

# Perinatalna asfiksija

---

**Kunštek, Klara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:198422>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Kunštek**

**Perinatalna asfiksija**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Mirte Starčević, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

**Popis kratica:**

HIE- hipoksično-ishemična encefalopatija

BE- deficit baza

IUZR – intrauterini zastoj u rastu

RDS- respiratorni distress sindrom

BFP- biofizikalni profil

NST – non-stres test

CTG - kardiotokografija

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

SIADH – sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona

NEK – nekrotizirajući enterokolitis

NMDA – N-metil-D-aspartat

AMPA – amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolska propionska kiselina

EEG - elektroencefalogram

MR – magnetska rezonancija

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	5
SUMMARY .....	6
1. UVOD .....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
3. RIZIČNI ČIMBENICI.....	3
3.1 ČIMBENICI VEZANI UZ MAJKU.....	3
3.2 ČIMBENICI VEZANI UZ POROD.....	5
3.3 ČIMBENICI VEZANI UZ NOVOROĐENČE.....	6
4. POKAZATELJI RIZIKA ZA PERINATALNU ASFIKSIJU.....	8
4.1 PRIJEPORODNI POKAZATELJI .....	8
4.2 POKAZATELJI U PORODU.....	10
4.3 POSLIJEPORODNI POKAZATELJI .....	11
5. PATOFIZIOLOGIJA FETALNE ASFIKSIJE.....	14
6. HIPOKSIČNO-ISHEMIČNA ENCEFALOPATIJA .....	16
6.1 PATOFIZIOLOGIJA NEUROLOŠKOG OŠTEĆENJA .....	16
6.2 NEUROPATOLOŠKE OSOBITOSTI ASFIKTIČNOG OŠTEĆENJA.....	17
6.3 KLINIČKA SLIKA .....	18
6.4 DIJAGNOZA.....	20
6.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	20
7. LIJEČENJE.....	22
7.1 POSTUPAK S ASFIKTIČNIM NOVOROĐENČETOM .....	22
7.2 NEUROPROTEKTIVNO LIJEČENJE.....	25
7.2.1 LIJEČENJE KONVULZIJA.....	25
7.2.2 TERAPIJSKA HIPOTERMIJA.....	25
7.2.3 OSTALI OBLICI NEUROPROTEKTIVNOG LIJEČENJA .....	27
8. PROGNOZA .....	28
9. ZAKLJUČAK.....	29
ZAHVALE.....	30
LITERATURA .....	31
ŽIVOTOPIS.....	36

## SAŽETAK

### Perinatalna asfiksija

Autor: Klara Kunštek

Perinatalna asfiksija označava poremećaj izmjene respiracijskih plinova kroz posteljicu tijekom trudnoće i/ili poroda odnosno u plućima novorođenčeta neposredno nakon rođenja s posljedičnom hipoksemijom, hiperkapnijom i metaboličkom acidozom. Incidencija perinatalne asfiksije je u razvijenim zemljama svijeta 2-6/1000 živorođenih dok je u nerazvijenim zemljama i deseterostruko veća. Do perinatalne asfiksije može doći uslijed kroničnih prekonceptcijskih bolesti i stanja majke, komplikacija trudnoće s posljedicom na funkciju posteljice, komplikacija poroda ili zbog bolesti novorođenčeta koje mu onemogućuju kardiorespiratornu prilagodbu na vanmaternične uvjete. Premda perinatalna asfiksija u manjoj ili većoj mjeri oštećuje sve organe i sustave, po riziku trajnih neuroloških posljedica ističe se hipoksično-ishemična encefalopatija kao njezina najteža komplikacija. Unatoč uspjesima u liječenju asfiktičnog oštećenja mozga od uvođenja terapijske hipotermije u kliničku praksu, još uvijek su najteži slučajevi povezani sa visokim rizikom smrtnog ishoda odnosno teškog neurološkog oštećenja u slučaju preživljenja. Stoga je i dalje prevencija asfiksije kroz njezino pravodobno prepoznavanje preduvjet povoljnog ishoda liječenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** asfiksija, hipoksično-ishemična encefalopatija, terapijska hipotermija

## SUMMARY

### Perinatal asphyxia

Author: Klara Kunštek

Perinatal asphyxia means a disorder of the exchange of respiratory gases through the placenta during pregnancy and/or childbirth or in the lungs of a newborn immediately after birth with consequent hypoxemia, hypercapnia and metabolic acidosis. The incidence of perinatal asphyxia in developed countries is 2-6/1000 births but in underdeveloped countries it is ten times higher. Perinatal asphyxia can occur due to maternal chronic preconception diseases and conditions, complications of pregnancy with a consequence on placental function, complications of childbirth or due to diseases of a newborn which impair ability for cardiorespiratory adaptation to extrauterine life. Although perinatal asphyxia to a greater or lesser extent, damages all organs and systems, according to the risk of permanent neurological consequences, hypoxic-ischemic encephalopathy stands out as its most serious complication. Despite advances in the treatment of asphyxial brain damage since the introduction of therapeutic hypothermia into clinical practice, the most severe cases are still associated with a high risk of death or severe neurological damage in case of survival. Therefore, prevention of asphyxia through its timely recognition is still a prerequisite for a favorable treatment outcome.

**KEY WORD:** asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia

## 1. UVOD

Perinatalna asfiksija označava poremećaj izmjene respiracijskih plinova kroz posteljicu prije ili tijekom poroda ili u plućima novorođenčeta neposredno nakon poroda. Sam termin asfiksija ima korijen u grčkoj riječi a sphyxis koja označava „stanje bez pulsa“ (1).

Osnovni patofiziološki poremećaj je hipoksija što znači manjak kisika u tkivu. Do nje može doći zbog hipoksemije, manjka kisika u krvi, ili uslijed ishemije, smanjenog protoka krvi kroz tkivo. Uz hipoksiju se javlja i hiperkapnija što označava nagomilavanje ugljikova dioksida. Zbog hipoksije dolazi do prelaska na anaerobni metabolizam glukoze i do povećanog stvaranja i nagomilavanja laktata što će u konačnici rezultirati metaboličkom acidozom. Navedene promjene dovode do cirkulacijskih poremećaja i posljedično sistemskih oštećenja od kojih je najznačajnije oštećenje mozga (2).

Hipoksično-ishemična encefalopatija novorođenčadi (HIE), kao neurološka posljedica perinatalne asfiksije, razvit će se u četvrtine do polovine asfiktične novorođenčadi i može prouzročiti dugoročne neurorazvojne posljedice, kao što su cerebralna paraliza, kognitivne disfunkcije, epilepsija, smetnje vida i sluha. Danas se izraz perinatalna asfiksija sve više zamjenjuje izrazom hipoksično-ishemična encefalopatija (1).

Američka pedijatrijska akademija i Američko društvo za opstetriciju i ginekologiju postavili su jasne kriterije na temelju kojih se postavlja dijagnoza perinatalne asfiksije. Kriteriji uključuju:

- duboku metaboličku ili miješanu acidozu ( $\text{pH} < 7,00$ ) u arterijskoj umbilikalnoj krvi i deficit baza (BE)  $\geq 16$  mmol/l
- Apgar zbroj 0-3 nakon 10. minute
- simptome encefalopatije u prvim satima života (koma, konvulzije, hipotonija)
- znakove multiorganskog zatajenja u prvim danima nakon rođenja

Za procjenu težine same asfiksije koriste se i slikovne pretrage mozga te nalaz elektroencefalograma (EEG) (1).



## 2. EPIDEMIOLOGIJA

HIE se često koristi kao sinonim za perinatalnu asfiksiju zbog čega se incidencija HIE i perinatalne asfiksije razlikuje među izvještajima. Incidencija perinatalne asfiksije obrnuto je proporcionalna stupnju gospodarske razvijenosti pojedine zemlje i/ili regije (1). Dok u razvijenom dijelu svijetu incidencija iznosi oko 2-6/1000 živorođenih, u zemljama u razvoju iznosi oko 26-30/1000 živorođenih (3). Incidencija HIE ovisi i o gestacijskoj dobi novorođenčeta pa tako u terminske novorođenčadi ona iznosi 0,9-5/1000 dok u nedonoščadi iznosi 4-9/1000 živorođenih (4).

Perinatalna asfiksija predstavlja globalno jedan od vodećih uzroka novorođenačkog pobola i smrtnosti. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije godišnje u svijetu oko 4-9 milijuna novorođenčadi doživi asfiksiju, a oko 1,2 milijuna umre od njezinih posljedica (5). Prema podacima UNICEF-a, u 2019. godini je tijekom novorođenačkog razdoblja umrlo oko 2,4 milijuna djece. Najveći udio, oko 80%, otpada na komplikacije vezane uz prerani porod, perinatalnu asfiksiju i infekcije (6). Procjenjuje se da je nešto više od 20% novorođenačkih smrti uzrokovano samom asfiksijom. Također, perinatalna asfiksija i njezine posljedice se smatraju 5. po redu uzrokom smrti u djece ispod 5 godina života (8,5%) (5).

Prema Izvješću o porodima u zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj za 2019. godinu, perinatalna asfiksija se nalazila na visokom drugom mjestu uzroka mrtvorodenosti s udjelom od 23,2%, dok se kao uzrok rane novorođenačke smrti nalazila na četvrtom mjestu s udjelom od 8,2% (7). Prema Izvješću o dojenačkoj smrtnosti za 2019. godinu, perinatalna asfiksija se kao uzrok smrti nalazila na sedmom mjestu s udjelom od 2,8% (8). Ukoliko se za usporedbu uzmu podaci iz 2009. godine, udio perinatalne asfiksije kao uzroka mrtvorodenosti je bio 3,7%, a kao uzrok rane novorođenačke smrti 5,3% (9). Prema podacima Državnog zavoda za statistiku, perinatalna smrtnost 2009. godine iznosila je 7,13/1000 ukupno rođenih, dok je 2019. godine iznosila 6,7/1000 ukupno rođenih (7,9).

### 3. RIZIČNI ČIMBENICI

Postoje brojni čimbenici koji mogu dovesti do perinatalne asfiksije te se oni ugrubo mogu podijeliti na majčinske čimbenike, komplikacije i događaje vezane uz porod te čimbenike vezane uz fetus i novorođenče. Razne majčine kronične bolesti se mogu odraziti na razvoj i funkciju krvožilja posteljice s posljedičnim poremećajem fetalnog krvnog protoka. Na te se čimbenike mogu nadovezati određeni nepovoljni događaji i komplikacije samog poroda. Konačno, pojedina stanja i bolesti novorođenčeta koja mu onemogućuju adekvatnu prilagodbu na vanmaternične uvjete mogu dovesti do perinatalne asfiksije (10). Važno je naglasiti da se čimbenici međusobno kombiniraju i isprepliću (tablica1) (1,2).

Smatra se da perinatalna asfiksija u 50% slučajeva primarno nastupi tijekom trudnoće odnosno prije samog poroda, u 40% slučajeva tijekom poroda, te u 10% slučajeva nakon poroda. Postoje razlike u učestalosti glavnih uzročnika među razvijenim zemljama i zemljama u razvoju. S obzirom na povećanu učestalost komplikacija poroda u zemljama u razvoju uslijed smanjenih resursa i nedostadne edukacije o zbrinjavanju istih, porodni čimbenici smatraju se glavnim uzrocima perinatalne asfiksije na tim područjima dok se u razvijenim zemljama najčešće radi o predporodnim čimbenicima (5).

Tablica 1: Pregled čimbenika rizika za perinatalnu asfiksiju (1,2)

MAJČINSKI	PORODNI	NOVOROĐENAČKI
Šećerna bolest tip1	Abrupcija posteljice	Nedonošenost
Hipertenzivni poremećaji	Placenta previa	Aspiracija mekonija
Infekcije	Abnormalnosti položaja	Razvojne anomalije
Bolesti srca	(zadak, čeoni, lični stav)	(dijafragmalna hernija)
Bolesti bubrega	Produljeni porod	Porodajne ozljede
Anemija	Ispala pupkovina	
Pretilost	Medikacija u porodu	

#### 3.1 ČIMBENICI VEZANI UZ MAJKU

Insuficijencija posteljice jedan je od glavnih uzroka koji mogu dovesti do asfiksije, a povezuje se s nekim kroničnim bolestima majke. Uz to, same kontrakcije maternice tijekom poroda dodatno smanjuju krvni protok kroz posteljicu i oksigenaciju fetusa čineći ga osjetljivijim na epizode hipoksije (3).

Šećerna bolest je jedna od kroničnih bolesti koje dovode do strukturnih promjena posteljice i povećava rizik od novorođenačkih komplikacija i komplikacija vezanih uz trudnoću i porod. Promjene posteljice do kojih dolazi uslijed šećerne bolesti uključuju povećanje težine posteljice, fibrinoidnu nekrozu, interviloznu fibrozu, te nezrelost vila (11). Istraživanje je pokazalo povezanost šećerne bolesti s većom incidencijom kongenitalnih malformacija, poroda carskim rezom, instrumentalnog dovršenja poroda, makrosomije te prijevremenog rođenja što sve zajedno dodatno utječe na perinatalnu smrtnost. Također kod trudnoća kompliciranih šećernom bolešću prisutna je i veća incidencija kronične hipertenzije ili hipertenzije povezane s trudnoćom (12). Hiperglikemija majke dovodi do hiperglikemije, hipoksije i acidoze fetusa zbog povećanog nakupljanja mliječne kiseline čineći ga manje tolerantnim na epizode hipoksije tijekom poroda nego u normalnoj trudnoći (2).

U hipertenzivne poremećaje u trudnoći ubrajaju se kronična hipertenzija, gestacijska hipertenzija, preeklampsija (hipertenzija uz proteinuriju) i eklampsija (preeklampsija s konvulzijama) te preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju (2). Hipertenzivni poremećaji, prvenstveno eklampsija i preeklampsija, povezuju se s intrauterinim zastojem u rastu (IUZR), oligohidramnijem, nižim Apgar zbrojem nakon 1. i 5. minute, manjom porođajnom masom, prijevremenim porodom i većom incidencijom perinatalne smrtnosti (13). Promjene posteljice uzrokovane hipertenzijom uključuju smanjenje težine posteljice uz prisutnost fibrinoide nekroze, područja kalcifikacije i hijalinizacije (14). U preeklampsiji dolazi do poremećaja placentacije kod kojeg ostaje očuvan muskuloelastičan sloj spiralnih arteriola čineći ih i do 60% užima nego u urednoj trudnoći. Uz to spiralne arteriole u preeklampsiji su povećano vijugave što dodatno usporava protok krvi (2).

Anemija majke smatra se jednim od faktora koji pridonosi maternalnom i perinatalnom pobolu. Kod anemičnih majki pokazala se veća učestalost preeklampsije, poroda carskim rezom, placente previje te preranih poroda. Anemija se povezuje s većom učestalošću kongenitalnih anomalija, male porođajne mase, sindroma respiratornog distresa (RDS), niskog Apgar zbroja u 5. minuti te novorođenačke smrti. S težinom anemije povećava se i učestalost navedenih komplikacija (15).

Bubrežne bolesti majke jedan su od čimbenika koji utječu na perinatalni ishod budući sama trudnoća predstavlja dodatno opterećenje za bubrežnu funkciju te može dovesti do progresije bolesti. Dokazana je povezanost između višeg stadija kroničnog bubrežnog zatajenja i niskog Apgar zbroja u 5. minuti, preeklampsije, teške anemije te povećane učestalosti dovršetka trudnoće carskim rezom zbog promjena fetalne srčane frekvencije, neovisno o stadiju bolesti (16). Također sama pojava mikroalbuminurije povezana je s većom učestalošću fetalnih

komplikacija u vidu IUZR-a, prijevremenog poroda, manje porođajne mase za gestaciju i nižeg Apgar zbroja (17).

Bolesti krvnožilnog sustava javljaju se u 1% trudnoća. Kod majki sa srčanim manama, kod kojih je prisutna kronična hipoksija i policitemija, veća je incidencija IUZR-a, prijevremenog poroda i intrauterine smrti fetusa (2). Istraživanje je pokazalo povezanost između trudnoća majki sa zatajenjem srca i Apgar zbroja <7 u 1.,5. i 10. minuti (18).

Pretilost majke pokazala se rizičnim čimbenikom povezanim s niskim Apgar zbrojem nakon rođenja, a taj rizik se povećava s porastom indeksa tjelesne mase (19). Promjene posteljice do kojih dolazi uslijed pretilosti su povećana masa posteljice, intervilozni trombi te znaci upalnog odgovora između majke i fetusa (20). Smatra se da se u podlozi navedenih promjena posteljice nalazi pojačana upala nastala uslijed adipokina, inzulinske rezistencije i masnih kiselina dovodeći do lipotoksičnosti i oksidativnog stresa te posljedično do disfunkcije endotela posteljice (21).

### 3.2 ČIMBENICI VEZANI UZ POROD

Abrupcija posteljice, stanje karakterizirano preranim odvajanjem posteljice s mjesta implantacije, komplicira 1 na 200 porođaja. To je životno ugrožavajuće stanje i za majku i za dijete koje dovodi do hipovolemijskog šoka i potrošne koagulopatije u majke te akutne hipoksemije fetusa (2). Pokazalo se da postoji direktna povezanost abrupcije posteljice s povećanim rizikom od nastupa asfiksije, RDS-a, apneje i novorođenačke smrti, neovisno o drugim čimbenicima rizika poput prijevremenog rođenja ili male rodne mase za gestaciju (22).

Placenta previja označava nisko sjelo posteljice koje djelomično ili u potpunosti prekriva donji uterini segment. Tako nisko nasjela posteljica se s nastupom prvih trudova počne prerano odvajati. Placenta previja povezuje se s većom učestalošću prijevremenog poroda, niskog Apgar zbroja, RDS-a i anemije (2). No, postoje i istraživanja poput onoga Cranea i suradnika koje je pokazalo da se placenta previja direktno povezuje samo s povećanim rizikom anemije i RDS-a, ali ne i niskog Apgar zbroja nakon što se u obzir uzmu čimbenici kao što su majčina dob, gestacijska dob rođenja i prisutnost kongenitalnih anomalija (23).

Ispala pupkovina je rijetko, ali hitno i vitalno ugrožavajuće stanje za dijete tijekom poroda karakterizirano abnormalnim položajem pupkovine ispred vodeće česti fetusa. Tijekom poroda fetus pritišće pupkovinu i dolazi do hipoksije i bradikardije fetusa (24).

Prezentacija zatkom je abnormalnost namještaja ploda pri kojoj se zadak fetusa nalazi nad unutrašnjim cervikalnim ušćem i tijekom poroda predstavlja vodeću čest u porođajnom kanalu. Posljedice takvog stava mogu biti prijevremeno prsnuće plodovih ovojnica, ispala pupkovina, produljeni porod, fetalna hipoksija i acidoza te povećani rizik perinatalne smrti (2).

Produljena aktivna faza poroda također predstavlja rizik za asfiksiju. Meta analiza je pokazala značajnu povezanost između niskog Apgar zbroja u 5. minuti (<7) među prvorođkinjama kod kojih je drugi stadij poroda trajao više od 4 sata naspram onih kod kojih je trajao manje od 4 sata te među višerođkinjama kod kojih je trajao više od 3 sata naspram onih kod kojih je trajao manje od 3 sata. Meta analiza nije pokazala poveznicu između produljenog poroda i niskih pH vrijednosti (25).

Medikacija majke tokom poroda lijekovima kao što su narkotici, analgetici ili spazmolitici može dovesti do depresije centra za disanje novorođenčeta (1). Prilikom sistemne opioidne analgezije majke dolazi do depresije majčinog i fetalnog centra za disanje zbog prolaska lijekova kroz placentu. Najčešća regionalna anestezija koja se provodi je epiduralna anestezija bupivakainom. Kardiovaskularne komplikacije vezane uz regionalnu anesteziju uključuju, blokadu simpatikusa, vazodilataciju i pad perifernog otpora što dovodi do hipotenzije majke. Utjecaj teške hipotenzije na fetus očituje se bradikardijom, acidozom i nižim Apgar zbrojem (2). Istraživanja su pokazala veću učestalost niskog Apgar zbroja i potrebe za smještajem u jedinice intenzivnog liječenja one novorođenčadi čije su majke tijekom poroda primile epiduralnu anesteziju (26,27).

### 3.3 ČIMBENICI VEZANI UZ NOVOROĐENČE

Nedonoščetom se smatra novorođenče koje je nošeno manje od 37 tjedana. Učestalost nedonošenosti kreće se između 5-13%. Nezrela regulacija disanja je osobitost nedonoščadi koja mu onemogućuje adekvatnu adaptaciju na vanmaternične uvjete i očituje se periodičnim disanjem sa sklonošću apneji. Uz to količina surfaktanta u plućima je mala, prsni koš im je mekan i uzak, imaju slabiju muskulaturu što sve zajedno otežava adekvatnu prilagodbu disanja (1). Zbog nerazvijene cerebralne cirkulacije i propusnosti kapilara mozak nedonoščadi je vulnerabilniji na neadekvatnu opskrbu krvlju i kisikom (2).

Prisutnost mekonija u plodovoj vodi nalazi se u 5-15% poroda te će u 5% njih nastati sindrom aspiracije mekonija. Mekonij u plodovoj vodi znači da je postojao period hipoksemije prilikom kojeg je došlo do otvaranja analnog sfinktera te ispuštanja mekonija hiperperistaltikom (1). To ne znači nužno da se uvijek u podlozi nalazi perinatalna asfiksija, ali ukazuje na povećani rizik od nastanka iste. Također ukazuje i na potrebu spremnosti za reanimaciju pri porodu takvog novorođenčeta (2). Aspiracija mekonija dovodi do djelomične ili potpune opstrukcije dišnih puteva, atelektaza, smanjene rastezljivosti pluća, inaktivacije i smanjene proizvodnje surfaktanta, upale i edema. Dolazi i do otpuštanja vazoaktivnih tvari što pogoduje perzistentnoj plućnoj hipertenziji te sprječava prelazak s fetalnog na novorođenački obrazac cirkulacije (1,2).

Od raznih prirodnih anomalija, dijafragmalna hernija je jedna od onih koja je povezana s visokim rizikom perinatalne asfiksije. Uslijed prisutnosti trbušnih organa u prsnom košu poremećen je razvoj pluća koja su hipoplastična, što se manifestira respiratornom insuficijencijom neposredno po rođenju. Na preživljenje najviše utječu plućne komplikacije i ono iznosi oko 70% (28).

## 4. POKAZATELJI RIZIKA ZA PERINATALNU ASFIKSIJU

S obzirom na brojne akutne i kronične posljedice perinatalne asfiksije od iznimnog je značaja probir rizičnih trudnoća i pravodobno prepoznavanje prijeteće asfiksije. Ovo je važno zbog adekvatne pripreme za porod takve novorođenčadi kao i probira onih koja zadovoljavaju kriterije za neuroprotektivno liječenje čime se može utjecati na ishod i prognozu. Postoje brojne tehnike i pretrage pomoću kojih dobivamo uvid u opće stanje fetusa i novorođenčeta te procjenu rizika ugroženosti asfiksijom.

### 4.1 PRIJEPORODNI POKAZATELJI

Najčešće korištena pretraga u trudnoći koja daje uvid u opće stanje fetusa je biofizikalni profil (BFP) (21).

BFP je sustav procjene koji se sastoji od 5 komponenti: non-stres testa (NST od eng. „nonstress test“) i ultrazvučnog pregleda pokreta disanja, pokreta tijela fetusa, tonusa fetusa kroz fleksiju i ekstenziju udova te volumena plodove vode. Svaka komponenta boduje se s 2 ili 0 bodova gdje 0 predstavlja patološki nalaz (Tablica 2) (29). Modificirani BFP sastoji se od NST-a i procjene volumena plodove vode. Rezultat 8-10 smatra se urednim nalazom bez znakova fetalne asfiksije i bez potrebe za intervencijom. Rezultat 6/10 smatra se dvosmislenim nalazom te nije moguće isključiti postojanje fetalne asfiksije i potrebno je ponoviti pretragu. Ukoliko nalaz 6/10 perzistira indiciran je porod ukoliko se radi o zrelom (terminskom) fetusu, a ukoliko se radi o nezrelom fetusu potrebno je opet ponoviti pretragu unutar 24 sata te poroditi ukoliko je nalaz <6/10. Kod nalaza 4/10 smatra se da je u podlozi akutna asfiksija i indiciran je porod. Nalaz 2/10 i 0/10 označavaju akutnu tešku asfiksiju i indiciran je hitan porod carskim rezom. Prije bilo kakvog oblika intervencije, potrebno je isključiti postojanje nekih letalnih anomalija koje mogu dovesti do patološkog ponašanja fetusa (29). Nastupom i trajanjem asfiksije prvo dolazi do gubitka pokreta disanja fetusa, nakon toga se gube pokreti tijela i zatim tonus ekstremiteta. Uz to dolazi do promjena u frekvenciji srca čeda sa smanjenom varijabilnošću i odsutnošću akceleracija (30). Međutim, Prema Cochrane studiji provedenoj 2008. godine nije se pronašla značajna razlika u perinatalnoj smrti, Apgar zbroju <7 u 5. minuti te incidenciji poroda carskim rezom između trudnoća u kojima je rađen BFP i onih u kojima je rađena kardiokografija (CTG od eng. „cardiotocography“) ili modificirani BFP. No, ukazano je i na upitnost dobivenih rezultata zbog malog broja ispitanika (31).

Tablica 2: Biofizički profil (29)

BFP	Normalan nalaz/2 boda	Patološki nalaz/0 bodova
<b>NST</b>	Reaktivan – minimalno 2 akceleracije s porastom od minimalno 15 otkucaja u minuti u trajanju od minimalno 15 sekundi	Nereaktivan – manje od dvije takve akceleracije unutar 30 minuta
<b>Pokreti disanja</b>	Povremeno, više epizoda trajanja najmanje 30 sekundi unutar 30 minuta promatranja	Neprestano disanje bez prekida Potpuno odsutno disanje ili bez trajnih epizoda
<b>Pokreti tijela</b>	Minimalno 3 pokreta u 30 minuta Kontinuirane, aktivne epizode jednake su jednom pokretu Ne uključuje brze pokrete očima ili ustima	Manje od 3 pokreta tijela ili udova unutar 30 minuta
<b>Tonus</b>	Aktivna ekstenzija udova s brzim povratkom u fleksiju, rotacija trupa, otvaranje/zatvaranje šaka, ustiju	Kretnje male brzine Nepotpuna fleksija, mlitavi položaji udova Odsustvo pokreta
<b>Volumen amnijske tekućine</b>	Barem jedan džep veći od 2 cm	Najveći džep manji od 2 cm Elementi koji pokazuju na smanjen volumen

Ultrazvučni pregled s ciljem otkrivanja insuficijencije posteljice standardna je metoda probira trudnoća s rizikom perinatalne asfiksije. Na insuficijenciju posteljice ukazuju zastoj u rastu čeda, oligohidramniji i patološki nalaz mjerenja protoka kroz pupčanu arteriju (21). Fetalna patnja prezentira se patološkim nalazom doplerskog mjerenja koji uključuje povišeni otpor u pupčanoj arteriji zajedno sa sniženjem otpora i obilnim dijastoličkim protokom u središnjoj moždanoj arteriji do kojih dolazi zbog centralizacije krvotoka (2).



## 4.2 POKAZATELJI U PORODU

Tijekom poroda perinatalna asfiksija prezentira se kardiotokografskim promjenama, fetalnom acidozom i pojavom mekonija u plodovoj vodi.

Kardiotokografija je metoda mjerenja fetalnih otkucaja srca u odnosu na kontrakcije maternice pri čemu se analiziraju temeljna frekvencija kucaja čedinjeg srca, njihova varijabilnost, akceleracije i deceleracije. Temeljna frekvencija je prosječna frekvencija otkucaja čeda bez prisutnosti akceleracija i deceleracija u razdoblju od 5 do 10 minuta čija normalna vrijednost iznosi 110-160 otkucaja u minuti. Akceleracije se definiraju kao porast frekvencije za više od 15 otkucaja u minuti, trajanja od 15 sekundi ili više (maksimalno 10 minuta). Smatra se da prisutnost akceleracija posredovanih fetalnim pokretima upućuju na dobro opće stanje fetusa jer u hipoksiji fetus šteti energiju putem smanjenjem pokreta. Deceleracije su definirane kao prolazno smanjenje frekvencije za  $\geq 15$  otkucaja u minuti u trajanju od  $>15$  sekundi te se klasificiraju kao rane, kasne i varijabilne. (32). Na temelju FIGO klasifikacije, CTG nalaz se svrstava u 3 kategorije: normalan, suspektan i patološki. Normalnim nalazom se smatra frekvencija 110 -160/min, uz varijabilnost od 5-25/min bez ponavljajućih deceleracija. Suspektan nalaz je onaj u kojem nedostaje bar jedna karakteristika normalnog nalaza, no bez prisutnosti patoloških značajki. U takvim slučajevima potrebno je dodatno praćenje. Patološkim nalazom se smatra frekvencija manja od 100/min uz povećanu/smanjenu varijabilnost, sinusoidalni uzorak i ponavljajuće duge deceleracije. Smatra se da su fetusi s takvim CTG promjenama hipoksični, te se preporuča ili uzročno liječenje ili porod ukoliko se uzrok ne može otkloniti (32,33). Dijagnoza hipoksije i odluka za intervencijom ne može se donijeti samo na temelju CTG nalaza budući ovakve promjene mogu nastati i zbog drugih čimbenika kao što su infekcija, primjena oksitocina, fetalne anomalije i niža gestacijska dob (32). Premda široko primjenjivana, metoda nema visoku specifičnost u predikciji hipoksično-ishemične encefalopatije s obzirom da je prevalencija patoloških CTG nalaza među novorođenčadi s encefalopatijom samo 12.8% (34).

Fetalna pH-metrija označava mjerenje pH vrijednosti iz uzorka kapilarne krvi dobivenog s vodeće česti čeda. Ukoliko je izmjerena vrijednost  $<7.20$  govorimo o acidozi dok vrijednost između 7,20 i 7,25 zahtijeva ponovno mjerenje (2). Fetalna pH-metrija indicirana je ukoliko se nađe patološki nalaz na CTG-u (1). Cohrane analiza je ukazala na moguću bolju prediktivnu vrijednost laktata nego samog pH kao pokazatelja općeg stanja fetusa (35).

Nalaz mekonija u plodovoj vodi se smatra jednim od znakova fetalnog stresa i hipoksemije. Treba naglasiti da sama prisutnost mekonija u plodovoj vodi ne znači nužno i ugroženost fetusa (1).

### 4.3 POSLIJEPORODNI POKAZATELJI

Asfiksija se u novorođenčeta utvrđuje temeljem kliničkih i laboratorijskih parametara.

Najšire primjenjivana klinička procjena vitalnosti novorođenčeta je ona po Apgar zbroju koji se rutinski određuje u 1. i 5 minuti, a u određenim stanjima i u 10. minuti života (Tablica 3) (1). Novorođenčad sa Apgar zbrojem 8-10 se smatraju optimalno vitalna, ona sa zbrojem 4-7 umjereno asfiktična, dok se Apgar zbroj 3 ili manje smatra pokazateljem teške asfiksije. Ipak, Apgar zbroj se ne može koristiti kao jedini kriterij utvrđivanja perinatalne asfiksije budući na rezultat mogu utjecati i druga stanja koja nisu primarno asfiktične etiologije poput gestacijske dobi, infekcija, kongenitalnih malformacija te lijekova koje je majka primila u porodu. K tome, Apgar zbroj je subjektivna metoda procjene vitalnosti novorođenčeta i njegova glavna vrijednost je detekcija neposredne vitalne ugroženosti i potrebe za određenom razinom intervencije (1). Istraživanje Jonesa i suradnika pokazalo je da je novorođenčad s HIE-om imala niži Apgar zbroj u 1., 5. i 10. minuti naspram novorođenčadi koja nije imala simptome HIE čime su ukazali na prediktivnu vrijednost Apgar zbroja za nastanak HIE nakon perinatalne asfiksije (36).

Tablica 3: Indeks vitalnosti novorođenčeta prema Apgarovoj (1).

	2	1	0
<b>Boja kože</b>	Ružičasta	Trup ružičast, okrajine modre	Modra ili blijeda
<b>Disanje</b>	Pravilno ili snažan plač	Grčevito hvatanje zraka ili slab plač	Ne diše, ne kriči
<b>Tonus mišića</b>	Dobar, obilna motorika	Oslabljen, usporena motorika	Mlohav, nepokretan
<b>Refleksna podražljivost</b>	Plač, pokret	Grimasa, slab pokret	Bez odgovora
<b>Frekvencija srca, kakvoća pulsa</b>	>100/min, dobro punjen	<100/min, slabo punjen	Nema pulsa, ne čuje se srčana akcija

Težina kliničkih manifestacija ovisi o težini same asfiksije. Patofiziološka osnova multiorganskog oštećenja u asfiksiji leži u centralizaciji krvotoka s ciljem što bolje prokrvljenosti vitalnih organa. Pogođeni mogu biti svi organi i organski sustavi, a zbog rizika teških i trajnih posljedica oštećenje mozga odnosno HIE je postala sinonim za tešku perinatalnu asfiksiju (tablica 4) (1,3).

Bubreg je drugi po učestalosti zahvaćen organ nakon nastupa perinatalne asfiksije (u više od 50% slučajeva) (37). Asfiktična novorođenčad često razvije oliguriju i akutno zatajenje bubrega zbog akutne tubularne nekroze. Oligurija se liječi pažljivim titriranjem tekućine uz dnevne kontrole kreatinina, elektrolita i težine novorođenčeta. Pažljivo titriranje tekućine važno je i zbog sklonosti postasfiktičnog novorođenčeta na razvitak sindroma neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona(38,39).

Nakon asfiktične ozljede može doći do smanjenja kontraktilnosti miokarda što se prezentira smanjenim minutnim volumenom, hipotenzijom, šokom te dodatno poremećenom perfuzijom mozga i ostalih organa. Promjene koje se također viđaju uključuju akutnu dilataciju srca s trikuspidalnom regurgitacijom, ishemiju miokarda, nastanak aritmije i oštećenje papilarnih mišića. Šok i zatajenje srca mogu rezultirati nastankom plućnog edema do čijeg dodatnog pogoršanja može doći zbog opterećenja tekućinom ili zatajenja bubrega (38,39).

Najteža komplikacija vezana uz respiratorni sustav je perzistentna plućna hipertenzija koja nastaje kao posljedica plućne vazokonstrikcije i desno-lijevog pretoka. Na nastanak perzistentne plućne hipertenzije također može utjecati i aspiracija mekonija i sepsa. Da se smanji rizik od mogućeg nastanka važno je održavati pH i  $\text{paCO}_2$  u fiziološkim granicama ujedno s adekvatnom saturacijom kisikom >95% (38,39).

Često dolazi do poremećaja koagulacije zbog trombocitopenije i diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Trombocitopenija nastaje zbog smanjenog stvaranja trombocita uslijed supresije i oštećenja koštane srži ili zbog slabije funkcije trombocita. DIK se razvija zbog oštećenja endotela uslijed acidoze i hipoksije te zbog smanjenog stvaranja faktora zgrušavanja uslijed disfunkcije jetre. Poremećaji koagulacije mogu rezultirati ozbiljnim krvarenjima u vidu intrakranijalnog krvarenja, plućne hemoragije ili krvarenja iz probavnog sustava. Navedene promjene mogu indicirati potrebu za terapijom trombocitima, vitaminom K ili faktorima zgrušavanja (38,39).

Hipoksija može dovesti do oštećenja jetrene funkcije što se manifestira hiperamonemijom, povišenjem transaminaza i bilirubina te sniženim faktorima zgrušavanja, no ireverzibilno oštećenje jetre rijetko kad se viđa. Dodatna moguća posljedica asfiksije na probavni sustav je razvoj nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEK) koji se uz loše opće stanje prezentira distenzijom i napetošću trbuha te hematokezijom (39).

Metabolički posljedice asfiksije su laktacidoza, hipo- ili hiper-glikemija i elektrolitski disbalans (38,39).

Tablica 4: Učinci perinatalne asfiksije na organske sustave i funkcije (1,3)

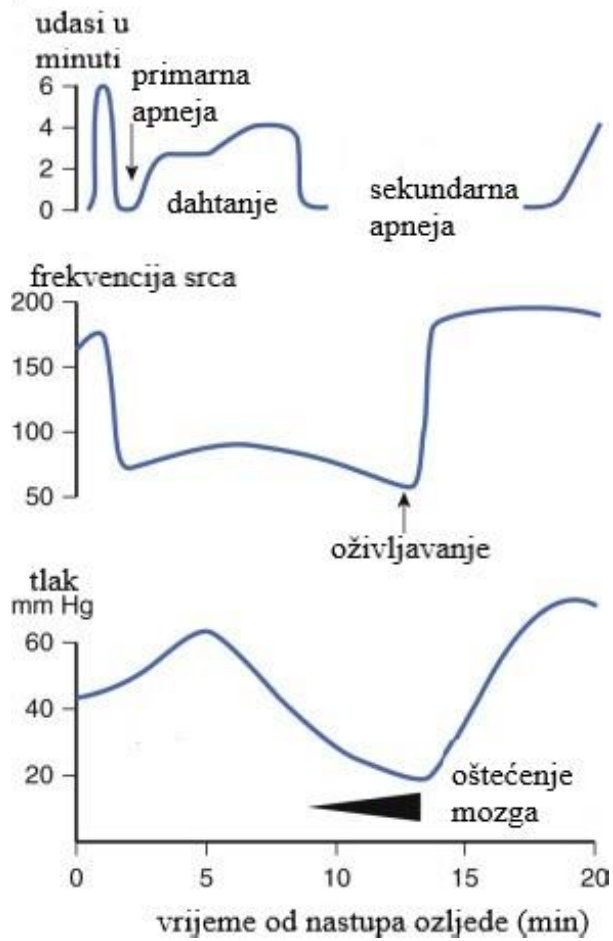
ORGANSKI SUSTAV	POSLJEDICE
Središnji živčani sustav	Edem mozga HIE Intrakranijalno krvarenje
Respiracijski sustav	Aspiracija mekonija Plućna arterijska hipertenzija RDS Plućna hemoragija
Srčano krvožilni sustav	Ishemija miokarda Trikuspidalna insuficijencija Hipotenzija, šok
Mokraćni sustav	Akutna tubularna nekroza Kortikalna nekroza
Probavni sustav	NEK Hepatopatija
Hematološki sustav	Trombocitopenija DIK
Metabolički sustav	Metabolička acidoza Hipoglikemija Hipokalcemija Hiponatremija

## 5. PATOFIZIOLOGIJA FETALNE ASFIKSIJE

Fetalni odgovor na asfiksiju očituje se u centralizaciji i preraspodjeli krvotoka prema vitalnim organima (mozgu, srcu i nadbubrežnim žlijezdama). Preraspodjela krvotoka nastaje zbog porasta perifernog otpora koji održava sistemski tlak u granicama normale dokle god je očuvana kontraktilnost miokarda. Sa slabljenjem kontraktilnosti miokarda koja nastupi uslijed teške hipoksije i acidoze, posljedično nastupi i pad tlaka. Uslijed hipoksije i acidoze, dolazi i do porasta plućnog vaskularnog otpora što posljedično dovodi do smanjenog protoka kroz pluća i smanjenog punjenja lijevog atrija, tj. do pada tlaka u lijevom atriju. Pad tlaka u lijevom atriju dovodi do povećanog desno-lijevog pretoka kroz foramen ovale koji kod fetusa oksigeniranu krv iz posteljice usmjerava kroz lijevu stranu srca prema vitalnim organima. Kod novorođenčeta desno-lijevi pretok zaobilazi pluća i dovodi do dodatnog pogoršanja hipoksije i acidoze (38). Zbog hipoksije i hiperkapnije dolazi do porasta cerebralnog protoka krvi na račun centralizacije. Cerebralna autoregulacija, tj. održavanje protoka kroz mozak neovisno o promjenama sistemskog tlaka, održava se kod novorođenčadi u užim granicama sistemskog tlaka (10-20 mmHg) nego kod odraslih. Kod asfiktične novorođenčadi, nakon sloma kompenzatornih mehanizama, CBF postane isključivo ovisan o sistemskom tlaku. Tako kada dođe do pada sistemskog tlaka dolazi i do pada protoka kroz mozak i nastane ozljeda mozga (40).

Reakcija fetusa na akutnu asfiksiju, tzv. „diving reflex“ obilježen je bradikardijom, apnejom i perifernom vazokonstrikcijom (38). Dawes i suradnici su na temelju istraživanja provedenog na majmunima opisali promjene koje se dešavaju prilikom asfiksije. Unutar 30 sekundi nastupi period brzih ritmičnih udaha koji završavaju nastupom primarne apneje. U većini slučajeva nastupom primarne apneje javi se i bradikardija. Daljnjim pogoršanjem hipoksije nastupi dahtanje koje bez intervencije traje oko 4 minute. Dahtanje s vremenom postaje sve slabije te u konačnici nastupi period sekundarne apneje (Slika 1) (38,41). Tijekom razdoblja primarne apneje spontane respiracije mogu se uspostaviti adekvatnom simulacijom čeda dok je za liječenje sekundarne apneje potreban neki oblik mehaničke potpore disanju. Nakon rođenja se ne može sa sigurnošću reći radi li se o periodu primarne ili sekundarne apneje zbog čega je potrebno odmah krenuti s reanimacijom pod pretpostavkom da se radi o periodu sekundarne apneje (38).

Po <sub>2</sub> (mm Hg)	25	5	< 2		
Pco <sub>2</sub> (mm Hg)	45	100	150	200	40
pH	7.3	7.0	6.8	6.75	7.1



Slika 1: Reakcija rhesus majmuna na asfiksiju; modificirano i preuzeto prema ref. (38)

## 6. HIPOKSIČNO-ISHEMIČNA ENCEFALOPATIJA

HIE neprogresivna je encefalopatija novorođenčeta čiji je najčešći uzrok perinatalna asfiksija. Neurološki znakovi zahvaćenosti mozga obuhvaćaju nepravilno disanje s epizodama apneje, poremećaje mišićnog tonusa i motorike te pojavu konvulzija (1).

### 6.1 PATOFIZIOLOGIJA NEUROLOŠKOG OŠTEĆENJA

Patofiziologija oštećenja ovisi o trajanju i težini hipoksije te o učinku reperfuzije. Postoje tri stadija u nastanku ozljede mozga. Prvi stadij označava primarnu ozljedu mozga koja dovodi do nekrotične smrti neurona. Nakon uspješne reanimacije dolazi do druge, latentne faze, koju obilježava oporavak perfuzije mozga i obnova energijom bogatih spojeva. Latentna faza traje 6-8 sati i označava terapijski prozor tijekom kojeg se treba neuroprotektivno djelovati. Treći stadij označava sekundarnu ozljedu mozga do koje dolazi zbog reperfuzije (3,37,38).

S nastupom hipoksije dolazi do prijelaza na anaerobni metabolizam i posljedičnog nakupljanja laktata i nastanka metaboličke acidoze. Do primarnog oštećenja mozga dolazi zbog gubitka mikrocirkulacije, smanjenog stvaranja energije i nastupa acidoze, gubitka homeostaze iona uslijed sloma  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpe te zbog nakupljanja glutamata u oštećenom tkivu. Dolazi do intracelularnog nakupljanja natrija, klora i kalcija te posljedičnog navlačenja vode u stanicu i nastanka citotoksičnog edema. Primarnom oštećenju dodatno pridonosi i stvaranje slobodnih radikala. Navedene promjene dovode do nekrotične smrti neurona (3,38).

Sekundarno neuralno oštećenje uzrokovano je mnogim patofiziološkim mehanizmima. Nastaje 6-8 sati nakon primarne ozljede zbog oštećenja mitohondrija te može trajati i do 72 sata. U podlozi se nalazi pojačana eksitoksičnost inducirana glutamatom, povećano intracelularno nakupljanje kalcija i stvaranje slobodnih radikala (3,38). Tijekom sekundarnog neuralnog oštećenja stanje novorođenčeta se pogoršava i dolazi do epileptogene aktivnosti neurona koji su se oporavili. Epileptogenoj aktivnosti dodatno pridonose ekscitatorni neurotransmiteri (37).

Neurotoksičnost posredovana glutamatom dovodi do pretjerane aktivacije N-metil-D-aspartat (NMDA), amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolska prorionska kiselina (AMPA) i kainatnih receptora što dovodi do intracelularnog nakupljanja iona. NMDA receptori su propusni za kalcij i natrij dok su AMPA i kainatni receptori propusni za natrij. Intracelularno nakupljanje kalcija aktivira lipaze, proteaze, endonukleaze i fosfolipazu C i dovodi do oštećenja membrana organela. Posljedično ti procesi dovode do otpuštanja slobodnih radikala te do slabljenja funkcije mitohondrija i otpuštanja kaspaze-3 koja dovodi do oštećenja DNA (3,38,40). Nakupljanje intracelularnog kalcija može aktivirati i apoptotičnu smrt stanice (38).

Slobodni radikali uzrokuju peroksidaciju nezasićenih masnih kiselina čemu je mozak novorođenčeta posebno podložan. Tijekom reperfuzije dolazi do stvaranja slobodnih radikala putem ksantin oksidaze, ciklooksigenaze i lipooksigenaze s posljedičnim oštećenjem krvnomoždane barijere, stvaranja i otpuštanja faktora aktivacije trombocita, te nakupljanja upalnih stanica što dodatno oštećuje moždane stanice. Na oštećenje slobodnim radikalima utječe i povećana produkcija dušičnog oksida koji se smatra neurotoksičnim u visokim koncentracijama. Također se smatra da je 80% NMDA toksičnosti posredovano dušičnim oksidom (38). Novorođenče je posebno sklono oštećenju slobodnim radikalima zbog nerazvijenih obrambenih mehanizama (3,40).

Postoje dokazi o učinku i nakupljanju protuupalnih citokina i kemokina TNF alpha, IL-1b, IL-18 nakon hipoksično ishemičnog oštećenja koji pridonose oštećenju stanica trenutno nepoznatim mehanizmom (38,40).

## 6.2 NEUROPATOLOŠKE OSOBITOSTI ASFIKTIČNOG OŠTEĆENJA

Mjesto i vrsta ozljede ovisi o zrelosti fetusa, trajanju i težini hipoksije-ishemije te staničnoj osjetljivosti na hipoksiju. Najosjetljivije stanice na hipoksiju su neuroni, nakon njih oligodendrociti, astrociti i mikroglija. Postoji razlika u osjetljivosti na hipoksiju i među neuronima jer su neuroni s većom energetske potrebom i s višom koncentracijom glutamatnih receptora podložniji ozljedi. Najosjetljivije je područje parasagitalnog korteksa, zatim hipokampus, gyrus dentatus, amigdala i talamus (42). Ovisno o gestacijskoj dobi novorođenčeta, kod preterminske novorođenčadi primarno dolazi do oštećenja bijele tvari dok kod terminske predominantno dolazi do oštećenja sive tvari mozga (38).

Glavne neuropatološke promjene prisutne kod HIE su selektivna nekroza neurona, parasagitalno oštećenje mozga, periventrikularna leukomalacija te fokalno i multifokalno oštećenje (4).

Selektivna nekroza neurona najčešći je oblik ozljede kod HIE te zahvaća koru velikog i malog mozga, hipokampus, bazalne ganglije, talamus, hipotalamus i moždano deblo (4). Klinička slika je u novorođenačkom periodu obilježena stuporom, komom, hipotonijom, konvulzijama, otežanim gutanjem i sisanjem te poremećajima III., IV. i VI. kranijalnog živaca dok se dugoročne posljedice očituju kognitivnim deficitom, spastičnom kvadriparezom, ataksijom te bulbarnom i pseudobulbarnom paralizom (43).

Parasagitalna ozljeda obilježena je ozljedom korteksa i supkortikalne bijele tvari. Ozljeda se javlja kod terminske novorođenačadi, bilateralna je i simetrična te se najčešće nalazi u parijetookcipitalnom području. Klinički se u novorođenačkom periodu prezentira promjenjivim



mišićnim tonusom sa prevagom hipotonusa, te oštećenjem vidnih i slušnih puteva dok su dugoročne posljedice spastična kvadripareza i zaostajanje u mentalnom razvoju (4,43).

Periventrikularna leukomalacija je ozljeda koja se u najvećoj mjeri javlja kod nedonoščadi. 6-12 sati nakon hipoksije nastane koagulacijska nekroza, a stvaranje cističnih promjena traje naredna 1 do 3 tjedna. Nekroza bijele tvari smještena je dorzolateralno u odnosu na postranične moždane komore. Uz to je prisutno i difuzno oštećenje bijele tvari. Radi se uglavnom o „klinički nijemim“ promjenama u novorođenačkom periodu, dok dugoročne posljedice uključuju spastičnu diparezu, oštećenja vida i sluha te kognitivne poremećaje. Do kognitivnih oštećenja dolazi ukoliko je došlo do oštećenja subplate zone i talamokortikalnih vlakana koji imaju važnu ulogu u razvitku kognitivnih funkcija (4).

### 6.3 KLINIČKA SLIKA

Klinička slika HIE mijenja se tijekom prvih nekoliko dana života. U prvih 12 sati od rođenja klinička slika obilježena je hipotonim novorođenčedom (rijetko hipertonično) koje se teško budi i ima očuvanu bulbomotoriku i reakciju zjenica na svjetlo. Najčešće se javljaju fragmentirane konvulzije u obliku pokreta disanja, mljackanja ili pokreta nalik boksanju. U sljedećih 12 sati novorođenče je pojačano podražljivo, produbljenog poremećaja svijesti uz slabost proksimalnih mišića gornjih udova. U periodu od 24 do 72 sata od rođenja dolazi do dodatnog pogoršanja poremećaja svijesti i razvija se poremećaj bulbomotorike i reakcije zjenica na svjetlost. Promjene su praćene poremećajima disanja i pojavom apneja. Ukoliko novorođenče preživi period od prvih 72 sata života, dolazi do polaganog oporavka stanja. Može doći do potpunog oporavka ili do djelomičnog oporavka uz teškoće sisanja, gutanja i sa znakovima disfunkcije moždanog debla (4).

1976. godine, Sarnat i Sarnat su osmislili klasifikaciju težine HIE (tablica 5). Za procjenu težine u obzir se uzima stanje svijesti, mišićni tonus i položaj, primitivni refleksi, autonomni živčani sustav, prisutnost konvulzija te promjene EEG-a (44).

Tri su stupnja težine HIE: blaga, umjerena i teška. Blaga encefalopatija obilježena je hiperaktivnošću, iritabilnošću, normalnim ili blago povećanim mišićnim tonusom te normalnim ili živahnim tetivnim refleksima. Incidencija blage encefalopatije iznosi 3,8/1000. Klinička slika umjerene encefalopatije obilježena je letargičnim, hipotonim, bradikardnim novorođenčetom miotoničnih zjenica i s oslabljenim primitivnim refleksima. Kod umjerene encefalopatije javljaju se i konvulzije i svi simptomi traju do 14 dana. Incidencija iznosi 1,1/1000. Teška encefalopatija obilježena je stuporom ili komom, nepravilnim disanjem, generaliziranom hipotonijom, odsutnošću tetivnih i primitivnih refleksa te konvulzijama refraktornim na terapiju. Incidencija teške encefalopatije iznosi oko 1/1000 (37,40).

Tablica 5: Stupnjevi HIE prema Sarnat i Sarnat (44)

ZNAKOVI	1. STADIJ	2. STADIJ	3. STADIJ
STANJE SVIJESTI	pojačana budnost	letargija ili tupost	stupor
<b>NEUROMUSKULARNA KONTROLA</b>			
TONUS MIŠIĆA	normalan	blaga hipotonija	flakcidan
POLOŽAJ	blaga distalna fleksija	jaka distalna fleksija	intermitentna decerebracija
TETIVNI REFLEKSI	pojačani	pojačani	smanjeni ili odsutni
SEGMENTALNI MIOKLONUS	prisutan	prisutan	odsutan
<b>PRIMITIVNI REFLEKSI</b>			
REFLEKS SISANJA	slab	slab ili odsutan	odsutan
MOROV REFLEKS	pojačan; lako se izazove	slab; nepotpun, teško se izazove	odsutan
OKULOMOTORNI	normalan	pojačan	slab ili odsutan
TONIČKI VRATNI	slab	jak	odsutan
AUTONOMNA FUNKCIJA	pretežito simpatička	pretežito parasimpatička	deprivacija oba sustava
ZJENICE	midrijaza	mioza	varijabilne; nejednake, slabe reakcije na svjetlost
FREKVENCIJA SRCA	tahikardija	bradikardija	varijabilna
BRONHALNA I SALIVARNA SEKRECija	slaba	profuzna	Varijabilna
MOTILITET CRIJEVA	normalan ili smanjen	povećan; dijareja	varijabilan
<b>OSTALO</b>			
KONVULZIJE	nema ih	učestale; fokalne ili multifokalne	rijetke (samo uz decerbraciju)
EEG	normalan u budnosti	u ranom dijelu razdoblja kontinuirana niskovoltazna spora aktivnost; delta i theta valovi	u ranom dijelu razdoblja periodička izbijanja sa izoelektričnim razdobljima
		kasnije, periodički uzorak u budnosti uz fokalna izbijanja sporih šiljak-val kompleksa	kasnije, trajna izoelektrična aktivnost
TRAJANJE	manje od 24 sata	2-14 dana	Sati do tjedni

## 6.4 DIJAGNOZA

Dijagnoza ozljede mozga utvrđuje se na temelju neurološkog pregleda, EEG nalaza te pomoću slikovnih metoda. Važno je ispitati i utvrditi postoje li rizični čimbenici ili događaji koji bi upućivali na perinatalnu asfiksiju kao uzrok oštećenja mozga. Neurološki pregled unutar prvih 6 sati od rođenja važan je i zbog odabira kandidata za liječenje terapijskom hipotermijom. Daljnji neurološki i sistemski pregledi daju važne informacije na temelju kojih se donosi prognoza ishoda bolesti (43).

Ultrazvučni pregled mozga je temeljna neuroslikovna pretraga u detekciji moždanih oštećenja općenito, pa tako i HIE (43). Specifični ultrazvučni nalaz HIE je hiperehogeni parenhim mozga bez jasno vidljivih vijuga i brazda uz nalaz uskih moždanih komora (4). U procjeni rizika dugoročnih posljedica važno je pratiti dinamiku navedenih promjena. Magnetsku rezonancu (MR) mozga kao superiornu metodu neuroslikovnog prikaza od ultrazvuka potrebno je učiniti nakon akutne faze HIE, uobičajeno unutar 7-10 dana od asfiktičnog incidenta, poglavito radi prognostičkog značaja za dugoročni neurorazvojni ishod. Glavne promjene vidljive na MR mozga u prvim danima života uključuju gubitak granice između bijele i sive tvari, hiperintenzitet korteksa i parasagitalnog perirolandičnog područja (3,40,43).

EEG nalaz učinjen unutar prvih 24 sata od rođenja važan je pokazatelj težine oštećenja. Rani nalaz EEG-a uključuje supresiju osnovne moždane aktivnosti s periodičnim zbivanjima. Nalaz EEG-a smatra se i važnim prognostičnim pokazateljem gdje normalan nalaz upućuje na dobru prognozu dok promijenjen nalaz nakon 12 sati života ukazuje na veću šansu težih poremećaja psihomotornog razvoja. Izoelektrična linija smatra se znakom težeg oštećenja mozga i ukazuje na loš ishod bolesti (4).

## 6.5 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Do encefalopatije u prvim danima života može doći i zbog drugih uzroka, no hipoksija se smatra primarnim uzrokom encefalopatije u prvih 24 do 48 sati od rođenja (tablica 6) (1,4).

Neki od uzroka koji mogu dovesti do encefalopatije su infekcije, anestezija, medikacija majke, kongenitalne malformacije, traume, različiti metabolički uzroci, hipoglikemija, hiponatremija, bilirubinska encefalopatija, prirođene greške metabolizma, mitohondrijske bolesti (1,4).

Tablica 6: Indikatori hipoksije-ishemije kao uzroka HIE (1)

Pojave koje ukazuju na hipoksiju-ishemiju kao uzrok HIE:
fetalna bradikardija <60/min
fetalna acidoza dulje od 1 sat
potreba za mehaničkom ventilacijom netom nakon poroda u trajanju dulje od 1 minute ili plač tek nakon 5 minuta
Apgar zbroj $\leq 3$ nakon 10 ili više minuta od rođenja
pojava konvulzija 12-24 sata nakon rođenja
EEG prikaz izmjena generaliziranih paroksizmima s potisnutom osnovnom aktivnošću ili trajno potisnuta osnovna aktivnost (izoelektrična aktivnost)

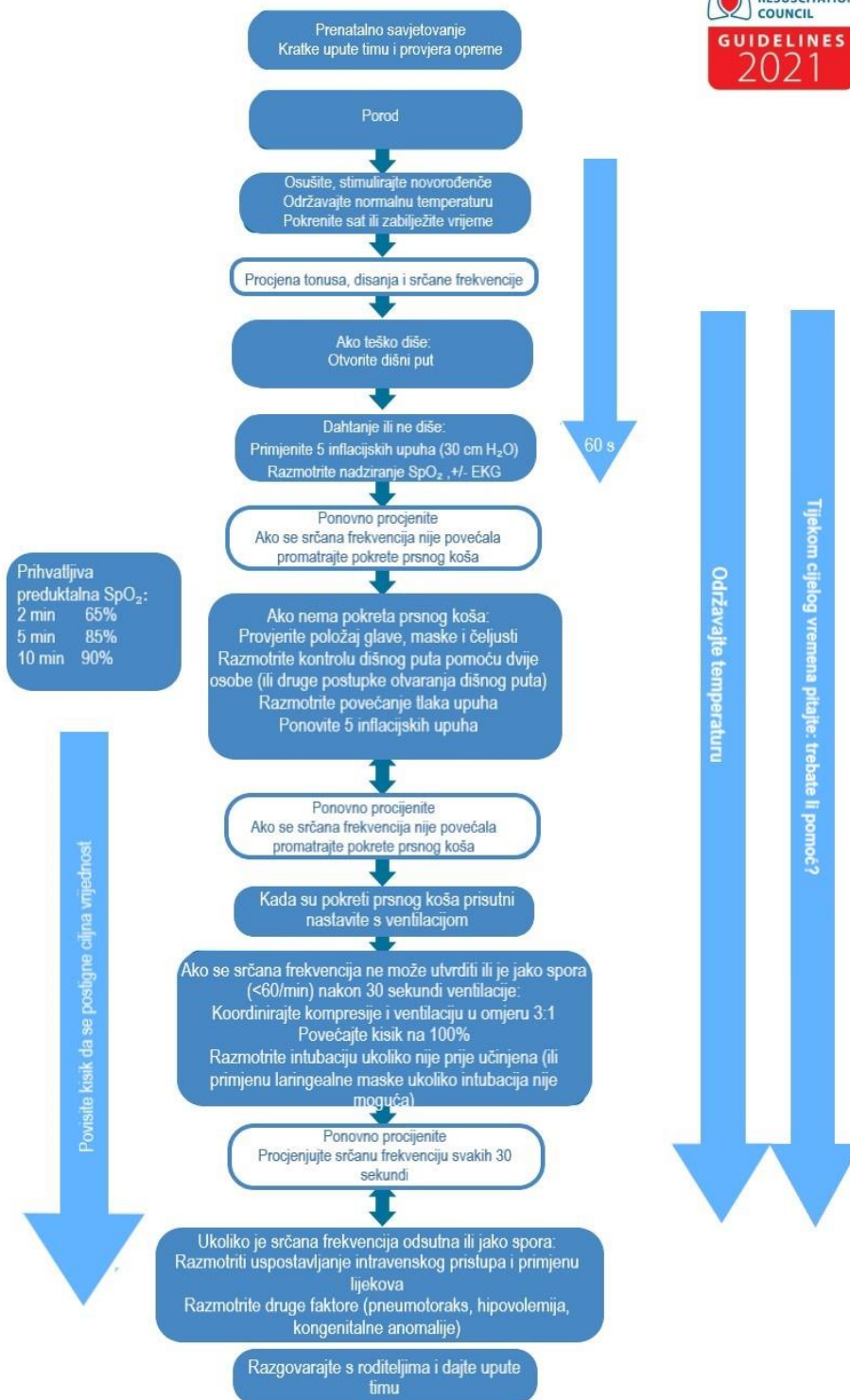
## 7. LIJEČENJE

### 7.1 POSTUPAK S ASFIKTIČNIM NOVOROĐENČETOM

Liječenje asfikičnog novorođenčeta sastoji se od postupaka reanimacije, te neuroprotektivnog i sistemskog liječenja.

Procjenjuje se da 5-10% novorođenčadi zahtjeva neki oblik intervencije zbog nemogućnosti uspostave adekvatnog disanja (45). Reanimacijski postupci provode se prema smjernicama koje periodično revidiraju referentne svjetske institucije iz tog područja (Slika 2) (46). Prvi korak u reanimaciji novorođenčeta je osigurati prohodan dišni put postavljanjem djetetove glave u neutralan položaj te aspiracijom sekreta ukoliko on blokira prohodnost. Spontano disanje na početku treba pokušati uspostaviti taktilnom stimulacijom. Drugi korak u uspostavi disanja uključuje prodisavanje pozitivnim tlakom putem maske s balonom. Ukoliko ni to ne djeluje sljedeći korak uključuje endotrahealnu intubaciju. Adekvatnu cirkulaciju novorođenčeta treba pokušati uspostaviti kompresijama prsnog koša i lijekovima po potrebi. Potrebno je preduktalno postaviti pulsni oksimetar (na desnu ruku) i započeti s monitoriranjem srčanih otkucaja (45).

Ukoliko novorođenče ne diše nakon stimulacije ili ima srčanu frekvenciju  $<100/\text{min}$  potrebno je započeti s izvanjskim prodisavanjem pozitivnim tlakom putem maske s balonom frekvencijom 40-60 udaha u minuti s  $\text{FiO}_2$  od 21% (sobni tlak) i tlakom od 20 cm  $\text{H}_2\text{O}$ . Prednost se daje inicijalnom prodisavanju sobnim zrakom naspram primjene kisika jer se pokazalo da kisik može djelovati štetno. Ukoliko je potrebno primijeniti veću koncentraciju kisika, ona se mora pažljivo titrirati prema potrebi s ciljem postizanjem prihvatljive saturacije krvi kisikom (45).



Slika 2: Smjernice za održavanje života novorođenčeta, Preuzeto i modificirano prema smjernicama European Resuscitation Council 2021. godine (46)

Ponovnu procjenu vitalnosti novorođenčeta treba raditi svakih 30 sekundi promatranjem pokreta prsnog koša, boje kože, tonusa, srčane frekvencije i saturacije. Ukoliko ni tada nije došlo do uspostave spontanog disanja potrebno je procijeniti položaj i prilagoditi masku,

postaviti glavu u adekvatan položaj, aspirirati gornje dišne puteve, otvoriti usta i povećati tlak (45).

Ukoliko je srčana frekvencija  $<60/\text{min}$  nakon 60 sekundi adekvatnog prodisavanja pozitivnim tlakom, novorođenče treba intubirati ukoliko to nije prije učinjeno. Ako je frekvencija i nakon intubacije  $<60/\text{min}$  treba započeti s vanjskom masažom srca uz kontinuiranu ventilaciju. Omjer kompresija i ventilacije treba biti 3:1. Vanjska masaža srca provodi se na donjoj trećini sternuma frekvencijom 90/min. Može se provoditi na 2 načina, pomoću oba palca ili metodom 2 prsta. Kod tehnike palca kompresija se radi vrhovima oba palca, a ostalim prsima obuhvaćaju svaku stranu prsa. Metoda s 2 prsta uključuje kompresije vrhovima 2 i 3 prsta s potporom leđa dlanom druge ruke. Kompresije bi trebale kontinuirano trajati 45-60 sekundi prije ponovne procjene stanja. Preferira se metoda palcima jer se pokazalo da postiže viši tlak i bolju perfuziju srca (45).

Ukoliko je frekvencija  $<60/\text{min}$  nakon 60 sekundi kombinirane ventilacije s kompresijama, potrebno je primijeniti adrenalin. Primjena adrenalina može se ponoviti svakih 3-5 minuta. Ukoliko 10 minuta nakon rođenja nema znakova života, opravdano je prekinuti mjere reanimacije. Intravenska primjena lijekova ili nadoknade volumena preferira se u umbilikalnu venu (1,45).

Nakon uspješne reanimacije kod asfikičnog novorođenčeta procjenjuje se potreba za umjetnom ventilacijom, nadoknadom intravaskularnog volumena, korekcijom metaboličkih promjena te primjenom antikonvulzivne terapije i inotropa (1).

Unos tekućine treba pratiti zbog sklonosti novorođenčeta retenciji tekućine (1). Zbog straha od opterećenja tekućinom i nastanka cerebralnog edema uslijed mogućeg nastanka SIADH i zatajenja bubrega, neki kliničari preporučaju restrikciju volumena, ali nema dokaza da to smanjuje pojavu cerebralnog edema. Smatra se da je restrikcija tekućine jedino potrebno ukoliko se u podlozi nalazi SIADH ili insuficijencija bubrežne funkcije (38). Također treba izbjeći moguće smanjenje cirkulacijskog volumena tj. hipotenziju kao moguću komplikaciju (1). Na temelju istraživanja iz 2005. godine nije se moglo potvrditi niti opovrgnuti stav o povoljnom utjecaju restrikcije tekućine na mortalitet i morbiditet asfikične novorođenčadi, te je naglašena potreba za dodatnim istraživanjima (47).

Parcijalni tlak  $\text{CO}_2$  mora se održavati unutar fizioloških vrijednosti s ciljem prevencije dodatnog oštećenja mozga. Hipokapnija dovodi do vazokonstrukcije krvnih žila u mozgu i dodatne nedostatne opskrbe kisikom dok hiperkapnija dovodi do cerebralne vazodilatacije (1).

Važno je nadzirati i korigirati hipokalcemiju te hipo/hiperglikemiju budući su to stanja koja dodatno pridonose lošijoj prognozi ishoda (45).

## 7.2 NEUROPROTEKTIVNO LIJEČENJE

### 7.2.1 LIJEČENJE KONVULZIJA

Postasfiktična novorođenčad sklona je pojavi konvulzija koje se obično jave tijekom prvih 12 sati života. Konvulzije dodatno oštećuju mozak zbog dodatnog nedostatka energije te tako povećavaju rizik trajnih psihomotornih posljedica. Često se jave i supklinički napadaji zbog kojih je važno novorođenčad monitorirati putem EEG-a (1,38).

Fenobarbiton je prvi lijek izbora u liječenju novorođenačkih konvulzija. Zbog dugog poluvijeka i spore eliminacije koncentracija lijeka se mora monitorirati. Kao druga terapijska linija, osobito kod refraktornih napadaja, ranije se preferirao fenitoin ili lorazepam, a u novije vrijeme levetiracetam. Kao treća terapijska linija primjenjuju se midazolam ili lidokain (3,4).

### 7.2.2 TERAPIJSKA HIPOTERMIJA

Pokazalo se da terapijska hipotermija smanjuje šansu trajnog oštećenja mozga. Mehanizmi zaštitnog djelovanja hipotermije uključuju smanjenje sekundarne neuralne ozljede, apoptoze, smanjeno stvaranje slobodnih kisikovih radikala, dušikovog oksida i glutamata te rjeđa pojava konvulzija. Hipotermija se može postići sistemskim hlađenjem tijela ili hlađenjem samo glave (3). Kriteriji za započinjanje terapijske hipotermije u asfiktičnog novorođenčeta su klinički i laboratorijski (tablica 7) (48,49).

Cilj je započeti s hipotermijom unutar 6 sati od rođenja te sniziti temperaturu na vrijednost od 33.5–34.5 °C mjereno rektalno. Ta vrijednost se održava sljedeća 72 sata te se nakon toga počinje sa postupnim zagrijavanjem. Brzina zagrijavanja iznosi 0.5 °C na sat sve dok rektalna temperatura ne dosegne vrijednost od 36.5-37 °C i u pravilu to traje nekoliko sati. Tijekom hipotermije može doći do pada frekvencije srca, porasta tlaka, smanjene koncentracija magnezija, natrija i kalija te poremećene razina glukoze. Tijekom zagrijavanja može doći do porasta frekvencije, pada tlaka, smanjenog stvaranja urina i poremećaja u elektrolitima (50). Komplikacije primjene terapijske hipotermije uključuju trombocitopeniju, sinus bradikardiju, subkutanu nekrozu masnog tkiva te moguću alteraciju s lijekovima (3).



Tablica 7: Kriteriji odabira novorođenčadi za terapijski hipotermiju (48,49)

Kriteriji uključivanja
Gestacijska dob $\geq 36$ tjedana Dob < 6 sati
Dokaz asfiksije (barem 1 od navedenog): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apgar zbroj <math>\leq 5</math> u 10. minuti nakon rođenja</li> <li>- Potreba za ventilacijom ili nastavljena reanimacija najmanje 10 min</li> <li>- pH vrijednost <math>\leq 7,0</math> (iz pupkovine ili bilo kojeg uzorka krvi unutar prvih sat vremena života)</li> <li>- BE <math>\geq 16</math> mmol/l (iz pupkovine ili bilo kojeg uzorka krvi unutar prvih sat vremena života)</li> </ul>
Dokaz umjerene ili teške HIE: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotonija</li> <li>- Abnormalni primitivni refleksi (slab ili odsutan refleks sisanja)</li> <li>- Poremećaj stanja svijesti</li> <li>- Prisutnost konvulzija znači automatsko zadovoljavanje kriterija</li> </ul>
Kriteriji isključivanja
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Težina &lt; 1800 g</li> <li>- Gestacijska dob &lt; 36 tjedana</li> <li>- Dob &gt; 6h</li> <li>- Klinički značajna koagulopatija</li> <li>- Značajne kongenitalne ili genetske anomalije</li> </ul>

Dosadašnja istraživanja pokazuju dobiti primjene terapijske hipotermije na prognozu novorođenčadi s hipoksično-ishemičnom encefalopatijom. Primjenom hipotermije postignuto je značajno poboljšanje ishoda blago i umjereno asfiktične novorođenčadi u smislu smanjenja smrtnosti i trajnih neurorazvojnih posljedica, dok su najteži slučajevi i dalje povezani sa visokim rizikom smrti i trajnog invaliditeta u preživjelih. (51).

### 7.2.3 OSTALI OBLICI NEUROPROTEKTIVNOG LIJEČENJA

Za razliku od terapijske hipotermije kao etablirane metode liječenja HIE, medikamentozna neuroprotekcija se uglavnom primjenjuje kao dodatna terapija i za sada nije dio standardnih postupnika liječenja. Magnezijev sulfat je antagonist NMDA receptora i postoje studije koje govore u korist primjeni magnezijava sulfata, no klinički nisu još zabilježeni pozitivni učinci. Moguće neuroprotektivno djelovanje melatonina očituje se antioksidativnim i antiapoptotičkim djelovanjem, no potrebne su studije koje bi to dokazale. Eritropoetin svoje neuroprotektivno djelovanje očituje putem stimulacije stvaranja faktora rasta, ponajprije VEGF-a. N-acetilcistein, kao prekursor glutationa, djeluje antioksidativno u animalnim istraživanjima, no učinak se još nije pokazao u kliničkim ispitivanjima kod ljudi. Alopurinol inhibira ksantin oksidazu i tako djeluje na slobodne radikale. Xenon djeluje antagonistički na NMDA receptor te se njegov neuroprotektivan učinak dokazao u animalnim studijama. U tijeku su istraživanja neuroprotektivnog djelovanja selektivnih inhibitora neuronalne sinteze dušikova oksida te primjene matičnih stanica (38).

## 8. PROGNOZA

Prognoza i ishod hipoksično-ishemičnog oštećenja ovise o brojnim faktorima. Neki od njih su težina i trajanje asfiksije, gestacijska dob, prisutnost konvulzija, metabolički poremećaji, pridružene traumatske ozljede ili infekcije te primjena terapijske hipotermije. Posljedice asfiksije mogu varirati od potpunog oporavka i urednog dugoročnog neurorazvojnog ishoda do cerebralne paralize, kognitivnih poremećaja, smetnji ponašanja, oštećenja vida i sluha, epilepsije pa do smrtnog ishoda (38). Teško je individualno odrediti ishod bolesti, no postoje prognostički pokazatelji koji nam govore o riziku od neurorazvojnih oštećenja ili smrtnog ishoda (Tablica 8) (3).

Procjenjuje se da će ovisno o težini bolesti, 20-30% novorođenčadi s HIE doživjeti smrtni ishod dok će njih 33-50% ostati s trajnim neurološkim posljedicama (3). Kod teške HIE smrtnost iznosi 25-50%, a među preživjelom novorođenčadi 80% njih će razviti ozbiljne komplikacije, 10-20% njih će razviti srednje teške komplikacije dok će 10% biti zdravo. Mogućnost teških komplikacija kod srednje teške HIE iznosi 30-50% dok daleko najbolju prognozu ima novorođenčad s blagom HIE gdje će većina njih uglavnom biti bez komplikacija (40). Prilikom jednog istraživanja pokazalo se da je prevalencija cerebralne paralize među asfiktičnom novorođenčadi iznosila 30% dok je u novorođenčadi liječene hipotermijom iznosila 19%. Sljepoća je bila prisutna u 14% asfiktične novorođenčadi neliječene hipotermijom i u 7% njih liječenih hipotermijom dok su poremećaji sluha bili prisutni u 6% novorođenčadi neliječene hipotermijom i 4% njih liječenih hipotermijom (52).

Tablica 8: Pokazatelji loše prognoze (3)

Prediktivni pokazatelji loše prognoze ili smrti:
Niski Apgar zbroj (0-3) nakon 10. minute
Potreba za reanimacijom u porođajnoj sali
Odgodeni početak spontanog disanja $\geq 20$ min (uvijek završi smrću)
Neurološki znakovi teškog oštećenja (koma, hipotonija, hipertonija)
Pojava konvulzija $\leq 12$ sati
Konvulzije refrakterne na liječenje
EEG promjene u trajanju više od 7 dana uključujući i burst supresije
MRI nalaz lezija bazalnih ganglija ili talamusa
Oligurija/anurija u trajanju duljem od 24 sata
Patološki neurološki status nakon $\geq 14$ dana

## 9. ZAKLJUČAK

Perinatalna asfiksija predstavlja globalno jedan od vodećih uzroka novorođenačkih smrti i pobola. Povezuje se s brojnim etiološkim čimbenicima koji se često međusobno nadopunjuju i povezuju. Najvažnija i najteža posljedica asfiksije je hipoksično-ishemična encefalopatija koja može dovesti do trajnih neuroloških oštećenja. Unatoč značajnom poboljšanju ishoda asfiktične novorođenčad od uvođenja terapijske hipotermije u kliničku praksu, još uvijek najteži slučajevi nemaju dobru prognozu kako preživljenja tako i dugoročnog neurorazvoja. Stoga je i dalje prevencija asfiksije kroz njezino pravodobno prepoznavanje preduvjet povoljnog ishoda liječenja.

## ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc. dr. sc. Mirti Starčević na pomoći i vođenju pri pisanju ovog diplomskog rada te na uloženom vremenu i trudu.

Najveća hvala mojoj majci na pruženoj podršci i razumijevanju tokom svih ovih godina studiranja. Hvala što si uvijek vjerovala u mene.

## LITERATURA

1. Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D. i sur., Pedijatrija. Zagreb: Škola knjiga; 2016. str. 347-353.
2. Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i sur. (2009) Porodništvo, Zagreb, Medicinska naklada
3. Merhar SL, Thomas CW. Nervous System Disorders. U: Kliegman M Robert M, St Geme M Joseph W, Blum M Nathan J, Shah M Samir S, MD, Tasker M Robert C, MBBS, Wilson M Karen M, MD, urednici. Nelson Textbook of Pediatrics [Internet]. 2020. str. 913-925.e1. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B9780323529501001206>
4. Presečki Ž, Benjak V, Barišić N (2009) Neurološke bolesti novorođenačke dobi: Krvarenja i hipoksično-ishemična encefalopatija. U: Barišić N (Ur.) Pedijatrijska neurologija, Zagreb, Medicinska naklada, str. 170-194.
5. Bhutta ZA. Paediatrics in the Tropics. Manson's Tropical Infectious Diseases. 2014.;1197-1214.e2.
6. Newborn care [Internet]. UNICEF DATA. [citirano 30. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://data.unicef.org/topic/maternal-health/newborn-care/>
7. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo (2020) Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2019. godine, Zagreb
8. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo (2020) Dojenačke smrti u Hrvatskoj, izvješće za 2019. godinu, Zagreb
9. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju, Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2009. godine, Zagreb
10. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of Birth Asphyxia. Clin Perinatol. rujan 2016.;43(3):409–22.
11. Berceanu C, Tetileanu AV, Ofițeru AM, Brătîlă E, Mehedințu C, Voicu NL, i ostali. Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy. Rom J Morphol Embryol. 2018.;59(1):175–86.
12. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. Obstet Gynecol. rujan 2006.;108(3 Pt 1):644–50.
13. Kumar N, Yadav A. Perinatal Outcome in Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy in Rural Tertiary Center of Northern India: A Retrospective Cohort Study". Curr Pediatr Rev. 2020.;16(1):71–8.
14. Salmani D, Purushothaman S, Somashekara SC, Gnanagurudasan E, Sumangaladevi K, Harikishan R, i ostali. Study of structural changes in placenta in pregnancy-induced hypertension. J Nat Sci Biol Med. 2014.;5(2):352–5.

15. Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, Joseph KS. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* prosinac 2019.;134(6):1234–44.
16. Bharti J, Vatsa R, Singhal S, Roy KK, Kumar S, Perumal V, i ostali. Pregnancy with chronic kidney disease: maternal and fetal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* rujan 2016.;204:83–7.
17. Singh H, Samal S, Mahapatro A, Ghose S. Comparison of obstetric outcome in pregnant women with and without microalbuminuria. *J Nat Sci Biol Med.* lipanj 2015.;6(1):120–4.
18. Ng AT, Duan L, Win T, Spencer HT, Lee M-S. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with heart failure. *Heart.* prosinac 2018.;104(23):1949–54.
19. Chen M, McNiff C, Madan J, Goodman E, Davis JM, Dammann O. Maternal obesity and neonatal Apgar scores. *J Matern Fetal Neonatal Med.* siječanj 2010.;23(1):89–95.
20. He M, Curran P, Raker C, Martin S, Larson L, Bourjeily G. Placental findings associated with maternal obesity at early pregnancy. *Pathol Res Pract.* travanj 2016.;212(4):282–7.
21. Herrera CA, Silver RM. Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint: Diagnosis and Interventions. *Clin Perinatol.* rujan 2016.;43(3):423–38.
22. Downes KL, Shenassa ED, Grantz KL. Neonatal Outcomes Associated With Placental Abruption. *Am J Epidemiol.* 15. prosinac 2017.;186(12):1319–28.
23. Crane JM, van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol.* travanj 1999.;93(4):541–4.
24. Boushra M, Stone A, Rathbun KM. Umbilical Cord Prolapse. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 29. svibanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542241/>
25. Infante-Torres N, Molina-Alarcón M, Arias-Arias A, Rodríguez-Almagro J, Hernández-Martínez A. Relationship Between Prolonged Second Stage of Labor and Short-Term Neonatal Morbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 23. listopad 2020.;17(21).
26. Ravelli ACJ, Eskes M, de Groot CJM, Abu-Hanna A, van der Post JAM. Intrapartum epidural analgesia and low Apgar score among singleton infants born at term: A propensity score matched study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* rujan 2020.;99(9):1155–62.
27. Høftoft D, Maimburg RD. Epidural analgesia during birth and adverse neonatal outcomes: A population-based cohort study. *Women Birth.* svibanj 2021.;34(3):e286–91.

28. Ahlfeld SK. Respiratory Tract Disorders. U: Kliegman M Robert M, St Geme M Joseph W, Blum M Nathan J, Shah M Samir S, MD, Tasker M Robert C, MBBS, Wilson M Karen M, MD, urednici. Nelson Textbook of Pediatrics [Internet]. 2020. str. 929-949.e1. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B978032352950100122X>
29. Kaimal M Anjali J, MD. Assessment of Fetal Health. U: Resnik M Robert, Lockwood M Charles J, MD, Moore M Thomas R, Greene M Michael F, Copel M Joshua A, Silver M Robert M, urednici. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice [Internet]. Eighth Edition. 2019. str. 549-563.e2. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B9780323479103000346>
30. Sapoval J, Singh V, Carter RE. Ultrasound Biophysical Profile. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citirano 30. svibanj 2021.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539866/>
31. Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 23. siječanj 2008.;(1):CD000038.
32. Pinas A, Chandrachan E. Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. siječanj 2016.;30:33–47.
33. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrachan E, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. Int J Gynaecol Obstet. listopad 2015.;131(1):13–24.
34. Graham EM, Adami RR, McKenney SL, Jennings JM, Burd I, Witter FR. Diagnostic accuracy of fetal heart rate monitoring in the identification of neonatal encephalopathy. Obstet Gynecol. rujan 2014.;124(3):507–13.
35. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB, Lau R. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. Cochrane Database Syst Rev. 01. svibanj 2015.;(5):CD006174.
36. Jones R, Heep A, Odd D. Biochemical and clinical predictors of hypoxic-ischemic encephalopathy after perinatal asphyxia. J Matern Fetal Neonatal Med. ožujak 2018.;31(6):791–6.
37. Juretić E, Lončarević D. Perinatalna asfiksija. Medix. Travanj/svibanj 2013. God. XIX. Broj 104/105.
38. Groenendaal F, de Vries LS. Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. U: Martin F Richard J, MBBS, Fanaroff F Avroy A, MD, FRCPE, Walsh M Michele C, MD, urednici. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine [Internet]. Eleventh Edition. 2020.



- str. 989–1014. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B9780323567114000547>
39. Klein J. Multiorgan System Failure from Perinatal asphyxia. The Iowa perinatal letter [Internet]. 2005 [pristupljeno 10.05.2021.] Dostupno na [https://idph.iowa.gov/Portals/1/userfiles/88/Statewide%20Perinatal%20Letter/26-1\\_perinatal.pdf](https://idph.iowa.gov/Portals/1/userfiles/88/Statewide%20Perinatal%20Letter/26-1_perinatal.pdf)
  40. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Practice Essentials, Background, Pathophysiology [Internet]. [citirano 10. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>
  41. Dawes GS, Jacobson HN, Mott JC, Shelley HJ, Stafford A. THE TREATMENT OF ASPHYXIATED, MATURE FOETAL LAMBS AND RHESUS MONKEYS WITH INTRAVENOUS GLUCOSE AND SODIUM CARBONATE. J Physiol. studeni 1963.;169:167–84.
  42. Collins KA, Popek E. Birth Injury: Birth Asphyxia and Birth Trauma. Acad Forensic Pathol. prosinac 2018.;8(4):788–864.
  43. Inder TE, Volpe JJ. Hypoxic-Ischemic Injury in the Term Infant : Clinical-Neurological Features, Diagnosis, Imaging, Prognosis, Therapy. U: Volpe M Joseph J, Inder M Terrie E, MBChB, Darras M Basil T, de Vries P Linda S, MD, du Plessis M Adré J, MBChB, Neil P Jeffrey J, MD, i ostali, urednici. Volpe's Neurology of the Newborn [Internet]. Sixth Edition. 2018. str. 510-563.e15. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B978032342876700020X>
  44. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch Neurol. listopad 1976.;33(10):696–705.
  45. Brady JM, Kamath-Rayne BD. Neonatal Resuscitation and Delivery Room Emergencies. U: Kliegman M Robert M, St Geme M Joseph W, Blum M Nathan J, Shah M Samir S, MD, Tasker M Robert C, MBBS, Wilson M Karen M, MD, urednici. Nelson Textbook of Pediatrics [Internet]. 2020. str. 925-929.e1. Dostupno na: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B9780323529501001218>
  46. ERC Guidelines: Neonatal Life Support [Internet]. [citirano 16. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://cprguidelines.eu/>
  47. Kecskes Z, Healy G, Jensen A. Fluid restriction for term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy following perinatal asphyxia. Cochrane Database Syst Rev. 20. srpanj 2005.;(3):CD004337.
  48. Guideline 32:Therapeutic Hypothermia for Neonates [Internet]. [citirano 20. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.rmhf.harvard.edu/Clinician-Resources/Guidelines-Algorithm/2017/OB-Guideline-Files/Guideline32-Therapeutic-Hypothermia-for-Neonates>

49. Therapeutic Hypothermia Guideline, Clinical Guidelines [Internet]. London NTS. 2015 [citirano 20. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://london-nts.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/07/Therapeutic-hypothermia-NTS-guideline.pdf>
50. Mosalli R. Whole body cooling for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neonatol.* travanj 2012.;1(2):101–6.
51. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 31. siječanj 2013.;(1):CD003311.
52. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, i ostali. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med.* 13. listopad 2005.;353(15):1574–84.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.12.1996. godine u Zagrebu. U Krapini sam pohađala Osnovnu školu Augusta Cesarca istovremeno pohađajući Osnovnu glazbenu školu, smjer glasovir. Srednjoškolsko obrazovanje sam završila u Srednjoj školi Krapina, smjer prirodoslovno-matematička gimnazija. Tokom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam u organizaciji i provedbi raznih humanitarnih akcija u sklopu Srednje škole Krapina.

Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator na katedrama iz anatomije, fiziologije i imunologije te histologije.

2019. godine sam dobila dekanovu nagradu za postignut uspjeh u akademskoj godini 2018./2019.

Tijekom akademske godine 2020./2021. priključila sam se volontiranju u studentskoj Liniji za rijetke bolesti.