dilatirana i nereaktibilna zjenica unilateralno (Hutchinsonova zjenica) je alarmantan znak za povišenje intrakranijskog tlaka i ipsilateralnu kompresiju okulomotornog živca koji su u sklopu HIE obično uzrokovani intrakranijskim krvarenjem. Okulomotoriku i zjenične reakcije treba često ocjenjivati kako se ne bi previdjelo pogoršanje stanja (Mardešić et al. 2003; Zanelli et al. 2014).

5.1.3. Neurološki znakovi – ostali motorički ispadi

Teškoće sisanja, gutanja ili disanja (isto kao i okulomotorika i zjenične reakcije) ukazuju na oštećenje moždanog debla. Ipak, treba uzeti u obzir da se međusobna koordinacija ovih radnji potpuno ostvaruje tek u terminu. Teškoće sisanja i gutanja (bulbarni ili pseudobulbarni simptomi ovisno o razini oštećenja) su često prvi vidljiv motorički ispad u djeteta koje se primarno prezentira bez ikakvih simptoma. Oligopneja, Cheyne-Stokesovo disanje i apneja ukazuju na leziju respiratornog centra hipoksijom-ishemijom ili hernijacijom. Povišen intrakranijski tlak se može prezentirati i kao Cushingov trijas: hipertenzija, bradikardija i iregularno disanje.

Motorika ekstremiteta mnogo govori o oštećenju. Treba promatrati spontanu motoriku djeteta dok leži, njegov položaj, motoriku na provokaciju dodirom i testiranjem Moroovog

refleksa. Treba uočiti znakove hipotonije ili spazma i asimetriju pokreta. Terminsko novorođenče će imati slabost proksimalne muskulature gornjih udova dok će nedonošće imati slabost donjih ekstremiteta. Unilateralne lezije će dovesti do kontralateralne hemipareze i pratećih konvulzija. Za kortikalne lezije karakterističan je nalaz produljenog toničkog vratnog refleksa (rotacijom glave u stranu udovi zauzimaju „položaj mačevaoca“ na dulje od nekoliko sekundi koliko je normalno) i nalaz kortikalnog palca (palac flektiran ispod drugog do petog prsta). Hipotonija donjih udova a kasnije spastična diplegija koja snažnije zahvaća donje nego gornje udove znak je periventrikularne leukomalacije. Znak „osoba u bačvi“ – slabost proksimalne muskulature izraženija nego distalne i to na gornjim udovima više nego na donjim nalaz je ulegirije – ožiljkavanja korteksa u području sulkusa (Rešić et al. 2008; Zanelli et al. 2014;).

5.2. ZNAKOVI OD STRANE DRUGIH ORGANSKIH SUSTAVA

Respiratorni sustav – najčešće je pogođen asfiksijom (71-86% slučajeva). Osim opisanog oštećenja regulacije disanja može doći do aspiracije mekonija ili hiposurfaktoze zbog prestanka sinteze surfaktanta. U oba slučaja razvija se plućna arterijska hipertenzija.

Kardiovaskularni sustav – plućna arterijska hipertenzija je obično podloga zaostajanju fetalnog obrasca krvotoka što se tada naziva trajna novorođenačka plućna arterijska hipertenzija. Klinički se nalaze tahipneja i dispneja, promjenjiva cijanoza (pogoršava se na manipulaciju a popravlja na primjenu kisika), auskultatorno naglašen ili pocijepan II. ton, sa ili bez sistoličkog šuma regurgitacije nad trikuspidnim ušćem. Aritmije, smanjena kontraktilnost i kongestivno zatajenje srca s hipotenzijom mogu nastupiti samostalno zbog hipoksije-ishemije miokarda ali i kao posljedica plućne arterijske hipertenzije. Uvijek treba isključiti prirođenu srčanu grešku.

Gastrointestinalni sustav – oštećenje jetre prisutno je u do 85% slučajeva perinatalne asfiksije. Nalaze se povišen serumski bilirubin, transaminaze, hiperamonemija i sniženi faktori koagulacije. Crijevo je podložno paralitičkom ileusu i nekrotizirajućem enterokolitisu.

Mokraćni sustav – akutno zatajenje bubrega zbog akutne tubularne nekroze: po rođenju se nalazi oligurija (< 1 mL/kg/h urina) a tijekom oporavka pojačana diureza (*high-*

output renal failure). Ovisno o težini razvija se azotemija ili kasnije uremija. Poremećaj ravnoteže vode i elektrolita je moguć i u high-output fazi jer se izlučuje gotovo čista voda.

Hematološki sustav – supresija koštane srži s ili bez disfunkcije endotela uzrok je trombocitopeniji i diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIK).

Endokrini sustav – hipoksija-ishemija unutarnjih organa s endokrinološkom funkcijom može dovesti do ireverzibilnog oštećenja endokrine funkcije što se prezentira odgovarajućim sindromima. Najčešće se radi o adrenalnoj insuficijenciji zbog krvarenja u nadbubrežnu žlijezdu provociranu DIK-om, sindromu neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) zbog ozljede hipotalamičkih osmoreceptora, insuficijenciji gušterače ili hipoparatireozi (Derganc 2004; Gomella et al. 2013; Zanelli et al. 2014).

6. DIJAGNOZA

Dijagnoza novorođenačke encefalopatije se postavlja prvenstveno temeljem kliničkog nalaza neurološke disfunkcije, čak nije nužno postojanje strukturnog oštećenja mozga jer hipoksija-ishemija nije jedini mogući uzrok encefalopatije. Ne postoji pojedinačan test ili laboratorijski parametar koji će specifično potvrditi ili isključiti hipoksijsko-ishemijsku ozljedu već se to radi temeljem cjelokupnog nalaza anamneze, kliničkog statusa, laboratorija, slikovnih i drugih pretraga. Dijagnoza asfiksije kao podloge hipoksiji-ishemiji se može osim u novorođenčeta postaviti u fetusa prije i tijekom poroda. Američka pedijatrijska akademija (AAP) i Američka škola ginekologa i opstetričara (ACOG) naglašava da asfiksiju potvrđuje udruženi nalaz hipoksemije, hiperkapnije i acidoze dok je hipoksija stanje bez prateće acidoze. Također, kod asfiksije mora postojati hipoksija-ishemija ali ona ne znači nužno i strukturnu ozljedu mozga (ACOG 2006).

6.1. FETALNA DIJAGNOSTIKA

Metode antepartalne i intrapartalne dijagnostike procjenjuju uhranjenost i oksigenaciju fetusa. Njima se zaključuje je li fetus u asfiksiji ili tek pod rizikom za razvoj asfiksije. Cilj je detektirati poremećaj oksigenacije kako bi se porod dovršio prije ireverzibilnih oštećenja. Metode koje se danas koriste su biofizikalni profil, ultrazvučna doplerska mjerenja, kardiotokografija, fetalna pH-metrija i fetalna pulsna oksimetrija. Prije samog poroda nužno je sagledati osobnu i trudničku anamnezu majke te njezine prethodne trudnoće kako bi se utvrdilo postoje li faktori rizika za nastup perinatalne asfiksije.

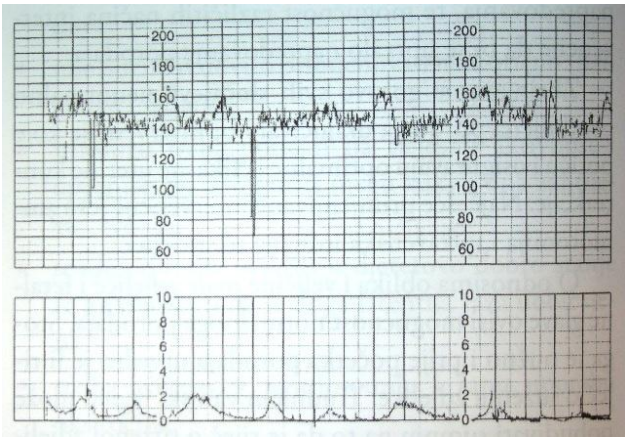
Biofizikalni profil – to je cjelovita, reproducibilna i visoko učinkovita antepartalna metoda, provodi se u redovitom praćenju trudnoće te ekspektativnom vođenju rizične i poslijeterminske trudnoće. Ocjenjuje 6 komponenata: non-stress test (NST), tonus ploda, pokrete ploda, pokrete disanja, volumen plodne vode i izgled placente. NST je kardiotokografija ali bez vanjske stimulacije fetusa (trudovi još nisu započeli i ne aplicira se vibroakustični stimulus izvana – nema stresa za fetus). Normalan nalaz su 2 ili više akceleracije kucajeva čedinjeg srca (KČS) u periodu 20 minuta. Ostale komponente se ocjenjuju ultrazvukom. Svakoj od njih pripisuju se bodovi, 0 za patološki nalaz, 2 za normalan nalaz i 1 bod za granični nalaz. Zbroj bodova manji ili jednak 7 označava patološko stanje ploda a ovisno o gestacijskoj dobi i drugim uvjetima se trudnoća dovrši ili dalje prati.

Ultrazvučna doplerska mjerenja – mjere se protok krvi i indeks otpora kroz umbilikalnu arteriju, aortu i velike moždane arterije. Smanjen protok i povišen otpor u *a.umbilicalis* govori o patologiji placente ali se detektiraju tek kad se placentni krvotok smanji za 60% i više što uvelike ugrožava fetus. Fetalna patnja se vidi i ranije kao centralizacija krvotoka: zbog periferne vazokonstrikcije raste otpor i pada dijastolički protok u silaznoj aorti fetusa dok u moždanim arterijama otpor pada čime raste dijastolički protok.

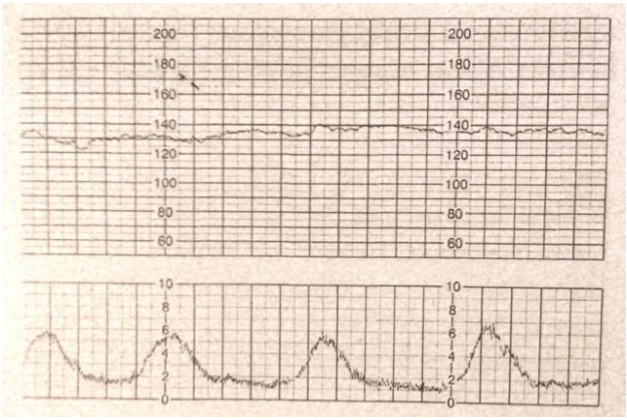
Kardiotokografija (CTG) – je metoda kojom se istovremeno mjere i bilježe KČS i kontrakcije maternice. Redovito se koristi u porodu za nadzor čeda ukoliko je dostupna. Na CTG zapisu analiziraju se temeljna (*baseline*) frekvencija, oscilacije temeljne frekvencije i promjene temeljne frekvencije u odnosu na fetalne pokrete i trudove. Normalan nalaz je frekvencija KČS od 121 do 160 otkucaja/min s povremenim varijacijama od 5 do 25 otkucaja, tzv. undulacijska krivulja (Slika 6.1.). Akceleracije KČS su fetalni odgovor na povećanu potrebu za kisikom a znak su očuvanog kompenzacijskog mehanizma ako se pojavljuju za vrijeme truda. Deceleracije KČS su u pravilu patološki nalazi, označavaju ugroženost ploda zbog iscrpljenja kompenzacijskih mehanizama. Djelomičan gubitak oscilacija (sužena undulacija), saltatorni tip, temeljna tahikardija i temeljna bradikardija prepatološki su nalazi. Patološki tipovi krivulje su uvijek silentni tip (ona s potpunim gubitkom oscilacija, Slika 6.2.), sinusoidna krivulja i tzv. DIP 2 deceleracijska krivulja. Za akutnu intrapartalnu asfiksiju karakterističan je gubitak oscilacija KČS s produljenim DIP 2 deceleracijama (Slika 6.3.).

Fetalna pulsna oksimetrija – mjeri saturaciju hemoglobina kisikom (SpO_2) istim principom kao i kod rođenih osoba. Normalna SpO_2 fetusa je 30-70% ali i povremeni kratkotrajni padovi saturacije na manje od 30% nisu neuobičajeni tijekom poroda tako da ovaj nalaz treba interpretirati s rezervom i shvatiti samo kao grubu orijentaciju o stanju fetusa.

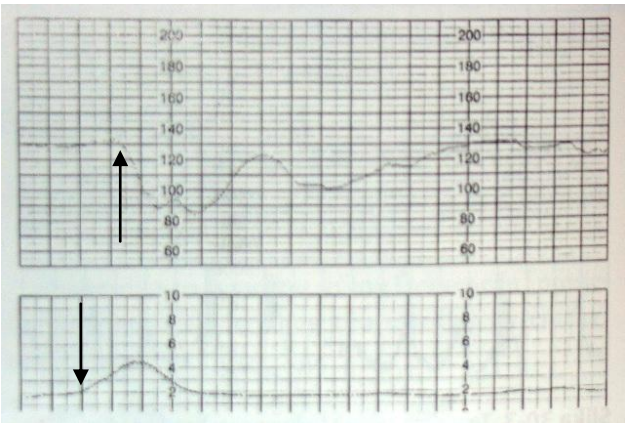
Fetalna pH-metrija – ne radi se često, obično je indicirana nakon prepatološkog nalaza u CTG-u ali zato daje izravan i točan uvid u trenutnu pH vrijednost fetalne kapilarne krvi za vrijeme poroda. Za izvođenje pretrage potrebna je otvorenost cerviksa od najmanje 5 cm a uzorak krvi se uzima malom incizijom kože predležeće česti. Normalan pH fetalne krvi iznosi iznad 7.25 sa srednjom vrijednošću 7.28. Vrijednost 7.20 do 7.25 nalaže intenzivan nadzor poroda i ostalih nalaza dok se kod pH manjeg od 7.20 započinje kirurško dovršenje poroda (Gomella et al. 2013; Kuvačić et al. 2009; Mardešić et al. 2003).



Slika 6.1. Normalan nalaz: undulacijska krivulja na CTG zapisu. Vidi se kretanje temeljne frekvencije KČS između 130 i 160 otkucaja/min. Na donjoj skali zapisuju se kontrakcije maternice.
Prema: Kuvačić et al. 2009, str. 196.



Slika 6.2. Patološki nalaz: silentni tip krivulje. KČS se kreću između 130 i 140 otkucaja/min. Prema: Kuvačić et al. 2009, str. 198



Slika 6.3. Patološki nalaz karakterističan za akutnu intrapartalnu asfiksiju: silentni tip krivulje prelazi u DIP 2 deceleraciju (deceleracija nastupa sa zaostatkom u odnosu na početak truda – označeno strelicama) koja se ne vraća na temeljnu frekvenciju s prestankom truda. Prema: Kuvačić et al. 2009, str. 198.

6.2. POSTNATALNA DIJAGNOSTIKA

Klinička slika i rezultati dijagnostičkih pretraga određuju postupke inicijalnog zbrinjavanja i kasnijeg liječenja. Najbolje definirani kriteriji za pouzdanu dijagnozu asfiksije su oni preporučeni od AAP i ACOG:

- duboka metabolička ili miješana acidoza (pH < 7.00) u arterijskoj umbilikalnoj krvi
- Apgar skor 0 – 3 nakon 5. minute
- neurološki simptomi u novorođenačkom razdoblju
- znakovi multiorganske disfunkcije

Prema ovim kriterijima se trebaju navoditi dijagnostičke metode:

6.2.1. Acidobazni status i elektroliti

Acidobazni status (ABS) sačinjavaju pH, parcijalni tlakovi kisika i ugljičnog-dioksida (pO_2, pCO_2), koncentracija bikarbonata (HCO_3^-), višak baza (BE; u praksi poznatiji pod nazivom deficit baza) i SpO_2. Uzorak krvi za ABS uzima primalja odmah po porodu iz pupkovine dok pedijatar započinje pregled djeteta u 1. minuti. Ova metoda je nezamjenjiva i kasnije ukoliko simptomi nastupe s odgodom ali i tijekom cijelog liječenja za precizno praćenje acidobazne i elektrolitske ravnoteže. Aparat koji očitava vrijednosti plinova u krvi također istovremeno očitava koncentracije elektrolita, glukoze i laktata a rezultat daje unutar desetak sekundi. Izravno se mjeri pH, pCO_2, pO_2, Na^+, K^+, ionizirani Ca^{++}, glukoza, laktat i hematokrit dok druge parametre aparat izračunava: HCO_3^-, BE i SpO_2.

U ABS treba razlučiti radi li se o acidozi, koliko iznosi te je li respiracijska, metabolička ili miješana. Perinatalna asfiksija započinje kao respiracijska acidoza koja ovisno o trajanju i aktivnosti puferskih mehanizama prelazi u miješanu, dominantno metaboličku acidozu (stanice prelaze na anaerobni metabolizam izlučujući nehlapive organske kiseline – laktat i dr.). Umbilikalni pH od 7.25 do 7.20 se smatra preacidozom a niži od 7.20 acidozom.

Respiracijska acidoza obilježena je jako povišenim pCO_2, niskim pO_2, normalnom ili tek blago povišenom koncentracijom HCO_3^-, normalnim BE te normalnim laktatom. Miješana acidoza pokazuje i dalje povišen pCO_2, nizak pO_2 ali zato pad HCO_3- i BE te povišenje razine laktata. Izolirana metabolička acidoza ima normalan ili čak smanjen pCO_2 (zbog hiperventilacije), normalan pO_2, izrazito snižene HCO_3^- i BE i visok laktat. Nastup metaboličke komponente acidoze je taj koji će acidozu produbiti na vrijednosti manje od 7.00

jer respiracijska acidoza samostalno ne može u toj mjeri nadvladati puferske mehanizme. Zato je prema smjernicama AAP i ACOG za potvrdu metaboličke acidoze osim pH < 7.00 potreban i deficit baza veći od 12 mmol/L (BE ≤ –12 mmol/L). Ipak, treba imati na umu da acidoza kao takva neće oštetiti stanicu već će to učiniti hipoksija-ishemija koja je neposredan uzrok acidoze što znači da hipoksijsko-ishemijska ozljeda može postojati i bez duboke acidoze. Duboka acidoza je samo potvrda da sigurno postoji hipoksija-ishemija, ne nužno i ozljeda. Vrijednost pH > 7.20 s velikom sigurnošću isključuje težu asfiksiju.

Elektroliti koji su gotovo uvijek povišeni u acidozi zbog fiziološkog mehanizma puferiranja acidoze su K^+ i ionizirani Ca^{++} (ukupna koncentracija Ca^{++} ostaje normalna). Jako smanjenje koncentracije Na^+, K^+ i Cl^- udruženo s oligurijom i izostankom fiziološkog pada tjelesne težine u prvim danima života upućuju na akutno tubularno oštećenje ili na SIADH. Slično se događa i kod oporavka bubrežne funkcije kad se elektroliti gube neproporcionalno više u odnosu na vodu (Gomella et al. 2013; Mardešić et al. 2003; Zanelli et al. 2014).

6.2.2. Apgar-indeks

Apgaričin indeks služi za brzo prepoznavanje neposredno ugroženog novorođenčeta. Ocjenjuje se u 1. i 5. minuti a po potrebi u 10., 20. minuti i kasnije. Ovi kasniji indeksi imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost za kasniji neurološki ishod. Prva dva Apgar-indeksa ne govore o dugoročnoj prognozi djeteta jer na njihovu vrijednost osim asfiksije utječe i gestacijska dob, lijekovi dani majci te druge kongenitalne bolesti. Dakle, Apgar-indeks treba prije svega koristiti za odluku o primarnom zbrinjavanju novorođenčeta (Presečki et al. 2009).

Tablica 6.1. Apgar-indeks – indeks vitalnosti novorođenčeta prema Apgarovoj*

bodovi / **parametar**	**2**	**1**	**0**
Boja kože – ***A**ppearance*	ružičasta	trup ružičast, okrajine modre	modra ili blijeda
Srčana akcija – ***P**ulse*	> 100/min, dobro punjen	< 100/min, slabo punjen	nema pulsa, ne čuje se srčana akcija
Refleksna podražljivost – ***G**rimace*	plač, brani se pokretom	grimasa, slab plač	ne odgovara na stimulus
Tonus mišića – ***A**ctivity*	dobar, obilna spontana motorika	oslabljen, usporena motorika	mlohavost, bez pokreta
Disanje – ***R**espiration*	pravilno uz snažan plač	grčevito hvatanje zraka, slab plač	ne diše, ne plače
*Nalazu svakog parametra se dodjeljuju 2, 1 ili 0 bodova te se na kraju zbroje. Dijete s indeksom 7 i manjim je ugroženo. Indeks manji od 3 označava teško deprimirane vitalne funkcije.			

6.2.3. Laboratorijske pretrage – rutinske

Rutinske pretrage su one koje se obavezno određuju u svakodnevnom kliničkom radu iz uzorka krvi kod sumnje na perinatalnu asfiksiju. Redom govore u prilog oštećenju organa a služe za dopunu dijagnoze i za detaljan uvid u težinu asfiksije odnosno u zahvaćenost drugih organskih sustava hipoksijsko-ishemijskim oštećenjem te za praćenje oporavka.

Crvena i diferencijalna krvna slika – za razliku od ostalih biokemijskih markera koji informiraju o težini asfiksije, ova pretraga daje korisne informacije i o mogućoj etiologiji, pogotovo ako se radi o kroničnim uzrocima hipoksije-ishemije. Tako se može detektirati anemija (mikrocitoza, retikulocitoza, nizak hemoglobin) koja uz povišeni bilirubin već 1. dan upućuje da se radi o hemolizi. Leukocitoza sugerira na konatalno stečenu infekciju odnosno korioamnionitis, pogotovo uz prijevremeno prsnuće plodovih ovoja i prijevremen porod. Leukocitoza uz meteorizam i sukrvavu stolicu je znak NEC-a. Trombocitopenija, izolirana ili praćena leukopenijom i anemijom govori o hipoksijsko-ishemijskoj supresiji koštane srži. Ovi se nalazi upotpunjuju vrijednošću C-reaktivnog proteina (CRP) (Gomella et al. 2013).

Laktat i laktat-dehidrogenaza (LDH) – laktat je sol mliječne kiseline koja nastaje pri anaerobnom metabolizmu zajedno s drugim nehlapivim kiselinama (fosfornom, keto-kiselinama itd.). Razina laktata je vrlo osjetljiv pokazatelj tkivne hipoksije odnosno rada stanica u anaerobnim uvjetima. LDH je ubikvitaran unutarstanični enzim čija serumska vrijednost raste proporcionalno opsegu oštećenja tkiva. Postoji 6 izoenzima koji su relativno specifični za organ ali se ne određuju rutinski (Mardešić et al. 2003; Sertić et al. 2008).

Hepatogram i koagulogram – aminotransferaze AST i ALT su specifične za jetru, rastu u bilo kakvom oštećenju jetre. Serumski GGT uglavnom potječe iz hepatobilijarnog sustava a raste ponajviše kod patologije žučnog sustava. Oštećenje jetre će utjecati na njezinu sintetsku, konjugacijsku i ekskretornu funkciju tako da će rasti razina bilirubina a padati razina albumina u plazmi. Također će se produljiti protrombinsko vrijeme (PV). Osim PV, produljeni APTV i TV uz trombocitopeniju s visokim fibrinogenom i njegovim razgradnim produktima ukazuju da je nastupio DIK (Sertić et al. 2008; Zanelli et al. 2014).

Bubrežna funkcija – s obzirom da pri centralizaciji krvotoka postoji opasnost od prerenalnog zatajenja bubrega, izrazito je važno pratiti njegovu funkciju i pri najmanjoj sumnji na hipoksiju čeda. Mjere se diureza, urea i kreatinin. Poželjna diureza za novorođenče iznosi 2-3 mL/kg/h, diureza < 1 ml/kg/h je oligurija a izostanak mokrenja je anurija.

Serumska vrijednost ureje je visoko specifičan ali slabo osjetljiv parametar bubrežne funkcije dok je kreatinin upravo obrnuto. Renalno zatajenje onemogućit će njihovu ekskreciju tako da će oba parametra rasti. Kreatinin ima posebnu dinamiku: u normalnim okolnostima njegova vrijednost u prvom tjednu života eksponencijalno pada jer se isplavljuje kreatinin dobiven od majke. Izostanak ovog pada u uzastopnim mjerenjima je bolji indikator bubrežnog oštećenja nego apsolutna vrijednost kreatinina (Mardešić et al. 2003, Deepak et al. 2008).

6.2.4. Biokemijski markeri – nerutinski

Ovaj set laboratorijskih pretraga nije u širokoj kliničkoj primjeni već je od većeg značaja za istraživački rad u kliničkim studijama. **Hipoksantin** je produkt raspada ATP-a čija je razgradnja do urata blokirana nedostatkom kisika tako da njegova pojava pouzdano govori o izostanku aerobnog metabolizma i početku umiranja stanica. **Neuron specifična enolaza (NSE)** i **protein S-100** su sastavine neurona odnosno glije i Schwannovih stanica koje rastu proporcionalno cerebralnoj ozljedi. Mogu se mjeriti u serumu i likvoru, a protein S-100 i u urinu. NSE pokazuje pozitivnu korelaciju s kasnijim neurološkim komplikacijama. **Adenilat-kinaza (AK)** i **CK-BB,** moždano specifičan izoenzim **kreatin-kinaze (CK)** se oslobađaju u mozgu tijekom hipoksije a mjerljivi su u likvoru. CK-BB dobro korelira s kliničkom slikom i ima prognostičku vrijednost. Ako se određuje, obično se određuje ukupan CK iz uzorka krvi (Presečki et al. 2009; Derganc 2004; Sertić et al. 2008).

6.2.5. Slikovne metode

Transkranijski ultrazvuk – ovo je prva i obvezna dijagnostička metoda za novorođenče s bilo kakvim intrakranijskim zbivanjem. Osjetljivost za detekciju promjena povezanih s HIE iznosi samo 50% no prednost je dostupnost aparata uz krevet pacijenta, brzina i jednostavnost izvedbe. Prvi pregled se obavlja unutar 24 sata od poroda, kontrolni pregledi obično 7. dan i nakon 3 tjedna a između toga se indicira prema kliničkom nahođenju. (Tasker et al. 2008). Ocjenjuju se: kontinuitet lubanjskog svoda, pomak mozgovine, struktura girusa i sulkusa, širina komora i ehogenost parenhima. Karakterističan nalaz HIE je hiperehogenost parenhima, brisana struktura girusa i sulkusa i suženje ventrikularnog sustava što odgovara edemu mozga. Periventrikularna hiperehogenost upućuje na PVL sa ili bez krvarenja a multifokalno ili difuzno hiperehogen parenhim na selektivno oštećenje neurona, parasagitalne infarkte i više/žarišnu ozljedu. Rezolucijom edema, nakon 1-2 tjedna ventrikularni sustav postaje blago proširen (Slika 4.2.) (Presečki et al. 2009).

Hipoksija-ishemija periventrikularne zone uzrokuje periventrikularno i/ili intraventrikularno krvarenje u 10-15% novorođenih s manje od 32 tjedna gestacije, u kasnijoj dobi su rijetka. Većina ovih krvarenja nastupi unutar 72 sata po porodu a čak 50% njih je asimptomatsko. Klinički se mogu naći anemija, žutica, konvulzije, ispadi motorike, napeta pulzirajuća fontanela, kardiovaskularni kolaps (Tasker et al. 2008). Ultrazvučno se vide kao izrazito hiperehogene lezije, najčešće u području frontalnih rogova ili trigonuma lateralnih ventrikula. Posljedice ovih krvarenja su opstrukcija otjecanja likvora s dilatacijom ventrikularnog sustava ili ekstenzija parenhima koja ima isti efekt kao i difuzni edem mozga samo što se ultrazvučno vidi asimetrija lezije i pomak mozgovine (Zanelli et al. 2014).

Transkranijski ultrazvuk pruža i mogućnost doplerskog mjerenja protoka kroz velike cerebralne arterije. Vrijede isti principi kao i kod prenatalne dijagnostike a ocjenjuje se rezistentni indeks (RI = razlika brzine u sistoli i brzine u dijastoli podijeljena s brzinom u sistoli). RI < 0.55 ili > 0.85 označava gubitak autoregulacijskog kapaciteta, paralizu krvnih žila i lošu prognozu. Ultrazvukom je vrlo teško prikazati stražnju lubanjsku jamu (Derganc 2004; Tasker et al. 2008).

Kompjuterska tomografija (CT) – nedostatak je potencijalno štetan učinak već jedne doze zračenja (Zanelli et al. 2014). Prednost CT-a nad ultrazvukom je mogućnost brzog prikaza stražnje lubanjske jame koji je nužan pri sumnji na okcipitalno krvarenje te mogućnost detekcije infarciranih područja koja se vide kao hipodenzne lezije. Također se može ocjenjivati struktura sulkusa i girusa, ventrikularni sustav, ishemijsko oštećenje, krvarenje i tromboza (Presečki et al. 2009).

Magnetska rezonanca (MR) – MR mozga služi za točnu identifikaciju neuropatološkog uzorka ozljede, praćenje i prognozu neurološkog ishoda. Potrebno ga je učiniti najkasnije u dobi 7 do 10 dana kako bi se utvrdio stupanj oštećenja kod II. i III. kliničkog stupnja HIE (Presečki et al. 2009). Konvencionalni MR (T1 i T2 mjerene slike) prikazuju područje ozljede kao hiperintenzitet i to najbolje između 3. i 7. dana od ozljede. Za prikaz edema mozga već u prvih 24 sata prikladna je difuzijska snimka. Trajne promjene, tzv. kasni znakovi oštećenja mogu se vidjeti nakon 1-2 tjedna, ovisno o obrascu ozljede – dilatacija ventrikula, gubitak diferencijacije bijele i sive tvari, atrofija corpus callosuma, polimikrogirija, ciste i sl. (Tasker et al. 2008). Metode koje se koriste uglavnom u istraživačke svrhe su magnetskorezonantna spektroskopija (MRS) kojom se ocjenjuje intracelularni pH, razine laktata, kreatina, glutamata i visokoenergetskih fosfata te spektroskopija svijetlom

blizu infracrvenom (NIROS, engl. *near infrared oxygen spectroscopy*) kojim se prate cerebralni protoci krvi i oksigenacija hemoglobina i citokrom-oksidaze. Daju podatke o rezoluciji oštećenja i prognozi (Derganc 2004).

Ostale pretrage – od ostalih slikovnih pretraga nužno je napraviti rendgensku snimku toraksa i abdomena na kojoj će se tražiti mogući a tom metodom vidljivi uzroci asfiksije: hiposurfaktoza, aspiracija mekonija, CDH, patološke konture srca itd. Istovremeno se provjerava stijenka crijeva kako nebi promakla intestinalna pneumatoza kao znak hipoksijsko-ishemijskog oštećenja crijeva i razvoja NEC-a. Ehokardiografija se u pravilu radi a njome se isključuju poremećaji kontraktilnosti srca, zaostajanje fetalnog obrasca krvotoka i urođene srčane greške. Ultrazvučni pregled ostalih unutarnjih organa radi se na kliničku ili laboratorijsku indikaciju. Vidni evocirani potencijali, slušni evocirani potencijali i otoakustična emisija koja je obvezna za novorođenčad u RH koriste se za procjenu oštećenja vida i sluha u okviru hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (Gomella et al. 2013).

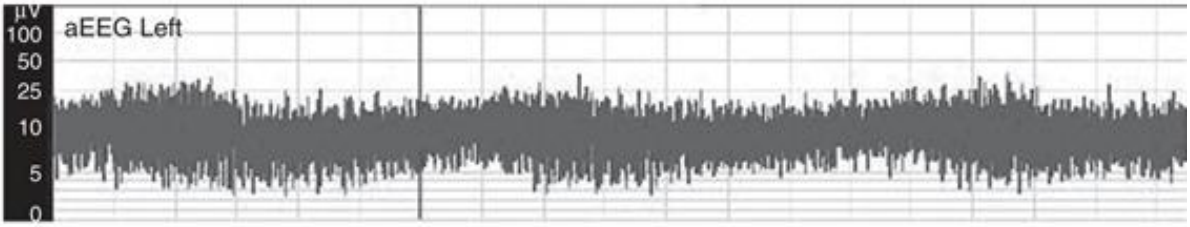
6.2.6. Elektroencefalografija (EEG)

Konvencionalni EEG (cEEG) – od izrazite je važnosti za prognozu, pogotovo u terminske novorođenčadi. Treba ga snimiti unutar prva 24 sata života ali ne unutar prvih 6 sati ako se radi o kliničkom stupnju III. Kao prvi prognostički vrijedan nalaz uzima se onaj dobiven nakon 12 sati života (Tasker et al. 2008). Naime, rani nalaz EEG-a se sastoji od supresije aktivnosti s periodičkim izbijanjima i može se naći u sva 3 stupnja encefalopatije. Rezultati uzastopnih EEG nalaza osiguravaju kvalitetniju prognozu ishoda a u akutnoj fazi daju uvid u uspješnost kontrole konvulzija. Normalan EEG nalaz ukazuje na dobar neurološki ishod (Zanelli et al. 2014). Difuzna nekroza korteksa u EEG-u se vidi kao pozitivni valovi iznad verteksa ili oštri valovi u Rolandovoj regiji. Žarišno oštećenje daje periodična lateralna epileptiformna izbijanja. Izoelektrična linija je znak teškog oštećenja mozga. Prognoza na temelju EEG-a je nesigurna za novorođenčad s manje od 30 tj. gestacije.

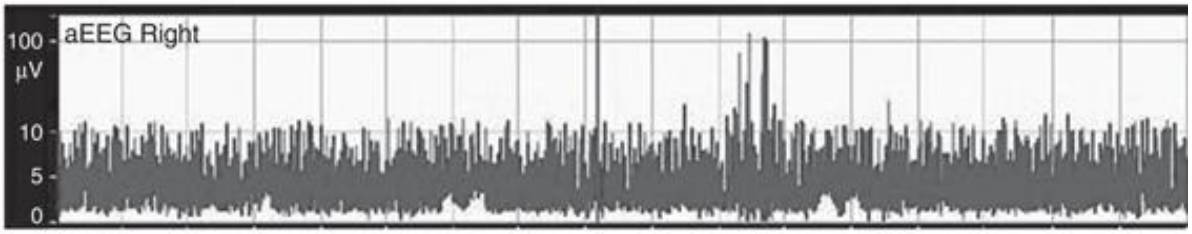
EEG s integriranom amplitudom (aEEG) – ovo je metoda kontinuiranog monitoriranja funkcije mozga uz krevet bolesnika. Aparat koji se zove monitor cerebralne funkcije (CFM) integrira – filtrira i komprimira amplitude moždanih valova u trenutnom vremenu i prikazuje taj zbroj u širem vremenskom rasponu – nastaje komprimirani EEG zapis, zapisane voltaže su zapisane u vremenskoj jedinici minute a ne stotinki sekunde kao na cEEG. Tako se može bolje ocijeniti pozadinska moždana aktivnost i dugoročni trend

promjena aktivnosti. Izvodi se postavljanjem jednog kanala čije su elektrode na točkama P3 i P4 konvencionalnog EEG-a, dakle biparijetalno ili dvaju kanala, svakog za jednu hemisferu. Očitavaju se gornja i donja granica amplituda, njihove promjene, postoje li izbijanja te ciklus spavanja (Gomella et al. 2013; Vučinović & Rešić 2011).

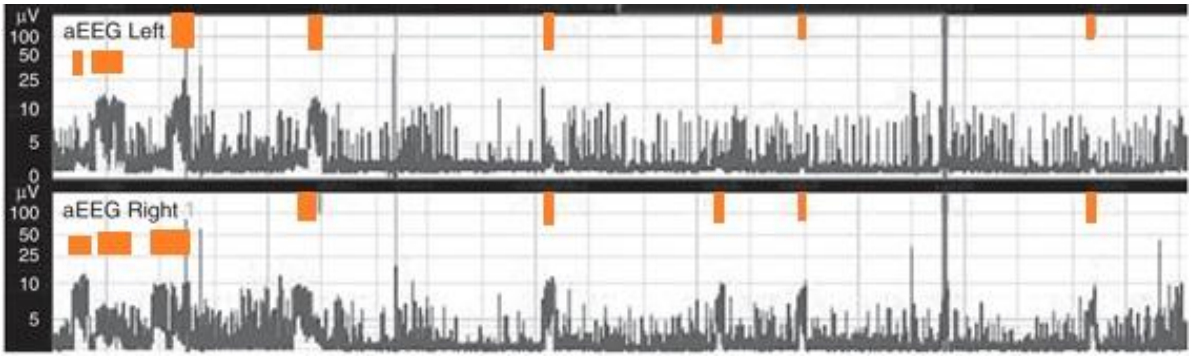
Normalni obrasci su kontinuirana normalna voltaža (Slika 6.4.) i diskontinuirana normalna voltaža (normalan obrazac za nedonoščad, prepatološki za terminsku djecu). Patološki obrasci su „burst suppression“ (Slika 6.6.), kontinuirani niskovoltažni (Slika 6.5.), izoelektrični i uzorak zupčaste pile. Ovako se lako vodi evidencija o nastupu konvulzija (Slika 6.6.). Očuvanost ciklusa spavanja znak je dobar prognostički znak (Gomella et al. 2013).



Slika 6.4. Kontinuirana normalna voltaža nad lijevom hemisferom. Donja granica voltaže je između 5 i 10 mV a gornja između 10 i 25 mV. Proširenja i suženja između granica su odraz izmjene spavanja i budnosti. Jedan stupac odgovara periodu od 10 minuta. Prema: Tao & Mathur 2010.



Slika 6.5. Kontinuirana niskovoltažna aktivnost desne hemisfere. Donja granica je < 5 mV a gornja < 10 mV. Pokoji šiljak > 10 mV prikazuje jaku motoričku aktivnost. Prema: Tao & Mathur 2010.



Slika 6.6. Pozadina je „burst suppression“ obrazac aktivnosti: i donja i gornja granica su ispod 5 odnosno 10 mV, uz polja izbijanja. Narančastim poljima označena su epileptiformna izbijanja kod kojih se dobro vidi povišenje obiju granica iznad osnovne aktivnosti. Prema: Tao & Mathur 2010.

6.3. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Kliničku sliku encefalopatije mogu uzrokovati sepsa, meningoencefalitis, prirođene metaboličke bolesti, mitohondrijske bolesti te prirođene malformacije mozga. Klinički gledano, metaboličke bolesti se u prosjeku počinju prezentirati nakon 48 sati i više po rođenju. Sepsa i meningoencefalitis se mogu detektirati pogoršanjem kliničke slike netom po rođenju i povišenjem upalnih parametara. Malformacije mozga davat će više-manje konstantnu kliničku sliku praćenu konvulzijama (Presečki et al. 2009).

Encefalopatija uzrokovana asfiksijom nastupa rano, već u prvih 24 sata po rođenju. Klinička slika je varijabilna kako je već opisano no najčešće je najteža netom po rođenju da bi se kasnije, ukupno gledano, poboljšavala. Praćena je spomenutim AAP/ACOG kriterijima, anamnezom o trudnoći kompliciranoj hipertenzijom, dijabetesom, zastojem u rastu, oligo- ili polihidramnionom ili korioamnionitisom. U prethodnim trudnoćama postoje podaci o mrtvorođenosti, smrti novorođenčeta ili intelektualnim poteškoćama braće i sestara, itd. Opstetrička anamneza obično govori o nedonošenosti, produljenom porodu, opstetričkoj hitnosti, nalazu mekonijske plodne vode, pokušajima vakuum-ekstrakcije i/ili hitnom kirurškom dovršenju poroda. Podaci o prvom pregledu sadržavaju potrebu za stimulacijom disanja ili čak reanimacijom, niski Apgar-indeks, vidljivu porođajnu ozljedu i sl. Svi se ovi podaci moraju složiti u „mozaik“ kod postavljanja sumnje na asfiksiju ili drugu bolest. Potrebno je pokušati identificirati uzrok asfiksije (od strane djeteta – hiposurfaktoza, kongenitalna anomalija, ...) i monitorirati funkcionalni status ostalih organa.

7. LIJEČENJE

Liječenje novorođenačke encefalopatije počinje identifikacijom prenatalnih rizičnih faktora i prevencijom u prepartalnom i intrapartalnom razdoblju. To je najučinkovitije liječenje. Mnogi se uzroci asfiksije ovako ipak ne mogu predvidjeti jer nastupaju naglo i u zdravih trudnica. Jedanput kad nastupi hipoksijsko-ishemijsko oštećenje, sve daljnje radnje usmjerene su sprečavanju daljnjeg oštećenja mozga i drugih organa te suportivnoj terapiji. U svakom slučaju treba ostati profesionalan i ne komentirati eventualne propuste u vođenju trudnoće i u rađaonici (Gomella et al. 2013.). Inicijalno zbrinjavanje sastoji se od reanimacije ukoliko je potrebna i osiguravanja potpore vitalnih parametara. Definitivno zbrinjavanje obuhvaća neuroprotekciju – kontrolu konvulzija i uvođenje u terapijsku hipotermiju a provodi se u tercijarnom centru (Fox et al. 2010).

7.1. INICIJALNO ZBRINJAVANJE – potpora vitalnih funkcija

Kod prvog dodira s djetetom, u sklopu određivanja Apgar-skora najvažnije je ocijeniti respiracije i rad srca. Ukoliko su oni abnormalni, treba započeti skrb prema važećem postupniku za održavanje života novorođenčeta European Resuscitation Council-a iz 2010, Slika 7.1. Osiguranje ventilacije i perfuzije organa je prioritet iz kojega započinje oporavak vitalnih funkcija novorođenčeta. Treba što prije uspostaviti dišni i venski put te postupati kako slijedi:

Ventilacija – potrebno je otvoriti dišni put i očistiti ga sukcionim kateterom, po potrebi osigurati nekim od tubusa i postaviti pulsni oksimetar. Broj ventilacija na masku s balonom treba biti 30-40/min i primjenjuje se sve dok dijete ne počne samostalno i kvalitetno disati. Ventilacija na masku kontraindicirana je pri sumnji na CDH. Kisik se ne mora primjenjivati uvijek već može biti dovoljan i atmosferski zrak. Naime, cilj je osim spontanih respiracija postići SpO_2 90-95% od 10. minute života nadalje (dijete se rađa sa SpO_2 50-70% i prelaskom s fetalne cirkulacije na normalnu SpO_2 postepeno raste ritmom vidljivim na Slici 7.1.). Kisika treba primijeniti upravo onoliko koliko je potrebno da bi se to postiglo, dakle između 21% i 100% kako bi se izbjegla hiperoksija (SpO_2 > 95%), pogotovo u nedonoščadi, jer pogoduje stvranju slobodnih kisikovih radikala i tako pogoršava sekundarnu, reperfuzijsku ozljedu mozga (Gomella et al. 2013). Ciljana vrijednost pCO_2 je ona fiziološka, 4.5 do 6.0 kPa odnosno 35-45 mmHg, nikad ne manja

od 3.5 kPa ili 25 mmHg. Hipokapnija smanjuje moždani protok vazokonstrikcijom a hiperkapnija pogoršava cerebralnu acidozu što je oboje nepoželjno (Fox et al. 2010).



Slika 7.1. Postupnik održavanja života novorođenčeta prema smjernicama European Resuscitation Council i Hrvatskog društva za reanimatologiju. Modificirano tako da je desna kolona nastavak lijeve. Preuzeto s web-stranica Hrvatskog društva za reanimatologiju Hrvatskog liječničkog zbora.

Cirkulacija i nadoknada tekućine – što prije osigurati venski put a najbolji izbor je *v. umbilicalis*. Preferira se kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka, dakle invazivna metoda. Hipotenzija je česta nakon asfiksije a mogući uzroci su 1) disfunkcija miokarda, 2) sindrom kapilarnog propuštanja (sepsa ili DIK) i 3) krvarenje. Potrebno je održavati MAP veći od 35-40 mmHg kako bi se osigurala cerebralna perfuzija (Zanelli et al. 2014).

Lijek izbora ovisi o vrsti šoka: u kardiogenom šoku potrebna je inotropna potpora dobutaminom 5-15 μg/kg/min s titracijom ovisno o odgovoru. Noradrenalin 0.05-0.1 μg/kg/min je lijek izbora za septički šok. S primjenom ovih lijekova treba biti oprezan jer zbog narušene autoregulacije krvnih žila može doći do naglih promjena tlaka iz hipotenzivnih u hipertenzivne

vrijednosti. Kod DIK-a se daju krvni pripravci. Na intrakranijsko krvarenje treba misliti kod naglog pada hemoglobina i pogoršanja neurološke funkcije te razmotriti nadoknadu volumena, potvrditi krvarenje slikovnom metodom i konzultirati kirurga (Fox et al. 2010).

Pripravak izbora za liječenje hipovolemije je fiziološka otopina. U bolusu 10 mL/kg kroz 10-20 sekundi je treba davati samo kad postoje sigurni znaci hipovolemije ili podatak o gubitku krvi. Dnevni unos tekućine treba ograničiti na 60-80% dnevne potrebe iz nekoliko razloga: 1) smanjit će se edem mozga, 2) akutno zatajenje bubrega ili SIADH kao posljedica asfiksije će stvarati hipervolemiju i 3) treba izbjegavati hipervolemiju dok se ne utvrdi funkcija miokarda. Kako se u prvih 48 sati od asfiksije izbjegava hranjenje *per os* zbog rizika za razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa, nadoknada tekućine i hrane se daju parenteralno, obično otopinom 10% dekstroze 2.5 mL/kg ili 40 mL/kg/danu. Ako postoji zatajenje bubrega, može se pokušati povećati glomerularnu filtraciju jednom dozom teofilina 8 mg/kg. Prati se diureza, promjene tjelesne težine te urea i kreatinin a kad se poboljša diureza može se povisiti unos tekućine (Gomella et al. 2013; Tasker et al. 2008).

Acidobazni status, elektroliti i glikemija – u prvih 30 minuta života deficit baza se povećava (BE postaje negativniji) zbog „isplavljivanja“ tijekom reperfuzije. Adekvatna navedena suportivna terapija će korigirati acidozu unutar 4 sata života u većine djece no ako metabolička acidoza perzistira unatoč agresivnom liječenju, treba razmotriti mogućnost da se radi o nasljednoj metaboličkoj bolesti. Terapija bikarbonatima se daje u dozi 1-2 mmol/kg 4.2%-tne otopine ali povećava rizik za intraventrikularno krvarenje i poremećaj razine kalija (Gomella et al. 2013).

Korekcijom acidoze omogućuje se i normalizacija vrijednosti elekrolita. Koristi se 10%-tni Ca-glukonat 2 mL/kg ako je ukupni Ca^{++} < 1.7 mmol/L ili ionizirani Ca^{++} < 1.0 mmol/L. Dilucijska hiponatremija ukazuje na SIADH. Hipoglikemija i hiperglikemija mogu produbiti cerebralnu ozljedu. Glikemiju je potrebno održavati unutar 2.6 do 8.0 mmol/L otopinama glukoze odnosno inzulinom (Fox et al. 2010).

Hipertermija – tjelesna temperatura održava se ispod 37°C jer svaki 1°C iznad toga povisuje vjerojatnost smrti ili zaostajanja trajnih posljedica 3-4 puta. Prikladne su fizikalne metode ili antipiretici (Zanelli et al. 2014).

Koagulacija – svako dijete treba rutinski dobiti dozu vitamina K poslije rođenja. Daljnje poremećaje koagulacije treba liječiti primjerenim pristupom (Fox et al. 2010).

7.2. DEFINITIVNO ZBRINJAVANJE - neuroprotekcija

Neuroprotekcija nakon HIE podrazumijeva suzbijanje konvulzija, smanjenje reperfuzijske ozljede mozga i sprečavanje sekundarnog gubitka energije, apoptoze stanica.

Suzbijanje konvulzija – konvulzije su sastavni dio kliničke slike HIE. Osim što mogu ugroziti ventilaciju i hemodinamiku djeteta, obavezno ih je liječiti jer su one u svojoj osnovi povišena moždana aktivnost, dakle povećanje metabolizma mozga koje može samo pogoršati postojeću ozljedu s rizikom epilepsije u kasnijoj dobi. Važnost EEG-a je ovdje značajna jer omogućava prepoznavanje i liječenje nekonvulzivnih epileptičkih napada.

Antikonvulziv prve linije je fenobarbiton. Prvo se daje puna doza, 20 mg/kg i.v. polagano a ako napadaji perzistiraju, ponavlja se s 10 mg/kg kroz 20-30 minuta do prestanka napadaja ali bez prekoračenja 40 mg/kg. Doza održavanja je 3-5 mg/kg/danu. Plazmatsku koncentraciju fenobarbitona potrebno je monitorirati jer je hepatalna, bubrežna disfunkcija i hipotermija povisuju produljenjem vremena poluraspada (Rešić et al. 2008).

Fenitoin je lijek druge linije koje se primjenjuje nakon izostanka učinka fenobarbitona ili nastupa nuspojava (hipotenzija, depresija disanja). Prva, puna doza je 20 mg/kg i.v. kroz 30 min a može se ponoviti 20 min kasnije. Održavanje se provodi s 3-5 mg/kg/danu podijeljeno u 4 doze. Fenitoin se može dodati terapiji fenobarbitonom ali samo ako konvulzije na fenobarbiton ne prestaju i nema nuspojava. U slučaju disfunkcije miokarda fenitoin može uzrokovati aritmije i hipotenziju (Fox et al. 2010; Rešić et al. 2008).

Treća linija su benzodiazepini, lorazepam 0.05 mg/kg i.v. kao najbolji izbor, klonazepam 0.1-0.2 mg/kg i.v., ili midazolam 0.15 mg/kg i.v. Diazepam se izbjegava u novorođenčadi. Daljnji lijekovi za refrakterne konvulzije su lidokain, valproat i topiramat (Fox et al. 2010).

Terapijska hipotermija – ovo je relativno nova metoda neuroprotekcije s dokazanom kliničkom učinkovitošću. Radi se o pothlađivanju glave ili cijelog tijela novorođenčeta na 33-34.5°C kako bi se smanjila cerebralna ozljeda. Mehanizmi djelovanja su smanjenje cerebralnog energetskog metabolizma, stabilizacija stanične membrane i smanjenje upalnog odgovora iz kojih direktno proizlaze smanjeno otpuštanje ekscitatornih neurotransmitera, manje oksidativno oštećenje i apoptoza te manja vaskularna permeabilnost i edem. Zato terapijski prozor za hipotermiju odgovara razdoblju reperfuzije i latentne faze jer se kasnije ne može utjecati na pokrenutu kaskadu staničnih događaja (Presečki et al. 2009).

Terapijska hipotermija se provodi tako da se mora započeti unutar 6 sati od rođenja. Tjelesna temperatura se spušta brzo, tijekom 1-2 sata na vrijednost 33.5 ± 0.5 °C rektalno. Koriste se pokrivači ili kapa s protokom hladne vode. Ta se vrijednost održava 72 sata i nakon toga se povisuje za 0.2°C svakih 30 min. Fiziološki učinci hipotermije su bradikardija (80-90 otkucaja/min, nije nužno ispravljati), hipokapnija (ciljati prema permisivnoj hiperkapniji, pCO_2 6-8 kPa za vrijeme hlađenja), sklonost krvarenju (rijetko, liječiti krvnim pripravcima), gušći sekreti (česta sukcija i fizikalna terapija), nelagoda (adekvatno sedirati) i smanjenje metabolizma jetre što zahtijeva pažljivu titraciju lijekova. Ciljani MAP tijekom hipotermije je nešto viši nego inače, 45-50 mmHg (Fox et al. 2010).

Za liječenje hipotermijom potrebno je ispuniti kriterije:

- ispunjeni AAP/ACOG kriteriji za perinatalnu asfiksiju
- gestacijska dob ≥ 36 tjedana
- započinjanje hipotermije unutar 6 sati od rođenja
- klinički srednje teška ili teška HIE
- abnormalan nalaz u aEEG-u

Iz navedenih kriterija se vidi da će relativno malen broj djece imati pravo na terapijsku hipotermiju no to je tako zato što nije pronađena učinkovitost hipotermije za djecu s blagom HIE, oštećenja koja nastupaju nakon 6 sati od inzulta su ireverzibilna a u nedonoščadi raste učestalost komplikacija hipotermije. Ukoliko dijete barem djelomično ispunjuje kriterije i hipotermija mu neće naškoditi s roditeljima se razmatra mogućnost terapijske hipotermije i mogući ishod liječenja (Gomella et al. 2013).

Ostale mogućnosti neuroprotekcije – u Tablici 7.1. prikazani su lijekovi za koje postoje informacije o povoljnom neuroprotektivnom djelovanju ali su još u eksperimentalnoj fazi ili im velikim kliničkim studijama nije dokazano protektivno djelovanje ili nisu u široj kliničkoj upotrebi (Presečki et al. 2009; Tsuji et al. 2014; Zanelli et al. 2014).

Tablica 7.1. Prikaz ostalih mogućnosti neuroprotekcije

Lijek	**Mehanizam**	**Napomena**
magnezij	blokada NMDA-receptora	kliničke studije govore u prilog, laboratorijske ne
alopurinol vitamin C i E antioksidansi	„hvatanje“ slobodnih radikala kisika	nedostatak dokaza i većih kliničkih istraživanja, mala klinička istraživanja govore u prilog
kortikosteroidi acetilsalicilna k. indometacin	smanjenje upalnog odgovora	nisu u široj primjeni, često kontraindicirani
adenozin agonisti adenozina	smanjeno otpuštanje glutamata	u eksperimentalnoj fazi
eritropoetin	smanjuje toksičnost glutamata, smanjuje upalni odgovor	u eksperimentalnoj fazi
CD34+ limfociti iz pupkovine	smanjuje apoptozu stanica? potiče proliferaciju neurona?	u eksperimentalnoj fazi

8. PROGNOZA

Posljedice asfiksije i hipoksijsko-ishemijske ozljede variraju od nepostojećih i minornih do smrtnog ishoda. Djeca koja prežive asfiksiju mogu imati neki ili istovremeno više poremećaja: minimalnu cerebralnu disfunkciju, zaostajanje u mentalnom razvoju – intelektualne teškoće (stari napušteni naziv je mentalna retardacija), epilepsiju, centralnu sljepoću, poremećaj sluha, diskinetsku, ataktičnu ili spastičnu cerebralnu paralizu. Ukupan ishod u pravilu korelira s kliničkim stadijem encefalopatije no postoje i slučajevi potpunog oporavka i normalnog daljnjeg razvoja unatoč teškoj encefalopatiji tako da je usprkos dijagnostičkim metodama nemoguće s potpunom sigurnošću prognozirati ishod (Tasker et al. 2008, Zanelli et al. 2014).

Mogućnost nastupa smrti ili invaliditeta u djece s blagom HIE iznosi < 2%, u djece s umjereno teškom HIE oko 25-50% a nakon teške HIE taj broj raste na 75-80%. Mortalitet u skupini teške HIE iznosi oko 50% ali među onima koji prežive čak 10% njih kasnije bude potpuno zdravo. Dakle daleko najbolju prognozu imaju oni koji prežive blagu HIE – oni gotovo nikad nemaju teže neurološke posljedice. Ako se zajednički gledaju skupina s umjereno teškom i teškom HIE, tada u 30% slučajeva dolazi do cerebralne paralize, u 16% se razvija epilepsija, njih 14-17% je slijepo a oko 6% ima poremećaj sluha (Zanelli et al. 2014).

Znakovi koji ukazuju na dobru prognozu (malen rizik za invaliditet) su:

- blagi stupanj encefalopatije
- nepostojanje konvulzija u prva 24 sata života, otpust bez antikonvulzivne terapije
- EEG nalaz normalne pozadinske aktivnosti u dobi oko 7 dana
- dobra funkcija sisanja i gutanja pri otpustu

Znakovi koji ukazuju na lošu prognozu (visok rizik za invaliditet) su:

- umjereno teška ili teška encefalopatija
- Apgar-indeks < 5 nakon 10 minuta života
- izostanak spontanog disanja u prvih 20-30 min po porodu gotovo uvijek završi smrću
- postojanje konvulzija, pogotovo ako su česte i teško kontrolirane
- diskontinuirani EEG nalaz
- zaostajanje znakova neurološkog oštećenja nakon prvih 7-10 dana
- poteškoće sisanja i gutanja

Posljedice koje perinatalna asfiksija donosi često su izrazito teške po dijete ali i po cijelu obitelj koja ih obično ne može dočekati spremna. Zato dijete koje preživi novorođenačku encefalopatiju treba biti redovito praćeno od strane neuropedijatra koji će ga prema potrebi što ranije uključiti u interdisciplinarnu skrb (pedijatri drugih subspecijalnosti, ortoped, fizijatar, fizioterapeut, logoped, socijalni radnik, psiholog itd.) kojem je glavni cilj provoditi habilitaciju djeteta, prilagoditi mu njegovu sredinu i osigurati dobru kvalitetu života (Shevell 2009).

9. ZAKLJUČAK

Perinatalna asfiksija je često stanje u RH i diljem svijeta koje može ozbiljno naštetiti zdravlju novorođenčeta, uzrokujući primarno oštećenja središnjeg živčanog sustava. U svojoj suštini ona je smrtonosan poremećaj. Unatoč tome što su uzroci i faktori rizika dobro poznati, klinička slika vrlo karakteristična a dijagnostika brza i jasna, zbrinjavanje i liječenje posljedica asfiksije je relativno ograničeno. Najkvalitetnije se može djelovati na razini faktora rizika tj. na razini prevencije. Kasnije se može samo spriječiti (daljnja) ozljeda mozga i time invaliditet ili smrt što je, ako se radi kvalitetno, veliko postignuće i uvelike određuje daljnji život djeteta i njegove obitelji. Za to je potrebno veliko znanje, interdisciplinaran pristup i timski rad, ponajviše dobra edukacija i uvježbanost timova u rodilištu, hitnoj službi i na odjelima intenzivne njege. Okosnicu liječenja osim prevencije čine reanimacija, suportivna terapija i terapijska hipotermija a mnogo se očekuje od metoda koje su trenutno u fazama istraživanja. Dugoročno gledano, upravo u ovom području svoju potencijalnu primjenu nalaze izazovne mogućnosti poticanja proliferacije neurona matičnim stanicama.

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc. Nini Barišić na vođenju u pisanju ovog rada, sugestijama i pomoći.

Zahvaljujem i ostalim djelatnicima Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb na suradnji i pomoći koja je doprinijela nastanku ovog rada i drugih aktivnosti.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i kolegama na potpori u studiju.

LITERATURA

1) Agamanolis DP (2013) Neuropathology, An illustrated and interactive course for medical students and residents, Chapter 3: Perinatal ischemia and stroke, Northeast Ohio Medical University http://neuropathology-web.org/chapter3/chapter3bAsphyxia.html. Updated January 2013

2) Ahdab-Barmada M, Moossy J, Painter M (1980) Pontosubicular necrosis and hyperoxemia. Pediatrics Dec;66(6):840-7

3) Deepak C, Ramesh A, Ashok D, Vinod KP (2008) Fluid and electrolyte management in term and preterm neonates, AIIMS- NICU protocols, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi –110029 http://www.newbornwhocc.org/pdf/fluid_electrolytes_bablance_150308.pdf

4) Derganc M (2004) Hipoksično-ishemijska encefalopatija novorođenčeta. Pediatr Croat 48 (Supl 1): 17-23

5) Desoye G, Haguel de Mouzon S (2006) The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus, The insulin and cytokine network. American Diabetes Association, Diabetes Care http://care.diabetesjournals.org/content/30/Supplement_2/S120.full

6) Ekeus C, Hogberg U, Norman M (2014) Vacuum assisted birth and risk for cerebral complications in term newborn infants: a population-based cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. Jan 20; 14(1):36. doi: 10.1186/1471-2393-14-36.

7) Ergaz Z, Ornoy A (2006) Parvovirus B19 in pregnancy. Reprod Toxicol. May;21(4):421-35

8) Fox G, Hoque N, Watts T et al. (2010) Oxford Handbook of Neonatology, New York, Oxford University Press Inc.

9) Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. (2005) Patofiziologija knjiga prva, Zagreb, Medicinska naklada

10) Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG (2013) Neonatology, McGraw-Hill Education LCC

11) Hrvatski Zavod za javno zdravstvo (2013) Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2012. godinu, Zagreb

12) European Resuscitation Council, Hrvatsko društvo za reanimatologiju Hrvatskog liječničkog zbora (2010) Održavanje života novorođenčeta (NLS) http://www.crorc.org/userfiles/file/algoritmi/Poster_10_NLS_01_01_COR_V20101019.pdf

13) Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur. (2009) Porodništvo, Zagreb, Medicinska naklada

14) Mardešić D i sur. (2003) Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga

15) Nahum GG et al. (2012) Uterine Rupture in Pregnancy, Medscape Reference http://reference.medscape.com/article/275854-overview. Updated 31 July 2012

16) Newton ER (2005) Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. Clin Perinatol 2005;32:571.

17) Presečki Ž, Benjak V, Barišić N (2009) Neurološke bolesti novorođenačke dobi: Krvarenja i hipoksično-ishemična encefalopatija. U: Barišić N (Ur.) Pedijatrijska neurologija, Zagreb, Medicinska naklada, str. 170-194.

18) Rešić B, Rešić J, Antičić M (2008) Važnost etioloških čimbenika za liječenje neonatalnih konvulzija. Paediatr Croat 52:183-188

19) Rutherford MA (2002) MRI of the Neonatal Brain, Chapter 6, The asphyxiated term infant http://www.mrineonatalbrain.com/ch04-06.php. Updated 2014

20) Salam H (2012) Congenital Diaphragmatic Hernia, Case, Radiopaedia.org http://radiopaedia.org/cases/congenital-diaphragmatic-hernia-5. Accessed 02 March 2014

21) Sertić J i sur. (2008) Klinička kemija i molekularna dijagnostika, Zagreb, Medicinska naklada

22) Shevell M (2009) Neurodevelopmental disabilities: Clinical and scientific foundations. London, Mac Keith Press for the International Child Neurology Association

23) Springer SC et al. (2014) Kernicterus, Medscape Reference. http://emedicine.medscape.com/article/975276-overview. Updated 2 April 2014

24) Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. (2007) Kirurgija, Zagreb, Naklada Ljevak

25) Tao JD, Mathur AM (2010) Using amplitude-integrated EEG in neonatal intensive care. Journal of Perinatology 30, S73-S81 (October 2010) | doi:10.1038/jp.2010.93

26) Talos DM, Follett PL, Folkerth RD, Fishman RE et al. (2006) Developmental regulation of alpha-amino-3-hydoxy-5-methyl-isoxazole-propionic acid receptor subunit expression in forebrain and relationship to regional susceptibility to hypoxix/ischemic injury. II. Human cerebral white matter and cortex, J Comp Neurol 497:61-77

27) Tasker RC, McClure RJ, Acerini CL et al. (2008) Oxford Handbook of Paediatrics, New York, Oxford University Press Inc.

28) The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice (2006) Umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Obstet Gynecol 108:1319-1322

29) Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, Hann FM, van der Elst CW, Molteno CD, Malan AF (1997) The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. Acta Paediatr 86:757-61

30) Thorp JA, Breedlove G (1996) Epidural analgesia in labor: an evaluation of risks and benefits. Birth. Jun;23(2):63-83

31) Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M et al. (2014) Effects of intravenous administration of umbilical cord blood CD34+ cells in a mouse model of neonatal stroke. Neuroscience Jan 17. pii: S0306-4522(14)00029-3. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.018.

32) Vučinović M, Rešić B (2011) Značaj neurofizioloških pretraga u novorođenčadi. Paediatr Croat 55 (Supl 1): 248-256

33) Zanelli SA et al. (2014) Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, Medscape Reference. http://emedicine.medscape.com/article/973501-overview. Updated 21 April 2014

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 2. rujna 1988. u Zagrebu gdje sam pohađao Osnovnu školu „Otok“ a nakon toga V. prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Za vrijeme srednje škole također sam pohađao Učilište za likovno obrazovanje, kreativnost i dizajn „Studio Tanay“, aktivno sam se bavio sportom i sudjelovao u sportskim natjecanjima. U kolovozu 2005. pohađao sam jednomjesečno usavršavanje engleskog jezika u Londonu.

Studij medicine upisao sam u akademskoj godini 2007./2008. Osim pohađanja redovne nastave bavio sam se demonstratorskim radom na Katedri za fiziku i biofiziku (2008.-2011.), Katedri za anatomiju (2009.-2012.) i Katedri za patofiziologiju (2011.-2013.) Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Trenutno sam student demonstrator na Katedri za pedijatriju. Sudjelovao sam u ljetnim školama International Diving Medicine Summer School, Veli Lošinj, Croatia, July 2009 i EMSA Summer School of Emergency Medicine, Dubrovnik, Croatia, August 2012 na kojoj sam položio obuku European Resuscitation Council za pružanje osnovnog održavanja života i rukovanje automatskim vanjskim defibrilatorom. Sudjelovao sam na Festivalu znanosti 2010. i 2011. kao voditelj radionica a 2013. održao sam vlastito predavanje „Kibernetika u medicini“.

Tijekom 2012. i 2013. godine sam u sklopu demonstrature iz patofiziologije sudjelovao u prevođenju i *peer-review*-u originalnih tekstova s hrvatskog na engleski jezik za potrebe knjige Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, Pathophysiology – Basic mechanisms of the disease – textbook of selected chapters, Medicinska naklada, Zagreb 2013.

U kolovozu 2013. sam proveo 4 tjedna na studentskoj ljetnoj praksi Beču, u Allgemeines Krankenhaus Wien na hitnom internističkom prijemu. U travnju 2014. sam bio aktivan sudionik na studentskom kongresu „CROSS 10“ u Zagrebu. Trenutno sam jedan od voditelja Studentske sekcije za pedijatriju Medicinskog fakulteta u Zagrebu čiji sam član od 2012. godine.