

# TERAPIJSKA HIPOTERMIJA

---

**Maravić, Nataša**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:689230>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA**  
**PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ**  
**PRIMALJSTVO**

**Nataša Maravić**

**TERAPIJSKA HIPOTERMIJA U NOVOROĐENČADI**

**Završni rad**

**Rijeka, 2021.**

**UNIVERSITY OF RIJEKA**  
**FACULTY OF HEALTH STUDIES**  
**UNDERGRADUATE STUDY OF MIDWIFERY**

**Nataša Maravić**

**THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEWBORNS**

**Final work**

**Rijeka, 2021.**

Mentor: Doc.dr.Iva Bilić Čače , dr.med.

Završni rad obranjen je dana \_\_\_\_\_u/ na\_\_\_\_\_

Pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

# Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija
Studij	Preddiplomski stručni studij Primaljstvo
Vrsta studentskog rada	Pregledni rad
Ime i prezime studenta	Nataša Maravić
JMBAG	

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Terapijska hipotermija
Ime i prezime mentora	Doc.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr.med.
Datum predaje rada	06.lipnja 2021.
Identifikacijski br. podneska	1616288924
Datum provjere rada	06. lipnja 2021.
Ime datoteke	TERAPIJSKA HIPOTERMIJA- final.docx
Veličina datoteke	1.58M
Broj znakova	67070
Broj riječi	10298
Broj stranica	48

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	8%
-----------------	----

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	06. lipnja 2021.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	Radi se o preglednom završnom radu sa malim postotkom podudarnosti koja se odnosi na uobičajene stručne pojmove

Datum

Potpis mentora

## **ZAHVALA**

Iskreno zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Ivi Bilić Čače, dr. med. na svom slobodnom vremenu, strpljenju, savjetima i pomoći pri izradi ovog završnog rada.

Također zahvaljujem kolegicama i kolegama naše Neonatologije i Jedinici intenzivnog liječenja Kantrida, te djelatnicima Klinike za ginekologiju i porodništvo Kliničkog bolničkog centra Rijeka, koji su bili podrška u svakom trenutku i pomogli mi da steknem potrebno znanje i vještine, kao i svim svojim prijateljima na pruženoj pomoći, razumijevanju i povjerenju koje su mi ukazali tijekom studija.

Veliko hvala mojoj Dei i Robiju šta su bili bezuvjetna podrška svojoj majci, suprugu i čitavoj obitelji.

Posebno hvala mojim roditeljima.

Nataša Maravić

## Sadržaj

1. SAŽETAK.....	6
2. UVOD.....	8
3. FIZIOLOGIJA TRANZICIJE.....	10
4. DEFINICIJA POJMA PERINATALNE ASFIKSIJE I HIPOSIJSKO-ISHEMIJSKE ENCEFALOPATIJE.....	12
4.1. <i>Mehanizam nastanka perinatalne asfiksije</i> .....	13
4.2. <i>Čimbenici rizika za nastanak asfiksije</i> .....	15
4.3. <i>Dijagnoza asfiksije i hipoksijsko-ishemijske encefalopatije</i> .....	16
4.3.1. <i>Apgar indeks</i> .....	16
4.3.2. <i>Acidobazni status fetalne krvi/krvi iz pupkovine</i> .....	18
4.3.3. <i>Slikovne metode</i> .....	18
4.3.4. <i>Pojavnost simptoma</i> .....	21
4.3.5. <i>Neurološki klinički znakovi</i> .....	22
4.3.6. <i>Klinički znakovi višestrukog zatajenja organa</i> .....	26
5. LIJEČENJE PERINATALNE ASFIKSIJE.....	26
5.1. <i>Reanimacija na porodu</i> .....	26
5.2. <i>Terapijska hipotermija</i> .....	28
5.3. <i>Zdravstvena njega novorođenčeta liječenog terapijskom hipotermijom</i> .....	32
5.3.1. <i>Priprema novorođenčeta za terapijsku hipotermiju</i> .....	35
5.3.2. <i>Postupak utopljanja</i> .....	36
5.3.3. <i>Komplikacije terapijske hipotermije</i> .....	36
5.3.4. <i>Klinički primjer iz prakse</i> .....	37
6. ZAKLJUČAK.....	41
7. LITERATURA.....	43

8. PRIVITCI.....	44
9. ŽIVOTOPIS.....	46



## 1. SAŽETAK

Učestalost pojavnosti teških posljedica perinatalne novorođenačke asfiksije i hipoksijsko-ishemijske encefalopatije je unatoč mogućnostima moderne tehnologije te sve većoj educiranosti zdravstvenog osoblja je i dalje prisutna. Posljedice su mnogobrojne i obuhvaćaju širi spektar kliničkih simptoma koje se očituju od blažih neurorazvojnih, pa sve do težih oblika cerebralne paralize uz teško kognitivno-psihomotorno zaostajanje. Jedan od svakako najdramatičnijih neželjenih ishoda je smrt novorođenačeta. Pozitivan neuroprotektivni učinak hipotermije poznat je od davnina koristeći se u neurokirurgiji te kardiokirurgiji. Zahvaljujući primjeni terapijske hipotermije u zadnjih dvadesetak godina učinjen je veliki pomak u liječenju asfiktične novorođenačadi. Pri tome je od iznimne važnosti dobra selekcija novorođenačadi koja zadovoljavaju kriterije za primjenu terapijske hipotermije kako bi se izbjegle moguće neželjene komplikacije iako one u nekim slučajevima mogu biti manje opasne od potencijalne koristi samog liječenja. Ovim preglednim radom se prikazuje važnost primjene liječenja terapijskom hipotermijom kod asfiktične novorođenačadi, algoritam dijagnostičkih pretraga, samog postupka, njegove dobrobiti te konačan ishod kako bi postao sastavni dio liječenja asfiktične novorođenačadi u što većem broju hrvatskih rodilišta.

Ključne riječi: perinatalna asfiksija, hipoksijsko-ishemijska encefalopatija, terapijska hipotermija, neuroprotektivna terapija, kriterij uključivanja.

## **SUMMARY**

The incidence of severe consequences of perinatal neonatal asphyxia and hypoxia-ischemic encephalopathy is still present despite the possibilities of modern technology and the growing education of health care staff. The consequences are numerous and include a wider range of clinical symptoms, ranging from mild neurodevelopment to severe forms of cerebral paralysis with severe cognitive-psychomotor retardation. One of the most dramatic side effects is certainly the death of a newborn. The positive neuroprotective effect of hypothermia has been known since ancient times and is used in neurosurgery and cardiac surgery. Thanks to the application of therapeutic hypothermia in the last twenty years, a great progress has been made in the treatment of asphyxiated newborns. In doing so, good selection of infants who meet the criteria for therapeutic hypothermia administration is extremely important in order to avoid possible unwanted complications, although in some cases they may be less dangerous than the potential benefits of therapeutic hypothermia treatment itself. This review paper presents the importance of the application of therapeutic hypothermia treatment in asphyxiated newborns, the algorithm of diagnostic tests, the procedure itself, its benefits and the final outcome in order to become an integral part of the treatment of asphyxiated newborns in as many Croatian maternity hospitals as possible.

**Keywords:** perinatal asphyxia, hypoxia-ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, neuroprotective therapy, inclusion criteria.

## 2. UVOD

Zahvaljujući modernijim medicinskim dostignućima unaprijeđen je antenatalni i perinatalni nadzor žena u trudnoći i porođaju. Unatoč tome perinatalna asfiksija predstavlja i dalje veliki izazov opstetričarima čitavog svijeta jer njeno pravovremeno otkrivanje i sprječavanje zaustavlja razvoj teških posljedica koje perinatalna asfiksija može uzrokovati. Ukoliko se ipak razvije, predstavlja veliko opterećenje za dijete i njegovu obitelj, a posljedično i za čitavu zajednicu jer posljedice ne trpi samo dijete i njegovi najbliži već je to problem cijelog društva u kojoj dijete živi i kojem je nadalje potrebna kontinuirana pomoć i podrška. Nedostatna oksigenacija organa koja je uzrokovana kao izravna posljedica asfiksije pokreće čitav niz patoloških zbivanja te na taj način ometa kardiorespiratornu prilagodbu novorođenčeta na ekstrasuterine uvjete života. To može dovesti do jednog od vodećih uzroka neonatalnog mortaliteta i morbiditeta. Najčešći sinonim za kliničku sliku nakon asfiksije je postasfiktivna hipoksično-ishemična encefalopatija. Reakcija na hipoksiju je centralizacija krvotoka, razvoj anaerobnog metabolizma i štednja energije kod novorođenčeta. To može uzrokovati neuronska oštećenja koja iz primarne faze daljnim djelovanjem slobodnih radikala ugljikova dioksida i kisika, kao i razvojem upalnih reakcija te apoptoze dovode do sekundarne ili terminalne faze (1). Jedino vrijeme za neuroprotektivno liječenje koje može zaustaviti daljnja oštećenja mozga je razdoblje između ove dvije faze tzv. latentna faza ili terapijski prozor u kojoj se može provesti terapijska hipotermija (TH). Terapijska hipotermija je metoda liječenja za novorođenčad sa neonatalnom hipoksično-ishemičnom ozljedom mozga.

Sredinom 1950 godine zabilježeno je u izvješćima o žrtvama, koje su uslijed utapanja umalo smrtno stradale, da su unatoč izloženosti hipotermiji tijela imali pozitivne neurološke ishode. Istraživanja na životinjama su dodatno dokazala da hlađenje mozga smanjuje sekundarnu ozljedu mozga koja nastaje nakon nekoliko sati kao posljedica smanjene opskrbe kisikom najvažnijih vitalnih organa. Prva ozbiljnija klinička istraživanja o djelovanju hipotermije na cerebralne ozljede provodila su se 1980.-ih, a prve prave kliničke studije za TH započinju sredinom 1990-ih godina (Luscombe & Andrzejewski, 2006). Temeljem tri randomizirane kontrolirane studije, uključujući britansku Toby (Total Body) dokazano je da hlađenje na unutrašnju temperaturu 33-34°C tijekom 72 sata, započeto 6 sati od poroda, smanjuje smrtnost i učestalost oštećenja organa, osobito mozga. Ciljana TH poboljšava neurorazvojni ishod asfiktivne novorođenčadi i potrebno ju je uključiti u liječenje ugrožene novorođenčadi u svim tercijarnim centrima. Važno je da se, u slučaju poroda asfiktivnog novorođenčeta izvan tercijarne zdravstvene ustanove, započne pasivno pothlađivanje novorođenčeta koje je

potrebno provoditi i tijekom transporta. Edukacija svog zdravstvenog osoblja koje skrbi o novorođenčetu od iznimne je važnosti u cilju implementacije pravovremene terapijske hipotermije svakom novorođenčetu kojemu je ista potrebna.

### 3.FIZIOLOGIJA TRANZICIJE

Porod je za novorođenče značajan izazov jer prelazak iz tekućinom ispunjene unutar materične okoline u samostalan život koji, između ostalog, uključuje i izmjenu plinova na razini pluća zahtjeva ponekad, osobito kod prijevremeno rođene djece, našu pomoć u obliku respiratorne podrške. Samo 10% sve novorođenčadi je potrebno reanimirati ali većini je potrebna potpora. Potpora tranziciji je važna jer novorođenče po porodu ulazi u novu fazu života koji ovisi o pravilnom slijedu uspostavljanja funkcija koje do tada nisu postojale (ventilacija pluća, termoregulacija, probava) i onih koje su postojale (krvotok, ekskrecija) ali se moraju prilagoditi (2). Savršeni intrauterini život ploda u kojem je zaštićen amnijskom tekućinom od vanjskih mehaničkih, svjetlosnih i zvučnih podražaja, obavljen ugodnom toplinom gravidne maternice njegove majke, u trenutku poroda se mijenja. Za vrijeme unutar materničnog života posteljica igra ključnu ulogu u izmjeni plinova između dva tekuća medija (fetalne i majčine krvi) uz relativno konstantne parcijalne tlakove respiracijskih plinova u krvi. Tijekom fiziološkog poroda kontrakcije maternice ometaju placentarnu izmjenu plinova, izazivajući tako određeni stupanj hipoksije kod novorođenčeta iako u konačnici to fetusu ne predstavlja veliki izazov sve dok i dalje dobiva dovoljnu količinu oksigenirane krvi. Porod stimulira proizvodnju adrenalina u fetusa i hormona koji oslobađa tireotropin u majke. To aktivira pneumocite, stanice odgovorne za lučenje plućne tekućine u fetusu (koje je neophodna za rast pluća), da ju nadalje prestanu proizvoditi i započnu asorbirati tekućinu iz alveolarnih prostora, pripremajući pluća za udisanje zraka (1). Pri rođenju djeteta dosadašnju funkciju posteljice moraju u roku nekoliko minuta preuzeti pluća. U njima se plinovi izmjenjuju iz plinovite faze (zraka) i tekuće faze (krvi). Da bi se ta promjena u što kraćem vremenu odvila iz pluća mora biti odstranjena tekućina koja ih je do tog trenutka ispunjavala. Tom mehanizmu, pomaže i kompresija prsnog koša djeteta prilikom prolaska kroz porođajni kanal (1/3 sve tekućine unutar alveolarnog prostora). Prije prvog udaha, u krvi novorođenčeta, pada parcijalni tlak kisika, a povećava se parcijalni tlak ugljičnog dioksida. Prvim udahom dolazi do ekspanzije pluća koja nastaje nakon što negativan tlak  $-30$  do  $-90$  cm H<sub>2</sub>O, kojeg stvaramo samo tada u trenutku poroda, dodatno potisne dio tekućine iz alveola u intersticij pa nadalje u limfu. Tako se uspostavlja funkcionalni rezidualni kapacitet pluća koji osigurava da zrak u alveolama i nakon ekspirija dijelom ostane u njima kako bi se spriječilo njihovo kolabiranje. Nakon toga slijedi povećanje plućnog krvotoka i do šest puta, a u mozgu se aktiviraju centri za disanje. Površinska napetost koju nalazimo na svakoj dodirnoj površini između tekućine i plina (napetost se opire povećanju površine) otežava širenje i otvaranje alveola. Na površini alveola

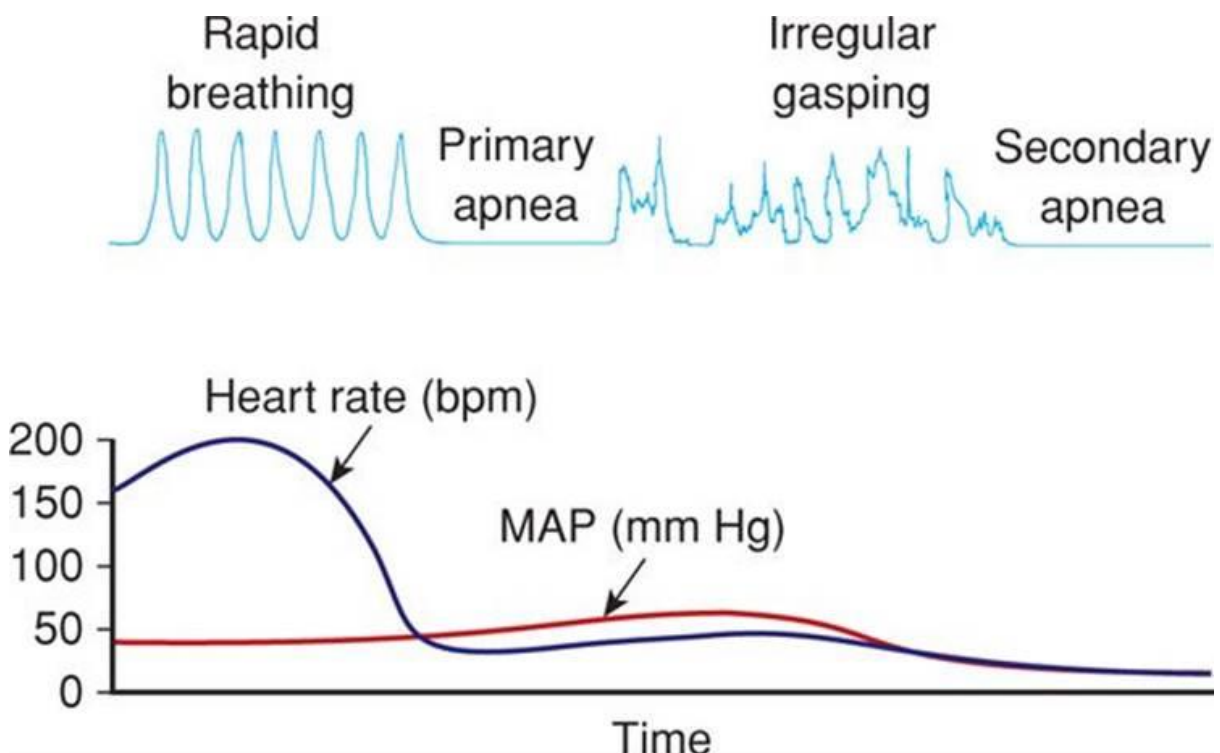
novorođenčadi rođene u terminu (kao u djece i odraslih) nalaze se tvari koje umanjuju tu površinsku napetost te tako smanjuju i mogući kolaps alveola na kraju ekspirija. Nazivamo ih alveolarni surfaktanti. Njihovo prisustvo u većim koncentracijama postoji u plućima fetusa već od 20. tjedna gestacije ali zrele razine se dosižu tek nakon 35.tjedna. U plućima prijevremeno rođene novorođenčadi surfaktant je zastupljen u puno manjoj koncentraciji (10mg/kg) nego u terminske novorođenčadi (100 mg/kg), nezreliji je i funkcionalno slabije učinkovit pa ga po porodu nedonoščeta treba nadomjesti aplikacijom egzogenog surfaktanta. Disanje pri porodu stimulirano je blagom hipoksijom i hiperkapnijom nakon podvezivanja pupkovine kao i senzornom stimulacijom. Termoreceptori u koži i gornjim dišnim putevima su izvrgnuti naglim promjenama temperature te tako dodatno utječu na stimulaciju disanja. Kada je dišni put otvoren i dođe u kontakt sa hladnim zrakom, dovoljno je prvih nekoliko udaha da zrak ispuni pluća te se uspostavi kontinuirano disanje. Preporuke su da podvezivanje pupkovine bude odgođeno, minimalno 1-3 min, a poželjno je dok pupkovina ne prestane pulzirati, kod sve terminske novorođenčadi, naročito kod prijevremeno rođene djece, pod uvjetom da ih se po porodu odmah adekvatno utopli ovisno o stadiju gestacije, u svim situacijama kada je to izvedivo. Kod novorođenčadi iznad 28. tjedana gestacije jedna od opcija je i mužnja pupkovine (ERC, svibanj 2021, nove smjernice). Podvezivanjem pupkovine nastupaju trajne promjene umbilikalne cirkulacije i započne adaptacija krvotoka, iz fetalnog u novorođenački obrazac. Raste sistemski arterijski tlak, nastupa ekspanzija pluća. To dovodi do smanjenja plućnog vaskularnog otpora i plućnog arterijskog tlaka te povećanja protoka krvi kroz pluća. Dolazi do porasta plućnog venskog povrata u lijevo srce (porast tlaka u lijevom srcu uzrokuje pad tlaka u desnom) što smanjuje desno-lijeve protoke i na taj način zatvara dosadašnje postojeće fetalne komunikacije (na razini foramena ovale i arterijskog ductusa).

#### **4.DEFINICIJA POJMA PERINATALNE ASFIKSIJE I HIPOKSIJSKO-ISHEMIJSKE ENCEFALOPATIJE**

Naziv asfiksija dolazi iz grčkog jezika (grčki: a – bez + sphyxis – puls) te znači “stanje bez pulsa”. Sam taj naziv nije prikladan jer označava baš suprotno stanje bez disanja sa održanim pulsom (1). Prvi put se spominje na prostorima Europe u 19.-tom stoljeću. Učestalost javljanja u razvijenim državama je 2-6 /1000 donošene novorođenčadi, dok u slabije razvijenim zemljama učestalost iznosi i do deset puta više. Bez liječenja 50-60 % ove djece umire ili ostaje trajno oštećeno. Perinatalna asfiksija nastaje kao posljedica poremećaja u izmjeni plinova u posteljici (nastao zbog njene disfunkcije) ili plućima novorođenčeta (poslijeporođajna neonatalna asfiksija) koji uzrokuje hipoksiju te posljedično acidozu ukoliko se pravovremeno ne prepozna i ne spriječi. Kao takva predstavlja veliki izazov i zadatak perinatolozima te neonatološkom timu. Hipoksemija (manjak kisika u tkivu ) koja se pri tom javlja može biti rezultat prolazne depresije svih vitalnih centara ili teže prilagodbe djeteta. Ne uspostavimo li adekvatnu respiraciju, takvo stanje potrajati će te tako potaknuti centralizaciju krvotoka prema vitalnim organima, ali sa vremenom će doći do kolapsa krvnih žila i posljedično do ishemije. Ishemija će potaknuti nastanak staničnog edema, upala i nekroza što će naposljetku rezultirati oštećenjem tkiva. U taj čitav mehanizam patoloških zbivanja uključen je i porast ugljikova dioksida (hiperkapnija) te laktata kao posljedica anaerobnog metabolizma uz pad pH-vrijednosti krvi. Ovisno o tome radi li se o prekidu izmjene plinova zbog disfunkcije posteljice ili neadekvatne ventiliranosti pluća novorođenčeta razlikujemo intrauterinu, intrapartalnu te postpartalnu neonatalnu asfiksiju. Hipoksično-ishemična encefalopatija (HIE) koja se javlja kod novorođenčeta iznad 35.tjedna gestacije je sindrom u kojem dolazi do poremećaja u funkciji središnjeg živčanog sustava u prvim danima djetetovog života nastao uslijed nedovoljne zasićenosti krvi kisikom. Očituje se sa subnormalnom razinom svijesti (iritabilnost, letargija), poteškoćama vezanim za uspostavu te održavanje disanja, poremećajem tonusa (perzistirajuća hipotonija) i refleksa što se očituje izostankom primitivnih refleksa, abnormalnim posturama i oskudnom spontanom motorikom, uz učestalu pojavu konvulzija. Kada govorimo o HIE važno je naglasiti da postoje dvije faze neuralnog oštećenja. Prva, vremenski povezana sa samim uzrokom asfiksije još dok je fetus intrauterino, je hipoksično-ishemična trauma prilikom koje neuroni odumiru nekrozom. Nakon uspješno provedene reanimacije i uspostave krvotoka, dolazi do kratkog oporavka celularnog energetskog statusa nakon koje dolazi do druge i usporenije faze propadanja moždanog tkiva. U pozadini se radi o reperfuzijskoj ozljedi većinom karakteriziranom

aptopozom uz brojne mehanizme poput stresa klinički praćena pogoršanjem neurološkog statusa praćenim konvulzijama, depresijom cerebralne aktivnosti te promjenama u indeksima cerebralne perfuzije. Učestalost javljanja umjerene i teške HIE varira i povezana je za socijalno-ekonomski status regije te za razinu prenatalne skrbi. Iznosi između 2-9/1000 živorođenih te je češća u nerazvijenim zemljama. 10-40% djece umire u novorođenačkoj dobi, dok 30-50% imaju posljedice na neurološki razvoj djeteta poput cerebralne paralize, smetnji sluha i vida, epilepsije što predstavlja financijski teret za društvo. Smrtnost je najviša u skupini teške HIE (III stupanj po Sarnat & Sarnat). Stupanj (težina) HIE važan je za procjenu dugoročnijeg ishoda. U praksi za procjenu težine HIE koristi se ocjena po Sarnat & Sarnatu te u novije vrijeme Thomson score.

#### 4.1. Mehanizam nastanka perinatalne asfiksije



Slika br.1: Mehanizmi kompenzacije i vitalne funkcije u tijeku perinatalne asfiksije.

Izvor: internet stranica: <https://slideplayer.com/slide/6363450/>



Na početku akutne hipoksije svjesni pokretaji udisaja ploda postaju brži i dublji. Tim pokretima upravlja centar za disanje. Radi se o kompenzatornim mehanizmima čiji je cilj povisiti razinu parcijalnog tlaka kisika u krvi fetusa. Budući da se u fetalnom organizmu razmjena plinova se odigrava na razini pluća već posteljice, disajni su pokreti neučinkoviti. Ukoliko se anoksija nastavi, dolazi do daljnjeg pada parcijalnog kisika prilikom čega fetus ostaje bez svijesti, a centri u mozgu koji upravljaju regularnim pokretima disanja budu onesposobljeni zbog nedovoljne opskrbe kisikom. Kod fetusa tada nastupa stanje koje nazivamo primarna apneja. Do ovog trenutka puls koji je bio u granici normale, počinje padati za gotovo na pola od normalnog, iako krvni tlak ostaje i dalje nepromijenjen. Činjenica da srce i dalje kuca (iako sniženom frekvencijom) unatoč višeminutnoj anoksiji organizma objašnjena je aktivacijom anaerobnog metabolizma. Srce fetusa omotano je glikogenom, a u trenutku asfiksije isti se metabolizira kako bi opskrbio miokard i omogućio njegovo daljnje funkcioniranje. Krvni tlak je i dalje urednih vrijednosti jer vazokonstrikcija, unatoč i dalje prisutnoj bradikardiji, usmjerava krv prema najvažnijim vitalnim organima. Istovremeno bradikardija osigurava više vremena kako bi se klijetke u dijastolama adekvatno napunile krvlju i povećali srčani izbačaj. Na taj način se održava cirkulacija u najvažnijim vitalnim organima jer hipoksično novorođenče štedi energiju prekidanjem cirkulacije svugdje osim prema najvažnijim organima (mozak, srce, bubrezi), ali uz posljedicu povećane acidemije uslijed otpuštanja mliječne kiseline (nusprodukta anaerobnog metabolizma). Ukoliko se ovo stanje hipoksije nastavi, a porođaj još nije završen, nakon određenog vremena kod fetusa se aktiviraju primitivni spinalni centri koji generiraju posebne oblike udisaja tzv. "gaspinzi" ili duboki udisaji koji se javljaju frekvencijom 12-15/minuti. Gaspinzi su specifični udisaji karakterizirani grčenjem i "trešenjem" cijelog tijela novorođenčeta. Lijekovi i anestetici, naročito opijati, ukoliko su primjenjeni u majke povećavaju trajanje primarnog apnoičnog razdoblja ali se duljina "gaspinga" tada skрати. Ukoliko ubrzo ne dođe do udara i ventilacije pluća, kardio-plućna cirkulacija se postepeno usporava te prestaje, jer hipoksija i acidoza onemogućavaju sinaptičku komunikaciju između živčanih stanica. Kada se iscrpe ovi mehanizmi nastupi vrijeme sekundarne ili terminalne apneja u kojoj propada biokemijski milje organizma uslijed miješane metaboličko-respiratorne acidoze. Srce prestaje s radom i novorođenče umire. Trajanje ovog procesa je oko dvadeset minuta. Novorođenče nakon poroda koje je bilo u primarnoj apneji je, unutar razdoblja od minute do dvije, pod uvjetom da je dišni put prohodan, u stanju "reanimirati samog sebe", odnosno započeti spontano disanje. Nakon pauze, ovo novorođenče će započeti prvi od niza grčevitih udara koji će učinkovito ventilirati pluća zahvaljujući održanoj dobroj cirkulaciji. Takva krv, obogaćena svježim

kisikom, će iz prodisanih pluća ući u koronarne arterije te će porasti srčana frekvencija. Poboljšavanjem cirkulacije obogaćena krv će dospjeti do mozga te tako ponovno aktivirati respiratorni centar. Krajnji rezultat je normalno disanje. Nažalost, kod neke novorođenčadi, srce više ne može isporučiti krv bogatu kisikom u koronarne arterije usprkos dobroj ventilaciji pluća. Tada je, uz pomoć kompresije prsnog koša, moguće do srca isporučiti manju ali dovoljno obogaćenu kisikom krv. Nakon ovog može biti potrebno neko razdoblje intermitentne ventilacije pozitivnim tlakom do uspostave normalnog disanja. U takvim trenucima teško je ocijeniti je li apnoično novorođenče nakon poroda u primarnoj apneji spremno za novi udah ili je nastupila već sekundarna (terminalna) apneja u kojoj je fetus intrauterino uzeo svoj zadnji udah. Bez obzira o kojoj se vrsti apneje radi, koraci kardio-pulmonalne reanimacije novorođenčadi su uvijek isti i treba ih pravovremeno, zadanim redoslijedom primijeniti, bez preskakanja i jednog jedinog koraka.

### *3.2. Čimbenici rizika za nastanak asfiksije*

Čimbenici rizika perinatalne asfiksije su mnogobrojni (2). Kada govorimo o uzrocima od strane majke kronične nezarazne bolesti trudnice mogu povećati rizik pojave komplikacija u porodu i tako prouzrokovati neadekvatnu opskrbu ploda hranjivim tvarima i kisikom. U današnje vrijeme raste broj hipertenzivnih poremećaja koji se javljaju u trudnoći poput preeklampsije (hipertenzija sa proteinurijom) i eklampsije (preeklampsija praćena konvulzijom) uzrokujući nepravilan razvoj krvnih žila u posteljici. Samim time stvara se preduvjet za nastanak kroničnog oksidativnog stresa posteljice. Posteljica je manja, sa velikim brojem infarciranih te kalcificiranih područja. Umanjuje se protok krvi kroz posteljicu što za posljedicu ima poremećaj fetoplacentarne cirkulacije uzrokujući hipoksiju. Insuficijencija posteljice često dovodi do pojave intrauterinog zastoja u rastu, jednog od najčešćih čimbenika za nastanak asfiksije. Pretilost trudnice također igra veliku ulogu i raste sa porastom indeksa tjelesne mase jer lipotoksičnost masnih kiselina može uzrokovati disfunkciju posteljice. Porod drugog blizanca često zna potrajati te tako je jedan od rizičnih čimbenika za perinatalnu asfiksiju. Tijekom poroda moguće su komplikacije koje mogu uzrokovati poremećenu uteroplacentarnu cirkulaciju uslijed krvarenja, kao što su ruptura maternice ili prijevremeno odljuštenje posteljice, te tako dovesti do hipoksije fetusa. Mnogobrojne perinatalne infekcije (respiratorne, genitalne, urinarne) mogu uzrokovati hipoperfuziju mozga i aptopozu zbog nastanka endotoksina te citokina. Vaginalni porodi mogu biti onemogućeni zbog brojnih komplikacija poput kefalopelvine disproporcije te distocije ramena. Kod distocije kada su

nužne hitne intervencije od strane primalje koja vodi porod i opstetričara, asfiksija često bude uzrokovana uslijed kompresije krvnih žila vrata djeteta i pupkovine što posljedično uzrokuje centralnu vensku opstrukciju izazivajući podražaj nervusa vagusa te bradikardiju. Kompresija pupkovine može nastupiti uslijed njenog naglog ispadanja iz maternice ili u stanjima kada postoji pravi čvor pupkovine. U tim situacijama je protok krvi kroz umbilikalnu venu opstruiran te fetus ne dobiva dovoljno krvi iako je protok kroz umbilikalne arterije i dalje uglavnom očuvan uz pojavu acidoze. Kod pupkovina koje su omotane oko tijela fetusa uzrok hipoperfuzije može biti i mehanička opstrukcija vratnih vena i arterija. Često dolazi do pojave patoloških kardiokografskih zapisa, mekonijalne plodove vode te ph-metrijom otkrivene fetalne acidoze. Porodi se u tim slučajevima dovršavaju instrumentalno vaginalnim porodom ili hitnim carskim rezom. Čimbenici koji uzrokuju asfiksiju od strane novorođenčeta su anomalije, sindromi te kongenitalne bolesti koje utječu na kardiorespiratorni sustav (srčane greške, slabosti respiratorne muskulature) te tako na sposobnost novorođenčeta da bude adekvatno oksigeniran. Etiopatogeneza perinatalne asfiksije obuhvaća mnogobrojne rizične čimbenike. Mogu se ponavljati samostalno ili u kombinaciji bez obzira radi li se o kroničnim bolestima trudnoće, otežanom vaginalnom porodu, abnormalnostima pupkovine te ostalim komplikacijama praćenim krvarenjem uz same načine dovršavanja poroda.

### *4.3. Dijagnoza asfiksije i hipoksijsko-ishemijske encefalopatije*

#### *4.3.1. Apgar indeks*

Bodovanje novorođenčeta, Apgar indeks je dobilo naziv po američkoj anesteziologinji i pedijatrici Virginiji Apgar 1952. godine koja ga je predložila. Od tog trenutka se Apgarin zbroj upotrebljava u čitavom svijetu te se može reći da je gotovo svako novorođenče i danas promatrano očima doktorice Apgar (1). Nekada davno u prošlosti nizak zbroj bodova poistovjećivao se sa perinatalnom asfiksijom pa se, potpuno neadekvatno, koristio kako bi se davala dugoročnija prognoza. S vremenom se uvidjelo da na ukupan zbroj bodova utječu razni čimbenici nevezani za asfiksiju poput gestacijske dobi, kongenitalnih bolesti, lijekova davanih roditelji u porodu te ostali čimbenici. Na samu procjenu utječe isubjektivni osjećaj koji se razlikuje od ocjenjivača do ocjenjivača tako da za postavljanje dijagnoze perinatalne asfiksije Apgar indeks više nije isključiv kriterij. Po porodu djeteta Apgar indeks pomaže liječnicima da brzo procjene vitalnost novorođenčeta te tako, u koliko je potrebno, pruže hitnu pomoć. Gleda se bročani izraz dobiven zbrojem bodova pet kriterija uključujući boju

kože, frekvenciju srca, refleksnu podražljivost, mišićni tonus te disanje. Boduje se od 0-2 i to u prvoj, petoj i desetoj minuti nakon poroda.

Klinična slika stanja djeteta određena ovom metodom može se podijeliti u tri kategorije:

- a) dijete je ružičaste boje kože uz moguću lividnost, okrajina dobrog disanja, krepko plače, ima dobru refleksu podražljivost te je akcija srca iznad 100 otkucaja u minuti.
- b) dijete je plavičasto, mlohavog tonusa, slabo ili uopće ne diše, reagira na vanjski podražaj te je srčana akcija manja od 100 otkucaja u minuti.
- c) dijete ima blijedu ili plavičastu boju kože, tonus mišića je jako oslabljen ili uopće nema spontanih pokreta, ne diše, ne reagira na podražaj, srčana akcija je vrlo usporena ili potpuno izostaje.

Ocjene od 4 do 7 nakon prve minute ukazuju na blažu hipoksiju, osobito ako uz reanimaciju nakon 5. minute Apgar zbroj je od 8 do 10. Na težu hipoksiju može nas upućivati klinička slika kada nakon 5. minute pravilne reanimacije Apgar je i dalje nepromijenjen. Ocjena 0, 1, 2 i 3 su odraz jake hipoksije u porodu. Za razliku iz prošlosti u današnje vrijeme Apgar indeks nije isključiv dugoročniji pokazatelj djetetovog razvoja (10).

KRITERIJI	0 BODOVA	1 BOD	2 BODA
BOJA KOŽE	modra ili bijela	trup ružičast, okrajine modre	Ružičast
FREKVENCIJA SRCA	nema	<100	>100
REFLEKSNA PODRAŽLJIVOST	bez odgovora	grimasa, slab pokret	plač, pokret
MIŠIĆNI TONUS	mlohav	slaba fleksija	jaka fleksija
DISANJE	ne diše	grčevito, slab plač	jak, pravilan plač

Tablica broj 1.: Indeks vitalnosti novorođenčeta po Apgar skali

#### *4.3.2. Acidobazni status fetalne krvi iz pupkovine*

Fetalna pH-metrija koju izvodi porodničar je dobar pokazatelj stanja pH vrijednost fetalne kapilarne krvi u tijeku porođaja. Uzorak krvi se uzima iz glavice djeteta malim zarezivanjem kože i krv se šalje na analizu da se očita acido-bazna ravnoteža u ph-metar koji nam pokaže vrijednosti plinova u krvi uz koncentraciju elektrolita, glukoze i laktata kao iznimno osjetljivog pokazatelja hipoksije u tkivima. Laktati su soli mliječne kiseline koja se oslobađa prilikom anaerobnog metabolizma udružena sa ostalim nehlapivim organskim kiselinama. Acidobazni status (ABS) očitava pH fetalne krvi, uključujući parcijalne tlakove kisika i ugljičnog dioksida, koncentraciju bikarbonata ( $\text{HCO}_3^-$ ), deficit baze (BE), te hemoglobin i hematokrit. Normalan pH fetalne krvi iznosi iznad 7.25 dok vrijednosti od 7.20 do 7.25 govore u prilog preacidoze pa treba porod intenzivno pratiti. Kod pH manjeg od 7.20 porod treba odmah završiti instrumentalnim vaginalnim porodom ako je glavica dovoljno nisko ili hitnim carskim rezom. Uz pomoć ABS-a možemo razlučiti o kojoj se vrsti acidoze radi. Razlikujemo respiratornu acidozu koju karakteriziraju iznimno povišenim  $\text{CO}_2$ , niskim  $\text{O}_2$ , normalnim bikarbonatima, deficitom baze te laktatima urednih vrijednosti. Kod miješane acidoze je  $\text{pCO}_2$  i dalje povišen, niži  $\text{pO}_2$ , ali nastupa pad bikarbonata i baze, te rastu laktati. Metabolička acidoza ima normalan ili niži  $\text{pCO}_2$ , normalan  $\text{pO}_2$ , snižene  $\text{HCO}_3^-$ -i BE te visoke laktate prilikom čega stanice prelaze na anaerobni metabolizam te tako otpuštaju nehlapive organske kiseline pa je za njenu potvrdu, osim pH koji je niži od 7.00, potreban i deficit baza veći od 12 mmol/L ( $\text{BE} \leq -12 \text{ mmol/L}$ ). Uzorak krvi iz pupkovine primalja uzima odmah nakon poroda pa je na taj način olakšano daljnje praćenje acidobazne te elektrolitske ravnoteže. Apsolutni zlatni standard predstavlja ABS arterijske krvi, kako pupkovine, tako i kasnije u krvi novorođenčeta. Iz tehničkih razloga, ABS arterijske krvi u novorođenčeta ponekad je izuzetno teško uzorkovati, stoga je u praksi uobičajena analiza kapilarne krvi (perirefnim ubodom dobivena miješana vensko-arterijska krv). No, u kontekstu porođajne asfiksije, apsolutno je obavezno uzorkovanje arterijske umbilikalne krvi u cilju analize ABS statusa kao važnog koraka u dijagnostici perinatalne asfiksije.

#### *4.3.3. Slikovne metode*

Transkranijски ultrazvuk (UTZ) je prva, jednostavnija dijagnostička pretraga koja pomaže u dijagnosticiranju asfiksije i HIE. Prvi pregled je unutar 24 sata od porođaja te se po potrebi ponavlja ovisno o stanju djeteta. Gleda se ehogenost parenhima, širina komora, kakva je

struktura mozgovine, girusa te sulkusa, kontinuitet kostiju glave, postoje li periventrikularno ili intraventrikularno krvarenje. Krvarenje obično nastane u prva tri dana po porodu uzrokujući ventrikularna proširenja i onemogućuju otjecanje likvora vrlo slično kao i edem. Kod velikog broja djece to stanje je asimptomatsko dok kod nekih se javljaju konvulzije, ispadi motorike, pojačana žutica, napetost u području fontanela. U prilog HIE govori hiperehogenost parenhima, strukture girusa i sulkusa su slabo uočljive, a sam ventrikularni sustav je sužen. Ovakav je nalaz prouzročen nastalim edemom mozga (11). Prednost transkranijuskog ultrazvuka je mogućnost dostupnosti ultrazvučnog aparata uz inkubator ili krevet djeteta, mjerenje protoka krvi kroz cerebralne arterije, isto kao u prenatalnoj dijagnostici, dok mu je nedostatak da se njime teško prikazuje stražnja lubanjska jama. Za njeno pregledavanje koristi se kompjuterska tomografija.

#### Kompjuterska tomografija (CT )

Prednost CT-a nad ultrazvukom je bolja prikazanost stražnjeg lubanjskog svoda. Koristimo ga za rano otkrivanje krvarenja u području zatiljka te eventualnih infarciranih područja, za dijagnozu ishemijskih oštećenja i tromboza krvnih žila. Poput ultrazvuka s njim se može procijeniti struktura sulkusa i girusa, kao i ventrikularno područje. Nedostatak ove metode je mogućnost nastanka štetnog učinka zračenja.

#### Magnetska rezonanca (MR)

MR je dijagnostička pretraga uz pomoć koje se dobiva detaljan slikovni prikaz mozga pomoću kojeg se otkrivaju oštećenja te njihov stupanj. Ima veliku prednost pred kompjuteriziranom tomografijom zbog toga šta se kod ove metode ne upotrebljavaju ionizirajuća zračenja. Preporuke su da ju treba učiniti u razdoblju od sedmog do desetog dana najkasnije. Edem mozga moguće je, ukoliko se razvije, snimiti već u prva 24 sata dok 2. i 3. stupanj oštećenja HIE od 3. do 7. dana. Prošireni ventrikli, izostanak diferecijencije bijele i sive tvari te ostala trajna oštećenja mogu se snimiti već nakon prvog tjedna djetetovog života (11). Danas je praćenje MR dijagnostikom zlatni standard u protokolu liječenja TH.

#### Rtg toraksa i abdomena

Potrebno je učiniti snimku, unatoč štetnosti zračenja kako bi se na vrijeme otklonili ostali mogući uzroci asfiksije poput kongenitalnih anomalija, aspiracijskog mekonija, nedostataka plućnog surfaktanta te nekrotizirajući enterokolitis. Ova dijagnostička metoda je brza, jednostavna sa mogućnošću izvođenja u inkubatoru ili krevetu djeteta uz poštivanje pravila zaštite ostale djece i osoblja.

### Ehokardiografija

Neinvazivna dijagnostička metoda kojom se uz pomoć ultrazvučnih valova pregledava srce djeteta kako bi se uočile eventualne urođene srčane greške, nepravilnosti u kontraktilnosti srca te daljnje zadržavanje fetalnog krvotoka. Metoda zahtjeva dobru educiranost specijalista kardiologa koji ju provodi uz pomoć ultrazvučnog aparata, uglavnom uz krevet djeteta pa je i to jedna od prednosti samog postupka.

### Elektroencefalografija (EEG)

Elektroencefalografiju koristimo kao pouzdanu metodu u otkrivanju disfunkcije središnjeg živčanog sustava kako bi se spriječilo i smanjilo potencijalno dalje oštećenje mozga i utvrdila neurofiziološka ocjena stupnja encefalopatije. Primjenjuje se EEG sa amplitudno integriranom tehnikom (aEEG) koja je pojednostavljena za razliku od dugotrajnog EEG-a čija primjena ovisi o dostupnosti aparata te tumačenju pedijatra elektroencefalografista. Koristeći ovu metodu moguće je pratiti funkcije mozga u kontinuitetu ali uz krevet djeteta uz pomoć aparata kojeg nazivamo monitorom cerebralne funkcije mozga ili skraćenim izrazom CFM i to u trenutnom vremenskom periodu. Te evidentirane voltaže su upisane u minutama i prikazuju zbroj u dužem vremenskom razdoblju. Izvodi se na način da se elektrode postave biparijetalno postavljanjem jednog kanala ili dva kanala svaki na jednu moždanu polutku. Na taj način se očitava gornja i donja granica amplituda, bilježe se eventualne promjene te izbijanja uz evidentiranje ciklusa spavanja. Ovako se lako vodi evidencija o konvulzijama : postoje li, koliko su učestale, njihovo trajanje i kojeg su intenziteta. CFM aparat ima mogućnost da registrira u kojim situacijama se javljaju konvulzije kao npr. prilikom provođenja njege djeteta, davanja terapije i ostalih primaljskih intervencija. Normalni obrasci su kontinuirana normalna voltaža dok su kontinuirano niskovoltazni, uzorak zupčaste pile te „burst suppression“ patološki (11).

#### 4.3.4. Pojavnost simptoma

Još tijekom intrauterinog života fetusa kao i prilikom samog poroda moguće je postaviti dijagnozu asfiksije pomoću fizikalnog pregleda, kardiotokografije, pH-metrije, ultrazvučnih dopplerskih mjerenja. Na taj način se može pravovremeno otkriti poremećaj opskrbe kisikom kod fetusa te ukoliko je potrebno čim prije porod dovršiti. Kod asfiktičnog djeteta su udruženi hipoksemija, hiperkapnija te acidoza pa je od iznimne važnosti čim ranije postaviti dijagnozu. AAP (američka pedijatarska akademija) i ACOG (američka škola ginekologa i opstetričara) su postavili sljedeće kriterije koje pomažu u brzom i točnom postavljanju dijagnoze.

U prilog asfiksiji ukoliko se ona razvila, govore, prethodno spomenutim dijagnostičkim postupcima, utvrđeni sljedeći znakovi :

- duboka metabolička ili miješana acidoza ( $\text{pH} < 7$ ) u arterijskoj umbilikalnoj krvi.
- zbroj Apgar bodova 0-3 nakon 5. minute
- neurološki simptomi u prvima satima života novorođenčeta
- znakovi multiorganskog zatajenja organa prvih dana nakon poroda

Kod novorođenčadi kod koje su se razvila hipoksijska i ishemijska oštećenja mozga kao posljedica asfiksije zbog nedovoljne perfuzije te neadekvatne opskrbe krvi kisikom, moguća je pojava čitavog niza simptoma koji ne obuhvaćaju samo mozak već i ostale organske sustave. Osim neuroloških simptoma javlja se i višestruko zatajenje organa. Ono nastaje kada zbog asfiksije dolazi do centralizacije krvotoka prema vitalnim organima (mozak i srce) dok koža, mišići te parenhimski organi (pluća, crijeva, jetra, bubrezi) ostaju neadekvatno opskrbljeni.

Neki od znakova koji pobuđuju sumnju na razvoj HIE uključuju prisustvo:

1. Fetalne bradikardije ispod 60 otkucaja u minuti.
2. Fetalne acidoze (dokumentirana fetalnom pH-metrijom) u trajanju  $>1$  sata.
3. Potreba za mehaničkom ventilacijom odmah po rođenju dulje od jedne minute ili dijete prvi put zaplače tek nakon 5. minute.
4. Zbroj Apgar bodova 3 ili manji, deset ili više minuta poslije rođenja.
5. Napadaj cerebralnih grčeva (konvulzija) unutar 12 do 24 sata poslije rođenja.
6. Elektroencefalografski nalaz "prask-potisnuće" (engl. burst-suppression) ili oblika izoelektrične crte.

#### 4.3.5. Neurološki klinički znakovi



Ovisno o trajanju i težini asfiktičnog inzulta te uspješnosti kompenzacijskih mehanizama mogu se razviti znakovi koji nas upućuju da je dijete u asfiksiji bez obzira u kojem je ona trenutku i iz kojeg razloga nastupila. Očituju se ubrzanim i nepravilnim disanjem, uz pojavu apneja, izrazitom mišićnom hipotonijom ili hipertonijom, izostankom ili oslabljenom spontanom motorikom uz pojavnost konvulzija. Kada govorimo o konvulzijama važno je naglasiti da se one, pored HIE, mogu pojaviti i kod intrakranijalnog krvarenja, anomalija mozga, infekcija, i posljedica su oštećenja korteksa. Karakteristično kod HIE javljaju se unutar prva tri dana od poroda uglavnom nakon prvih šest sati. Opisani su kao ritmični klonički ili ritmični tonički grčevi muskulature uz bukofacijalne pokrete sisanja i mljackanja praćeni pokretima boksača ili plivača. Pri ekstenziji ili fleksiji udova te njihovim obuhvaćanjem ne dolazi do prestanka grčeva što ih razlikuje od tremora kod kojeg dolazi do smirivanja naglih trzajeva udova obuhvaćanjem istih. Generalizirane konvulzije javljaju se rijetko zbog nezrelosti središnjeg živčanog sustava. Od ostalih znakova treba obratiti pažnju i na veličinu i reakciju zjenica na svjetlosni podražaj, iako to nije pouzdano kada se radi o nedonoščadi između 30 i 32 tjedna gestacije zbog nezrelosti refleksa. Usporena reaktivnost i dilatacija, pogotovo ako se pojavljuju samo na jednom oku, znak su intrakranijalnog porasta tlaka i mogućeg krvarenja. Promatranjem djeteta evidentira se položaj, spontana motorika i motorika na provokaciju uz pomoć Moroovog refleksa kako bi se uočila moguća hipotonija ili hipertonija te asimetrični pokreti. Poteškoće kod disanja poput oligopneja i apneja (rijetko tahipneje) govore u prilog oštećenjima respiratornog centra u mozgu. Uz njih su moguće i teškoće prilikom hranjenja kao neadekvatno sisanje ili gutanje. One mogu biti jedan od prvih simptoma motoričkih ispada. Svi ti simptomi mogu nastati kao posljedica nastalog edema mozga, intrakranijskog krvarenja ili HIE. U obzir se uzimaju trenutno stanje svijesti, prisustvo ili odsustvo konvulzija, motorika i mišićni tonus, refleksi te funkcija kranijalnih živaca pa se koriste tri klasifikacije kako bi se odredilo o kojem stupnju encefalopatije se radi:

- Blaga HIE: novorođenče je normalnog stanja svijesti ali pojačane reaktivnosti na podražaje izvana, primjećuje se iritabilnost, normalnog je mišićnog tonusa i refleksa, uz izostanak konvulzija i to stanje ne traje duže od 24 sata.
- Umjeren HIE: novorođenče je letargično uz razvoj blaže hipotonije, smanjene spontane motorike, slabih primitivnih refleksa, ali pojačanih tetivnih uz prisutnost konvulzija i to stanje traje od 2 do 14 dana.

- Teška HIE: novorođenačko stanje svijesti je stupor ili koma, u hipotonusu, uz odsustvo primitivnih i tetivnih refleksa sa učestalim konvulzijama koje se mogu ponavljati unatoč terapiji. To stanje može potrajati i više tjedana.

Za prikaz i evaluaciju kliničkih znakova encefalopatije u cilju definiranja stupnja HIE koristi se tablica po Sarnatu i Sarnatu bez EEG nalaza.

Stupanj HIE		I.	II.	III.
<b>Razina svijesti</b>		Hiperalertan	Letargičan	Stupor, koma
<b>Spontana aktivnost</b>		Normalna	Smanjena	Odsutna
<b>Neuromuskularna kontrola</b>	Tonus	Normalan	Blaga hipotonija	Flakcidan
	Postura	Blaga distalna fleksija	Izrazita distalna fleksija	Intermitentna decerebracija (ekstenzija)
	Tetivni refleksi	Hiperaktivni	Hiperaktivni	Oslabljeni ili odsutni
<b>Primitivni refleksi</b>	Sisanje	Slabo	Slabo ili odsutno	Odsutno
	Moro	Naglašen, nizak prag za izazivanje	Slab, nepotpun, visok prag za izazivanje	Odsutan
	Tonički vratni	Slab	Izrazit	Odsutan
<b>Autonomne funkcije</b>	Zjenice	Midrijaza	Mioza	Varijabilno, anizokorija, slaba fotoreaktivnost, široke i fiksirane
	Frekvencija srca	Tahikardija	Bradikardija	Varijabilno
<b>Konvulzije</b>		Odsutne	Česte, fokalne ili multikokalne	Rijetke (osim decerebracije)

Tablica 2.: Stupnjevi HIE po Sarnatu i Sarnatu (Zanelli et al. 2014)

U upotrebi je tablica stupnjevanja po Levenu koja je jednostavnija za interpretaciju.

	<b>Blaga</b>	<b>Umjerena</b>	<b>Teška</b>
Podražljivost	Iritabilnost	Letargija	Koma
Hipotonija	Blaga	Umjerena	Teška
Refleks sisanja	Oskudniji	Slab	Odsutan
Konvulzije	-	+	Dugotrajne

Tablica 3.: Stupnjevanje težine HIE prema Levenu (Presečki et al.2009 )

Koristi se i tablica stupnjevanja po Thompsonu i suradnicima koja se primjenjuje u prva tri dana života i vrlo je pouzdana.

<b>Znak</b>	<b>Bodovi</b>	<b>1 bod</b>	<b>2 boda</b>	<b>3 boda</b>
Tonus ekstremiteta		hipertonija	hipotonija	Flakcidnost
Stanje svijesti		pojačana budnost	letargija, tupost	stupor ili koma
Vidljive kontrakcije		rijetke, <3/dan	česte, >2/dan	
Položaj		boksač	jaka distalna fleksija	Decerebracija
Moroov refleks		djelomičan	odsutan	
Refleks hvatanja		slab	odsutan	
Refleks sisanja		slab	odsutan ili grize	
Respiratorni napor		hiperventilacija	tranzitorna apneja	Apneja
Fontanela		puna	napeta	

Tablica 4.: Stupnjevanje težine HIE prema Thompson i sur. (Thompson et al.1997)

#### **Klasifikacija HIE prema Thompson kriterijima:**

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

#### *4.3.6. Klinički znakovi višestrukog zatajenja organa*

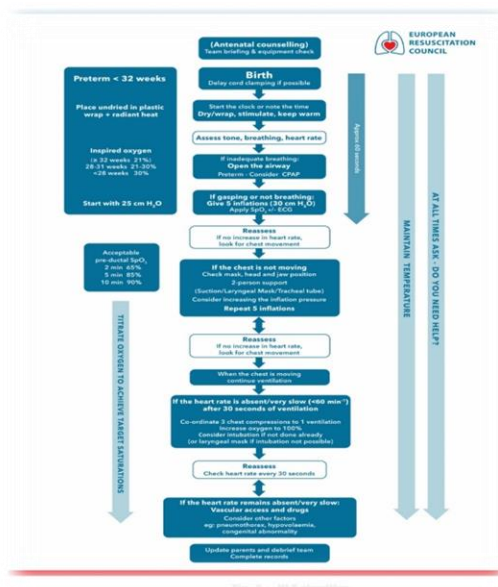
Asfiksija u kliničkom smislu predstavlja noksu koja nepovoljno utječe na cjelokupan organizam te, neliječena, dovodi do razvoja multiorganskog zatajenja. Respiratorni sustav obično osim oštećenja centra za regulaciju disanjem, može biti poremećen i sa mekonijском aspiracijom te smanjenom produkcijom surfaktanta šta posljedično ima za razvoj plućnu arterijsku hipertenziju. Dijete je dispnoično, tahipnoično, cijanotično. Kao krajnji rezultat mogu nastupiti aritmije, smanjena kontraktilnost srca, sa sniženim vrijednostima krvnog tlaka. Hipotenzija je česta pojava nakon asfiksije, a do nje mogu dovesti naglo nastala krvarenja, diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK), uključujući i moguću disfunkciju miokarda. Kao diferencijalna dijagnoza u obzir mogu doći i prirođene srčane greške (dobar početak u cilju diferencijacije je pulsna oksimetrija i eventualno postojanje razlike saturacije između desne ruke (preduktalno), i bilo koje noge (postduktalno). Kod perinatalne asfiksije jetra djeteta bude često oštećena pa je u krvi povišen serumski bilirubin, amonijak, transaminaze te su faktori koagulacije ispod granice normale. Učestala je pojava nekrotizirajućeg enterokolitisa te paralitičkog zapletaja crijeva pa treba pratiti dijete, kako podnosi obroke, ima li retencije hrane ukoliko se hrani enteralno orogastričnom ili nazogastričnom sondom, izgled trbuha, te konzistencija, boja i miris stolice. Prilikom asfiksije dolazi do centralizacije krvotoka te postoji opasnost od akutnog zatajenja bubrega zbog akutne tubularne nekroze. Pratiti diurezu djeteta je od iznimne važnosti. Ukoliko novorođenče mokri  $<1\text{ ml/kg/h}$  govorimo o oligouriji dok potpuni izostanak mokrenja nazivamo anurijom. Kontroliraju se urea te kreatinin jer njihov nagli porast također govori u prilog zatajenju bubrega. Hipoksija i ishemija organa sa endokrinološkom funkcijom mogu prouzrokovati njihovo oštećenje. U tim slučajevima dolazi do pojave hipotireoze, smanjene sekrecije antidiuretskog hormona, insuficijenciji gušterače sa posljedičnim poremećajima serumskih glikemija. Zbog supresije koštane srži pojavljuju se i oštećenja u hematološkom sustavu pa su česte trombocitopenije te pojava DIK-a.

## 5. LIJEČENJE PERINATALNE ASFIKSIJE

### 5.1. Reanimacija na porodu

Najbolji izbor postupka u vezi s perinatalnom asfiksijom jest njezina prevencija, kako bi se pravovremeno i adekvatno uklonili njeni brojni mogući uzroci antenatalno i intrapartalno. Kada se ona ipak razvije jer može nastupiti iznenada i kod urednih trudnoća, u rađaonici kao i u sali potrebno je imati osiguran sav potreban pribor, materijal te uvježban tim liječnika i primalja kako bi se pristupilo akdekvatnoj opskrbi novorođenčeta i eventualnoj reanimaciji (8). Postoje situacije kada se porodi odvijaju i izvan tercijalnih centara pa nam je za reanimaciju novorođenčeta potrebno znanje, ravna tvrda podloga, izvor topline (kompresse, pelene, ručnici) uz masku i balon kako bi novorođenče šta uspješnije reanimirali. Inicijalno treba poduzeti sve korake da se spriječi daljnje oštećenje mozga i ostalih organa. Korisno je prije samog početka poroda te neposredno nakon sistematizirati spoznaje o novorođenčetu i njegovom stanju. Tri su ključna pitanja: da li je novorođenče rođeno u terminu, da li diše ili plače, i kakvog je tonusa.

Aktualne reanimacijske smjernice provode se prema postupniku iz 2021 godine kojeg je donijelo European Resuscitation Council, slika u prilogu.



Slika broj 2.: Postupnik održavanja života novorođenčeta prema smjernicama European Resuscitation Council i Hrvatskog društva za reanimatologiju

Izvor: European Resuscitation Council Guidelines 2021,

## Reanimacija novorođenčadi i potpora u tranziciji pri rođenju

Prateći smjernice, pristup svakom (pa i asfiktičnom) novorođenčetu slijedi postupnik:

- **OSUŠITI I UTOPLITI DIJETE;** terminsko osušiti, dok prijevremeno rođeno novorođenče (<30 tjedna gestacije) ne sušiti već utopli koristeći, za tu namjenu pripremljenu plastičnu vrećicu kako bi se spriječilo pothlađivanje nedonoščeta. U to vrijeme procjenjuje se stanje novorođenčeta. Procjena obuhvaća disanje, kakva je srčana akcija, tonus i boju kože, ima li reakcije na podražaj. Ukoliko dijete diše, zaustavljaju se sve daljnje mjere protokola. Ukoliko dijete ne diše, slijedi slijedeći korak:
- **OTVORITI DIŠNI PUT:** u cilju adekvatnog otvaranja dišnog puta, glava novorođenčeta se postavlja u neutralni položaj- što znači da su mu nos i usta u ravnini sa tvrdom podlogom na kojoj leži. Otvaranjem dišnog puta djeteta u primarnoj apneji, doći će do spontanog disanja. Ukoliko dijete ne prodiše treba započeti sa inflacijskim upusima.
- **ZAPOČETI INFLACIJSKE, potom VENTILACIJSKE UPUHE** -5 inflacijskih upuha u trajanju od 2-3 sekunde/inspirij/ tlakom od 30-40cm H<sub>2</sub>O ili ispod 32 tjedna gestacije 25 cm H<sub>2</sub>O. Cilj inflacijskih upuha jest generirati visoki negativni intratorakalni tlak (koji zdravo novorođenče stvara prvim udahom i krepkim plaćem), ukloniti zaostalu tekućinu iz alveolarnog prostora te uspostaviti funkcionalni rezidualni kapacitet pluća. Nakon uspješnih inflacijskih upuha (uspješnost se očituje vidljivim pokretima grudnoga koža i porastom srčane frekvencije), ukoliko novorođenče i dalje ne diše, započne se ventilacija ventilacijskim upusima kod kojih inspirij i ekspirij traju jednako, jednu sekundu. Frekvencija upuha iznosi 30-40/min,a upuhe je potrebno izvoditi sve dok novorođenče ne prodiše spontano.
- **MASAŽA SRCA:** ukoliko su pluća proventilirana, a akcija srca novorođenčeta je <60/minuti, potrebno je započeti slijedeći korak u algoritmu reanimacije- kompresija grudnoga koša. Kompresija se vrši na mjestu iznad sternuma, neposredno ispod linije koja povezuje mamile, dubinom u 1/3 antero-posteriornog promjera toraksa. Kompresija grudnoga koša posve je bezuspješna ukoliko se istovremeno ne nastavi i ventilacija pluća. Ritam kompresija: ventilacija u novorođenačkoj reanimaciji na porodu iznosi 90 kompresija i 30 udara u minuti.

- **LJEKOVI:** Primjena lijekova u reanimaciji novorođenčeta na porodu izuzetno je rijetka (1:2000 svih poroda). U slučajevima kada, unatoč dobro provedenoj ventilaciji i kompresiji grudnoga koša, nije došlo do porasta srčane frekvencije, uputno je primjeniti adrenalin 0.2 ml/kg (razrijeđen 1:10000) intravenski. Povremeno, indicirana je i primjena bolusa 0.9% fiziološke otopine, hidrogenkarbonata, a uputno je primjeniti 10% glukozu nakon svake reanimacije.

Osobito je važno u (novorođenačkoj) reanimaciji slijediti algoritam i ne preskakati korake jer preduvjet učinkovitost svakog koraka u reanimaciji je uspješno proveden onaj prethodni.

### *5.2. Terapijska hipotermija*

Terapijska hipotermija je relativno novija metoda prevencije razvoja dugoročnih neuroloških ishoda kod djece sa perinatalnom asfiksijom. Terapijski prozor za provedbu hipotermije odgovara latentnoj fazi jer se kasnije više ne može tako dobro utjecati na pokrenute promjene u stanicama (4). U sekundarnoj fazi nastupa kvantitativan gubitak neurona što rezultira lošoj prognozi za novorođenče i njegovu obitelj. Naime oštećenje mozga odvija se u dvije faze, primarnoj i sekundarnoj, te su odvojene kratkom latentnom fazom oporavka (4). Primarna se događa tijekom nastanka asfiktinog infarkta prilikom na primjer stvaranja pravog čvora pupkovine kada dolazi do opstrukcije krvnih žila, u kojoj nastupa propadanje moždanih stanica dok sekundarna nastaje u periodu poslije reanimacije i karakterizirana je apoptozom neurona. Latentna faza je jedini terapijski prozor unutar kojeg se može postići dobar terapijski učinak uključujući novorođenče u postupak terapijske hipotermije. To je metoda prilikom koje se cijelo tijelo novorođenčeta pothlađuje na temperaturu od 33-34°C kako bi se smanjilo oštećenje mozga kroz 72 sata i zagrijavanje kroz barem 6 sati. TH je potrebno započeti čim ranije, najkasnije unutar 6 sati od poroda. Iz tog razloga kažemo da je ona vremenom uvjetovana i hitna metoda liječenja. Novorođenče se smjesti i u inkubator ili BabyTherm- krevetić ali bez upaljenih grijača. Treba paziti da kod asfiktinog djeteta ne dolazi do pregrijavanja jer može doći do pojave konvulzija te dodatnog oštećenja moždanih stanica. Izbjegavaju se deke, prekrivači te kape. Dijete je umotano samo u pelenu. Intermomentno treba mjeriti temperaturu termometrom vrlo često. Temperatura prostorije u kojoj dijete boravi idealna je od 24-26°C. Do transporta djeteta u tercijarni centar ili dok se ne donese odluka o potrebi za provođenje ovog oblika terapije poželjno je postići temperaturu od 34-34.5°C. Važno je znati kako se asfiktinog novorođenče, zbog poremećaja termogeneze u smeđem masnom tkivu, samo po sebi se kroz

dva sata rashladi do 34.5°C. Ako dijete nije kandidat za TH svakako ga treba početi utopljavati ali prirodnim mehanizmima izbjegavajući poraste temperature brže od 0.5°C na sat. Ako tim nije vješt u procjeni HIE najbolje je to prepusti liječnicima u terciarnom centru (adekvatan transport novorođenčeta zasigurno će manje naštetiti djetetu od potencijalne odgode liječenja). Preporučljivo je uzorkovati prvi urin radi određivanja laktata kako bi se moglo odrediti koliko je vremena prošlo od asfiktičnog inzulta i kojeg je inteziteta bio te koagulogram. Važno je uzeti dobre anamnestičke podatke o majci, samom tijeku poroda, intervencijama u porodu, načinu dovršavanja poroda te postporođajnoj obradi djeteta. Nakon uspješne reanimacije, treba iskoristiti vrijeme latentne faze patofiziologije asfiksije- obično 3-8 sati nakon poroda- te započeti liječenje TH. Krajnji cilj je već spomenut, a to je sprečavanje daljnjeg propadanja moždanih stanica na taj način da se umanje metaboličke potrebe moždanih stanica. Zahvaljujući ovom postupku smanjuje se nastali edem mozga, uspostavlja se optimalan rad ionskih pumpi, te održava normalna razina adenozin trifosfata. Umanjuje se porast laktata, broj i učestalost javljanja konvulzija i moguća daljnja aptopozna.

Postoje kriteriji koje treba zadovoljiti stanje djeteta kako bi se uključio u TH i o njima odlučuje vodeći neonatolog (preporuke su da o uključivanju djeteta u TH odluku donesu barem dva neonatologa).

### **KRITERIJ A– Dokaz hipoksije**

Novorođenčad  $\geq 36$  tjedana gestacije (koristiti i kliničku procjenu):

- Apgar  $\leq 5$  u 10. (desetoj) minuti nakon rođenja.
- Potreba za reanimacijom, uključujući ventilaciju preko endotrahealnog tubusa ili maske u 10. minuti nakon rođenja.
- Acidoza definirana kao pH pupkovine ili bilo kojeg uzorka arterijske, venske ili kapilarne krvi unutar prvih 60 minuta od poroda manje od 7,0.
- Deficit baza veći ili jednak ( $\geq$ ) od 16 u uzorku krvi pupkovine ili bilo kojeg uzorka unutar prvih 60 minuta od poroda

Kao dokaz hipoksije dovoljan je jedan od zadanih kriterija!

### **KRITERIJ B– Dokaz encefalopatije**



Kada iskusni pedijatar uvidi da dijete zadovoljava kriterij A, nastavlja sa daljnjom evaluacijom kako bi dokazao nastanak umjerene i teške encefalopatije (5). To se odnosi na ocjenu poremećaja svijesti pri čemu je potrebno ispunjavati barem jedan od ovih kriterija:

- Hipotonija koja se ne popravlja nakon uspješne reanimacije.
- Abnormalni refleksi uključujući okulomotorne i pupilarne abnormalnosti.
- Odsutan ili slab refleks sisanja.
- Kliničke konvulzije.

Iskusni pedijatar će vrlo brzo ocijeniti i prepoznati, uz pomoć skale po Sarnat i Sarnat ili uz pomoć skale po Thopsonu, asfiksijom zahvaćenu novorođenčad. Kod novorođenčadi sa drugim stupnje HIE uspješnost liječenja sa HT je iznimno visoka. Takva djeca ne moraju biti vitalno ugrožena ali mogu prije razviti konvulzije i zato je upotreba a-EEG-a/ EEG-a važno mjerilo za uključivanje novorođenčadi u ovaj suvremeni način liječenja.

### **KRITERIJ C– aEEG**

Ukoliko novorođenče zadovoljava kriterije A i B, evaluira se kriterij C (4) pomoću amplitudno integriranog EEG-a, drugog naziva a-EEG ili monitor cerebralne funkcije (CFM). Koristan je u prikupljanju dokaza moždane depresije te se aktivna terapijska TH ne bi trebala provoditi u centru koji ne može nadzirati cerebralnu aktivnost. Za to je potrebno minimalno 30 minuta aEEG zapisa koji ukazuju na konvulzije klinički potvrđene od iskusnog osoblja.

Mogući patološki nalazi:

- Normalna voltaža pozadinske aktivnosti praćena električnim konvulzijama.
- Umjereno abnormalna voltaža (gornji rub zapisa  $>10 \mu\text{V}$ , donji rub  $<5\mu\text{V}$ ).
- Teško abnormalna voltaža (gornji rub zapisa  $<10 \mu\text{V}$ , donji rub  $<5\mu\text{V}$ ).
- Kontinuirane konvulzije (epileptički status).

Važno je naglasiti da provođenje TH indicira vodeći neonatolog prema vlastitoj procjeni, u skladu sa lokalnim smjernicama i organizacijom zahvaljujući svim prethodnim anamnestičkim podacima i kriterijima uz pomoć iskusnih neonatoloških medicinskih sestara i primalja.

Pri provođenju postupka liječenja TH, osim kontinuiranog praćenja tjelesne temperature, važno je i kontinuirano mjeriti te dokumentirati krvni tlak. Hipotenzija koja često bude posljedica asfiksije mora biti adekvatno liječena- prednost se daje inotropnoj potpori nad bolusom tekućine

s obzirom na potrebu za oskudnom primjenom tekućine (preporučeni dnevni unos 40 ml/kg/dan). Uslijed gubitka autoregulacije cerebralna perfuzija ovisi o srednjem krvnom tlaku koji se mora održavati višim od 45 mm/Hg. Moguće je da takvo pothlađeno dijete bude i bradikardno pa je očekivani puls na 33.5°C oko 90/min. Stres negativno utječe na protektivni efekt HT pa je potrebno osigurati sedaciju i analgeziju. Preporuke su za korištenjem opoida (fentanyl, morfij) jer ne uzrokuje respiratornu insuficijenciju. Tijekom izvođenja samog postupka HT važno je osigurati dobru perfuziju mozga novorođenčeta dotokom metabolita i kisika do tog organa. To se, u slučaju respiratorne insuficijencije, postiže potporom ventilaciji kako bi se parcijalni tlak PCO<sub>2</sub> održao u fiziološkim granicama. Hipokapnija uzrokuje konstrikciju moždanih žila uz retenciju CO<sub>2</sub>, dok hiperkapnija dovodi do vazodilatacije cerebralnih krvnih žila. Oksigenaciju treba održavati između 8-12 kPa jer smanjenje parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi je krajnje opasno stanje, dok hiperoksija može pojačati štetan utjecaj slobodnih kisikovih radikala na bronhiole i alveole te posebno na retinu oka. Zahvaljujući primjenom mješalice zraka i kisika treba povećati postotak kisika u udahnutom zraku u slučaju dokazane hipoksemije i sve to kontroliramo uz pomoć pulsno oksimetra. Na taj način neinvazivnom transkutanom metodom trajno nadziremo oksigenaciju kako ne bi došlo do prekomjerne primjene kisika i daljnjeg oštećenja tkiva hiperoksijom. Uz osiguranu adekvatnu normoglikemiju treba unos tekućine prilagoditi činjenici da je postasfiktčno novorođenče sklono retenciji tekućine zbog hipersekrecije antidiuretskog hormona. Važno je po potrebi ponavljati acidobazni status radi korekcije acidoze uz kontrolu kompletne krvne slike, glukoze, laktata, prokalcitonina, jetrenih enzima te koagulogram. Na dnevnoj bazi treba provjeravati parametre upale uz uzorkovanje mikrobioloških kultura te uvođenje, po potrebi, antibiotske terapije. Novorođenčad sa postasfiktčnom encefalopatijom sklonija su pojavi konvulzija i zahtjevaju agresivnije suzbijanje i liječenje konvulzija.

Uz kriterij uključivanja postoji i kriterij isključivanja koji jasno govori o tome koja novorođenčad ne mogu ući u liječenje TH. U ovom trenutku, smjernice kao osnovni uključni kriterij napominju gestacijsku dob djeteta  $\geq 36$  tj. Isključuju se ona novorođenčad starija od 6 sati u vrijeme započinjanja pothlađivanja (iznimno rijetko se mogu uključiti djeca do starosti od 12h, ukoliko dođe do naglog pogoršanja neurološkog statusa koje isprva nije zadovoljilo kriterije). Novorođenčad sa kromosomopatijama i prirođenim malformacijama se ne uključuju u liječenje HT ukoliko ovaj postupak remeti osnovno liječenje.

### 5.3. Zdravstvena njega novorođenčeta liječenog terapijskom hipotermijom

Kada prema tercijalnom centru ili u njemu samom, iz rađaonice bude upućeno dijete u čije se liječenje planira uvesti TH treba na vrijeme pripremiti opremu kako bi se pothlađivanje moglo započeti što hitnije (6). Topli krevetić na koji će se dijete položiti mora imati isključene sve grijače. Priprema obuhvaća pripremu CritiCool uređaja koristeći priloženu brošuru sa upustvima za korištenje. Trebamo napuniti rezervoar sa adekvatnom tekućinom pazeći na oznake “mimumum“ i “maximum” vodeći računa o cijevima da su priključena na uređaj i pripadajući omotač te da nisu presavijena. Uređaj kada se uključi u struju radi samoprovjeru te tek tada se omotač puni kako voda počne cirkulirati. Temperatura se podesi na 33.5°C i uređaj prelazi na zadani način rada- hlađenje. Radi na principu servokontrole. Reguliraju temperaturu rashladne tekućine prema očitanoj rektalnoj temperaturi. Novorođenče se ne smije omotati dok omotač nije u potpunosti ispunjen vodom.



### Slika br.3.: CritiCool uređaj

Izvor: slikano u KBC-u RIJEKA- jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi, svibanj 2021g.

U pripremu treba uključiti dostupan standardni monitoring za intenzivnu njegu radi praćenja saturacije, pulsa, krvnog tlaka i elektrokardiograma. Kožnu i rektalnu sondu uključiti u Criticool uređaj te pripremiti CFM monitor radi praćenja pojave eventualnih konvulzija koje mogu biti vidljive samo na CFM-u pa ih nazivamo električnim, ili pak kliničke konvulzije praćene neuobičajenim pokretima, plaženjem jezika, mljackanjem, štucanjem i sličnim simptomima. Na uređaju za snimanje moždane aktivnosti treba zabilježiti svaku manipulaciju oko djeteta prilikom provođenja zdravstvene njege. Sve uočene nepravilnosti primalja je dužna dokumentirati te o svemu pravodobno obavjestiti liječnika neonatologa.



Slika br.4:CFM MONITOR

Izvor: slikano u KBC RIJEKA- jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi, svibanj 2021

### 5.3.1. Priprema novorođenčeta za terapijsku hipotermiju

Kod sistemskog pothlađivanja potrebno je omogućiti što veću kontaktnu površinu tijela djeteta i rashladnog madraca. Glavu novorođenčeta ne pokrivati nikakvim pokrivalima i držati je u središnjoj liniji pazeći pritom na nakupljanje sekreta u gornjim dišnim putevima jer je kod pothlađenog novorođenčeta sekret gušće konzistencije i ljepljiviji. Novorođenčadi na mehaničkoj potpori disanju, koja su intubirana, toaleta tubusa se provodi, uz prethodnu preoksigenaciju, u aseptičnim uvjetima uz primjenu fiziološke otopine. Kod sistemskog pothlađivanja cijelog tijela ciljana rektalna temperatura je 33.5°C (33-34°C) (3), dok je kod selektivnog pothlađivanja glave 34.5°C. Rektalnu sondu poželjno je prvo izmjeriti i odrediti 6 centimetara na sondi ljepljivom trakom kako bi se mogla lakše odrediti dubina plasiranja sonde i na vrijeme uočilo eventualno njeno ispadanje. Nakon svake mekonijalne stolice koju u tom periodu novorođenče bude imalo, rektalnu sondu treba dobro očistiti i vratiti na mjesto. Kožna temperaturna sonda se lijepi ispod vlasišta. Omotač se učvršćuje oko tijela djeteta pazeći pritom da se ne stegnu pripadajuće vezice previše jer tijelo djeteta postaje u tom razdoblju edematoznije. Novorođenačka koža je izrazito osjetljiva zbog tankog potkožnog masnog tkiva i povećane količine nakupljene vode, lakše se isušuje, sklona je utjecaju fizikalnih čimbenika pa je podložnija infekcijama. Zadaća medicinske sestre/primajke je od iznimne važnosti, a očituje se kroz redovito provođenje higijene, sprečavanje mogućih oštećenja kože primjenom hranjivih podloga za zaštitu kože (granuflex), te mijenjanjem mjestom senzora pulsog oksimetra i elektrokardiografskih elektroda. Granuflex se može nanijeti i na ostala mjesta koja su izložena stalnoj kompresiji, a to su bokovi i gležnjevi. Položaj djeteta treba mijenjati svakih 2-6 sati iz razloga da bi se izbjegla već spomenuta dekubitalna oštećenja kože. Koža se pregledava temeljito. Na donjem dijelu omotača ostavljamo dovoljno prostora za umbilikalne katetere jer kod takve djece treba osigurati centralni venski i arterijski pristup prije samog početka hlađenja. Toaletu i previjanje centralnih katetera treba provoditi u aseptičnim uvjetima prema protokolu previjanja. Novorođenče može ležati na leđima ili bočno te kod svake promjene pelena treba izmjeriti diurezu jer hipoksična djeca, ukoliko su uz to još i sedirana, mogu retenirati mokraću pa je potrebno uvesti i urinski kateter. Postoji dokumentacijska mapa u kojoj su navedene sve pretrage i postupci koje novorođenčetu treba uzorkovati točno u određene sate nakon početka pothlađivanja. Važno je uzeti uzorak prvog urina. U te mape treba unijeti točno vrijeme početka pothlađivanja, poštujući zadano vrijeme kada se koje pretrage moraju učiniti uz obavezno upisivanje sestrinske dokumentacije (dekursusa) i lista za praćenje sestrinske njege. Enteralno hranjenje se izbjegava u potpunosti jer je dokazano da se mezenterijski krvotok usporava uslijed hipotermije i hipoksije. Hranjenje se provodi parenteralno sve do prestanka hlađenja kada se, ukoliko je dostupno, novorođenčetu započinje

davati majčino mlijeko. Majku treba poticati na stimulaciju i izdajanje kako bi što ranije započela i očuvala laktaciju. Za roditelje i njihovu obitelj je ovo stresno razdoblje jer ne mogu odmah držati svoje dijete i biti kontinuirano sa njim zato zdravstveno osoblje mora biti u svakom trenutku puno razumijavanja i empatije te omogućiti roditeljima uvid u informacije o tijeku liječenja novorođenčeta.

### *5.3.2. Postupak utopljavanja*

Pothlađivanje djeteta traje 72 sata dok utopljavanje treba provoditi postupno kroz idućih 6-8 sati podešavanjem zadane temperature za  $0.4^{\circ}\text{C}$ . Nakon što uređaj postigne zadanu temperaturu nastavlja se podizanje temperature za  $0.4^{\circ}\text{C}$  svakih pola sata dok se ne postigne temperatura od  $36.1^{\circ}\text{C}$ . Moguća je pojava hipotenzije zbog periferne vazodilatacije te pojava konvulzija pa je potrebno zaustaviti zagrijavanje te liječiti dijete bolusom tekućine i nastaviti kada prođu barem dva sata bez konvulzija sporije utopljavanje, stopom od  $0.1-0.2^{\circ}\text{C}/30$  minuta. Kada se postigne temperatura od  $36^{\circ}\text{C}$  važno je osigurati grijanje krevetića da se spriječi moguće pothlađivanje djeteta. Poželjno je ostaviti rektalnu probu in situ još 24 sata nakon hlađenja kako bi se rektalna temperatura održavala narednih 24 sata na  $36-36.5^{\circ}\text{C}$ . Posljedice za mozak mogu biti pogubne još danima poslije TH. CritiCool uređaj omogućuje prenošenje baze podataka tijekom čitavog liječenja postupkom TH na računalo.

### *5.3.3. Komplikacije terapijske hipotermije*

Kod pothlađivane novorođenčadi, bilo da se radi o selektivnoj metodi hlađenja glave ili metodi hlađenja cijelog tijela, postoji mogućnost pojave neželjenih nuspojava. Obuhvaćaju čitav niz različitih učinaka na kardiovaskularni sustav (sinus bradikardija, srčane aritmije, hipotenzija), hematološki sustav (trombocitopenija, leukopenija, anemija, koagulopatije), kao i na metabolički sustav (hiperglikemija, hipoglikemija, hiponatrijemija, hipokalemija, hiperkalemija, hipokalcemija). Ponekad dođe do oštećenja bubrega i jetre šta se očituje oligurijom, hematurijom, povišenim vrijednostima uree i kreatinina te porastom jetrenih enzima. Od infekcija mogući je razvoj pneumonije, uroinfekcije kao i pojava perzistirajuće plućne hipertenzije. Neželjeni učinak kod pothlađene novorođenčadi su konvulzije, tremor (11).

### *5.3.4. Klinički primjer iz prakse*

**Prikaz slučaja:** Novorođenče B.K. premješteno iz Opće bolnice Pula, 3 sata nakon vaginalnog poroda, primljeno je na JILN KBC RIJEKA u pratnji medicinske sestre i

pedijatra, intubirano, monitorirano sa postavljenim umbilikalnim kateterom. Iz otpusnog pisma saznajemo da se radi o novorođenčetu u 39-tom tjednu gestacije, RM 3550 grama, rođenom sa pupkovinom omotanom oko vrata i tijela. Plodova voda je bila mekonijalna, 5 minuta po porodu počinje duboko nepravilno udisati, stenjati nakon čega dolazi do apneje kada je započeto sa mjerama reanimacije. Nakon prijema na odjel neonatologije, iz transportnog inkubatora dijete se premjesti na krevetić bez uključenih grijača. Po dolasku novorođenčeta je zagasite boje, hipotono, edematoznih šaka i stopala, nepravilnog disanja uz tubus/respirator, saturacije od 88-92% O<sub>2</sub>, pulsa oko 125/minuti, izmjerene temperature 35°C. Uzet bris pupka i pazuha za mikrobiološku kontrolu. Učinjen ABS i GUK po odredbi pedijatra. Novorođenče se reintubira, postavi na respirator, uz prethodnu primjenu surfaktanta u odgovarajućoj dozi, stabilizira se i postavi na CFM monitor SaO<sub>2</sub> 97%, pulsa 120/minuti, temperatura 35.3°C. Učinjena RTG obrada položaja tubusa i umbilikalnog katetera kao i stanja pluća i srca, uzeti laboratorijski nalazi po odredbi liječnika (KKS, prošireni biokemijski testovi, koagulogram, KG i Rh, urin, te bris ždrijela i hemokultura). Nakon 30 minuta od prijema novorođenčeta dobije generalizirane konvulzije te se primjeni antikonvulzivna terapija kontinuirano (morfij), infuzija 10% glukoze. Uključena i antibiotska terapija. Započeto sa postupkom hipotermije 2 sata nakon prijema kroz iduća 72 sata. Postavljena rektalna sonda na 6 cm dubine, novorođenče obavijeno madracem za hlađenje, uključen CritiCool uređaj za TH prema uputama proizvođača. Svih 72 sata hipotermije i zagrijavanja proteklo uredno uz česte kontrole vitalnih znakova, diureze, stolice. Postupak zagrijavanja također protekao prema protokolu bez hipotenzije i konvulzija. U dva navrata aparat zatražio dopunu madraca tekućinom, a po kompletno završenom postupku pri njezi po koži leđa primjećeni areali koji su modro prosijavali ali su se nakon 2 sata spontano povukli. 3. dan dijete extubirano, diše uz kisik na maskicu 1 litra/min, kroz naredna 2 dana bez potrebe za kisikom, hranjena na bočicu uz smanjenje parenteralnog unosa. Stabilno. U 9. danu života se premješta u Dječju bolnicu Kantrida radi daljnje obrade.

#### Postupci provedeni u hipotermiji

- Stalno monitoriranje i evidentiranje rektalne sonde
- Osiguravanje sedacije i analgezije



- Primjena antikonvulzivne terapije nakon pojave konvulzija
- Potpora umjetnom ventilacijom, održavanje prohodnosti tubusa
- Potpora cirkulacije nadomještanjem tekućina
- Praćenje diureze
- Kontrola ABS-a, GUK-a, elektrolita, kompletne krvne slike, koagulograma
- Antibiotička terapija
- Parenteralna prehrana te enteralna prehrana nakon ugrijavanja majčinim mlijekom
- Svakodnevno provođenje njege novorođenčeta na krevetiću sa ugašenim grijačima u stadiju aktivnog pothlađivanja
- Kontrola rektalne temperature sonde i dobra fiksacija uz kontinuirano mjerenje centralne temperature ( $33,5 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ )
- SaO<sub>2</sub> 93-98%
- Učinjen MR mozga te UTZ mozga



Slika broj 5: CritiCool uređaj

Izvor: slikano u KBC RIJEKA- jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi, 2017. godina



Slika broj 6: Cjelokupna oprema uključena u postupak liječenja terapijskom hipotermijom.

Izvor: slikano u KBC RIJEKA-jedinica intenzivne njege i liječenja novorođenčadi, 2017. godina

Danas je B.K. četverogodišnja djevojčica koja živi u Puli sa roditeljima. Kao visokorizično dijete je bila pod neuropedijatarskoj skrbi te je od najranije dobi bila uključena u neurorazvojnu terapiju po Bobathy u dnevnom centru za rehabilitaciju Veruda. Provodila je i tretmane logopeda i defektologa u Centru Veruda. Često je zbog prirođene hidronefroze pod kontrolama nefrologa u Dječijoj bolnici Kantrida. Unatoč prirođenom Turnerovom sindromu djevojčica je izvrsnog motoričkog razvoja u skladu sa njezinom dobi.

## 6. ZAKLJUČAK

Perinatalna asfiksija je posljedica poremećaja u izmjeni plinova u posteljici za vrijeme unutar materničnog života ploda ili kasnije po porodu uslijed disfunkcije pluća novorođenčeta. Njena učestalost je u razvijenim državama 2-6/1000 donošene novorođenčadi, dok u onim manje razvijenim učestalost je i do deset puta viša. Bez liječenja 50-60% ove djece umire ili ostaje sa trajnim neurološko-razvojnim posljedicama (2). Jedna od težih posljedica perinatalne asfiksije je hipoksijsko-ishemijska encefalopatija. HIE obuhvaća čitav niz simptoma u kojima dolazi do poremećaja u funkciji središnjeg živčanog sustava nastao uslijed nedovoljne zasićenosti krvi kisikom u prvim danima djetetovog života što se očituje sa poteškoćama u disanju, i njegovom održavanju, poremećaju tonusa i refleksa uz pojavu konvulzija.

Učestalost javljanja umjerene i teške HIE iznosi između 2-9/1000 živorođenih te je češća u nerazvijenim zemljama. 10-40% djece umire u novorođenačkoj dobi, dok 30-50% imaju posljedice poput epilepsije, smetnji vida, sluha i cerebralne paralize. Asfiktična novorođenčad zahtjevaju posebnu zdravstvenu njegu uz veći broj zdravstvenog osoblja jer je njihovo liječenje sastavljeno od postupaka reanimacije na porodu, općih sistemskih mjera te neuroprotektivnog liječenja. Cilj svih poduzetih mjera je zaustavljanje daljnjeg napredovanja procesa oštećenja mozga kako bi se uspjela sačuvati funkcija i struktura središnjeg živčanog sustava asfiktičnog novorođenčeta te tako spriječio najgori mogući ishod – smrt djeteta.

Sistemske metode liječenja se odnose na sprečavanje zatajivanja drugih organa kao posljedice asfiksije i HIE. Bubrezi su podložni oštećenju što rezultira oligurijom pa je funkciju bubrega potrebno nadzirati i po potrebi adekvatno liječiti. Primjenju se lijekovi i monitoriraju vitalni znakovi kako bi se cirkulacija održala stabilnom i spriječila respiratorna patnja djeteta. Potpora ventilaciji se primjenjuje u slučajevima kada za nju postoji potreba. Hranjenje takvog novorođenčeta se odgađa zbog opasnosti od nekrotizirajućeg enterokolitisa, uz primjenu parenteralne prehrane, zbog moguće ishemije crijeva. Jetra može uzrokovati poteškoće u cirkulaciji dok potencijalne konvulzije daljnja cerebralna oštećenja. Do sad je u brojnim istraživanjima utvrđeno da je indukcija pothlađivanja asfiktičnog novorođenčeta trenutno jedina, uspješna metoda liječenja koja započeta unutar 6 sati od poroda donosi dobre rezultate no unatoč vrhunskim rezultatima nije bez nuspojava. Nuspojave se očituju pojavom težih krvarenja uslijed anemije praćene leukopenijom, trombocitopenijom te koagulopatijom. Postoji vjerovatnost pojave hipotenzije uz bradikardiju te poremećaje srčanog ritma, poremećaje u razini GUK-a te elektrolitski disbalans. Iz tog razloga TH je uvedena u smjernice kardiopulmonalne reanimacije iz 2010.godine (8) kao neuroprotektivna strategija

za asfiktichnu novorođenčad sa umjerenom i teškom HIE. Mnogobrojne studije su ukazale na smanjene rizika od smrti i teške invalidnosti kod djece u dobi od 18-22 mjeseca koja su liječena ovom metodom (2). Svi ovi podaci nam govore u prilog koliko je liječenje TH kompleksno i otvara prostor za daljnja istraživanja kako bi se u što bližoj budućnosti njeni neželjeni učinci sveli na najmanju moguću razinu radi opće dobrobiti svih novorođenčadi, njihovih obitelji kao i društva općenito. Unatoč svim potencijalnim nuspojavama, protektivna korist HT za budući neurološki razvoj asfiktichnog djeteta je veća od potencijalnih opasnosti.

## 7.LITERATURA

1. Medix, god 19 Br 104/105 Perinatalna asfiksija E. Juretić, D. Lončarević
2. Mardešić, D. i sur. (2016) Pedijatrija. Novorođenče. Osmo prerađeno i dopunjeno Trinaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada
3. Inicijalno zbrinjavanje asfiktičnog novorođenčeta: indukcija terapijske hipotermije D.Lončarević, A.Čolić, E.Juretić, B.Filipović-Grčić
4. Praktična provedba terapijske hipotermije za hipoksično ishemičnu encefalopatiju D.Lončarević, A Čolić, E Juretić, S.Gverić-Ahmetašević, B Filipović-Grčić
5. Paediatrica Croat. 2018; 62 (Supl 1): 53-58 Gdje smo danas s neuroprotekcijom za hipoksično-ishemičnu encefalopatiju u asfiktične novorođenčadi? D Lončarević, N.Sindičić Dessardo, A.Čolić, E. Juretić, B. Filipović-Grčić
6. Terapijska hipotermija neuroprotektivna intervencija za hipoksično-ishemičnu encefalopatiju smjernice prema Bristolskom protokolu. Glavni terapijski principi slijede originalne studije (CoolCap-Gluckman et al 2005, TOBY-AZZopaardi 2009)
7. Hipoksično ishemijska encefalopatija novorođenčeta, Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 17-23. M. Derganc
8. Neonatal Resuscitation: 2010 International consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular care Science With Treatment Recommendations, Circulation 2010;122: S516-S538
- 9.Hrvatska wikipedia, dostupno na (15.5.2021.,17:06,):[https://en.wikipedia.org/wiki/Apgar\\_score](https://en.wikipedia.org/wiki/Apgar_score)
- 10.Tasker RC, McClure RJ, Acerini CL et al. (2008) Oxford Handbook of Paediatrics, New York, Oxford University Press Inc
11. Presečki Ž, Benjak V, Barišić N (2009) Neurološke bolesti novorođenačke dobi: Krvarenja i hipoksično-ishemična encefalopatija. U: Barišić N (Ur.) Pedijatrijska neurologija, Zagreb, Medicinska naklada, str. 170-199

## **8. PRIVITCI**

Privitak A- Popis ilustracija

### **Tablice**

Tablica 1.Indeks vitalnosti novorođenčeta po Apgar skali.....	16
Tablica 2.Stupnjevi HIE po Sarnatu i Sarnatu.....	22
Tablica 3.Stupnjevanje težine HIE prema Levenu.....	23
Tablica 4.Stupnjevanje težine HIE prema Thompsonu i sur.....	23

### **Slike**

Slika 1.Mehanizam kompenzacije i vitalne funkcije u tijeku perinatalne asfiksije.....	12
Slika 2.Postupnik održavanja života novorođenčeta prema smjernicama ERC i Hrvatskog Društva za reanimatologiju.....	25
Slika 3.CritiCool uređaj.....	32
Slika 4.CFM Monitor.....	33
Slika 5.CritiCool uređaj.....	38
Slika 6.Cjelokupna oprema uključena u postupak liječenja terapijskom hipotermijom.....	39

Prilog B : Popis kratica

TH – Terapijska hipotermija

HIE – Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija

ABS- acidobazni status

CT- kompjuterizirana tomografija

MR-magnetska rezonanca

EEG-elektroencefalografija

CFM-Monitor cerebralne funkcije mozga

DIK- diseminirana intravaskularna koagulopatija



## 9. ŽIVOTOPIS

Nataša Maravić je rođena u Rijeci 02.10.1978. godine, živi u Crikvenici. Završila je osnovnu školu „Ivan Mažuranić“ u Novom Vinodolskom te srednju Medicinsku školu u Rijeci 1997. godine. Po završetku školovanja dobila je kvalifikaciju za primalju. Iste te godine započinje sa radom u Kliničkom bolničkom centru Rijeka gdje je i danas zaposlena na poslovima primalje. 2018. godine upisuje Preddiplomski stručni studij primaljstava na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci kao izvanredni student.