Terapijska hipotermija u asfiktične novorođenčadi

Vizjak, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:805034

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Maja Vizjak

Terapijska hipotermija u asfiktične novorođenčadi

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Borisa Filipovića-Grčića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

HIE – hipoksijsko-ishemijska encefalopatija

WHC – whole body cooling

SHC – selective head cooling

aEEG – amplitudno integrirani elektroencefalogram

GMFCS – Gross motor function classification system

BSID – Bayley scales of infant development

SADRŽAJ

SAŽETAK i
SUMMARY ii
1. UVOD 1
2. HIPOKSIJSKO-ISHEMIJSKA ENCEFALOPATIJA 2
3. POTHLAĐIVANJE NOVOROĐENČADI- ODNOS KORISTI I ŠTETE 4
4. SELEKCIJA NOVOROĐENČADI ZA TERAPIJSKU HIPOTERMIJU 6
5. METODE POTHLAĐIVANJA 11
5.1. SELEKTIVNO HLAĐENJE GLAVE 13
5.2. HLAĐENJE CIJELOG TIJELA 14
5.3. PASIVNO HLAĐENJE TIJEKOM TRANSPORTA 15
6. PRIMJENA LIJEKOVA TIJEKOM HIPOTERMIJE 17
7. NEŽELJENI UČINCI TERAPIJSKE HIPOTERMIJE 19
8. DUGOROČNI ISHODI 21
9. ZAKLJUČAK 24
ZAHVALE 25
LITERATURA 26
ŽIVOTOPIS 31

SAŽETAK

Terapijska hipotermija u asfiktične novorođenčadi
Autor: Maja Vizjak

Perinatalna asfiksija je značajan uzrok mortaliteta u novorođenčadi. Kao posljedica teške epizode perinatalne asfiksije u neke novorođenčadi dolazi do cerebralne ozljede i razvoja hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. Posljedice hipoksijsko-ishemijske encefalopatije variraju od zaostajanja blažih neuroloških sekvela preko cerebralne paralize i teškog kognitivnog i psihomotornog zaostajanja pa sve do smrtnog ishoda. Donedavno terapija hipoksijsko-ishemijske encefalopatije bila je samo suportivna. U zadnjih dvadesetak godina počelo se s primjenom terapijske hipotermije u asfiktične novorođenčadi. Primjena terapijske hipotermije temelji se na njenom neuroprotektivnom djelovanju i zaustavljanju napredovanja neuronalne ozljede. Hipotermija mora započeti u latentnoj fazi cerebralne ozljede što bi značilo unutar prvih 6 sati od akutne asfiktične traume, odnosno od rođenja. Postoji izazov dobre selekcije novorođenčadi za terapijsku hipotermiju. Kriteriji za pothlađivanje su gestacijska dob iznad 36 tjedna, započinjanje hipotermije u roku od 6 sati po rođenju, dokaz peripartalne hipoksije-ishemije i procjena postojanja umjerene ili teške encefalopatije. Neobavezni kriterij uključenja je i abnormalan nalaz na amplitudno integriranom elektroencefalogramu. Dvije su metode pothlađivanja novorođenčadi- hlađenje cijelog tijela i selektivno hlađenje glave s blagom sistemskom hipotermijom. Ciljana tjelesna temperatura je 33.5°C kod prve, odnosno 34.5°C kod druge metode pothlađivanja. Novorođenče se pothlađuje 72 sata uz striktnu kontrolu tjelesne temperature i monitoriranje vitalnih funkcije i kontrolu drugih bitnih parametara. Potreban je dodatan oprez u primjeni lijekova jer hipotermija mijenja farmakodinamiku i farmakokinetiku određenih lijekova. Neželjeni učinci hipotermije kod tih temperatura nisu teški i prihvatljivi su za

potencijalnu korist. Neurološka procjena djece s 18 mjeseci nakon terapije hipotermijom u novorođenačkom razdoblju je pokazala značajno smanjenje smrtnih ishoda i teških neurorazvojnih oštećenja.

Ključne riječi: hipotermija, perinatalna asfiksija, hipoksijsko-ishemijska encefalopatija, neurološki ishod, neuroprotektivna terapija

SUMMARY

Therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns
Author: Maja Vizjak

Perinatal asphyxia is a significant cause of mortality in newborns. Some newborns develop cerebral injury and hypoxic ischemic encephalopathy as a consequence of serious asphyctic episode. There is a variety of consequences of hypoxic ischemic encephalopathy such as mild neurological sequels, cerebral palsy, severe cognitive and psychomotor developmental delay and death. Until recently, the therapy of hypoxic ischemic encephalopathy was only supportive. In the last twenty years, physicians started to use therapeutic hypothermia in asphyxiated newborns. The use of therapeutic hypothermia has its basis in neuroprotective effect and stopping the progression of neuronal injury. Hypothermia must be initiated in the latent phase of cerebral injury, which means in the first 6 hours from birth and acute asphyctic trauma. A good selection of newborns for the therapeutic hypothermia is quite challenging. Eligibility criteria for cooling are gestational age above 36 weeks, initiation of hypothermia in 6 hours after the birth, evidence of peripartal hypoxia-ischemia and diagnosis of moderately severe or severe encephalopathy. The optional criterion of eligibility is an abnormal result of amplitude-integrated electroencephalography. There are two cooling methods for newborns- whole body cooling and selective head cooling with mild systemic hypothermia. Target body temperature is 33.5°C in the first and 34.5°C in the second cooling method. The cooling of a newborn continues throughout 72 hours with a strict regulation of body temperature and monitoring of vital functions and a control of other significant parameters. Additional caution is needed in the administration of drugs because hypothermia changes pharmacodynamics and pharmacokinetics of certain drugs. The adverse effects of the hypothermia at these body temperatures are not severe and they are

acceptable for a potential benefit. The neurological assessment of children 18 months after the therapeutic hypothermia has shown significant reduction in mortality and severe neurodevelopmental damage.

Keywords: hypothermia, perinatal asphyxia, hypoxic ischemic encephalopathy, neurological outcome, neuroprotective therapy

1. UVOD

Terapijska hipotermija je kao oblik neuroprotektivne terapije u asfiktične novorođenčadi doživjela zamah u posljednjih dvadesetak godina. Prije hipotermije, terapija hipoksijsko-ishemijske encefalopatije (HIE) kao izravne posljedice perinatalne asfiksije bila je samo potporna i nije mogla ograničiti glavne neželjene posljedice HIE, a to su neposredna smrt i zaostajanje teških neuroloških sekvela u preživjele novorođenčadi.

Neuroprotektivni značaj hipotermije poznat je već dugo vremena i primjenjuje se kardiokirurškim i neurokirurškim pacijentima. U zadnjih deset godina intenzivno se radi na stvaranju protokola u primjeni terapijske hipotermije u asfiktične novorođenčadi što je rezultiralo uvođenjem terapijske hipotermije u smjernice za kardiopulmonalnu reanimaciju asfiktične novorođenčadi iz 2010. godine.

2. HIPOKSIJSKO-ISHEMIJSKA ENCEFALOPATIJA

Perinatalna asfiksija je termin koji se koristi za poremećaj izmjene respiracijskih plinova u placentalnoj cirkulaciji koji rezultira niskom perfuzijom fetalnih tkiva, hipoksijom, hiperkapnijom i acidozom. Posljedice na fetalnom cerebralnom i sistemskom krvotoku mogu biti značajne i dovesti do višestrukog zatajenja organa (Cornette 2012). Jedna od najtežih posljedica značajne perinatalne asfiksije je hipoksijsko-ishemijska ozljeda mozga koja se naziva hipoksijsko-ishemijska encefalopatija (HIE). Učestalost hipoksijsko-ishemijske encefalopatije u razvijenim zemljama je 1 do 2 slučaja na 1000 živorođene terminske djece (Gluckman i sur. 2005). Jedan dio uzroka su intrapartalne komplikacije: abrupcija placente, ruptura uterusa, embolizacija amnijskom tekućinom, prolaps i avulzija pupkovine. Veliki značaj se pripisuje antenatalnim čimbenicima rizika kao što su teška preeklampsija, majčina hipertenzija i bolest štitnjače te vaginalno krvarenje tijekom trudnoće (Magalhaes i sur. 2015). Veliki dio encefalopatija nema očigledan uzrok.

HIE predstavlja akutnu ozljedu i smrt neurona te može rezultirati neposrednim smrtnim ishodom kao i zaostajanjem brojnih neuroloških sekvela koje se dijagnosticiraju u dojenačkoj i kasnijoj životnoj dobi, kao što su cerebralna paraliza te psihomotorno i kognitivno zaostajanje. Rizik smrti u novorođenčadi s umjerenom encefalopatijom je 10%, a učestalost neuroloških oštećenja u preživjelih je 30%. U novorođenčadi s teškom encefalopatijom 60% je smrtnih ishoda i gotovo 100% preživjelih ima neki oblik invalidnosti (Shankaran i sur. 2005).

Do prije nekoliko godina moguća terapija HIE je bila samo suportivna, u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi. U posljednjih dvadeset godina postupno se počela uvoditi nova mogućnost liječenja u vidu hipotermije. Naime, u pokusima na životinjama pokazalo se da

umjerena hipotermija ima djelomično neuroprotektivno djelovanje nakon ishemije mozga (Laptook i sur. 1997). Postishemična hipotermija se povezala s manje teškim stadijima encefalopatije u usporedbi s normotermijom. Dokazano je da je ozljeda neurona u HIE jedan proces koji traje, a ne izolirani jednokratni događaj (Gunn 2000). Primarna stanična ozljeda je direktna posljedica hipoksije i ishemije. Za vrijeme *primarne ozljede* opservirane su niske cerebralne koncentracije spojeva bogatih energijom, adenozin trifosfata i fosfor kreatina. Taj pad energije uzrokuje stvaranje citotoksičnog edema i ozljede neurona. Sljedeća faza je *faza reperfuzije* u kojoj se kroz otprilike trideset minuta povlači stanični edem. Zatim slijedi *latentna faza* u kojoj je oksidativni cerebralni energetski metabolizam veoma blizu normalnog. Pokusi na životinjskim modelima sugeriraju da latentna faza traje nekoliko sati. Nakon latente faze, 6-15 sati nakon akutne asfiksije, razvija se *sekundarna ozljeda* sa sekundarnim citotoksičnim edemom, ekstracelularnim nakupljanjem ekscitatornih aminokiselina, stvaranjem slobodnih radikala, indukcijom apoptoze i upalne aktivnosti te konačnim slomom oksidativnog metabolizma i neuronalne smrti. Klinički se sekundarna faza prezentira konvulzijama (Gunn 2000; Cornette 2012). Ideja terapije hipotermijom u asfiktične novorođenčadi je ta da se oboljelo novorođenče pothladi u latentnoj fazi razvoja HIE i na taj način spriječi sekundarna faza i sekundarna ozljeda neurona.

3. POTHLAĐIVANJE NOVOROĐENČADI- ODNOS KORISTI I ŠTETE

Hipotermija smanjuje ozljedu mozga djelovanjem na nekoliko bioloških procesa. Smanjuje vazogeni edem, krvarenje koje često prati asfiksiju i infiltraciju neutrofila. Ograničava oslobađanje ekscitatornih aminokiselina, nakupljanje unutarstaničnog kalcija i stvaranje slobodnih radikala kisika. Stanice i organele štiti od oksidativnog oštećenja tijekom faze reperfuzije. Smanjujući potrošnju glukoze i kisika također pomaže održavanju cerebralnog metabolizma. Djeluje i na protuupalne citokine, koagulacijsku kaskadu i enzime kaspaze koji sudjeluju u programiranoj smrti neurona (Tagin i sur. 2012). Navedeni procesi i brojni drugi su podloga korištenju terapije pothlađivanjem.

Brojna su pitanja koja se nameću u razmatranju terapije hipotermijom, za početak pitanje sigurnosti. Prva upotreba hipotermije kao terapije nakon perinatalne asfiksije zabilježena je još 1959. godine (Gunn i sur. 1998). Činjenica je da se pokusi na životinjama, a kasnije i klinička istraživanja o terapijskoj hipotermiji mogu naći u većem broju u literaturi unazad zadnjih dvadesetak godina. Razlog vremenske diskrepance između poznavanja potencijalne dobrobiti hipotermije za datu indikaciju i intenzivnijih na dokazima utemeljenima istraživanjima možemo tražiti u poznavanju termoregulacije novorođenčadi. Već je dugo vremena poznato da je kontrola toplinskih uvjeta od vitalne važnosti za novorođenče zbog njegove slabe mogućnosti unutarnje termoregulacije. Pothlađenost u novorođenčeta može dovesti do teških posljedica pa i do fatalnog ishoda. Pitanje je granice između hipotermije koja koristi i hipotermije koja može završiti letalno. Rađena su istraživanja koja su se bavila upravo aspektom sigurnosti i procjenom komplikacija terapijske hipotermije (Gunn i sur. 1998; Eicher i sur. 2005b; Daetwyler i sur. 2013).

U evaluaciji učinkovitosti hipotermije kao neuroprotektivne strategije tri su kritične varijable: vrijeme započinjanja pothlađivanja od poroda, trajanje kontroliranog pothlađivanja te razina pothlađivanja (ciljana tjelesna temperatura novorođenčeta podvrgnutog terapiji) (Laptook i sur. 1997). Uz to ostaje i izazov selekcije novorođenčadi kojima će hipotermija koristiti, a bez izlaganja novorođenčadi koji nisu dobri kandidati i kojima hipotermija neće koristiti već naštetiti.

4. SELEKCIJA NOVOROĐENČADI ZA TERAPIJSKU HIPOTERMIJU

Prvi korak u provođenju terapijske hipotermije je dobar odabir pacijenata. S obzirom na to da je terapijski prozor veoma uzak (pothlađivanje treba započeti u roku od 6 sati od rođenja) selekcija se mora napraviti već pri samom rođenju što nije jednostavan zadatak. Osnovni kriteriji uključenja su umjerena ili teška encefalopatija i indikatori peripartalne hipoksije-ishemije. Uvjeti koji moraju biti zadovoljeni da bi se dijete uključilo u razmatranje za terapiju hipotermijom su gestacijska dob novorođenčeta od 36 tjedna ili više i mogućnost započinjanja terapije u roku od 6 sati po rođenju. Sva istraživanja pokazuju da uključeni pacijenti moraju biti rođeni u terminu ili blizu termina. Većina velikih istraživanja je uključila djecu gestacijske dobi 36 ili više tjedana (Azzopardi i sur. 2009; Gluckman i sur. 2005; Shankaran i sur. 2005) dok su u dva istraživanja kao minimalnu gestacijsku dob odredili 37 tjedana (Gunn i sur. 1998; Zhou i sur. 2010). Jacobs i sur. su u svojem istraživanju uključili i djecu s navršena 35 tjedna gestacijske dobi (Jacobs i sur. 2011).

Sljedeći kriterij uključivanja je dijagnosticiranje samog stanja zbog kojeg se novorođenče podvrgava hipotermiji. U svim istraživanjima morale su biti zadovoljene dvije skupine kriterija - dokazi za postojanje peripartalne hipoksije-ishemije i dokazi za postojanje umjerene ili teške encefalopatije. Kliničke karakteristike za dokaz izloženosti peripartalnoj hipoksiji-ishemiji i za identifikaciju djece pod visokim rizikom od asfiksije su sljedeće: Apgar ocjena u desetoj minuti 5 i manje ili kontinuirana potreba za reanimacijom kroz 10 minuta nakon rođenja, uključujući i endotrahealnu ventilaciju i/ili ventilaciju maskom (Gluckman i sur. 2005) ili dokaz teške acidoze unutar prvog sata po rođenju. Pokazatelj teške metaboličke acidoze je pH<7.00 u krvi iz pupčane vrpce ili u drugoj arterijskoj, venskoj ili kapilarnoj krvi ili deficit baza >= 16 mmol/L (Azzopardi i sur. 2009; Gluckman i sur. 2005; Shankaran i sur. 2005). Jacobs i sur. u svojoj studiji

zahtijevaju postojanje 2 od 3 navedena kriterija za dijagnozu peripartalne hipoksije-ishemije te kao indikator acidoze uzimaju deficit baza >=12 mmol/L (Jacobs i sur. 2011).

Sljedeći korak u procjeni potencijalnih kandidata za hipotermiju je dijagnoza umjerene ili teške encefalopatije. Kod novorođenčadi s blagim stupnjem encefalopatije kasnije ne zaostaju teške i opsežne neurološke sekvele i stoga nema potrebe za hipotermijom, čak štoviše hipotermija bi u te djece mogla više štetiti no koristiti. Nije lako procijeniti stupanj encefalopatije u najranijim satima života, a upravo to je od ključne važnosti za inicijaciju hipotermije. Konvulzije, koje su siguran znak encefalopatije javljaju se kao posljedica sekundarne faze neuronalne ozljede i najčešće nakon prvih 6 sati života. Neurološka procjena novorođenčadi s dijagnozom peripartalne hipoksije-ishemije i procjena stupnjeva HIE (blaga, umjerena, teška) radi se u kliničkoj praksi najčešće prema modificiranim Sarnat i Sarnat kriterijima (Gluckman i sur. 2005; Jacobs i sur. 2011; Zhou i sur. 2010). Sarnat i Sarnat su 1976. predstavili način evaluacije novorođenčadi s hipoksično-ishemičnom ozljedom mozga koji se temelji na neurološkom pregledu i nalazu elektroencefalograma (EEG) (Sarnat&Sarnat 1976). U procjeni novorođenčadi - kandidata za terapijsku hipotermiju koja se radi u prvim satima života obično se koriste modificirani Sarnat i Sarnat kriteriji, što bi značilo da se procjena radi na temelju neurološkog pregleda i bez nalaza EEG-a. Kriteriji za tri stupnja HIE prema Sarnat i Sarnat prikazani su u Tablici 1. Stupanj HIE dobro korelira s prognozom novorođenčeta. Prvi stupanj HIE prema Sarnat i Sarnat kriterijima (blaga HIE) korelira s dobrom prognozom bez zaostajanja neuroloških sekvela. Stupanj 2 i stupanj 3 HIE (umjerena i teška encefalopatija) koreliraju s lošijom prognozom i zaostajanjem neuroloških sekvela kao što su mikrocefalija, cerebralna paraliza, konvulzije. Smrtnost je oko 80%, a neurološke sekvele zaostaju u 75% novorođenčadi s teškom

HIE (Gardiner i sur. 2009). Novorođenčad koja zadovoljava stupanj 2 i 3 prema Sarnat skali su kandidati za terapijsku hipotermiju.

Tablica 1. Klasifikacija HIE prema Sarnat i Sarnat kriterijima. Preneseno i prilagođeno prema Sarnat & Sarnat 1976.

	Stupanj I (blaga HIE)	**Stupanj II (umjerena HIE)**	**Stupanj III (teška HIE)**
Razina svijesti	Pretjerana živahnost, razdražljivost	Letargija	Stupor ili koma
Spontana mišićna aktivnost	Normalna	Smanjena	Odsutna
Neuromuskularna kontrola			
Mišićni tonus	Normalan	Blaga hipotonija	Flakcidnost
Položaj	Blaga distalna fleksija	Izrazita distalna fleksija	Intermitentna decerebracija
Tetivni refleksi	Pojačani	Pojačani	Slabi ili odsutni
Mioklonus	Prisutan	Prisutan	Odsutan
Primitivni refleksi			
Refleks sisanja	Aktivan	Slab	Odsutan
Moroov refleks	Pretjerano izražen	Nepotpun	Odsutan
Tonus vrata	Naznačen	Izrazit	Odsutan
Autonomne funkcije			
Zjenice	Proširene	Sužene	Varijabilne, često nejednake
Rad srca	Ubrzan	Usporen	Varijabilan
Konvulzije	Nema	Česte	Rijetke
EEG	Normalan	Niska voltaža, epilepiformna aktivnost	Povremeni ili izoelektrični
Trajanje	<24 h	2-14 dana	Satima do tjednima

Druga skala za procjenu stupnja i težine hipoksijsko-ishemijske encefalopatije koja se koristi u praksi je skala prema Thompsonu (Thompson i sur. 1997). Ona se temelji na odgovarajućem bodovanju određenih kliničkih znakova. Način bodovanja prikazan je u Tablici 2. Bodovi se zbroje i stupanj HIE se odredi prema dobivenom zbroju bodova. Kao i prema Sarnat

skali, kandidati za pothlađivanje su novorođenčad s umjerenom ili teškom HIE prema Thompson skali.

Tablica 2. Klasifikacija HIE prema Thompson kriterijima. Preneseno i prilagođeno prema Thompson i sur. 1997.

Znak / Bod	**0**	**1**	**2**	**3**
Tonus	Normalan	Hipertonus	Hipotonus	Flakcidnost
Svijest	Normalna	Hiperalertnost	Letargija	Koma
Konvulzije	Nema	<3 na dan	>2 na dan	
Položaj	Normalna	Stisnute šake	Izrazita distalna fleksija	Decerebracija
Moroov refleks	Normalan	Nepotpun	Odsutan	
Refleks hvatanja	Normalan	Slab	Odsutan	
Refleks sisanja	Normalan	Slab	Odsutan ili grize	
Respiracija	Normalno	Hiperventilacija	Kratka apneja	Mehanička ventilacija
Fontanela	Normalna	Puna, nenapeta	Puna, napeta	

Klasifikacija HIE**: 1-10 blaga HIE (stupanj I)**
11-14 umjerena HIE (stupanj II)
15-22 teška HIE (stupanj III)

Kao dodatan kriterij koji mora biti zadovoljen kod odabira kandidata za terapijsku hipotermiju koristi se u nekoliko studija amplitudno integrirani elektroencefalogram (aEEG) (Azzopardi i sur. 2009; Gluckman i sur. 2005). Prvi put je aEEG predložen za selekciju novorođenčadi u pilot studiji Azzopardi i sur. iz 2000. godine. U studiji, aEEG je točno predvidio i selekcionirao za terapiju novorođenčad koja je kasnije razvila tešku encefalopatiju i isključio novorođenčad sa sličnim kliničkim kriterijima kod rođenja, ali koja kasnije nisu razvila tešku encefalopatiju i kod koje nisu nađeni dokazi neurorazvojnog oštećenja (Azzopardi i sur. 2000). Ti

rezultati sugeriraju da nalaz aEEG-a u prvih 24 sata života dobro korelira s kasnijim neurološkim ishodom. Prednost aEEG-a je ta da može veoma brzo napraviti globalnu elektrofiziološku procjenu i medicinsko osoblje ga može raditi nakon kratkog treninga. Amplitudno integrirani EEG povećava preciznost u odabiru novorođenčadi i omogućuje rano isključivanje novorođenčadi s lakšim ozljedama koja općenito imaju bolji ishod (Wyatt&Robertson 2004). Kasnije studije su uključile amplitudno integrirani EEG kao neobavezni kriterij uključenja (Sarafidis i sur. 2014; Azzopardi i sur 2000; O'Reilly i sur. 2013).

Uz kriterije uključenja, postoje i određeni kriteriji isključenja. Naime, ne mogu sva terminska novorođenčad s peripartalnom asfiksijom i dijagnozom HIE biti podvrgnuta terapiji pothlađivanjem. Najčešći je razlog taj da im je potrebna pojačana skrb zbog dodatnih oboljenja i stanja i hipotermija bi ih dodatno ugrozila. U većini studija isključena je novorođenčad starija od 6 sati (Azzopardi i sur. 2009; Gluckman i sur. 2005; Jacobs i sur. 2011; Shankaran i sur. 2005). U literaturi se mogu naći radovi gdje se ne provodi toliko striktna kontrola dobi po rođenju pa se terapiji podvrgne i starija novorođenčad. Primjer je istraživanje iz Grčke u kojem je započinjanje pothlađivanja bilo i do 12 sati nakon rođenja (Sarafidis i sur. 2014). U svim studijama se isključuju djeca s velikim kongenitalnim abnormalnostima (Azzopardi i sur.2009; Gluckman i sur.2005; Gunn i sur. 1998; Jacobs i sur. 2011; Shankaran i sur. 2005; Zhou i sur. 2010). Razlozi isključenja koji se još navode su: sepsa, majčin korioamnionitis, težina ili parijetookcipitalni promjer ispod 10 centile za gestacijsku dob (Eicher i sur. 2005a), drugi uzroci encefalopatije (intrakranijalno krvaranje, neonatalni inzult), teška anemija (hemoglobin <120 g/L) (Zhou i sur. 2010), profilaksa visokim dozama antikonvulziva (Gluckman i sur. 2005), metaboličke bolesti (Gunn i sur. 2005), moribundna novorođenčad za koju više nije planirana agresivna terapija.

5. METODE POTHLAĐIVANJA

Terapijskom pothlađivanju je cilj spustiti tjelesnu temperaturu novorođenčeta, odnosno ranjivih moždanih struktura, bazalnih ganglija, na 32-34 °C. Stupnjevi hipotermije dostatni za neuroprotekciju određeni su na temelju pokusa na životinjama. U fetusu ovce pothlađivanom 90 minuta nakon ishemije, do značajne neuroprotekcije je došlo u fetusa s održanom ekstraduralnom temperaturom nižom od 34 °C (normalna temperatura fetusa ovce je 39 °C) (Gunn i sur. 1997). Isto tako, pokazalo se da redukcija temperature mozga za 2-3 °C u neonatusa svinje također ima neuroprotektivni učinak (normotermija je oko 38 °C) (Laptook i sur. 1997). S druge strane, tijekom cijelog postupka temperatura mora ostati iznad 33 °C. Temperature ispod 32 °C su manje neuroprotektivne, a na temperaturama ispod 30 °C opažene su teške sistemske nuspojave i povećani mortalitet (Perlman i sur. 2010; Tagin i sur. 2012). Dokazano je da postoji gradijent temperature u mozgu novorođenčeta od toplijih dubljih regija do hladnije površine. Temperatura dubokih moždanih struktura je oko 1-2 °C viša od temperature površine glave (Gunn&Gunn 1996) i oko 0.7 °C viša od temperature jezgre (Simbruner i sur. 1994).

U literaturi se opisuju dva načina terapijskog pothlađivanja. Jedan način je hlađenje cijelog tijela novorođenčeta (eng. whole body cooling, WBC) a drugi je selektivno hlađenje glave novorođenčeta (eng. selective head cooling, SHC). WBC metoda omogućuje homogeno hlađenje svih moždanih struktura, perifernih i centralnih. SHC metodom više se hlade periferne regije mozga od onih centralnih.

Premisa od koje polaze zagovornici selektivnog hlađenja glave je ta da mozak novorođenčeta proizvodi 70% sveukupne tjelesne topline i da je sistemska hipotermija fiziološki štetna za bolesno novorođenče (Gunn i sur. 1998).

Kod hlađenja cijelog tijela polazi se od pretpostavke da su temperatura jezgre i temperatura dubokih moždanih struktura slične (Jacobs i sur. 2007). U istraživanju iz 2000. se pokazalo da do značajnijeg snižavanja temperature u dubokim moždanim strukturama dolazi tek kad je temperatura jezgre snižena na 34 °C. U istraživanju se implicira da je prvo potrebno sniziti sistemsku temperaturu da bi se zatim postiglo hlađenje dubokih moždanih struktura (Van Leeuwen i sur. 2000).

5.1. SELEKTIVNO HLAĐENJE GLAVE

U studiji iz 1998. Gunn i suradnici su predložili metodu selektivnog hlađenja glave u terapiji pothlađivanjem uz blagu sistemsku hipotermiju. Selektivni pristup bi mogao osigurati potencijalnu korist od cerebralnog hlađenja i pritom smanjiti na minimum nuspojave sistemskog pothlađivanja jer se tijelo tek blago pothladi (Gunn i sur. 1998). Kriteriji uključenja i isključenja jednaki su za obje metode. Odabranoj novorođenčadi se oko glave stavi uređaj za hlađenje (eng. cooling cap). Kape i kacige za pothlađivanje koriste cirkulirajuću vodu ohlađenu na 10 °C. Tjelesna temperatura novorođenčeta se kontrolira temperaturnom probom i servokontroliranim grijačima iznad glave novorođenčeta. Regulacija je takva da se rektalna temperatura održava na 34-35 °C. Može se mjeriti i nazofaringealna temperatura koja se održava na 34 °C (Zhou i sur. 2010). Hlađenje glave mora započeti unutar 6 sati od rođenja i nastavlja se kroz 72 sata. Za vrijeme hlađenja glave novorođenče je pod stalnom skrbi neonatologa. Lijekovi (inotropi, antikonvulzivi, manitol) se daju prema standardnim indikacijama. U jednoj studiji novorođenčad se nije hranila tijekom pothlađivanja (Gluckman i sur. 2005) dok je u drugoj dobivala parenteralnu prehranu i nakon 3. dana započelo se s oralnom prehranom (Zhou i sur. 2010). Hlađenje se prekida ako postoji potreba za medicinskim postupkom koji se ne može raditi usporedno sa zagrijavanjem, kao na primjer ekstrakorporalna membranska oksigenacija. Nakon perioda hlađenja od 72 sata novorođenčad se postupno utopljava. Tjelesna temperatura novorođenčeta se ne bi smjela povisiti za više od 0.5 °C na sat (Gluckman i sur. 2005).

5.2. HLAĐENJE CIJELOG TIJELA

Indukcija hipotermije metodom hlađenja cijelog tijela (whole body cooling) mora isto kao i SHC započeti unutar 6 sati od rođenja. Kao što i naziv sugerira, ovom metodom se pothlađuje cijelo tijelo novorođenčeta. Ciljana temperatura sistemske hipotermije je između 33 i 34 °C (Azzopardi i sur. 2009). U jednoj studiji iz 2005. postignuta temperatura je bila u prosjeku još za 0.5 °C niža (ciljana temperatura 32.5-33.5 °C) (Eicher i sur. 2005a). Temperatura se mjeri na koži abdomena i rektalnom sondom ili ezofagealnom sondom (Shankaran i sur. 2005). Više je načina pothlađivanja cijelog tijela. Najjednostavnija metoda je isključivanje inkubatora i njegovih grijača. Na tržištu postoje i servo kontrolirani pokrivači za hlađenje kojima cirkulira hladan zrak ili tekućina čija se temperatura može regulirati. Opcija pothlađivanja su i paketi hladnog gela kojima se oblaže novorođenče. Najčešće se koristi kombinacija isključenog inkubatora i pokrivača za hlađenje jer je njima moguće kontrolirati temperaturu i na taj način intervenirati ako tjelesna temperatura novorođenčeta ne padne dovoljno ili padne previše (Azzopardi i sur. 2009). U studijama je korištena i kombinacija isključenja grijača i paketa hladnog gela (Jacobs i sur. 2011; Purkayastha i sur. 2015). Hlađenje WBC metodom traje 72 sata. U literaturi je prikazano i hlađenje WBC metodom u trajanju od 48 sati (Azzopardi i sur. 2000). Za vrijeme hlađenja monitorski se nadziru vitalne funkcije (krvni tlak, frekvencija pulsa i respiracije, saturacija kisikom) i rutinski prate drugi parametri kao što su plinska analiza arterijske krvi, koagulacija, kompletna krvna slika, elektroliti, ureja i kreatinin, količina urina. Nakon 72 sata utopljavanje se provodi na način da temperatura novorođenčeta raste za 0.5 °C za sat vremena, ne više. U jednoj studiji je vrijeme utopljavanja produženo na način da temperatura raste za 0.5 °C u dva sata (Jacobs i sur. 2011).

5.3. PASIVNO HLAĐENJE TIJEKOM TRANSPORTA

Terapijsko pothlađivanje novorođenčadi s asfiktičnom epizodom koji ispunjavaju sve kriterije prihvaćeno je kao neuroprotektivna terapija u brojnim zemljama. Ipak, oprema i obučenost za provedbu iste obično je ograničena na najveći centar ili par centara u zemlji. Vremenski okvir za započinjanje terapijske hipotermije iznosi 6 sati i od velike je važnosti za kasniji ishod terapije. Činjenica je da manje bolnice i rodilišta nemaju potrebnu infrastukturu za inicijaciju pothlađivanja (servo-kontroliranim uređajima za hlađenje) i često su dovoljno udaljeni od nacionalnog centra da ne stignu transportirati novorođenčad koja bi mogla imati koristi od hipotermije u vremenu od 6 sati po rođenju. Postoji rješenje za djecu rođenu u udaljenim rodilištima koje im ipak omogućava pravovremeno započinjanje neuroprotektivne terapije. Istraživanja su proučavala sigurnost i učinkovitost pothlađivanja koje započne već tijekom transporta do nacionalnog centra. Kao sigurno i učinkovito se pokazalo pasivno hlađenje. Pasivno hlađenje podrazumijeva isključenje grijača ili otvaranje vrata inkubatora, ali bez primjene vanjskih izvora hlađenja (na primjer hladni paketi leda) što bi podrazumijevalo aktivni pristup hlađenju (O'Reilly i sur. 2013). Na taj način se postigne sniženje temperature tijela novorođenčeta na ciljanu temperaturu od 33.5 °C i kupuje se vrijeme prije prijema u centar. O'Reilly dalje predlaže mjerenje aksilarne temperature umjesto mjerenja ezofagealne ili rektalne temperature koje su ipak sličnije temperaturi tjelesne jezgre. Mjerenje aksilarne temperature je lakše i sigurnije i može se mjeriti kontinuirano tijekom transporta za razliku od rektalne i ezofagealne temperature. Aktivno hlađenje se pokazalo kao manje poželjno jer je veća učestalost pretjeranog pothlađivanja, odnosno tjelesna temperatura se često snizi više od ciljane i novorođenčad stigne u centar sa subterapijskim vrijednostima tjelesne temperature (Hallberg i

sur. 2009). Pasivnim hlađenjem tijekom transporta se na siguran način može započeti terapijska hipotermija te bi se isto trebalo implementirati u sva rodilišta, posebice ona udaljena od centra koji je opremljen za terapijsku hipotermiju.

6. PRIMJENA LIJEKOVA TIJEKOM HIPOTERMIJE

Novorođenčad koja su preživjela asfiktičnu epizodu u peripartalnom dobu su rizična i potreban im je pojačani nadzor i skrb u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi. U pravilu, za vrijeme terapijskog pothlađivanja primjena lijekova je veoma slična ili jednaka onoj u novorođenčadi sa sličnim simptomima koja nije pothlađivana.

Od lijekova sa sedativnim i analgetskim djelovanjem najčešće se daje bolus morfija u dozi od 50-150 μg/kg te kontinuirana infuzija od 10-20 μg/kg na sat. Morfij se titrira prema odgovoru pacijenta i kliničkom nalazu. Drugi analgetici i sedativi koji se koriste su fentanil i midazolam (0.5-1 μg/kg/min). Prvi lijek izbora za novorođenačke konvulzije koje će se razviti u većine ove novorođenčadi zbog napredovanja neuronalne ozljede u drugoj fazi je fenobarbiton. U literaturi je preporučena primjena 20 mg/kg fenobarbitona kao prva doza i 5-10 mg/kg na 24 sata kao doza održavanja. Kao druga linija antikonvulziva primjenjuje se infuzija midazolama (30-60 μg/kg na sat) ili infuzija lidokaina (2-4 mg/kg na sat) (Azzopardi i sur. 2000). Dobutamin i dopamin su lijekovi izbora s vazoaktivnim djelovanjem. Vazoaktivni lijekovi se u pothlađivane djece primjenjuju s jednakom učestalošću kao i kod nepothlađivane novorođenčadi s encefalopatijom.

Kod primjene lijekova treba imati na umu da hipotermija kao nefiziološko stanje mijenja uobičajenu farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Funkcija citokroma P450 (CYP450) i drugih enzima smanjuje se prilikom hipotermije što rezultira u smanjenom klirensu lijekova i duljem eliminacijskom poluživotu. Lijekovi kojima se smanji klirens jer se metaboliziraju preko CYP450 enzima, a koriste se u terapijskoj hipotermiji, su midazolam, fentanil, fenobarbiton (Tortorici i sur. 2007). Hemodinamske prilagodbe, kao što je periferna vazokonstrikcija koja usmjerava krv od mišića, kože i masnog tkiva, rezultiraju u manjem volumenu raspodjele nekih

lijekova, primjerice fentanila, što pak rezultira povišenim serumskim koncentracijama tog lijeka. Promjene u metabolizmu lijekova za vrijeme hipotermije mogu biti i posljedica povećanog vaskularnog otpora koji smanjuje dotok krvi u jetru i bubrege, glavne organe zadužene za pretvorbu i eliminaciju lijekova (Zanelli i sur. 2011). Zbog navedenih činjenica potrebno je češće provjeravati koncentracije i titrirati doze lijekova.

7. NEŽELJENI UČINCI TERAPIJSKE HIPOTERMIJE

Pothlađivanje kao nefiziološko stanje za novorođenče može uzrokovati pojavu neželjenih stanja i simptoma. Nuspojave zabilježene tijekom različitih istraživanja su slične za obje metode pohlađivanja. Usporedbom pojavnosti višestrukog organskog zatajenja u novorođenčadi pothlađivanoj WBC metodom i u novorođenčadi pothlađivanoj SHC metodom vidjelo se da je ona slična u obje grupe i da izbor metode pothlađivanja nema utjecaj na nju (Sarkar i sur. 2009).

Novorođenčad s encefalopatijom zbog svog primarnog stanja sklona je različitim stanjima koja se neće pojaviti u zdrave novorođenčadi. Da bi se mogla odrediti sigurnost terapijske hipotermije i njezini neželjeni učinci, odnosno nuspojave koje su izravna posljedica pothlađivanja a ne same HIE, potrebno je raditi usporedbe s kontrolnom skupinom novorođenčadi s encefalopatijom, a koja nije podvrgnuta pothlađivanju.

Sve neželjene učinke koji su zabilježeni u pothlađivane novorođenčadi možemo grupirati u nekoliko skupina ovisno o zahvaćenom sustavu.

Kardiovaskularni učinci: sinus bradikardija (<80 otkucaja/min), produljeni QT-interval, hipotenzija s potrebom inotropne potpore, srčane aritmije s potrebom medikamentozne intervencije

Teško krvarenje

Hematološki učinci: anemija s potrebom transfuzije krvi, leukopenija, trombocitopenija ($<100*10^9$ /L) , teška koagulopatija

Metabolički učinci: hipoglikemija (<2.6 mmol/L), hiperglikemija (>8 mmol/L), hipokalemija (<3.5 mmol/L), hiperkalemija (>5.5 mmol/L), hiponatrijemija (<130 mmol/L), metabolička acidoza (arterijski pH<7.34 ili deficit baza>4 mmol/L), hipokalcemija (<2.0mmol/L)

Plućna hipertenzija

Stridor

Gastrointestinalno oštećenje: nekrotizirajući enterokolitis, rektalno krvarenje

Oštećenje jetre: povišeni jetreni enzimi (ALT>100 IU/L, AST>200 IU/L)

Oštećenje bubrega: oligurija (<0.5-1 mL/kg/h), povišeni kreatinin (>90-120 μmol/L) i/ili urea (>8 mmol/L), hematurija

Infekcije: sepsa, pneumonija, uroinfekcija

Kratkoročni neurološki ishodi: klinički prepoznate konvulzije, tremor

(Gunn i sur. 1998; Shankaran i sur. 2005; Eicher i sur. 2005b; Gluckman i sur. 2005; Zhou i sur. 2010; Jacobs i sur. 2011; Orme i sur. 2014).

Od navedenih nuspojava samo je kod nekoliko prijavljena signifikantna razlika u odnosu na oboljelu novorođenčad u kontrolnoj skupini, odnosno novorođenčad s HIE koja nije pothlađivana već rutinski zbrinuta suportivnom terapijom u jedinici intenzivnog liječenja novorođenčadi. Nakon statističke obrade kao neželjeni učinak sa signifikantnom razlikom između pothlađene i nepothlađene novorođenčadi, odnosno kao neželjeni učinak koji se može pripisati isključivo pothlađivanju navodi se sporiji srčani ritam (Gluckman i sur. 2005; Eicher i sur. 2005b; Jacobs i sur. 2011), produljeni QT-interval (Jacobs i sur. 2011), hematurija (Eicher i sur. 2005b), perzistirajuća plućna hipertenzija s potrebom davanja dušikovog oksida (Eicher i sur. 2005b), konvulzije (Eicher i sur. 2005b) i stridor (Eicher i sur. 2005b; Orne i sur. 2014).

8. DUGOROČNI ISHODI

Dosad je završeno nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja i manjih studija koje izvještavaju o dugoročnim ishodima terapijske hipotermije u novorođenčadi s encefalopatijom. Neurološka procjena se u velikoj većini istraživanja radila u djece kad su navršili 18 mjeseci života. U jednom istraživanju neurološki pregled je rađen nakon navršenih 12 mjeseci života (Eicher i sur. 2005a) i u jednoj nakon navršena 24 mjeseca (Jacobs i sur. 2011), sa sličnim rezultatima. Način neurološke procjene još nije uniformno definiran. Stupanj funkcionalne i neuromotorne invalidnosti najčešće je procjenjivan pomoću GMFCS (Gross motor function classification system) skale i na temelju dijagnoze cerebralne paralize (Tablica 3). Kognitivni ishod procijenjen je korištenjem BSID-II i novije BSID-III (Bayley scales of infant development) skale. BSID skalom se na temelju raznih zadataka i kroz igru procjenjuje stupanj kognitivnog razvoja i dobiva se razvojni kvocijent umjesto uobičajenog kvocijenta inteligencije (Bayley 1993).

U istraživanjima se razlikuje očekivani primarni ishod i očekivani sekundarni ishod. Kao primarni ishod je definirana kombinacija smrti i teškog neurorazvojnog oštećenja. Teško neurorazvojno oštećenje podrazumijeva jedan nalaz od sljedećih: BSID skalom određen kvocijent razvoja ispod 70, GMFCS stupanj 3 do 5, teže oštećenje sluha i potreba za slušnim pomagalima ili bilateralno oštećenje vizualnog korteksa i obostranu sljepoću. Sva istraživanja su pokazala značajno manju smrtnost i učestalost teškog neurorazvojnog oštećenja između pothlađivane i nepothlađivane djece s umjerenom i teškom encefalopatijom (Eicher i sur. 2005; Gluckman i sur. 2005; Shankaran i sur. 2005; Azzopardi i sur. 2009; Zhou i sur. 2010; Jacobs i sur. 2011). Isto tako, pokazala se značajna razlika u broju preživjele djece bez ikakvih zaostalih neuroloških

sekvela (Jacobs i sur. 2011). Postoji naznaka da je bolji učinak hipotermije u djece s umjerenom HIE od onih s teškom HIE. Smatra se da je uzrok taj što je kod teške HIE inzult teži, trajanje latentne faze kraće, a ireverzibilna cerebralna ozljeda zbog većeg deficita energije i ubrzane nekroze neurona nastaje ranije (Tagin i sur. 2012; Silveira & Procianoy 2015). Cochrane meta-analizom potvrđeno je signifikantno smanjenje kombiniranog smrtnog ishoda i preživljenja s teškim neurorazvojnim oštećenjem (Jacobs i sur. 2008). Nema signifikantne razlike u ishodu ovisno o korištenoj metodi hlađenja (WBC ili SHC). Zbog dokazanog protektivnog djelovanja na neurološki razvoj i smanjenog mortaliteta asfiktične novorođenčadi terapijska hipotermija je uvedena u smjernice za kardiopulmonalnu reanimaciju novorođenčadi iz 2010. godine (Biban i sur. 2011.; Filipović-Grčić i sur. 2011.).

Kao sekundarni ishodi definirani su, pojedinačno, mortalitet, cerebralna paraliza (zastoj u neuromotornom razvoju), sljepoća, oštećenje sluha s potrebnim slušnim pomagalima te razvojni i intelektualni zastoj (BSID razvojni kvocijent ispod 70). U sekundarnim ishodima rezultati su ipak slabiji od očekivanih. Velika većina istraživanja je od sekundarnih ishoda pokazala značajno smanjenje u mortalitetu (Zhou i sur. 2010; Jacobs i sur. 2011). Neka istraživanja su pokazale signifikantnu razliku u kognitivnom ishodu u smislu boljeg rezultata na BSID skali (Shankaran i sur. 2005; Gluckman i sur. 2005; Azzopardi i sur. 2009; Zhou i sur. 2010). Jedno istraživanje je pokazala signifikantnu redukciju cerebralne paralize i abnormalnog GMFCS rezultata (Azzopardi i sur. 2009). Cochrane meta-analiza nije utvrdila signifikantnu razliku u pojedinačnim sekundarnim ishodima između pothlađivane djece i one liječene samo potpornom terapijom.

Tablica 3. GMFCS skala za procjenu motorike u djece s cerebralnom paralizom. Prema Palisano i sur. 1997.	
GMFCS stupanj 1	Djeca hodaju i penju se po stepenicama bez ograničenja. Djeca trče i skaču bez oštećenja koordinacije, ravnoteže i brzine.
GMFCS stupanj 2	Djeca hodaju i penju se po stepenicama uz rukohvat, ali imaju poteškoća s hodanjem po neravnim površinama, nagibima i hodanjem u gužvi.
GMFCS stupanj 3	Djeca mogu hodati uz pomoć pomagala za kretanje. Mogu se popeti po stepenicama uz rukohvat. Mogu sami pokretati kolica, trebaju pomoć na većim udaljenostima i neravnim površinama.
GMFCS stupanj 4	Hodanje limitirano čak i uz pomagala. Djeca mogu prohodati malu udaljenost uz pomoć hodalice, mogu sami pokretati elektromotorna kolica.
GMFCS stupanj 5	Teško motorno oštećenje ograničava voljne pokrete i održavanje glave i trupa u antigravitacijskom položaju. Sva motorika je ograničena. Djeca se ne mogu samostalno pokretati, mora ih se premještati i transportirati.

9. ZAKLJUČAK

Terapijska hipotermija kao neuroprotektivna terapija novorođenčadi koja je peripartalno doživjela asfiktičnu traumu i kao posljedicu razvila HIE, puno obećava. Uspješno smanjuje mortalitet novorođenčadi s encefalopatijom kao i neurološke posljedice u preživjele novorođenčadi. Neželjeni učinci prilikom pothlađivanja su prihvatljivi za potencijalnu korist. Terapijska hipotermija je uključena u smjernice za kardiopulmonalnu reanimaciju asfiktične novorođenčadi.

Centri u većem broju zemalja su po uzoru na objavljene rezultate velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja i u skladu sa smjernicama započeli s terapijskom hipotermijom. Potrebno je ujednačiti protokole za provedbu hipotermije, nadzor i monitoring tijekom pothlađivanja te za provedbu utopljavanja pothlađene novorođenčadi. Ostaju još neka pitanja na koja je potrebno odgovoriti, kao što je pitanje optimalne tjelesne temperature koja ima protektivan učinak na mozak, a ne uzrokuje teške nuspojave hipotermije.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru prof.dr.sc. Borisu Filipoviću-Grčiću na stručnom vodstvu, susretljivosti i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima Milki i Josipu, sestri Petri i baki Ani koji su me bodrili za vrijeme cijelog školovanja. Veliko hvala dragom Siniši koji je uvijek bio uz mene. Zahvaljujem se najbližim prijateljima Juliji, Karolini, Renati, Adamu, Alenu, Nikoli i Tvrtku za podršku i motivaciju svih šest godina.

LITERATURA

1. Azzopardi D, Robertson NJ, Cowan FM, Rutherford MA, Rampling M, Edwards AD. Pilot study of treatment with whole body hypothermia for neonatal encephalopathy. Pediatrics. 2000;106:684-94.
2. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, i sur. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. N Engl J Med. 2009;361(14):1349-58.
3. Bayley N. Bayley scales of infant development-II. San Antonio, Tex.: Psychological corporation, 1993.
4. Biban P, Filipovic-Grcic B, Biarent D, Manzoni P. New cardiopulmonary resuscitation guidelines 2010: managing the newly born in delivery room. Early Hum Dev. 2011;87(1):9-11.
5. Cornette L. Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. Faxts Views Vis Obgyn. 2012;4(2):133-139.
6. Daetwyler K, Brotschi B, Berger TM, Wagner BP. Feasibility and safety of passive cooling in a cohort of asphyxiated newborn infants. Swiss Med Wkly. 2013;143:w13767.
7. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, i sur. Moderate hypothermia in neonatal encephalopahy: efficacy outcomes. Pediatr Neurol. 2005a; 32:11-7.
8. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, i sur. Moderate hypothermia in neonatal encephalopahy: safety outcomes. Pediatr Neurol. 2005b;32:18-24.

9. Filipović-Grčić B, Kniewald H, Bartoniček D, Stipanović Kastelić J, Grizelj R, Gverić Ahmetašević S, i sur. Reanimacija novorođenčeta - novosti u smjernicama iz 2010. Godine. Paediatr Croat 2011;55(Supl 1):133-139.
10. Gardiner M, Eisen S, Murphy C. Training in paediatrics: the essential curriculum. Oxford University Press, Oxford 2009.
11. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, i sur. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. Lancet. 2005;365:663-70.
12. Gunn AJ, Gunn TR. Effect of radiant heat on head temperature gradient in term infants. Arch Dis Child Fetal Neonat Ed. 1996;74:200-203.
13. Gunn AJ, Gunn TR, de Haan HH, Williams CE, Gluckman PD. Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. J Clin Invest. 1997;99:248-256.
14. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. Pediatrics 1998;102:885-892.
15. Gunn AJ. Cerebral hypothermia for prevention of brain injury following perinatal asphyxia. Pediatr. 2000;12:111-115.
16. Hallberg B, Olson L, Bartocci M, Edqvist I, Blennow M. Passive induction of hypothermia during transport of asphyxiated infants: a risk of excessive cooling. Acta Pediatr. 2009;98(6):942-6.
17. Jacobs SE, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ishaemic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art.No.: CD003311. doi: 10.1002/14651858.CD003311.pub2.

18. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, i sur. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(8):692-700.
19. Laptook AR, Corbett RJT, Sterett R, Burns DK, Garcia D, Tollefsbol G. Modest hypothermia provides partial neuroprotection when used for immediate resuscitation after brain ischemia. Pediatr Res. 1997;42:17-23.
20. Magalhaes M, Rodrigues FPM, Chopard MRT, Melo VCA, Melhado A, Oliveira I, i sur. Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. Sao Paulo Med J. 2015;133(4):314-9.
21. O'Reilly D, Labrecque M, O'Melia M, Bacic J, Hansen A, Soul JS. Passive cooling during transport of asphixiated term newborns. J Perinatol. 2013 June;33(6):435-440. doi:10.1038/jp.2012.138.
22. Orme J, Kissack C, Becher JC. Sridor in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. Pediatrics. 2014;134:e261-265.
23. Palisano R, Rossenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 1997;39:214-223.
24. Perlman JM, Wyatt J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, i sur. Part11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. Circulation. 2010;122:S516-38.

25. Purkayastha J, Lewis LE, Bhat RY, Anusha KM. Feasibility and safety of therapeutic hypothermia and short term outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. Indian J Pediatr. (February 2016);83(2):175-177.
26. Sarafidis K, Soubasi V, Diamanti E, Mitsakis K, Drossou-Agakidou V. Therapeutic hypothermia in asphyxiated neonates with hypoxic-ishemic encephalopathy: A single-center experience from its first application in Greece. Hippokratia. 2014;18(3):226-230.
27. Sarkar S, Barks JD, Bhagat I, Donn SM. Effects of therapeutic hypothermia on multiorgan dsyfunction in asphyxiated newborns: whole-body cooling versus selective head cooling. J Perinatol 2009;29:558-563. doi:10.1098/jp.2009.37.
28. Sarnat H, Sarnat M. Neonatal encaphalopathy following fetal distress. Arch Neurol. 1976;33:695-705.
29. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, i sur. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. N Engl J Med. 2005;353:1574-84.
30. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ishemic encephalopathy. J Pediatr (Rio J). 2015;91(6Suppl1):S78-S83.
31. Simbruner G, Nanz S, Fleischhacker E, Derganc M. Brain temperature discriminates between neonates with damaged, hypoperfused and normal brains. Am J Perinatol. 1994;11:137-143.
32. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(6):558-566.

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

34. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. Crit Care Med. 2007;35(9):2196-2204.

35. Van Leeuwen GM, Hand JW, Lagendijk JW, Azzopardi DV, Edwards AD. Numerical modeling of temperature distributions within the neonatal head. Pediatric Research. 2000;48:351-6.

36. Wyatt JS, Robertson NJ. Time for a cool head-neuroprotection becomes a reality. Earl Hum Dev. 2005;81:5-11.

37. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. J Perinatol. 2011 June;31(6):377-386. doi:10.1038/jp.2010.146.

38. Zhou WH, Cheng GQ, Shao XM, Liu XZ, Shan RB, Zhuang DY, i sur. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ishemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. J Pediatr. 2010;157(3):367-372.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. ožujka 1992. u Varaždinu. Osnovnu školu pohađala sam u Završju Podbelskom. Završila sam gimnaziju prirodoslovno-matematičkog usmjerenja u Prvoj gimnaziji Varaždin. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2010. godine. Trenutno sam studentica 6. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh u studiju te državne i sveučilišne stipendije za nadarene i izvrsne studente. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja bila sam demonstrator na Katedrama za histologiju i embriologiju, kliničku propedeutiku, patofiziologiju i pedijatriju. Članica sam studentske organizacije CroMSIC. U sklopu programa studentskih razmjena fakulteta provela sam mjesec dana u Svučilišnoj klinici Hamburg-Eppendorf. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.