PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE ŠOKA NA ODJELU INTENZIVNOG LIJEČENJA DJECE

Rajović, Dina

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:131063

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dina Rajović

PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE ŠOKA NA ODJELU INTENZIVNOG LIJEČENJA DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Dina Rajović

PREPOZNAVANJE I LIJEČENJE ŠOKA NA ODJELU INTENZIVNOG LIJEČENJA DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

Komentor rada: doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Srećko Severinski, dr. med.

2. Barbara Kvenić, dr.med.

3. Aleksandar Ovuka, dr.med.

Rad sadrži 54 stranice, 6 tablica, 20 slika, 46 literaturna navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici docentici Kristini Lah Tomulić na pomoći oko izbora teme, savjetima i podršci tijekom pisanja ovoga rada.

Hvala mojim roditeljima na pruženoj potpori i razumijevanju kroz sve godine studija.

Hvala prijateljicama koje su ovo razdoblje života učinile posebno lijepim.

Sadržaj

1. Uvod 1
1.1 Patogeneza šoka 3
1.1.1. Kompenzirani šok 3
1.1.2. Dekompenzirani šok 4
1.1.3. Ireverzibilni šok 5
1.2. Utjecaj šoka na organe 5
1.2.1. Respiratorni sustav 5
1.2.2. Bubrezi 5
1.2.3. Jetra i sustav koagulacije 6
1.2.4. Probavni sustav 6
1.2.5. Endokrini sustav 7
1.3. Fizikalni pregled i klinička slika šoka u djece 7
1.3.1 Fizikalni pregled 7
1.3.2. Klinička slika 8
1.4. Laboratorijske pretrage 10
1.5. Opći pristup liječenju šoka 13
1.5.1. Resuscitacija volumenom 13
1.5.2. Izbor intravenske tekućine 14
1.5.3. Inotropni i vazoaktivni lijekovi 15
1.6. Vrste šoka 18
1.6.1. Hipovolemijski šok 18
1.6.2. Kardiogeni šok 19
1.6.3. Distributivni šok 23
1.6.3. Opstruktivni šok 28
2. Svrha rada 28
3. Ispitanici i postupci 29
3.1. Ispitanici 29
3.2. Postupci 29

4. Rezultati 29
5. Rasprava 40
6. Zaključak 44
7. Sažetak 45
8. Summary 47
9. Literatura 48

Popis skraćenica i akronima

CaO_2 – sadržaj kisika u arterijskoj krvi (prema engl. *arterial oxygen content*)

CO – srčani minutni volumen (prema engl*. cardiac output*)

DO_2 – dostava kisika (prema engl*. delivery of oxygen*)

HR – frekvencija srčanih otkucaja (prema engl. *heart rate*)

SV – udarni volumen (prema engl*. stroke volume*)

SaO_2 – saturacija hemoglobina kisikom (prema engl*. arterial oxyhemoglobin saturation*)

CVP – središnji venski tlak (prema engl. *central venous pressure*)

PCWP – plućni kapilarni tlak (prema engl. *pulmonary capillary wedge pressure*)

PVR – plućni vaskularni otpor (prema engl. *pulmonary vascular resistance*)

SVR – sistemski vaskularni otpor (prema engl. *systemic vascular resistance*)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

ERC – europsko društvo za reanimaciju (prema engl. *European Resuscitation Council*)

PALS – napredno održavanje života u djece (prema engl. *pediatric advanced life support*)

SpO_2 – saturacija periferne krvi kisikom (prema engl. *peripheral capillary oxygen saturation*)

AHA – američko udruženje za bolesti srca (prema engl. *American Heart Association*)

MODS – sindrom višestrukog organskog zatajivanja (prema engl. *multiple organ dysfunction syndrome*)

ARDS – akutni respiratorni distres sindrom

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

SvO2 – saturacija miješane venske krvi (prema engl. *mixed venous oxygen saturation*)

ScvO2 – centralna venska saturacija (prema engl. *central venous oxygen saturation*)

CRT – vrijeme kapilarne reperfuzije (prema engl. capillary refill time)

CVK – centralni venski kateter

ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija (prema engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)

VAD – uređaj za potporu klijetki (prema engl. *ventricular assist device*)

IABP – intraaortalna balonska pumpa (prema engl. *intra-aortic balloon pump*)

SŽS – središnji živčani sustav

PICU – odjel intenzivnog liječenja djece (prema engl. *pediatric intensive care unit*)

SOFA – prema engl. Sequential Organ Failure Assessment

FIO_2 – udio kisika u udahnutoj smjesi plinova (prema engl. *fraction of inspired oxygen*)

IV – intravenski

IO – intraosealni

CRP – C reaktivni protein (prema engl. *C reactive protein*)

1. Uvod

Šok je klinički sindrom koji nastaje uslijed zatajenja cirkulacije, a što za posljedicu ima smanjenu dostavu kisika i hranjivih tvari tkivima (1). Ako potraje može uzrokovati višestruko zatajenje organa i smrt (2). Šok može biti uzrokovan različitim teškim bolestima i ozljedama, a neovisno o njegovom primarnom uzroku, u osnovi svakog šoka nalazi se isti problem – nemogućnost održavanja aerobnog metabolizma uslijed nedovoljne opskrbe stanica kisikom, s posljedičnim prijelazom na energetski nedostatan anaerobni metabolizam koji uzrokuje smrt stanica te zatajivanje organa (2, 3). Šok se prema tome može definirati i kao poremećaj tkivne oksigenacije (2, 3).

Patofiziološki, šok se razvija uslijed promjene neke od temeljnih varijabli funkcije koja određuje dostavu kisika stanicama. Dostava kisika (DO2) ovisi o srčanom minutnom volumenu (CO) i sadržaju kisika u arterijskoj krvi (CaO2) (2).:

$$DO2 = CO \times CaO2$$

Srčani minutni volumen (CO) funkcija je udarnog volumena (SV) i frekvencije srčanih otkucaja (HR) (2):

$$CO = SV \times HR$$

Sadržaj kisika u arterijskoj krvi (CaO2) je količina kisika vezana za hemoglobin plus količina kisika otopljenog u arterijskoj krvi, a računa se po formuli: CaO2 (mL O2/dL) = (1.34 x Hb (mg/dl) x SaO2) + (0.003 x PaO2) (2). Udarni volumen (SV) ovisi o tri varijable: prethodnom opterećenju klijetki (preload), naknadnom opterećenju klijetki (afterload) i kontrakcijskoj snazi miokarda. Preload je

volumno opterećenje srca, odnosno volumen krvi u klijetki na kraju dijastole, a on ovisi o tlakovima punjenja klijetki. Za desnu klijetku tlak punjenja jednak je tlaku u desnoj pretklijetci, odnosno središnjem venskom tlaku (CVP), dok za lijevu klijetku tlak punjenja predstavlja plućni kapilarni tlak (PCWP). Afterload odgovara tlačnom opterećenju srca; za desnu klijetku to je plućni vaskularni otpor (PVR), a za lijevu klijetku sistemska vaskularna rezistencija (SVR). Sve navedene varijable koje određuju srčani minutni volumen i dotok kisika u tkiva, moguće je u kliničkoj praksi izravno ili neizravno procjenjivati različitim metodama te se u liječenju šoka nastoji upravo na njih djelovati. Prema tome, nastoji se normalizirati frekvencija srčanih otkucaja, kontraktilnost miokarda, preload i afterload te povisiti koncentracija hemoglobina i saturacija hemoglobina kisikom (2, 3).

S obzirom na etiologiju postoje različite podjele šoka, a u ovome radu korištena je jedna od najčešćih koja dijeli šok na hipovolemijski, kardiogeni, opstruktivni i distributivni. U djece, najčešći su hipovolemijski i septički šok (4,5). Klinički, šok se može podijeliti na kompenzirani i dekompenzirani (2). To su zapravo faze u dinamici svakog šoka, ako se on pravodobno ne prepozna i ne liječi. Na temelju ovih faza, objašnjena je patofiziologija šoka te klinička slika koja iz nje proizlazi.

1.1 Patogeneza šoka

1.1.1. Kompenzirani šok

Kod hipoperfuzije i hipoksije tkiva organizam pokreće tzv. "fight or flight response", kao odgovor na poremećaj unutarnje ravnoteže. On se sastoji u aktivaciji kompenzacijskih mehanizama koji su pod neuroendokrinom kontrolom, a najvažniji učinci ostvaruju se putem katekolamina. Vazokonstrikcijom, povišenjem srčanih otkucaja i srčanog minutnog volumena podići će se krvni tlak, a ubrzanjem frekvencije disanja nastoji se smanjiti učinak metaboličke acidoze (6). U djece, CO je više ovisan o frekvenciji srca, nego li o udarnom volumenu zbog manje mišićne mase dječjeg srca (5). Zato je tahikardija glavni način na koji dijete kompenzira snižen preload i smanjenu kontraktilnost miokarda te održava adekvatan CO kod prirođenih srčanih grešaka s lijevo-desnim pretokom (1,5). Osim preko simpatičkog sustava, kompenzacija se pokreće i preko aktivacije RAAS-a koji uzrokuje vazokonstrikciju i pojačava učinak simpatikusa te povećava reapsorpciju vode i soli čime se nastoji povećati intravaskularni volumen. Neuroendokrini odgovor uključuje i povećanu sekreciju glukokortikoida kako bi se povećala glikemija uslijed povećanih metaboličkih zahtjeva. U nekim oblicima šoka sposobnost kompenzacije organizma inicijalno nije jednako učinkovita. U distributivnom šoku, koji je obilježen smanjenom vaskularnom rezistencijom, tj. gubitkom vaskularnog tonusa, jedan od dva dostupna kompenzacijska mehanizma je neučinkovit te je u ovome slučaju sistemski arterijski tlak održavan prvenstveno kompenzatornom tahikardijom. Nadalje, sposobnost organizma da kompenzira hemodinamski poremećaj i odgovor na šok u djece, ovisan je o dobi, odnosno zrelosti organskih sustava te isto tako mogućim pratećim naslijeđenim ili stečenim bolestima djeteta. Primjerice, Addisonova bolest, zbog manjka kortizola, ugrožava kompenzacijske sposobnosti organizma te progresija šoka u takve djece može biti puno

brža. Kompenzirana faza šoka je potencijalno reverzibilna, uz pravovremeno prepoznavanje i liječenje (2-3, 6).

1.1.2. Dekompenzirani šok

S vremenom, sposobnost organizma da ispravi hemodinamski poremećaj se smanjuje, a mikrovaskularna perfuzija postaje marginalna. U kompenziranoj fazi još uvijek je održana arteriovenska razlika u tlakovima, odnosno krvni tlak je normalan. Dekompenziranu fazu šoka, obilježava sve veće smanjenje razlike arteriovenskih tlakova, zbog čega se protok krvi usporava, a krv predugo zadržava u arteriolo-kapilarnom bazenu. Zbog anaerobnog metabolizma, u loše prokrvljenim područjima raste koncentracija laktata, ugljičnog dioksida, vodikovih iona i drugih produkata. Zbog povećane kapilarne propusnosti, dolazi do transudacije krvi u međustanični prostor. Time dolazi do razvoja sekundarne hipovolemije jer je efektivan, cirkulirajući volumen krvi snižen. Sekundarna hipovolemija dovodi do smanjenja venskog priljeva, što posljedično uzrokuje pad CO-a i krvnog tlaka. To rezultira daljnjim pogoršanjem hipoenergoze periferije, ali i smanjenja koronarnog protoka te hipoksije i smanjenja kontraktilnosti miokarda. U dekompenziranoj fazi dolazi do stvaranja začaranog kruga preko pozitivnih povratnih sprega koje djeluju na razini srca, arterija i vena, moždanih krvnih žila, endokrinih žlijezda, mirkocirkulacije te metabolizma stanice. Regulacijski mehanizmi koji su u kompenziranome stadiju uspijevali smanjiti hipoksiju stanica postepeno zakazuju. Razlog tome je u stupnju hipoenergoze koja postaje puno veća od sposobnosti organizma da ju ispravi, te dodatno u tome što produkti anaerobnog metabolizma djeluju toksično te time direktno oštećuju regulacijske mehanizme (endokrine stanice, živčane stanice, miocite, kardiomiocite...). Svi navedeni faktori odgovorni su za razvoj sve teže hipoksije i hipotenzije (2, 6).

1.1.3. Ireverzibilni šok

Ireverzibilni šok obilježen je velikim oštećenjima organa koja dovode do smrti unatoč poduzetim terapijskim mjerama i uspješnom povratu cirkulacije (1, 2).

1.2. Utjecaj šoka na organe

U šoku može doći do oštećenja funkcije organa. Kada su istovremeno prisutna oštećenja ≥ 2 organa ili organska sustava govorimo o sindromu višestrukog organskog zatajivanja (MODS). U šoku mogu nastati poremećaji rada i oštećenja pluća, bubrega, središnjeg živčanog sustava, probavnog sustava, hematološki poremećaji, poremećaji jetre, koagulacijskog sustava te imunološki poremećaji (2). Poremećaj funkcije nekog organa može biti različitog stupnja, od blažeg i reverzibilnog do teškog oštećenja organa s trajnom disfunkcijom (6).

1.2.1. Respiratorni sustav

Zatajivanje respiratornog sustava može nastati zbog zamora dišne muskulature (uslijed kompenzatorne tahipneje i hiperpneje) ili zbog nastanka akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS-a) (2). Zbog toga je potrebno tijekom hitne terapije primijeniti kisik u visokom protoku, te po potrebi intubirati i ventilirati dijete. Rana endotrahealna intubacija i ventilacija je poželjna, jer se time osigurava dišni put, štedi dišna muskulatura te se krv preusmjerava prema vitalnim organima, a kisik se ne troši na rad potreban za disanje (2,7).

1.2.2. Bubrezi

Hipoperfuzija bubrega može uzrokovati akutno bubrežno zatajenje, a ako potraje, doći će do oštećenja i gubitka nefrona te kroničnog bubrežnog zatajenja. Najčešće se manifestira oligurijom ili anurijom (80%), a rijetko je diureza normalna (20%). Kao markeri i testovi bubrežne funkcije

prate se serumski kreatinin i ureja te klirens kreatinina iz uzorka 24 satnog urina. Osnovna terapijska mjera u ABZ-u je uspostaviti diurezu. Potrebno je nadomjestiti volumen tekućine uslijed relativne ili apsolutne hipovolemije te dati diuretik nakon faze stabilizacije i uspostave normalnog krvnog tlaka. Ako nema odgovora na primijenjenu terapiju, potrebno je u daljnjem tijeku učiniti dijalizu (2).

1.2.3. Jetra i sustav koagulacije

Hipoperfuzija jetre zbog centralizacije krvotoka uzrokuje prvo disfunkciju, a poslije i nekrozu hepatocita (6). Zbog toga je smanjena metabolička, detoksikacijska i sintetska funkcija jetre. Potrebno je kontinuirano raditi laboratorijske pretrage za procjenu jetrene funkcije kako bi se oštećenje dijagnosticiralo, odredio njegov stupanj i procjenjivala učinkovitost terapije (12). Pritom valja imati u vidu kako određeni lijekovi mogu biti hepatotoksični, a u slučaju oštećenja, lijekovi koji se metaboliziraju u jetri trebaju biti pažljivo dozirani (2).

Poremećaji koagulacije česti su u šoku, a nastaju pod utjecajem niza faktora. U dekompenziranome stadiju, usporen protok krvi uzrokuje povećanu agregaciju eritrocita, oštećenje endotela i adheziju trombocita. U septičnom šoku različite proupalne tvari te bakterijski toksini dodatni su čimbenici koji pogoduju oštećenju endotela i nastanku diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK-a) s posljedičnom potrošnom koagulopatijom i krvarenjima (6). DIK i krvarenja dodatno doprinose ishemiji i oštećenju stanica (1, 2).

1.2.4. Probavni sustav

Hipoperfuzija želuca i crijeva može rano, već u kompenziranom stadiju, uzrokovati oštećenje sluznice u vidu stresnih ulkusa s krvarenjima (6). Osim ulkusa, moguća je akutna ishemija

mezenterija s transmuralnom nekrozom crijeva. Posljedica toga je, između ostalog, prodor bakterija iz lumena crijeva u cirkulaciju, sepsa te MODS. Također, u šoku je moguć nastanak ileusa, koji može, osim hipoperfuzijom, biti potaknut i poremećajem elektrolita te primjenom opioida (2).

1.2.5. Endokrini sustav

Dugotrajna hipoperfuzija endokrinih žlijezda s vremenom će uzrokovati smanjenu sekreciju hormona. Endokrini regulacijski mehanizmi tada zakazuju, a šok napreduje prema dekompenziranom stadiju. To dovodi do poremećaja u regulaciji metabolizma, vazomotorike, elektrolita i tekućine i povećava sklonost hipotenziji (6). U septičnom šoku česta je komplikacija adrenalna insuficijencija i adrenalno krvarenje (2).

1.3. Fizikalni pregled i klinička slika šoka u djece

1.3.1 Fizikalni pregled

Šok je hitno, progresivno stanje koje se mora prepoznati na vrijeme, a to znači u njegovom ranom, kompenziranome stadiju. Rano prepoznavanje teško bolesnog djeteta koje se nalazi u šoku omogućuje da se s liječenjem krene što ranije te da se patogenetska kaskada šoka koja vodi u smrt zaustavi. Potrebno je ukoliko je moguće, uzeti kratku i dobru heteroanamnezu, imajući u vidu da etiologija šoka može ovisiti o dobi djeteta, kao i o pridruženim komorbiditetima (2). Temelj u postavljanju dijagnoze šoka je fizikalni pregled u kojemu se traže znakovi tkivne hipoperfuzije. Klinički znakovi šoka su odraz tkivne hipoperfuzije i kompenzatornih mehanizama.

U fizikalnom pregledu djeteta vodimo se ABCDE pristupom prema ERC smjernicama naprednog održanja života u djece (PALS), u sklopu čega se procjenjuje (8):

A. Airway (dišni put): provjera prohodnosti dišnog puta
B. Breathing (disanje): frekvencija disanja, odizanje grudnog koša, disajni šum, SpO_2
C. Circulation (cirkulacija): periferni i centralni puls, krvni tlak, CRT (normalno: <2 sekunde), koža i vidljive sluznice (toplina, boja, vlažnost), vratne vene (distendirane/kolabirane), mokrenje (satna diureza - normalno u dojenčadi >2 ml/kg/h, u djece >1 ml/kg/h i u adolescenata >0.5 ml/kg/h)
D. Disability (stanje svijesti): procjena stanja svijesti prema AVPU bodovanju: A-alert (budan), V-verbal (odgovara na poziv), P-pain (odgovara na bolni podražaj), U-unresponsive (ne odgovara na podražaje) te pregled zjenica i određivanje glukoze u krvi
E. Exposure and environment (razodijevanje i okolišni čimbenici): razodjenuti pacijenta u potpunosti radi cjelovitog pregleda

1.3.2. Klinička slika

Kompenzirani stadij šoka prezentira se tahikardijom, oslabljenim perifernim pulsom te normalno palpabilnim centralnim pulsom, produljenim vremenom kapilarne reperfuzije (CRT>2 sekunde), tahipnejom, blijedom, hladnom i znojnom kožom, poremećajem svijesti u vidu konfuzije, iritabilnosti ili letargije i normalnim sistoličkim arterijskim tlakom (2, 9). U distributivnom šoku čiji je najčešći predstavnik septički šok, moguće su katkad iznimke u kliničkom nalazu koje treba imati u vidu: CRT u rijetkim slučajevima može biti i skraćen (<1-2 sekunde), iako je najčešće produljen; koža može biti topla, crvena i orošena, ali je u većine pacijenata hladna, a puls je ubrzan, najčešće slab i jedva pipljiv (9).

Često se u literaturi koriste pojmovi "hladnog šoka" i "toplog šoka", a koji se odnose na tonus periferne vaskulature. Pritom "hladni šok" označava predominaciju vazokonstrikcije i očituje se

produljenim CRT-om te oslabljenim perifernim pulsom, dok "topli šok" označuje predominaciju vazodilatacije i očituje se skraćenim CRT-om i ubrzanim, jakim perifernim pulsom (5).

Dekompenzirani stadij prezentira se hipotenzijom, tahikardijom ili bradikardijom, blijedom i hladnom kožom marmoriranog izgleda, a u teškom šoku i lividna (zbog krvi koja "nepomično leži" u mikrocirkulaciji), izrazito produljenim CRT-om, Kussmaulovim acidotičkim disanjem (tahihiperpneja), težim poremećajem svijesti (somnolentnost, sopor ili koma) i oligurijom ili anurijom (9).

Klinički, osnovna razlika između kompenziranog i dekompenziranog stadija šoka je u vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka, odnosno u prisutnosti hipotenzije. Dijete je hipotenzno ako je vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka (SBP) ispod krivulje 5. percentile distribucije tlakova djece iste dobi. Radi jednostavnosti i bržeg postupanja u kliničkoj praksi, AHA smjernice za kardipulmonalnu resuscitaciju djece hipotenziju definiraju kao vrijednost sistoličkog arterijskog tlaka na način prikazan u *Tablici 1* (9).

Tablica 1. Vrijednost hipotenzije ovisno o dobi (9)

Dob	Sistolički arterijski tlak (mmHg)
Dojenče (1.mj. - 1.god.)	<70
Dijete (1.god. - 10.god)	< 70 + (godine x 2)
Dijete (> 10.god.)	< 90

Ono što je važno istaknuti jest da dječji organizam ima veliku sposobnost kompenzacije i održavanja krvnog tlaka dugo vremena normalnim, odnosno dovoljnim za perfuziju vitalnih organa, a onda može doći do brzog urušaja krvnog tlaka i dekompenzacije (2, 8). Zbog toga, kliničko mjerilo težine šoka u djece nije vrijednost krvnog tlaka nego su to: frekvencija pulsa,

amplituda pulsa (punjenost pulsa) i kapilarno punjenje (8). Nalaz hipotenzije kod djeteta u šoku je kasni i prognostički loš znak zatajenja cirkulacije (8, 10-11). Naime, djeca mogu izgubiti i do 25-30% intravaskularnog volumena uz održan krvni tlak, a kod većih gubitaka nastupa hipotenzija koja tada može brzo progredirati u šok refraktoran na terapiju (2, 9-11).

Znakovi šoka koji se pogoršava su: slab ili odsutan periferni puls i slab centralni puls, izrazito produljenje kapilarne reperfuzije te tahikardija (frekvencija pulsa se obično povećava prije pada krvnog tlaka). Bradikardija ili nagli pad frekvencije pulsa su također, uz već spomenutu hipotenziju, kasni, odnosno preterminalni znakovi koji upućuju na teški dekompenzirani šok (7).

Osim općih znakova šoka, mogu biti prisutni znaci i simptomi primarne bolesti ili ozljede koja je izazvala šok. Ključni podaci iz djetetove anamneze ili statusa koji ukazuju na uzrok šoka navedeni su u *Tablici 2*.

Tablica 2. Podaci iz anamneze ili statusa koji ukazuju na uzrok šoka (1)

Podaci iz anamneze ili statusa	Patofiziološki mehanizam
Povraćanje ili proljev	Hipovolemija
Febrilitet/osip	Sepsa
Urtikarija, otok lica i usana, stridor	Anafilaksija
Srčana dekompenzacija u dojenčeta ili djeteta	Kardiomiopatija
Trauma	Krvarenje, pneumotoraks, hematotoraks, srčana tamponada
Tahikardija, aritmije u EKG-u	Srčane aritmije
Polidipsija, poliurija, polifagija; duboko acidotično disanje	Šećerna bolest
Anamneza o uzimanju lijekova	Otrovanja

1.4. Laboratorijske pretrage

Uzorci krvi uzimaju se, ukoliko je moguće, kod uspostave venskog puta u djeteta ukoliko taj postupak ne odgađa hitno liječenje. U šoku možemo očekivati niz poremećaja krvne slike i

biokemije te se one određuju nakon stabilizacije djeteta. U prvoj fazi liječenja šoka tijekom rane resuscitacije, ključni su sljedeći laboratorijski nalazi jer se temeljem njih procjenjuje težina šoka i usmjerava liječenje:

1. serumska koncentracija laktata – jer je marker tkivne hipoperfuzije i anaerobnog metabolizma. Određivanje serumskih laktata je standardni laboratorijski test koji je time objektivniji pokazatelj perfuzije tkiva u usporedbi s fizikalnim pregledom ili mjerenjem diureze (12). Povišeni serumski laktati najčešće su uzrokovani tkivnom hipoperfuzijom te su korišteni pretežito za evaluaciju šoka, no hiperlaktatemija je moguća kod mnogih drugih stanja, primjerice: nasljednih metaboličkih bolesti, zatajenja jetre, nakon kardiorespiratornog aresta, konvulzija, malignih oboljenja, uslijed primjene nekih lijekova, regionalnih ishemija itd. Mnoga istraživanja pokazuju povezanost povišenih vrijednosti laktata s lošim ishodom (13-14). U istraživanju provedenom u djece sa septičkim šokom pacijenti sa serumskom koncentracijom laktata ≥5 mmol/L češće su imali smrtni ishod (15). Također, pokazalo se da je procjena klirensa laktata u serijskim mjerenjima koristan prediktor morbiditeta i mortaliteta. Niz studija na odraslima pokazala je kako pacijenti, u kojih se unutar 24 sata od prijema, inicijalno povišene vrijednosti laktata snize ispod 2.5mmol/L ili 4 mmol/L (ovisno o studiji) imaju povoljniji ishod liječenja u usporedbi s pacijentima sa perzistirajuće visokim serumskim laktatima (13). U studiji provedenoj na pedijatrijskoj populaciji, dokazano je kako je klirens laktata <30% tijekom rane resuscitacije (u prvih 6 h od hospitalizacije) prediktor smrtnosti s osjetljivošću od 75% i specifičnošću od 97% (16).

2. Acidobazni status arterijske krvi – jer određuje težinu metaboličke acidoze. Podatak o stupnju acidoze važan je i za režim parenteralne rehidracije djeteta. Primjerice, u teškoj acidozi, otopini izotoničnog NaCl treba dodati 3mL/kg jednomolarne (8.4%) otopine $NaHCO_3$.
3. Natrij i kalij – jer se prema vrijednostima elektrolita u krvi odabire otopina optimalnog sastava za rehidraciju.
4. Glukoza u krvi – u šoku često dolazi do hipoglikemije ili pak stresne hiperglikemije koja je potaknuta katekolaminima i kortizolom. Stresna hiperglikemija česta je kod kritično bolesnih pacijenata i predstavlja marker ozbiljnosti bolesti. Istraživanje na velikom uzorku ICU pacijenata pokazuje kako je poremećena glikemija, kod prijema i tijekom liječenja, povezana s većim rizikom od smrtnog ishoda, a koji progresivno raste što je veća težina i trajanje poremećaja, te što su veće varijabilnosti u vrijednostima glukoze u krvi (17).
5. Koagulogram – u slučaju narušenih vrijednosti koagulograma nadoknađuju se faktori koagulacije, najčešće primjenom svježe smrznute plazme (nedostatak faktora iz protrombinskog kompleksa) ili krioprecipitata (u slučaju potrebe za fibrinogenom ili faktorom VIII).
6. Saturacija miješane venske krvi kisikom (SvO_2): pomaže u određivanju da li su srčani minutni volumen (CO) i dostava kisika (DO_2) dostatni za namirenje potreba bolesnika. Uzorak krvi uzima se iz katetera plućne arterije, a normalna vrijednost SvO_2 iznosi 60-80%. SvO_2 je postotak kisika vezanog za hemoglobin u miješanoj venskoj krvi desnog atrija. Ona odražava količinu kisika preostalog u krvi nakon što su tkiva preuzela onoliko kisika koliko im je potrebno. Mjerenjem SvO_2, prije i nakon primjene lijekova koji djeluju na

kardiovaskularni sustav ili tijekom mehaničke ventilacije, moguće je procijeniti poboljšava li se stanje bolesnika na primijenjene terapijske mjere. S obzirom da se danas plućni arterijski kateteri sve rjeđe koriste, centralna venska saturacija kisikom ($ScvO_2$) dobivena iz uzorka krvi putem jugularnog ili supklavijalnog katetera koristi se kao surogat mjerenju saturacije miješane venske krvi. Normalno $ScvO_2$ iznosi >70% (18).

1.5. Opći pristup liječenju šoka

1.5.1. Resuscitacija volumenom

Osnovni principi liječenja šoka podrazumijevaju: nadomještanje volumena (cilj je povratak efektivnog cirkulirajućeg volumena), povećanje dostave kisika (DO2), smanjenje potrebe za kisikom te liječenje podležećeg uzroka šoka (2). Svakome pacijentu u šoku potrebno je nadomjestiti izgubljeni volumen, jer svaki šok uvijek prati apsolutna ili relativna hipovolemija. Rana resuscitacija tekućinom unutar prvog sata je temelj terapije šoka, te je povezana s boljim ishodom (19). Resuscitacija se započinje što ranijim bolusima izotonične kristaloidne otopine, 20 ml/kg tjelesne mase kroz 5-10 min (9). Nakon svakog bolusa potrebno je hemodinamski reevaluirati dijete, a ako klinički znakovi šoka perzistiraju, nastavlja se s primjenom bolusa od 20 ml/kg, do stabilizacije vitalnih parametara (normalan tlak, dobar puls, CRT <2 s i uspostavljena diureza) (2, 19). Inicijalna resuscitacija najčešće zahtjeva volumen tekućine od 40-60 ml/kg, ali ponekad je potrebno i do 200 ml/kg (19-20). Djeca koja se ne uspijevaju stabilizirati inicijalnom resuscitacijom tekućinom zahtijevaju invazivno hemodinamičko monitoriranje i postavljanje CVK te što ranije liječenje vazoaktivnim i inotropnim lijekovima (2). Potrebno je kontrolirati laktate u krvi koji se nakon stabilizacije pacijenta trebaju snižavati. Nakon što se dijete hemodinamski stabilizira, nastavlja se s terapijom rehidracije kojom se namiruje dnevna potreba djeteta za

tekućinom, odnosno nadoknađuju aktualni fiziološki gubici tekućine (*Tablica 3*). Izbor otopine u terapiji održavanja usmjerava se prema laboratorijskim nalazima. U nekih pacijenata tijekom šoka javlja se izrazita hiperglikemija te se njima ne smiju dati otopine glukoze, a čije je uvođenje preporučeno u djece sa normoglikemijom (1, 21).

Tablica 3. Holliday-Segar metoda za izračun volumena u terapiji održavanja (21)

TJELESNA MASA	BAZALNE POTREBE DJETETA
<10kg	100ml/kg/dan
10-20kg	1000ml/dan + 50ml/kg za svaki kg iznad 10.
>20kg	1500ml/dan + 20ml/kg za svaki kg iznad 20.

U šoku neka stanja mogu biti dodatni čimbenici koji pogoršavaju hipoksiju. Febrilitet, bol i rad dišne muskulature troše mnogo kisika stoga je potrebno ukloniti njihov utjecaj primjenom antipiretika, ponekad analgosedacijom i primjenom mehaničke ventilacije. Na taj način se smanjuje potreba za kisikom (2).

1.5.2. Izbor intravenske tekućine

Najčešće korištene kristaloidne otopine u resuscitaciji djece su 0.9% NaCl i Ringerov laktat (9). Danas se prema provedenim studijama preporučuje upotreba balansiranih kristaloidnih otopina, jer za razliku od nebalansiranih (0.9% NaCl) ne uzrokuju hiperkloremičnu metaboličku acidozu (7, 22-24). Balansirane otopine sadrže tvari koje djeluju kao fiziološki puferi poput laktata, acetata i glukonata. U šoku je povećana koncentracija laktata u krvi, a metabolizam acetata je očuvan te su stoga najpogodnije balansirane izotonične otopine sa acetatom primjerice PlasmaLyte (22-24). Najčešće korištene koloidne otopine su 5% albumin, dekstran, hidroeksietil škrob (HES) i krvni pripravci (9). Koloidne otopine sadrže velike molekule koje uglavnom ne prolaze kroz kapilarnu

membranu, zato veći postotak infundirane koloidne otopine ostaje intravaskularno. Stabilizacija se može postići s obje vrste otopina, ali je za postizanje istih hemodinamskih parametara potreban 3 – 7 puta veći volumen kristaloida. Kristaloidi prolaze transkapilarno, odnosno uvijek dio volumena završi u ekstravaskularnom prostoru, a taj učinak može biti poželjan kod velikih ekstravaskularnih gubitaka, primjerice u hipovolemijskom šoku (5). Prema smjernicama, u resuscitaciji prvi izbor su kristaloidne otopine, osim u slučaju da dijete ima stanje koje prati sniženje onkotskog tlaka plazme, kada je opravdano započeti primjenu koloida (5, 7).

1.5.3. Inotropni i vazoaktivni lijekovi

Inotropni i vazoaktivni lijekovi koriste se kada resuscitacija volumenom nije dovoljna za hemodinamsku stabilizaciju djeteta te ih je potrebno primijeniti, prema etiopatogenezi šoka, kako bi optimalizirali CO i krvni tlak. Najčešće korišteni su noradrenalin, adrenalin, dopamin, dobutamin, milrinon, vazopresin i nitroglicerin. Izbor vazoaktivnog lijeka ovisi o specifičnom hemodinamiskom poremećaju u djeteta (2).

Katekolamini koji se koriste su noradrenalin, adrenalin, dopamin, dobutamin i fenoldopam. Pri izboru katekolamina potrebno je voditi računa o stanju cirkulacije jer osim inotropnog, imaju i kronotropni te vazokonstrikcijski učinak kojim se povisuje afterload (2).

Dopamin se često koristi u liječenju svih vrsta šoka. Učinak dopamina je ovisan o dozi. U dozi 1-5 mcg/kg/min djeluje pretežito dopaminergički, u dozi 6-10 mcg/kg/min djeluje pretežito kao ß1 agonist inotropno, a s povećanjem doze od 11-20 mcg/kg/min djeluje kao α agonist vazokonstrikcijski. U dozi >20 mcg/kg može ugroziti bubrežni protok krvi, povisiti PVR i afterload te potrebu tkiva za kisikom (25). Dopaminergički učinak je vazodilatacija bubrežnih arteriola pa se

primjenom u odgovarajućoj dozi može povećati bubrežni protok krvi koji u šoku može biti ugrožen uslijed jake kompenzatorne aktivacije simpatikusa i povišenja SVR. Dopamin može biti lijek prve linije u kardiogenom šoku jer preko ß1 učinka povećava CO, te u septičnom šoku gdje u višim dozama preko α učinka povećava SVR, s ukupnim učinkom povišenja krvnog tlaka. S obzirom na navedeno, njegova primjena je preporučena kod pacijenata koji imaju snižen ili normalan afterload i u pacijenata s oligurijom (26).

Dobutamin je sintetski katekolamin, djeluje dominantno kao ß1 agonist, uz slab ß2 i α agonistički učinak. Terapijska doza je 2-20 mcg/kg/min, kojom se ostvaruje povišenje CO zbog inotropnog učinka i smanjenja SVR (ß2 inducirani blagi vazodilatacijski učinak), a uz manji utjecaj na srčanu frekvenciju i tlak. Ne utječe na bubrežnu funkciju te snižava preload (25). Značajna prednost u usporedbi sa drugim katekolaminima je što ne povećava značajno potrebu miokarda za kisikom (26). U liječenju kardiogenog šoka preporučuje se kao prvi izbor ako je arterijski tlak održan (27).

Adrenalin u nižim dozama (< 0.1 mcg/kg/min) djeluje dominantno kao ß agonist čime se ostvaruje povišenje CO uslijed pozitivnog inotropnog i kronotropnog učinka. U višim dozama (>0.4–0.5 mcg/kg/min) djeluje dominantno vazokonstrikcijski kao α agonist. Adrenalin ima određene nedostatke, a to su u prvom redu aritmogenost i povećana miokardna potrošnja kisika. U kardiogenom šoku se koristi tek ako se drugim lijekovima ne uspije hemodinamski stabilizirati pacijenta (27). U septičkom šoku praćenom smanjenom srčanom kontraktilnosti adrenalin se daje vrlo rano u tijeku liječenja.

Noradrenalin u terapijskim dozama (0.01-1 mcg/kg/min) djeluje dominantno kao α agonist vazokonstrikcijski čime se povisuje SVR i time krvni tlak. Vazokonstrikcijski učinak noradrenalina

je mnogo jači od učinka adrenalina jer za razliku od njega gotovo da nema ß2 vazodilatacijskog učinka na krvne žile skeletnih mišića. U liječenju kardiogenog šoka se izbjegava zbog vazokonstrikcijskog učinka na bubrežne arteriole i mogućnosti nastanka akutnog bubrežnog zatajenja, zbog povišenja afterloada i miokardijalne potrošnje kisika. Međutim, u slučaju distributivnog šoka noradrenalin je lijek prvog izbora (25). Noradrenalin ne bi trebalo davati perifernim venskim putem jer zbog svog jakog vazokonstrikcijskog učinka u slučaju ekstravazacije može uzrokovati nekrozu tkiva (26).

Fenoldopam je agonist perifernih D1 receptora. To je brzodjelujući vazodilatator i koristi se pretežito za poticanje diureze i brzo sniženje krvnog tlaka (26).

Često korišteni inotropi su selektivni inhibitori fosfodiesteraze milrinon i inamrinon čija je prednost što nemaju simpatomimetički učinak. Milrinon i inamrinon povećavaju CO, smanjuju tlakove punjenja klijetki i sustavnu vaskularnu rezistenciju, povećavaju luzitropnost miokarda, pritom s minimalnim učinkom na frekvenciju srca i tlak. U slučaju hipotenzije potrebno ih je oprezno titrirati (2, 25) . Terapijska doza milrinona je 0.25-1 mcg/kg/min (5).

Levosimendan je kalcij-senzitizirajući lijek s inotropnim i vazodilatacijskim učinkom (terapijska doza: 1–0.2 mcg/kg/min) (5, 26).

Za liječenje šoka preferiraju se vazodilatatori kratkog poluvijeka života kao što su nitroglicerin i natrijev nitroprusid. Oni smanjuju preload (venodilatacijski učinak) i afterload (vazodilatacija arterija) (25). U kardiogenom šoku njihova upotreba je rezervirana za slučajeve kombinirane sistoličko-dijastoličke disfunkcije uz normalan ili blaže snižen arterijski tlak (2).

1.6. Vrste šoka

Etiološki, cirkulacijski šok može se podijeliti na kardiogeni, hipovolemijski, opstruktivni i distributivni šok.

1.6.1. Hipovolemijski šok

Hipovolemijski šok je najčešći oblik šoka u djece, a nastaje zbog gubitka intravaskularnog volumena. Najčešći uzroci hipovolemije u djece su povraćanje i proljevi u gastroeneteritisu te krvarenje uzrokovano traumom (2). Najčešći uzročnici gastroenteritisa su virusi (rotavirusi, norovirusi, adenovirusi, astrovirusi), a rjeđe bakterije (najčešće Salmonella, Campylobacter, E.coli) (1, 21).

Tablica 4. Mogući uzroci hipovolemije (2)

GUBITAK INTRAVASKULARNOG VOLUMENA	Apsolutni gubitak: vanjsko ili unutarnje krvarenje Relativni gubitak: anafilaksija, sepsa, ozljeda leđne moždine, lijekovi (vazodilatatori, barbiturati)
GUBITAK PLAZME	Opekline, sindrom kapilarnog curenja (upala, sepsa, anafilaksija), hipoalbuminemija
GUBITAK TEKUĆINE I ELEKTROLITA	Povraćanje i proljev, prekomjerna upotreba diuretika, endokrini poremećaji (adrenalna insuficijencija, dijabetes insipidus, šećerna bolest

Hipovolemijski šok može nastati kod teške i nagle dehidracije djeteta, ali moguć je i šok bez dehidracije, kao i dehidracija teškog stupnja bez razvoja šoka. Dijete ima veći postotak ukupnog volumena tjelesne tekućine (60–80% ovisno o dobi) u usporedbi s odraslom osobom (55–60%), no potreban je manji gubitak volumena da se razvije šok u djeteta, nego li u odrasle osobe (1, 5). Djeca su osjetljivija na dehidraciju i hipoperfuziju od odraslih jer imaju viši bazalni metabolizam, veće gubitke nevidljivom perspiracijom i manju sposobnost koncentraciju mokraće od odraslih (5, 28). U akutnom gastroenteritisu unutar prva dva sata bolesti dijete može izgubiti 10-20%

intravaskularnog volumena. Gubitak >25% cirkulirajućeg volumena najčešće rezultira slikom hipovolemijskog šoka (2). Hipovolemija uzrokuje smanjenje preload-a što za posljedicu ima smanjenje udarnog volumena te srčanog minutnog volumena. Kompenzacijski mehanizmi koji se aktiviraju su ubrzanje srčane frekvencije i porast sustavnog vaskularnog otpora. Hemodinamski profil hipovolemijskog šoka je: ↓CVP i PCWP (↓preload), ↓CO, ↑SVR (↑afterload), ↑HR (2, 3).

Prva linija terapije hipovolemijskog šoka, neovisno o uzroku, jest oksigenacija i po potrebi ventilacija djeteta te brza nadoknada izgubljenog volumena. Otvara se venski put na dvije periferne vene ili postavlja intraosealna igla te primjenjuju bolusi od 20 ml/kg kristaloidne izotonične otopine . Poboljšanje se može očekivati ukoliko je gubitak volumena iznosio ≤20%. Ukoliko se dijete nije stabiliziralo, ponavljaju se bolusi (2, 7). Dijete koje se nalazi u nehemoragijskom hipovolemijskom šoku trebalo bi dobro reagirati na resuscitaciju s 40 ml/kg kristaloidne otopine (2). Ako odgovora nema, potrebno je razmotriti moguće uzroke šoka refraktornog na resuscitaciju volumenom i uvesti vazoaktivni lijek (2, 5). Liječenje refraktornog šoka zahtijeva postavljanje centralnog venskog katetera (CVK) kako bi se mjerio CVP i izbjeglo kardijalno preopterećenje. Mogući uzroci refraktornog šoka su neprepoznata stanja pneumotoraksa, perikaridijalnog izljeva, ishemije crijeva, sepse, disfunkcije miokarda, adrenalne insuficijencije i plućne hipertenzije. Kod hemoragijskog hipovolemijskog šoka, početna terapija je jednaka, ali ako se njome ne ispravi hipotenzija, potrebna je transfuzija krvi te često kirurško zaustavljanje izvora krvarenja (2).

1.6.2. Kardiogeni šok

Kardiogeni šok nastaje zbog poremećaja funkcije miokarda što dovodi do zatajenja kardiovaskularnog sustava i neodgovarajuće perfuzije krvi kroz organske sustave (2). U djece

najčešći uzroci su prirođene bolesti srca, kardiomiopatije i karditisi, a mogući uzroci su i aritmije te traumatske ozljede (2, 29-30). Kardiogeni šok može se razviti i sekundarno, u sklopu nekog drugog oblika teškog ili neliječenog šoka i to kao posljedica hipoksije miokarda (2, 3). Različite bolesti i poremećaji mogu dovesti do sistoličke ili dijastoličke disfunkcije miokarda. Pritom može biti izražena samo jedna od ove dvije disfunkcije ili se može raditi od kombiniranoj sistoličko-dijastoličkoj disfunkciji (29). Sistolička disfunkcija nastaje zbog smanjene kontraktilnosti miokarda, a posljedično tome smanjuje se srčani minutni volumen. Ova zbivanja dovode do retencije krvi ispred srčanih klijetki i porasta tlakova punjenja klijetki. Zbog smanjenog srčanog minutnog volumena, aktivira se kompenzacijski mehanizam porasta srčane frekvencije i SVR-a, s ciljem centralne redistribucije krvotoka (2, 3). Dijastolička disfunkcija nastaje zbog smanjene sposobnosti miokarda da se relaksira, a to mijenja omjer tlaka i volumena tijekom dijastole i to na način da je prisutan povišeni tlak u srčanim klijetkama kod bilo kojeg volumena (2, 25). Povišeni tlak u lijevoj srčanoj klijetki prenosi se retrogradno na pluća i uzrokuje edem pluća, a povišeni tlak u desnoj srčanoj klijetki prenosi se na sustav vene kave i uzrokuje distenziju jugularnih vena te hepatomegaliju.

U kliničkoj slici dijete je tahikardno, hipotenzno, slabog ili odsutnog perifernog pulsa, produljenog kapilarnog punjenja, hladne, blijede kože, oligurično, poremećene svijesti (2, 7). Prisutni su i znaci kongestije u vidu distendiranih jugularnih vena, hepatomegalije, tahipneje i dispneje. Auskultatorno nad plućima se mogu čuti hropci i pucketanja zbog plućnog edema, a katkad se nad srcem čuje S3 i S4 (galopni ritam) (2, 25). Od dijagnostičkih pretraga potrebno je učiniti laboratorijske pretrage, EKG, Doppler transtorakalni ultrazvuk, radiogram srca i pluća (mogući nalaz kardiomegalije, plućnog edema).

Prije započinjanja terapije preporučuje se brza orijentacijska ehokardiografska evaluacija sistoličke i dijastoličke funkcije miokarda kako bi se procijenilo u kojoj patofiziološkoj fazi šoka se dijete nalazi, odnosno odredilo dominira li pretežito sistolička, dijastolička ili se radi o kombiniranoj sistoličko-dijastoličkoj disfunkciji. To je nužno jer lijekovi koji poboljšavaju sistoličku funkciju, mogu djelovati nepovoljno na dijastoličku funkciju. Prema tzv. Warner Stevenson konceptu kardiogenog šoka postoje četiri grupe pacijenata ovisno o postojanju kliničkih znakova hipoperfuzije i znakova kongestije, a prikazane su u *Tablici 5*. Oznaka toplo/hladno odnosi se na prisutnost/odsutnost znakova hipoperfuzije, a suho/mokro na prisutnost/odsutnost znakova kongestije. Znakovi hipoperfuzije koji se traže kliničkim pregledom su uzak tlak pulsa, hladni ekstremiteti, konfuzija ili somnolentnost, tahikardija, oligurija/anurija, a znakovi kongestije - ortopneja, povišen jugularni venski tlak (distendirane jugularne vene), hepatomegalija, periferni edemi i hropci (29, 30).

Tablica 5. Mogući hemodinamski profili kardiogenog šoka (30)

		Volumni status	
		MOKAR	**SUH**
Periferna cirkulacija	**HLADAN**	klasični kardiogeni šok: sistoličko-dijastolička disfunkcija ↓CO; ↑SVR, ↑PCWP	euvolemijski kardiogeni šok: sistolička disfunkcija ↓CO; ↑SVR, ↔PCWP
	TOPAO	vazodilatacijski kardiogeni šok: dijastolička disfunkcija ili mješoviti tip šoka ↓CO; ↓/↔SVR, ↑PCWP	vazodilatacijski (nije kardiogeni šok) ↑CO; ↓SVR, ↓PCWP

Liječenje se treba voditi sljedećim principima: smanjiti metaboličke potrebe miokarda, poboljšati funkciju miokarda, isključiti prirođene bolesti srca ili traumatsku ozljedu srca, razmotriti potrebu za kirurškom intervencijom. Potrebno je osigurati dišni put i dostatnu oksigenaciju, primijeniti

neinvazivnu ventilaciju pozitivnim tlakom ili mehaničku ventilaciju, regulirati tjelesnu temperaturu te po potrebi analgosedirati (2). U slučaju da su poremećene korigiraju se vrijednosti pH krvi, glukoze i elektrolita. Preporučuje se primjena bolusa tekućine manjih volumena (5-10ml/kg) zato što za razliku od ostalih vrsta šoka, u kojima brza inicijalna primjena bolusa tekućine dovodi do poboljšanja, u kardiogenom šoku takva terapija može djelovati kontraproduktivno zbog mogućnosti preopterećenja cirkulacije tekućinom i razvoja ili pogoršanja plućnog edema (29, 30). Također, u kardiogenom šoku kompenzatorni mehanizmi djeluju kontraproduktivno te ubrzavaju napredovanje šoka do te mjere, da ga je teško klinički zateći u kompenziranoj fazi. Razlog je u tome što kompenzatorna tahikardija i porast SVR-a povećavaju tlačno opterećenje srca, a to dodatno doprinosi depresiji funkcije miokarda. Poboljšanje funkcije miokarda uključuje i ispravljanje aritmija, optimalizaciju preloada i afterloada te povećanje kontraktilnosti miokarda. Preload se optimalizira bolusima tekućine ili u slučaju kongestije restrikcijom unosa tekućine te primjenom diuretika i venodilatatora. Kontraktilnost miokarda se povećava inotropnim lijekovima, a afterload se smanjuje primjenom vazodilatatora (2, 3).

Inotropna strategija liječenja u različitim kliničkim slučajevima je sljedeća:

1. Kod niskog CO s hipotenzijom: optimalizirati preload davanjem malih volumena bolusa kristaloida (5 mL/kg). Primjenjuje se dopamin (10 μg/kg/min) i dobutamin (10-15 mcg/kg/min) u infuziji
2. Kod niskog CO s normotenzijom: terapija kao u prethodnom slučaju, ali uz dodavanje furosemida u infuziji (0.05-0.1 mg/kg/h) i inotropa milrinona ili levosimendana
3. Kod povišenog afterloada: milrinon u infuziji (25).

U slučaju da je uzrok šoka prirođena srčana greška definitivna terapija je kirurška. Kod pacijenata koji se ne uspiju stabilizirati konzervativnom terapijom lijekovima može se primijeniti neka od metoda mehaničke potpore cirkulacije kao što je ECMO, VAD ili IABP (25, 29). Posljednja terapijska opcija u djece sa šokom, a koja boluju od terminalnog zatajenja srca te su ovisna o mehaničkoj potpori je transplantacija srca (25).

1.6.3. Distributivni šok

Distributivni šok najčešće nastaje kao posljedica sepse, anafilaksije, ozljede leđne moždine ili jatrogeno kao posljedica primjene vazodilatatora, simpatikolitika te anestetika. S obzirom na uzrok dijelimo ga na septički, anafilaktički i neurogeni šok. Neurogeni šok može nastati kao posljedica stanja koja smanjuju sposobnost SŽS-a da održava normalan vaskularni tonus, to su: ozljede leđne moždine i mozga, jake boli, djelovanja anestetika i drugih lijekova koji djeluju depresorno na SŽS, hipoglikemije, akutne adrenalne insuficijencije. Anafilaktički šok je teška posljedica anafilaksije prouzročene otpuštanjem kemijskih medijatora iz mastocita i bazofila, a praćen je respiratornim distresom uslijed angioedema i bronhospazma te hipotenzijom uzrokovanom brzim gubitkom vaskularnog tonusa i ekstravazacijom volumena. Anafilaktička reakcija može biti alergijska (hrana, lijekovi, ubodi insekata itd.) i nealergijska (jodna kontrasna sredstva, Aspirin, analgetici, opijati, dekstran, vankomicin itd.). U liječenju je potrebno je oksigenirati/osigurati dišni put, dati adrenalin 0.01 mg/kg im. u sredinu anterolateralnog dijela bedra. Maksimalna doza u djeteta ne smije prijeći 0.5 mg. Odmah je potrebno dati i infuziju kristaloidne otopine (20 ml/kg). U nastavku liječenja daje se sistemski antihistaminik i kortikosteroid (1).

U svim tipovima distributivnog šoka dolazi do maldistribucije krvotoka, a zbog gubitka tonusa perifernih žila i smanjenja sistemskog vaskularnog otpora. Zbog sustavne vazodilatacije i povećane kapilarne propusnosti smanjuje se cirkulirajući volumen te dolazi do smanjenja tlakova punjenja klijetki. S obzirom na sistemsku vazodilataciju jedini kompenzacijski mehanizam je tahikardija. U ranoj fazi šoka obično je srčani minutni volumen normalan ili povećan, a sustavni arterijski tlakovi održani. Hemodinamski profil distributivnog šoka je: ↓PCWP i CVP, ↑/↔ CO, ↓SVR. Liječenje svakog distributivnog šoka temelji se na nadoknadi volumena kristaloidnim ili koloidnim otopinama te primjeni vazokonstriktornih lijekova (2, 3).

1.6.3.1. Septički šok

Septički šok je uz hipovolemijski, najčešći oblik šoka u dječjoj dobi. Prema recentno provedenim velikim epidemiološkim studijama prevalencija sepse i septičkog šoka u djece liječene na PICU kreće se između 7.7 – 8.2%, a mortalitet između 14 – 24% (31-32). Septički šok je osobito složen jer u njemu dolazi do hemodinamskog, metaboličkog i endokrinog poremećaja uz maldistribuciju krvotoka i depresiju miokarda, zbog čega on ima patogenetska obilježja distributivnog, hipovolemičkog i kardiogenog šoka. Svi pacijenti imaju relativnu ili apsolutnu hipovolemiju uslijed povećane vaskularne propusnosti, periferne vazodilatacije, smanjenog peroralnog unosa ili vrućice, proljeva i povraćanja. Njegova patofiziologija nije u cijelosti razjašnjena, a rezultat je interakcije između mikroorganizama i njihovih toksina te upalnog odgovora organizma na infekciju. Najčešći uzročnici izvanbolničke sepse u djece starije od 1 mjeseca su S. pneumoniae i N. meningitidis, a uzročnici bolničkih sepsa su često multirezistentne bakterije, najčešće Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp., meticilin rezistentni S. aureus, koagulaza negativni stafilokoki i enterokoki (1, 32). Prema novim međunarodnim smjernicama za liječenje sepse i

septičkog šoka iz 2016. godine (Sepsis-3), sepsa se definira kao po život opasna disfunkcija organa uzrokovana nereguliranim odgovorom organizma na infekciju. Septički šok je definiran kao sepsa praćena kardiovaskularnom, staničnom i metaboličkom disfunkcijom, a koja je povezana sa visokim rizikom smrtnog ishoda. Iz novih smjernica izbačen je pojam teške sepse koja je prethodno bila definirana kao sepsa praćena disfunkcijom organa, dok je septički šok bio definiran kao sepsom uzrokovana hipotenzija koja perzistira i nakon adekvatne resuscitacije tekućinom. Time nova definicija sepse zapravo podrazumijeva ono što se u starim smjernicama definiralo kao teška sepsa (12). Klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze septičkog šoka, a u skladu s novom definicijom su sljedeći: sepsa koja zahtijeva ovisnost o vazopresorima za održanje MAP-a ≥65mmHg i serumska koncentracija laktata >2mmol/L nakon adekvatne resuscitacije tekućinom. U novim smjernicama za procjenu stupnja disfunkcije organa u odraslih s infekcijom koristi se SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) bodovanje, a kojim se procjenjuje funkcija šest organskih sustava prema određenim parametrima: respiratorni sustav (PaO_2/FIO_2), koagulacijski sustav (broj trombocita), jetra (bilirubin u serumu), kardiovaskularni sustav (MAP), bubrezi (serumski kreatinin i diureza). Disfunkcija organa definirana je kao promjena u SOFA rezultatu za dva ili više boda. Međutim, SOFA bodovni sustav nije prilagođen dobi pa nije prikladan za upotrebu kod djece. Iz tog razloga 2017. godine autori jedne retrospektivne studije izradili su dobno prilagođenu pedijatrijsku verziju SOFA bodovanja te su ga koristili za procjenu Sepsis-3 definicija u teško bolesne djece liječene na PICU, a rezultati su pokazali da je jednako uspješan kao i drugi pedijatrijski bodovni sustavi za procjenu organske disfunkcije u predviđanju bolničkog mortaliteta (35).

Klinička slika septičkog šoka je varijabilna i ovisi o uzročniku infekcije, odgovoru organizma na infekciju i primijenjenu terapiju (2). Septički šok u djece i odraslih se u mnogočemu razlikuju. Klasična prezentacija šoka u odraslih s visokim CO i niskim SVR (topli šok) vidi se samo u 20% djece. Najčešća prezentacija šoka u djece je sa smanjenim CO i povišenim SVR (hladan šok) koja se javlja u 60% slučajeva, dok preostalih 20% ima snižen CO i SVR (5). Djeca, za razliku od odraslih češće razviju šok refraktoran na nadoknadu volumenom i progresivnu disfunkciju miokarda (1).

U kliničkom nalazu dijete sa septičkim šokom može imati: vrućicu, tahipneju, tahikardiju, promijenjen mentalni status, konvulzije, smanjenu diurezu (<1 mL/kg/hr), CRT>2s uz slabo punjen periferni puls i hladne marmorizirane ekstremitete ILI CRT<2s uz jak periferni puls i toplu, pletoričnu kožu. Na koži može biti prisutan osip u vidu eritema, petehija, purpura, ekhimoza, hemoragijskih nekroza. Hipotenzija može i ne mora biti prisutna (1, 36).

U liječenju septičkog šoka ciljevi su hemodinamski stabilizirati dijete, osigurati dostatnu oksigenaciju i respiracijsku potporu te uspostaviti kontrolu nad infekcijom (2). Prva terapijska mjera je resuscitacija bolusima tekućine koja treba započeti unutar prvih 15 minuta od prepoznavanja teške sepse/septičkog šoka. U septičkom šoku deficit tekućine je izrazito velik zbog periferne vazodilatacije i ekstravazacije te zbog toga inicijalna resuscitacija zahtijeva u većine pacijenata boluse otopina od minimalno 60 ml/kg pa sve do 200 ml/kg. Započinje se s izotoničnom otopinom 0.9% NaCl. Koloidna otopina 5% albumina primjenjuje se ako su dani kristaloidi u volumenu >60 ml/kg, a nema poboljšanja, zatim kod hipoalbuminemije i hiperkloremične acidoze (36). Većina pacijenata zahtijeva dodatnu primjenu vazoaktivnih infuzija s kojima se prema smjernicama počinje ako se bolusima u prvih 15 minuta ne uspije poboljšati perfuzija. Tada se radi o šoku rezistentnom na tekućinu i kreće se s IV/IO infuzijom adrenalina od 0.05-0.3

mcg/kg/min u slučaju hladnog šoka (ili dopamin centralno 5-9 mcg/kg/min ako adrenalin nije dostupan) ili noradrenalina centralno od 0.05 mcg/kg/min naviše za reverziju toplog šoka (ili dopamin centralno ≥10 mcg/kg/min ako noradrenalin nije dostupan) (34). Ako unutar 60 min ne dolazi do stabilizacije djeteta govorimo o šoku rezistentnom na katekolamine te se započinje s primjenom inotropa (milrinon, levosimendan) i drugih lijekova ovisno o tome da li se radi o hladnom ili toplom šoku te o vrijednostima krvnog tlaka, kardijalnog indeksa i centralne venske saturacije kisikom.

U slučaju daljnje rezistencije na terapiju potrebno je isključiti ili ispraviti pneumotoraks i perikardijalni izljev te razmotriti primjenu ECMO-a. Prije započinjanja terapije antibiotikom širokog spektra uzimaju se uzorci krvi za hemokulturu i ako je moguće drugi relevantni uzorci za mikrobiološku pretragu (bris rane, uzorak sputuma, urina, likvora itd.) Empirijska antibiotska terapija mora biti započeta unutar prvog sata od postavljanja sumnje na sepsu/septički šok (1). Dalje se terapija korigira prema mikrobiološkom nalazu i antibiogramu. Za kontrolu infekcije katkad je potrebno učiniti kirurški debridman, drenažu ili promijeniti katetere. U septičkom šoku dolazi do proteinsko/kalorijske malnutricije kao metaboličkog odgovora na sepsu te se preporučuje rana, po mogućnosti enteralna nutritivna potpora nakon hemodinamske stabilizacije (2). Prema recentnim smjernicama primjena infuzije hidrokortizona preporučuje se u slučaju poznate adrenalne insuficijencije ili u djece s rizikom da ju razviju (kronična upotreba kortikosteroida, bolest hipotalamusa, hipofize ili nadbubrežne žlijezde, kod purpure fulminans, Waterhouse – Friderichsen sindroma), rano u toku resuscitacije u dozi 2 - 4 mg/kg/dan (34, 36). Primjena hidrokortizona preporučena je i u djece sa šokom refraktornim na primijenjene boluse tekućine i katekolamine, unutar prvih 60 min od postavljanja dijagnoze, jer postoji mogućnost da

ti pacijenti imaju relativnu adrenalnu insuficijenciju (36). Ispitivanja u djece i odraslih pokazala su pozitivan učinak primjene kortikosteroida na kardiovaskularni sustav jer je rezultirala potrebom za manjom i kraćom primjenom katekolamina, međutim dobrobit i sigurnost primjene niskih doza kortikosteroida kao pomoćne opće terapije u pacijenata i dalje je dvojbena i nedokazana (2, 34).

1.6.3. Opstruktivni šok

Opstruktivni šok posljedica je nemogućnosti održavanja normalnog srčanog minutnog volumena, a unatoč normalnom intravaskularnom volumenu i funkciji srca (2). Mogući uzroci su tenzijski pneumotoraks, perikardijalna tamponada, plućna hipertenzija, tvorbe u prednjem medijastinumu i prirođene (npr. kritična koarktacija aorte) ili stečene opstrukcije toku krvi (2, 3). Svi navedeni uzroci fizički sprečavaju utok krvi u srce što dovodi do pada CO. Hemodinamski profil šoka je: ↑CVP i PCWP, ↓CO, ↑HR, ↑SVR. Klinički pacijent ima ubrzan i oslabljen puls, snižen krvni tlak, hladnu, oznojenu kožu, CRT>2s i često distendirane jugularne vene. Liječenje je primarno kirurško ili invazivnim perkutanim postupcima (perikardiocenteza, torakalna drenaža) (3).

2. Svrha rada

Svrha ovog rada je analiza podataka u bolesnika s dijagnozom šoka, liječenih na Odjelu intenzivnog liječenja djece u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1.1.2010. do 15.5.2019. godine. U radu je istražena etiologija, klinički tijek, liječenje i ishod šoka, a dobiveni rezultati su uspoređeni s onima iz recentne biomedicinske literature.

3. Ispitanici i postupci

3.1. Ispitanici

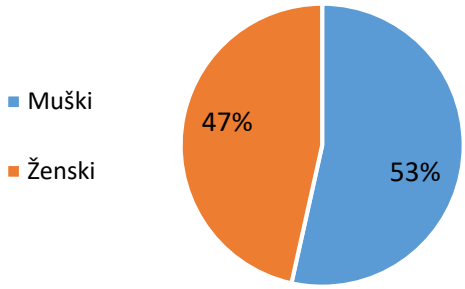
Ova retrospektivna studija obuhvatila je ukupno 42 djece u dobi od 2 mjeseca do 18 godina liječene zbog šoka u razdoblju od 1. 1. 2010. do 15. 5. 2019. Jedno dijete zaprimljeno je zbog šoka u dva navrata pa je ukupno bilo 43 slučaja šoka. Kao izvor podataka korištena je elektronička medicinska dokumentacija i medicinska dokumentacija iz arhive Klinike za pedijatriju Kliničkoga bolničkog centra Rijeka. Analizirani su podaci: dob i spol ispitanika, vrsta šoka, laboratorijski nalazi kod prijema i tijekom liječenja, primijenjena terapija, ishod liječenja i trajanje hospitalizacije. Ispitanici su podijeljeni u pet dobnih skupina: 2– 12 mjeseci; 12 mjeseci – 3 godine; 4– 6 godina; 7 – 12 godina i 12 – 18 godina. U analizu nije ušla novorođenčad sa šokom te bolesnici čija medicinska dokumentacija nije bila dostupna ili je bila nedostatna.

3.2. Postupci

Za obradu podataka korišten je programski sustav Microsoft Office Excel. Prikupljeni podaci opisani su metodama deskriptivne statistike.

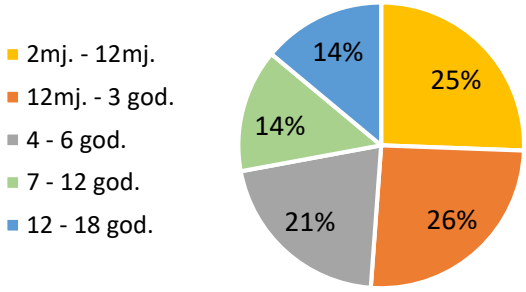
4. Rezultati

Od ukupno 43 slučaja šoka liječena na Odjelu intenzivnog liječenja djece u razdoblju 1. 1. 2010. – 15. 5. 2019. bilo je ukupno 23 (53%) muške i 20 (47%) ženske djece (*Slika 1*).



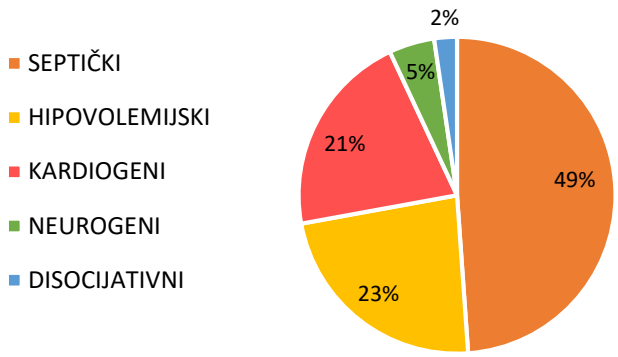
Slika 1. Razdioba ispitanika po spolu (N=43)

Djeca zaprimljena zbog šoka podijeljena su u pet dobnih skupina: U dobnoj skupini od 2 – 12 mjeseci nalazi se 11 ispitanika, u skupini od 12 mjeseci – 3 godine 11, u skupinama od 4 – 6 godina 9, od 7 – 12 godina 6 i od 12 – 18 godina 6. Rezultati u postocima prikazani su na slici *2*.



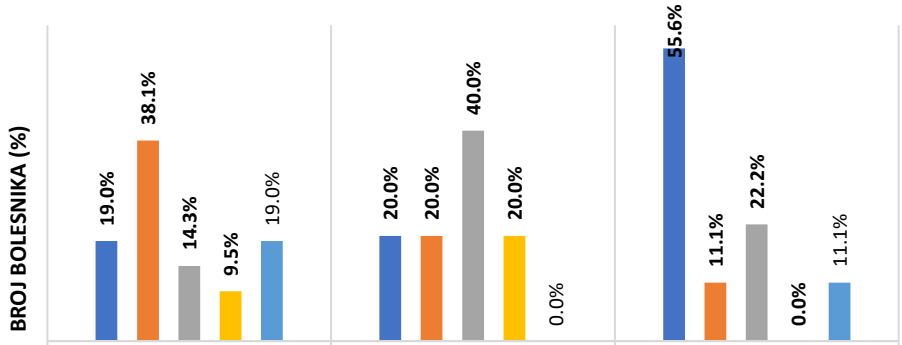
Slika 2. Dobne skupine ispitanika (N=43)

Najučestalija vrsta šoka je septički šok (21 dijete – 49%), sljedeći po učestalosti su hipovolemijski šok (desetoro djece – 23%), kardiogeni šok (devetoro djece – 21%) te neurogeni (dvoje djece – 5%) i disocijativni šok (jedno dijete – 2%) (*Slika 3*).



Slika 3. Udio pojedinih vrsta šoka (N=43)

Septički šok je najzastupljeniji u dobnoj skupini od 12 mjeseci – 3 godine (38.1% slučajeva), hipovolemijski šok u dobnoj skupini 4 – 6 godina (40%), a kardiogeni šok u dobi od 2 – 12 mjeseci (55.6%) *(Slika 4).*

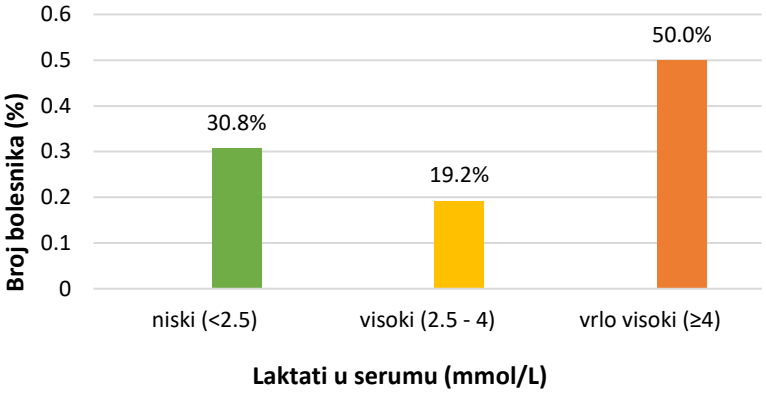


	SEPTIČKI	HIPOVOLEMIJSKI	KARDIOGENI
2mj. - 12mj.	19.0%	20.0%	55.6%
12mj. - 3 god.	38.1%	20.0%	11.1%
4 - 6 god.	14.3%	40.0%	22.2%
7 - 12 god.	9.5%	20.0%	0.0%
12 - 18 god.	19.0%	0.0%	11.1%

Slika 4. Udio dobnih skupina u pojedinim vrstama šoka (N=43)

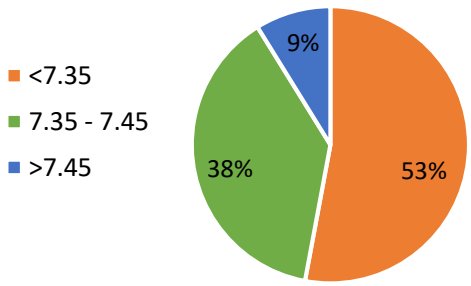
Od ukupnog broja bolesnika, u 26 (61%) slučajeva iz dostupne medicinske dokumentacije mogla se utvrditi vrijednost laktata u serumu kod prijema ili tijekom liječenja - pri čemu je uzeta vrijednost prvog nalaza laktata određivanog kod kliničkog pogoršanja. Među njima 13 (50%)

bolesnika imalo je vrlo povišene vrijednosti laktata (≥4mmol/L), petero (19.2%) je imalo je visoke vrijednosti (2.5-4mmol/L), a osmero (30.8%) normalne vrijednosti laktata u serumu (*Slika 5*).



Slika 5. Laktati u serumu (N=26)

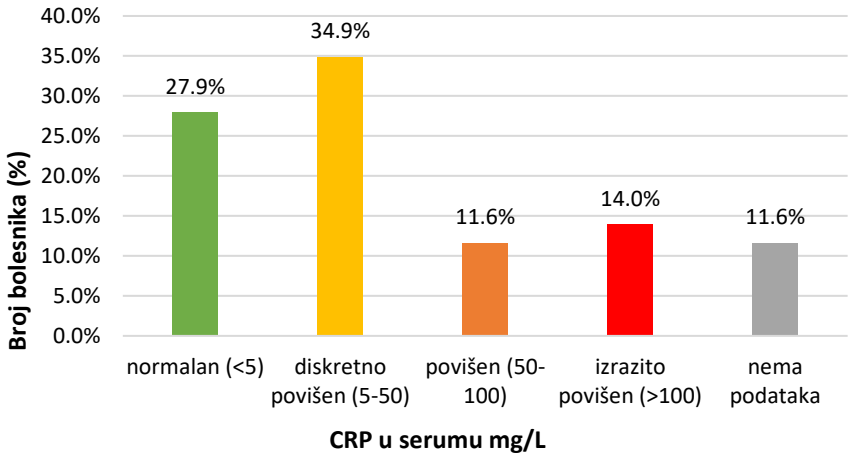
Od ukupnog broja, 34 ispitanika ima podatke o acidobaznom statusu arterijske krvi urađenom kod prijema. Među njima najveći je broj onih koji su imali snižen pH krvi, ukupno 18 (53%) ispitanika. 13 (38%) ispitanika imalo je normalnu vrijednost pH krvi, a troje (9%) ispitanika povišenu vrijednost (*Slika 6*).



Slika 6. pH arterijske krvi kod prijema (N=34)

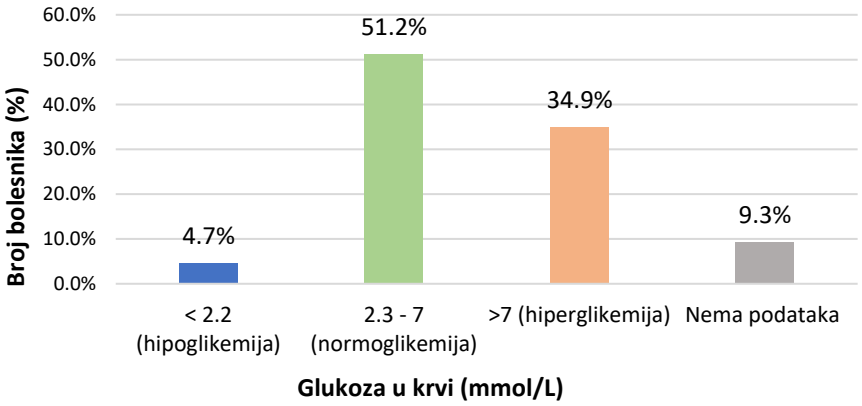
Najveći broj djece, ukupno njih 15 (34.9%) imalo je diskretno povišene vrijednosti serumskog CRP-a kod prijema, 12 djece (27.9%) normalne, šestero djece (14%) izrazito povišene, a petero djece

(11.6%) povišene vrijednosti CRP-a. U preostalih petero bolesnika (11.6%) nije bilo dostupnih podataka o CRP-u kod prijema (*Slika 7*).



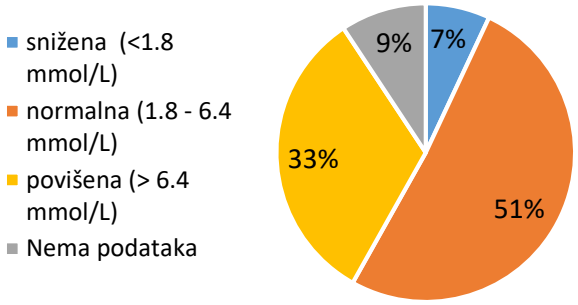
Slika 7. CRP kod prijema (N=43)

Većina djece (51.2%) imala je normalne vrijednosti glukoze u krvi kod prijema. U 15 (34.9%) slučajeva utvrđene su povišene, a u dva (4.7%) slučaja snižene vrijednosti glukoze u krvi. Za četvoro djece (9.3%) nema dostupnih podataka (*Slika 8*).



Slika 8. Glukoza u krvi kod prijema (N=43)

Povišene vrijednosti serumske ureje kod prijema imalo je ukupno 14 (33%) djece, dok je većina (51%) imala uredne vrijednosti (*Slika 9*).

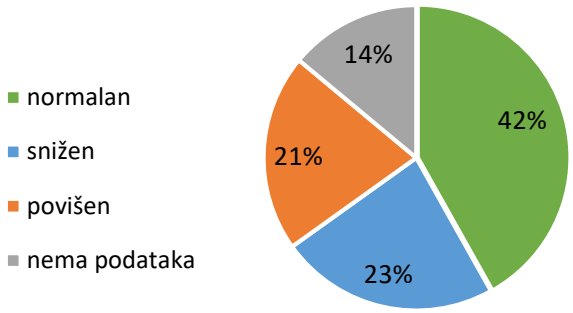


Slika 9. Ureja u serumu kod prijema (N=43)

U svrhu analize vrijednosti kreatinina u krvi kod prijema ispitanici su podijeljeni u tri dobne skupine: dojenčad (2 – 12 mjeseci), mala i predškolska djeca (12 mjeseci – 6 godina) te školska djeca i adolescenti (7 – 18 godina) (*Tablica 8*). Promatrajući vrijednosti za sve dobne skupine, najveći broj djece, njih 18 (42%) imalo je normalne vrijednosti kreatinina u krvi. Povišene vrijednosti bile su prisutne u devetero (21%) djece, a među njima najviše je bilo dojenčadi (ukupno pet slučajeva). Snižene vrijednosti imalo je desetoro (23%) djece, a za šestero (14%) nema dostupnih podataka (*Slika 10*).

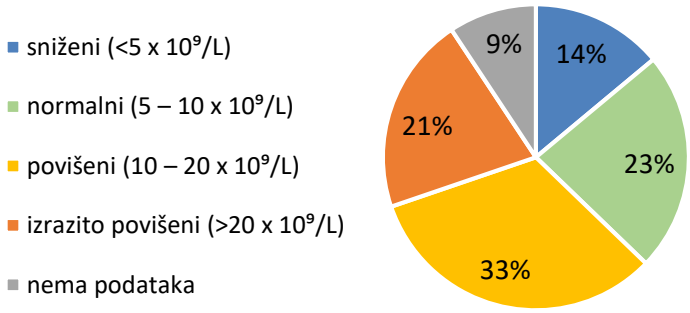
Tablica 6. Kreatinin u serumu kod prijema prema dobnim skupinama

Dojenčad			**Mala i predškolska djeca**			**Školska djeca i adolescenti**		
	%	N		%	N		%	N
<18 µmol/L	0%	0	<35 µmol/L	30%	6	<46 µmol/L	41.67%	5
18-35 µmol/L	27.27%	3	35-71 µmol/L	50%	10	46-104 µmol/L	33.33%	4
>35 µmol/L	45.45%	5	>71 µmol/L	10%	2	>104 µmol/L	16.67%	2
Nema podataka	27.27%	3	Nema podataka	10%	2	Nema podataka	8.33%	1



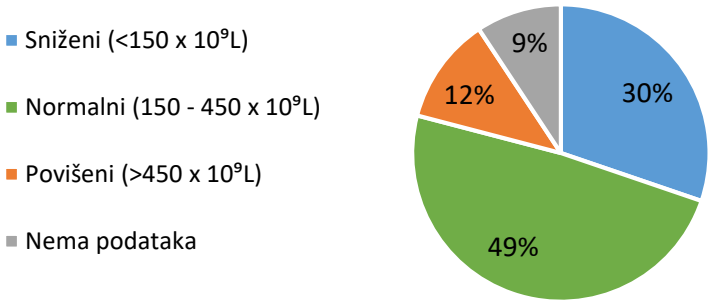
Slika 10. Kreatinin u serumu kod prijema – sve dobne skupine (N=43)

U krvnoj slici kod prijema, najveći broj djece, ukupno 14 (33%) ima povišene vrijednosti leukocita u krvi. Njih devetero (21%) imalo je izrazito povišene vrijednosti leukocita, a šestero (14%) snižene. 23% djece imalo je normalan nalaz vrijednosti leukocita u krvi, a za četvero djece (9%) nema raspoloživih podataka (*Slika 11*).



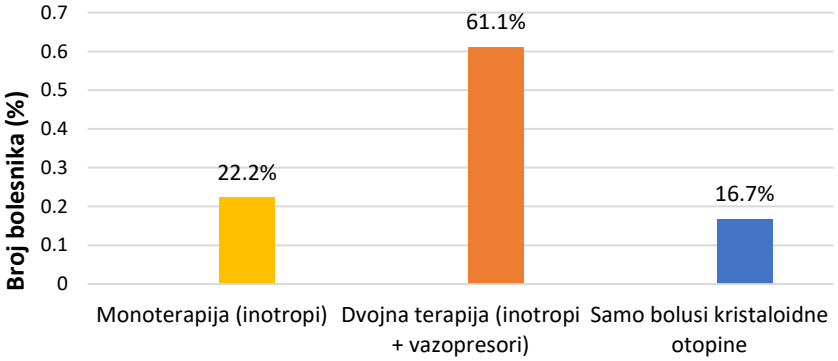
Slika 11. Leukociti kod prijema (N=43)

Poremećaji broja trombocita u krvnoj slici kod prijema bili su prisutni u 42% djece. Od ukupnog broja pacijenata 13 (30%) ih je imalo snižene vrijednosti, a petero pacijenata (12%) povišene vrijednosti trombocita (*Slika 12*).



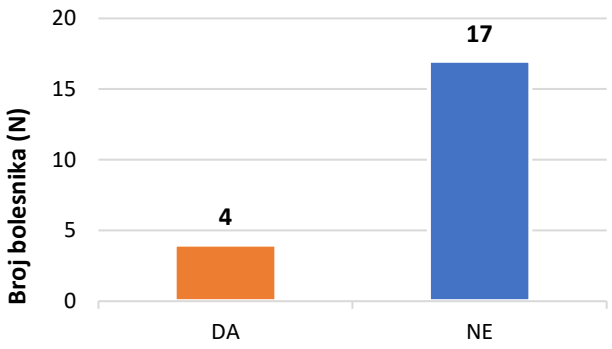
Slika 12. Trombociti kod prijema (N=43)

Za sedmero pacijenata nema podataka o primijenjenoj terapiji. U preostalih 36 pacijenata liječenje šoka zahtijevalo je u najvećem broju slučajeva (61.1%) primjenu dvojne terapije inotropnim i vazopresornim lijekovima. 22.2% pacijenata liječeno je samo inotropnim lijekovima, a u najmanjeg broja pacijenata (16.7%) stabilizacija se uspjela postići samo primjenom bolusa tekućine (*Slika 13*).



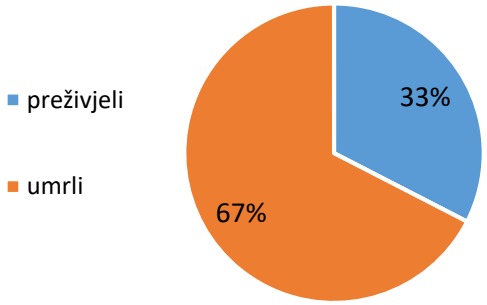
Slika 13. Terapija (N=36)

Hidrokortizon je primijenjen u ukupno četvero (19%) djece sa septičkim šokom (*Slika 14*).



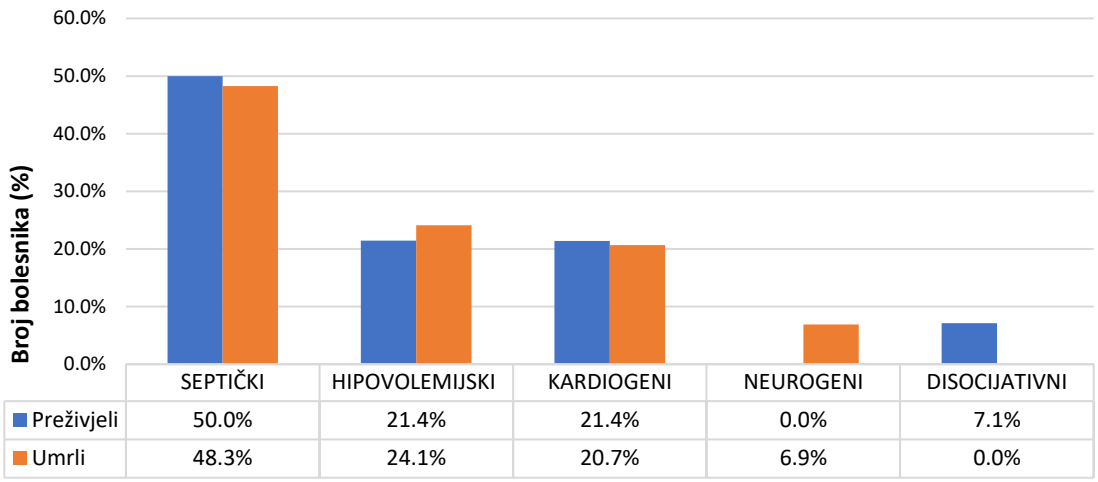
Slika 14. Primjena hidrokortizona u liječenju septičkog šoka (N=21)

Od ukupno 43 slučajeva šoka, 29 (67%) završilo je smrtnim ishodom. (*Slika 15*).



Slika 15. Ishod liječenja (N=43)

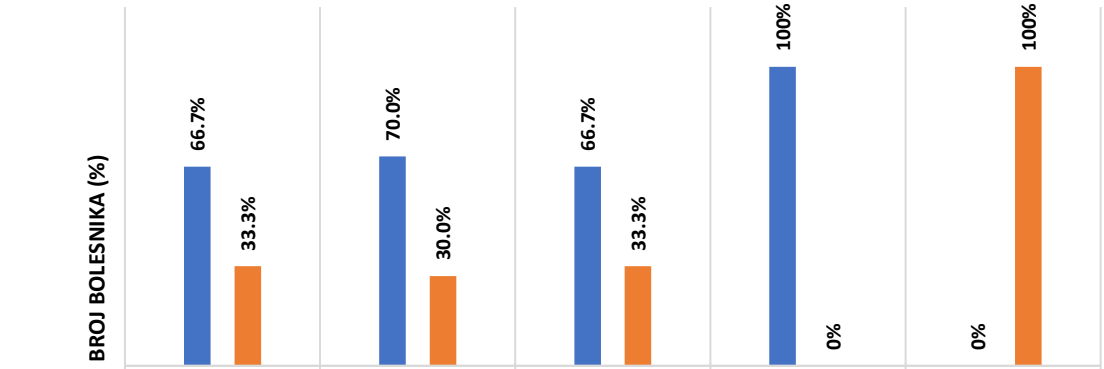
Analizom bolesnika koji su umrli od šoka, utvrdili smo slijedeće: najviše ih je umrlo zbog septičkog šoka (48.3%), pa hipovolemijskog (24.1%) i kardiogenog (20.7%) (*Slika 16*).



	SEPTIČKI	HIPOVOLEMIJSKI	KARDIOGENI	NEUROGENI	DISOCIJATIVNI
Preživjeli	50.0%	21.4%	21.4%	0.0%	7.1%
Umrli	48.3%	24.1%	20.7%	6.9%	0.0%

Slika 16. Udio pojedinih vrsta šoka u ishodu

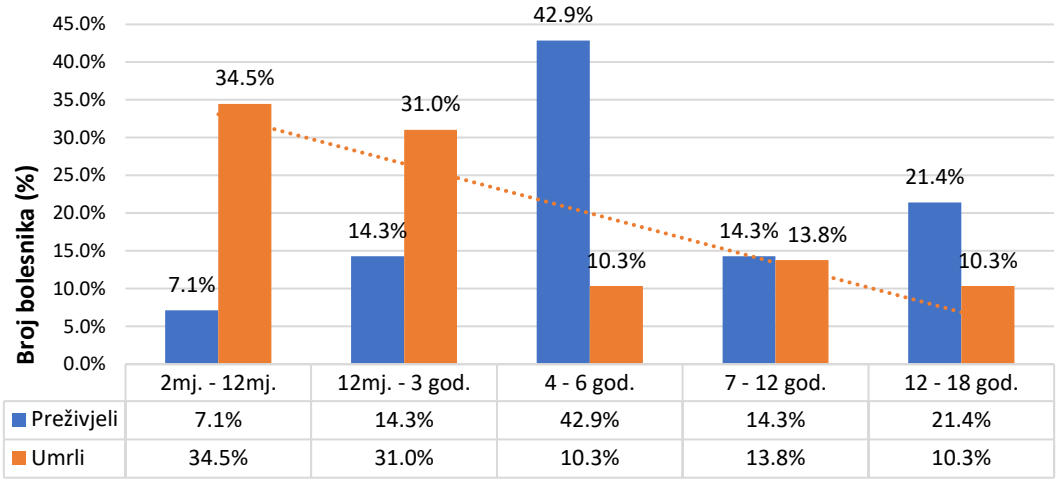
U svim vrstama šoka češći je bio smrtni ishod (*Slika 17*).



	SEPTIČKI	HIPOVOLEMIJSKI	KARDIOGENI	NEUROGENI	DISOCIJATIVNI
Umrli	66.7%	70.0%	66.7%	100%	0%
Preživjeli	33.3%	30.0%	33.3%	0%	100%

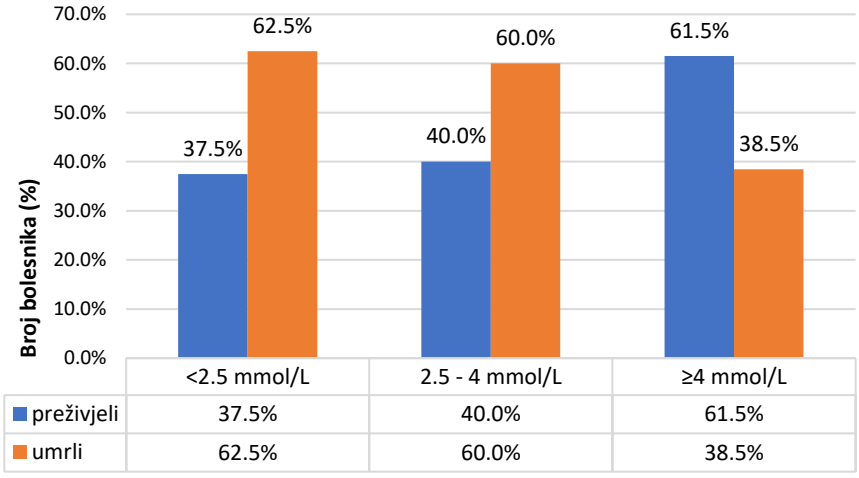
Slika 17. Ishod prema vrsti šoka

Najveći broj smrtnog ishoda bio je u dojenačkoj dobi (34.5%) te u dobi od 12 mjeseci – 3 godine (31%). Najviše djece s povoljnim ishodom liječenja pripada dobnoj skupini od 4 – 6 godina (42.9%) te 12 – 18 godina (21.4%) (*Slika 18*).



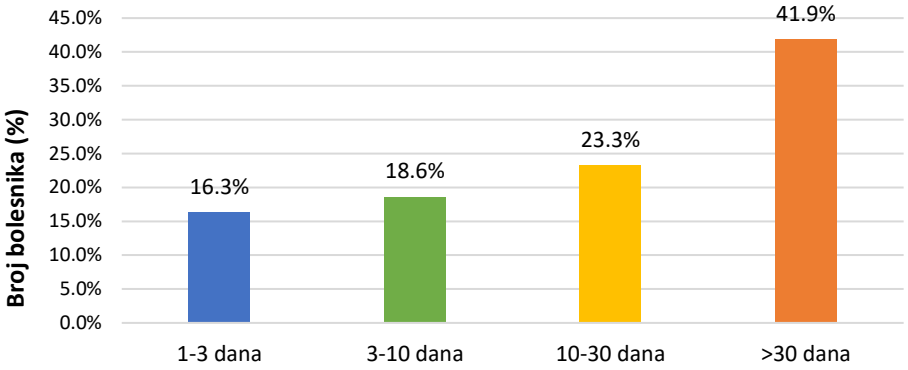
Slika 18. Udio dobnih skupina u ishodu

Od ispitanika koji su koji su imali niske vrijednosti laktata u serumu većina (petero djece – 62.5%) imala je smrtni ishod bolesti. Među ispitanicima koji su imali visoke vrijednosti laktata troje djece (60%) imalo je smrtni ishod, a ispitanici sa jako visokim vrijednostima laktata imali su većinom povoljan ishod liječenja (osmero djece – 61.5%) (*Slika 19*).



Slika 19. Ishod prema vrijednosti laktata

Većina ispitanika (41.9%) liječila se na Odjelu intenzivnog liječenja djece duže od 30 dana. U 23.3% djece hospitalizacija na Odjelu trajala je od 10 – 30 dana, a u 18.6% djece između tri i deset dana. Najmanji broj (16.3%) djece hospitalizirano je kraće od tri dana (*Slika 20*).



Slika 20. Trajanje hospitalizacije na Odjelu intenzivnog liječenja djece (N=43)

5. Rasprava

U ovoj studiji analizirano je 43 djece koja su se liječila zbog šoka na Odjelu intenzivnog liječenja djece Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka tijekom devetogodišnjeg razdoblja, od 1. 1. 2010. do 15. 5. 2019. Iz analize su isključena novorođenčad, te bolesnici čija medicinska dokumentacija nije bila dostupna za obradu. Iz navedenih razloga stvaran broj bolesnika liječenih zbog šoka u promatranom razdoblju veći je od broja slučajeva prikazanih u ovome radu. Nema znatne razlike između ispitanika prema spolu. Najveći broj djece sa šokom, ukupno 72%, nalazi se u dobnim skupinama: od 2 – 12 mjeseci (25%), od 12 mjeseci – 3 godine 11 (26%) i od 4 – 6 godina (21%). U djece starije od šest godina učestalost šoka je manja (28%), a takvu dobnu raspodjelu šoka pokazala su i druga istraživanja (4, 37). Prema svjetskim istraživanjima epidemiologije šoka u djece, najčešći su septički i hipovolemijski šok (4, 15, 38). U našem istraživanju najčešći je septički šok (49%), a najzastupljeniji je u dobnoj skupini od 12 mjeseci – 3 godine (38.1% slučajeva).

Sljedeći po učestalosti je hipovolemijski šok prisutan u 23%, a najčešće u dobi od 4 – 6 godina (40%). Slične rezultate dobili su američki autori čije je istraživanje obuhvatilo 147 djece pri čemu je 57% imalo septički, a 24% hipovolemijski šok (4). Dobivena dobna distribucija septičkog i hipovolemijskog šoka slaže se s rezultatima indijske studije u kojoj je septički šok najučestaliji u djece mlađe od tri godine, a hipovolemijski u djece starije od tri godine (38). U našoj studiji, kardiogeni šok imalo je devetoro (21%) djece što je relativno velik udio u usporedbi s drugim istraživanjima prema kojima kardiogeni šok čini 5 – 13% svih slučajeva dječjeg šoka (4, 38). Najveći broj kardiogenog šoka zabilježen je u dobnoj skupini od 2 – 12 mjeseci, što se može objasniti prisutnošću teških prirođenih srčanih grešaka i posljedične dekompenzacije srca u prvim mjesecima života, što i jest bio slučaj u troje od petero dojenčadi s kardiogenim šokom. Od ukupnog broja slučajeva ova studija analizirala je laktate u samo 26 (61%) bolesnika. Nekoliko je razloga tome: za bolesnike prvih godina proučavanog vremenskog razdoblja (2010. i 2011.) nije bilo dostupne medicinske dokumentacije, određivanje laktata u serumu nije bilo rutinsko, te u nekih bolesnika laktati nisu određivani u sklopu hitne intervencije s obzirom da su zaprimljeni u fazi reanimacije. Značajan udio ispitanika (ukupno 69%) ima povišene vrijednosti laktata u serumu: 19.2% visoke i 50% jako visoke vrijednosti. Ispitanici s visokom vrijednošću laktata imali su u 60% slučajeva (troje djece) smrtni ishod, a od ispitanika s jako visokim laktatima 61.5% (osmero djece) imalo je povoljan ishod liječenja. S druge strane, najveći postotak ispitanika (petero djece - 62.5%) s niskim vrijednostima laktata imalo je smrtni ishod. Iako su povišeni laktati povezani s većim rizikom smrtnog ishoda, dobiveni rezultati nisu pogodni za usporedbu s drugim istraživanjima jer je vrijednost serumskog laktata analizirana na malom uzorku ispitanika, nije uzimana serumska koncentracija jednog određenog nalaza u jednom definiranom vremenu, već

su se bilježile vrijednosti kod prijema i prvi nalaz u kliničkom pogoršanju u tijeku liječenja. Također, sagledavani su svi ispitanici zajedno, prethodno zdrava i bolesna djeca, ne uzimajući u obzir mogući utjecaj komorbiditeta, kao što su teške kronične bolesti i prirođene malformacije, na ishod. 53% bolesnika u acidobaznom statusu arterijske krvi imalo je metaboličku acidozu, a koja je prema dosadašnjim istraživanjima očekivani nalaz u šoku zbog nedostatka kisika i prelaska na anaerobni metabolizam stanice (39). Kao upalni parametar analizirao se CRP koji je uz prokalcitonin jedan od najkorištenijih biomarkera sepse (40-41). Iako prokalcitonin ima veću specifičnost u dijagnosticiranju bakterijske infekcije i sepse, u ovom radu analiziran je samo CRP s obzirom da je prokalcitonin bio određivan u vrlo malog broja pacijenata. 60.5% djece imao je povišen CRP, što je razumljivo obzirom da se većinom radilo o bolesnicima koji su imali septički šok, a manji broj bolesnika, koji su imali druge vrste šoka, imaju u anamnezi akutnu infekciju ili malignitet. Poremećene vrijednosti glukoze u krvi imalo je 39.6% bolesnika, od čega se u 34.9% slučajeva radilo o hiperglikemiji, dok su hipoglikemiju imala dva bolesnika (4.7%). Poremećaji glikemije čest su nalaz u šoku, a nedavna studija pokazala je kako djeca koja kod prijema na PICU imaju hiperglikemiju ili hipoglikemiju imaju povećan rizik za smrtni ishod (42). Ureja i kreatinin u većine bolesnika bili su normalnih vrijednosti, što govori u prilog normalne bubrežne funkcije u većine djece kod prijema. Međutim, znatan dio djece razvio je šok naknadno, tijekom boravka na PICU, pa bi za potpuni uvid u bubrežnu funkciju u šoku valjalo analizirati vrijednosti serumske ureje i kreatinina te satnu diurezu tijekom cijelog razdoblja liječenja bolesnika. Krvna slika analizirana je za 39 pacijenata koji su imali dostupnu dokumentaciju pri čemu se pokazalo da je značajno velik broj djece (67%) imao poremećen broj leukocita, većinom leukocitozu, a manji leukopeniju. Takvi rezultati su očekivani s obzirom da su poremećaji broja leukocita česti u šoku,

osobito septičkom. Analizirajući naše pacijente pokazalo se da su poremećene vrijednosti leukocita bile većinom upravo kod djece sa septičkim šokom, a od preostalih bolesnika, znatan dio njih imao je malignu bolest ili infekciju. Manje od polovice ispitanika (42%) imalo je poremećaj broja trombocita, a među njima najviše je onih s trombocitopenijom (30%). Istraživanja su pokazala kako je trombocitopenija nezavisni prediktor mortaliteta u teško bolesne djece liječene na PICU (43-45). U ovoj studiji od ukupno 13 djece s trombocitopenijom, 12 ih je umrlo, što je znatan broj, s time da je naš broj bolesnika s trombocitopenijom premali za uspoređivanje mortaliteta s drugim studijama. Za hemodinamsku stabilizaciju većine pacijenata je uz boluse kristaloida bila nužna primjena inotropa i vazopresora, pri čemu je 61.1% djece primilo dvojnu terapiju, a 22.2% djece monoterapiju inotropima. Stresne doze hidrokortizona dane su u četiri (19%) slučajeva septičkog šoka. Prema jednoj kanadskoj studiji, učestalost primjene hidrokortizona u liječenju šoka u djece iznosila je 22.3%, što je rezultat blizak našemu (46). Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je čak 67% bolesnika sa šokom umrlo, pri čemu se 48.3% smrtnih slučajeva odnosi na septički šok. Između pojedinih vrsta šoka nema značajne razlike u udjelu umrlih u odnosu na preživjele, a isti rezultat dobili su i autori jedne američke studije (4). Rezultati ove studije pokazuju bimodalnu raspodjelu ishoda prema dobi. U ranoj životnoj dobi – od 2 mjeseca do 3 godine češći je smrtni ishod, a nakon 4 godine života veći broj djece ima povoljan ishod liječenja. Mogući razlog ovakve distribucije ishoda u odnosu na dob jest u tome što je veći broj naših ispitanika u dobi do 3 godine, u usporedbi sa starijom djecom, imalo teške pridružene komorbiditete koji su mogli doprinijeti lošem ishodu. Jedna američka studija koja je istraživala epidemiologiju sepse i septičkog šoka na velikoj populaciji djece pokazala je kako je smrtnost bila veća među djecom s pratećim komorbiditetima (činili su 49% smrtnih ishoda) iako

nije bilo značajne razlike u smrtnosti u odnosu na dob (37). Najveći broj djece bio je hospitaliziran na odjelu intenzivnog liječenja duže od 10 dana, a što je očekivano s obzirom da je šok teško stanje, često praćeno komplikacijama i da su mnoga djeca imala pridružene komorbiditete u anamnezi.

Nedostatak ovog istraživanja jest što je provedeno na malom uzorku ispitanika na kojemu se ne mogu dobiti statistički značajni rezultati. Jedan od razloga je što se radi o pedijatrijskoj ustanovi sa relativno malim godišnjim brojem pacijenata zaprimljenih na Odjel intenzivnog liječenja. Osim toga, ovo je retrospektivno istraživanje koje se time oslanja na podatke iz dostupne medicinske dokumentacije zbog čega za neke pacijente nije bilo podataka o svim istraživanim varijablama. U istraživanju povezanosti serumske koncentracije laktata i ishoda značajniji rezultati dobili bi se prospektivnom studijom u kojoj bi se pratila serumska koncentracija laktata u definiranih skupina ispitanika i u definiranom vremenu mjerenja. Unatoč tome, ovom studijom prikazani su slučajevi šoka kroz višegodišnje razdoblje čime su dobiveni podaci o najčešćoj dobi, vrsti šoka, laboratorijskim parametrima i ishodu pacijenata liječenih na Odjelu intenzivnog liječenja djece Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka.

6. Zaključak

Istraživanje je obuhvatilo 43 djece liječene zbog šoka na Odjelu intenzivnog liječenja djece u devetogodišnjem razdoblju od 1. 1. 2010. do 15. 5. 2019 godine. Nije bilo znatne razlike u učestalosti šoka između muške i ženske djece. Najveći broj djece bio je u dobi od dva mjeseca do šest godina. Najčešći je bio septički, a slijede hipovolemijski i kardiogeni šok. Septički šok bio je najčešći u dobnoj skupini od 12 mjeseci do 3 godine, hipovolemijski u dobi od 4-6 godina, a

kardiogeni u dobi od 2-12 mjeseci. Serumska koncentracija laktata u najvećeg broja ispitanika bila veća od 2.5 mmol/L, a većina ispitanika s povišenim vrijednostima imala je povoljan ishod bolesti. Serumska koncentracija CRP-a određivanog kod prijema bila je povišena u većine ispitanika, od kojih su gotovo svi imali sepsu, infekciju ili maligno oboljenje. Manje od polovice djece imalo je poremećaj glikemije kod prijema, a najčešće se radilo o hiperglikemiji. Ureja i kreatinin u serumu kod prijema bili su u najvećeg broja ispitanika normalnih vrijednosti. Najveći broj djece imao je poremećen broj leukocita, pri čemu se u više od polovice slučajeva radilo o leukocitozi, a manji broj je imao leukopeniju. Trombociti su bili poremećeni u manje od polovice djece, dominantno je bila prisutna trombocitopenija. Liječenje šoka u većine je zahtijevalo primjenu kombinacije vazoaktivnih i inotropnih lijekova. Četvero djece sa septičkim šokom dobilo je stresne doze hidrokortizona. Najčešći ishod šoka bio je smrtni. U djece mlađe od tri godine češći je bio smrtni ishod, dok su starija djeca češće imala povoljan ishod liječenja. Većina bolesnika bila je hospitalizirana dulje od deset dana, a najveći broj njih liječen je duže od trideset dana. Šok je praćen visokom smrtnošću, posebno u određenih dobnih skupina i u djece s pridruženim komorbiditetima. Od primarnog značaja je rano prepoznavanje simptoma i znakova šoka, te rani početak liječenja. Stoga od posebne važnosti predstavljaju istraživanja i spoznaje o čimbenicima rizika i markerima šoka koji utječu na rano prepoznavanje, terapiju i ishod šoka.

7. Sažetak

Uvod: šok je težak poremećaj cirkulacije što za posljedicu ima smanjenu perfuziju tkiva i organa. Najčešći uzroci šoka u dječjoj dobi su sepsa i hipovolemija.

Svrha rada: analizirati podatke pacijenata s dijagnozom šoka, liječenih na Odjelu intenzivnog liječenja djece u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u razdoblju od 1.1.2010. do 15.5.2019.

Ispitanici i postupci: retrospektivna studija obuhvatila je 42 djece u dobi od 2 mjeseca do 18 godina s dijagnozom šoka. Jedno dijete bilo je dva puta hospitalizirano zbog šoka pa ukupan broj analiziranih slučajeva iznosi 43. Bolesnici su podijeljeni u pet dobnih skupina: 2– 12 mjeseci; 12 mjeseci – 3 godine; 4– 6 godina; 7 – 12 godina i 12 – 18 godina. Iz studije je isključena novorođenčad i bolesnici čija medicinska dokumentacija nije bila dostupna ili je bila nedostatna. Prikupljeni podaci su obrađeni u programskom sustavu Microsoft Office Excel te opisani metodama deskriptivne statistike.

Rezultati: između ispitanika nema znatne razlike u spolu. 72% djece pripada dobi od dva mjeseca do šest godina života. Najčešća vrsta šoka je septički šok (49%), a slijede hipovolemijski (23%) i kardiogeni šok (21%). 69% ispitanika imalo je povišenu serumsku koncentraciju laktata (≥2.5 mmol/L). U laboratorijskim nalazima krvi kod prijema 53% djece imalo acidozu, 60.5% imalo je povišen CRP, 34.9% imalo je hiperglikemiju, 67% imalo je poremećaj broja leukocita, a 42% djece imalo je poremećaj broja trombocita. 61.1% djece primilo je dvojnu terapiju inotropima i vazopresorima. Hidrokortizon je primijenjen u 19% slučajeva septičkog šoka. Najčešći je bio smrtni ishod (67% slučajeva), s najvećim udjelom u dobnim skupinama od 2 – 12 mjeseci te 12 mjeseci – 3 godine.

Zaključak: Šok je praćen visokom smrtnošću u djece, te je od primarnog značaja njegovo rano prepoznavanje i liječenje te isto tako prepoznavanje pacijenata s rizičnim čimbenicima nepovoljnog ishoda.

Ključne riječi: šok; djeca; sepsa; hipovolemija

8. Summary

Introduction: Shock is a severe circulatory disorder that results in reduced tissue and organ perfusion. In children, the most common causes of shock are sepsis and hypovolaemia.

Objective: to analyze data from patients with diagnosis of shock, admitted to Pediatric Intensive Care Unit at the Department of Pediatrics, University Hospital of Rijeka, from 1.1.2010. to 15.5.2019.

Materials and methods: retrospective study included 42 children aged 2 months to 18 years with a diagnosed shock. One child was hospitalized twice for shock, hence the total number of cases analyzed was 43. Patients were divided into five age groups: 2- 12 months; 12 months - 3 years; 4-6 years; 7 - 12 years and 12 - 18 years. The study did not include cases of shock in newborns and patients whose medical documentation was not available or was insufficient. The collected data is processed in the Microsoft Office Excel program and described by the descriptive statistics methods.

Results: there is no significant gender difference among the patients. 72% of children were between two months and six years of age. The most common type of shock is septic shock (49%) followed by hypovolemic (23%) and cardiogenic shock (21%). 69% of patients had elevated serum lactate concentration (≥2.5 mmol / L). 53% of children had low blood pH, 60.5% had elevated CRP,

34.9% had hyperglycemia, 67% had white blood cell count disorder and 42% of children had platelet count disorder. 61.1% of children received dual therapy with inotropes and vasopressors. Hydrocortisone was used in four cases of septic shock. Death was the most common outcome (67% of all cases) and it was greatest among age groups of 2-12 months and 12 months - 3 years.

Conclusion: the shock is followed by high mortality in children and its early recognition and treatment is of primary importance, as well as recognition of patients with risk factors of adverse outcome.

Keywords: shock; children; sepsis; hypovolemia

9. Literatura

(1) Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

(2) Fuhrman B, Zimmerman J, ur. Pediatric Critical Care. 4. izd. Philadelphia: Elsevier; 2011, str. 364-78.

(3) Šustić A, Sotošek Tokmadžić V i sur. Priručnik iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine za studente preddiplomskih, diplomskih i stručnih studija. Viškovo: DigitalIN; 2014, str. 152-55.

(4) Fisher JD, Nelson DG, Beyersdorf H, Satkowiak Lawrence J. Clinical Spectrum of Shock in the Pediatric Emergency Department. Pediatric Emergency Care. 2010; 26(9): 622-25.

(5) McKiernan CA, Lieberman SA. Circulatory Shock in Children: An Overview. Pediatr Rev. 2005; 26(12): 451-60.

(6) Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

(7) Maconochie IK i sur. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 6. Paediatric life support. Resuscitation. 2015; 95: 223-48.

(8) Marković BB, ur. Hitna stanja – pravodobno i pravilno. 1. izd. Zagreb: Alfa; 2011.

(9) Kleinman ME i sur. Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2010; 122: 876-908.

(10) Hobson MJ, Ranjit SC. Pediatric Hypovolemic Shock. The Open Pediatric Medicine Journal. 2013; 7: 10-15

(11) Relias Media [Internet]: Pediatric Emergency Medicine Reports: Pediatric Shock. [citirano 7.5.2019.] Dostupno na: https://www.reliasmedia.com/articles/112985pediatric-shock

(12) Rhodes A i sur. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43(3): 304-77.

(13) Andersen LW i sur. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. Mayo Clin Proc. 2013; 88(10): 1127–40.

(14) Casserly B i sur. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. 2015; 43(3): 567-73.

(15) Jat KR i sur. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. Indian J Crit Care Med. 2011; 15(2): 102–7.

(16) Munde A i sur. Lactate clearance as a marker of mortality in pediatric intensive care unit. Indian Pediatr. 2014 Jul; 51(7): 565-7.

(17) Badawi O i sur. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. Crit Care Med. 2012; 40(12): 3180-8.

(18) Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184(5): 514-20.

(19) Carcillo JA, Tasker RC. Fluid resuscitation of hypovolemic shock: acute medicine's great triumph for children. Intensive Care Med. 2006; 32(7): 958-61.

(20) Brierley J, Carcillo JA, Choong K. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2009; 37(2): 666–88.

(21) Guarino A i sur. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59(1): 132-52.

(22) Bampoe S, Odor PM i sur. Perioperative administration of buffered versus non-buffered crystalloid intravenous fluid to improve outcomes following adult surgical procedures. U: Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017 [citirano 12.5.2019.] Dostupno na: https://www.cochranelibrary.com/

(23) Carcillo JA. Intravenous fluid choices in critically ill children. Current Opinion in Critical Care. 2014; 20(4): 396-401.

(24) Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. Crit Care [Internet]. 12.3.2016. [citirano 12.5.2019.]; 2016; 20:59. Dostupno na: https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1217-5

(25) Kar SS. Pediatric cardiogenic shock: Current perspectives. Archives of Medicine and Health Sciences [Internet]. 16.12.2015. [citirano 18.5.2019.]; 2015; 3(2): 252-65. Dostupno na: http://www.amhsjournal.org/article.asp?issn=23214848;year=2015;volume=3;issue=2;spage=252;epage=265;aulast=Kar;type=0

(26) Whalen K, ur. Lipincott Illustrated Reviews: Pharmacology. 6.izd. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015, str. 77-87.

(27) Bronicki RA, Taylor M, Baden H. Critical Heart Failure and Shock. Pediatr Crit Care Med. 2016; 17(8): 124-30.

(28) Sethuraman B, Bhaya N. Pediatric shock. Therapy. 2008; 5(4): 405–23.

(29) Brissaud O i sur. Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children. Ann. Intensive Care [Internet]. 16.2.2016. [citirano 19.5.2019.]; 2016; 6(1): 14. Dostupno na: https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-016-0111-2

(30) van Diepen S, Katz JN, Albert NM i sur. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017; 136(16): 232-68.

(31) Weiss SL i sur. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191(10): 1147-57.

(32) Ruth A i sur. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. Pediatr Crit Care Med. 2014; 15(9): 828-38.

(33) Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. J Intensive Care [Internet]. 20.7.2017. [citirano 30.5.2019.]; 2017; 5: 47. Dostupno na: https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-017-0240-1

(34) Davis AL i sur. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017; 45(6): 1061-93.

(35) Matics TJ i sur. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr. 2017; 171(10): e172352

(36) Weiss SL, Pomerantz WJ. Septic shock in children: Rapid recognition and initial resuscitation (first hour). U: UpToDate, Randolph AG, Torrey SB, Kaplan SL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2018 [citirano 6.6.2019.] Dostupno na: https://www.uptodate.com

(37) Watson RS i sur. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(5): 695-701.

(38) Singh D i sur. A clinical profile of shock in children in Punjab, India. Indian Pediatr. 2006;43(7): 619-23.

(39) Kimmoun A i sur. Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: from bench to bedside. Crit Care. 2015; 19(1): 175.

(40) Standage SW i sur. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011; 9(1): 71–79.

(41) Ryu JA i sur. Clinical Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Outcome Predictors in Critically Ill Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. PLoS One. 2015; 10(9): e0138150.

(42) Toro-Polo LM i sur. Glycemia upon admission and mortality in a pediatric intensive care unit. Rev Bras Ter Intensiva. 2018; 30(4): 471–478.

(43) Yilmaz S i sur. The effect of thrombocytopenia on outcome in critically ill children. Crit Care & Shock. 2013; 16: 48-57.

(44) Kaur A i sur. Thrombocytopenia in Paediatric ICU: Incidence, Transfusion Requirement and Role as Prognostic Indicator. J Clin Diagn Res. 2015;9 (12): SC05–SC7.

(45) Xu Y i sur. Etiology and prognosis of thrombocytopenia in children: a case analysis in 683 children within 10 years of pediatric intensive care unit. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2018 Oct;30(10): 968-972.

(46) Menon K i sur. A Cohort Study of Pediatric Shock: Frequency of Corticosteriod Use and Association with Clinical Outcomes. Shock. 2015; 44(5): 402-9.

10. Životopis

Dina Rajović rođena je 26. 12. 1990. u Rijeci. Osnovnu školu Eugena Kumičića završila je 2005. godine u Rijeci. Iste godine upisala je opći smjer Prve sušačke hrvatske gimnazije koju je završila 2009. godine. 2013. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija bila je član organizacijskog tima Tjedna mozga 2014. godine. Ljeto 2018. godine provodi na dvomjesečnoj Erasmus+ stručnoj praksi u Češkoj. U jesen 2018. sudjeluje na DiaTransplant kongresu u Opatiji.