

# Početno zbrinjavanje stečenih i nasljednih metaboličkih poremećaja koji ugrožavaju život djeteta

---

**Modrić, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:904648>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Modrić**

**Početno zbrinjavanje stečenih i nasljednih  
metaboličkih poremećaja koji ugrožavaju  
život djeteta**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marija Modrić**

**Početno zbrinjavanje stečenih i nasljednih  
metaboličkih poremećaja koji ugrožavaju  
život djeteta**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2016**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje, Klinike za pedijatriju KBC Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Mario Ćuk i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015. / 2016.

Mentor rada: doc.dr.sc. Mario Ćuk

## Sadržaj

### I SAŽETAK

### II SUMMARY

1. Uvod .....	1
2. Patofiziologija .....	2
3. Epidemiologija .....	3
4. Važnost pravodobne dijagnoze .....	4
4.1. Klasifikacija poremećaja metabolizma.....	4
4.2. Od sumnje do dijagnoze.....	5
4.2.1. Kad posumnjati na metabolički poremećaj.....	5
4.2.2. Osobitost anamneze .....	6
4.2.3. Prenatalni razvoj i komplikacije u trudnoći.....	7
4.2.4. Osobitost kliničkog statusa.....	8
4.2.5. Klinička slika .....	8
4.2.6. Dijagnostika .....	10
4.2.7. Novorođenački skrining .....	12
5. Početno zbrinjavanje vitalno ugroženog djeteta .....	13
5.1. Otvaranje dišnog puta (airway).....	15
5.2. Disanje (breathing) .....	16
5.3. Cirkulacija (circulation) .....	18
5.4. Brza neurološka procjena (Disability: Defibrillation, Drugs, Drawn blood )...20	
5.4.1. Lijekovi („Drugs“) i specifično liječenje.....	21
6. Hiperamonijemija i poremećaj ciklusa ureje .....	26
6.1. Patofiziologija .....	27
6.2. Klinička slika.....	27
6.3. Dijagnostika.....	28
6.4. Liječenje .....	29
7. Hipoglikemija .....	31
7.1. Klinička slika.....	31
7.2. Dijagnostika.....	32
7.3. Liječenje .....	32
8. Zahvale.....	33
9. Literatura .....	34
10. Životopis .....	36

## I. SAŽETAK

### POČETNO ZBRINJAVANJE STEČENIH I NASLJEDNIH METABOLIČKIH POREMEĆAJA KOJI UGROŽAVAJU ŽIVOT DJETETA

Marija Modrić

Nasljedne metaboličke bolesti obuhvaćaju grupu poremećaja u kojima mutacija jednog gena uzrokuje značajan blok u metaboličkom putu, koji rezultira nakupljanjem supstrata ili deficijenciju produkta u putu iza nastalog bloka. Metaboličke bolesti se tipično nasljeđuju autosomno recesivno ili X-vezanim putem. Kategoriziramo ih u velike skupine kao što su: organske acidemije, poremećaj masnih kiselina, laktične acidoze, aminoacidopatije, defekt urea ciklusa, poremećaj metabolizma ugljikohidrata, poremećaj nakupljanja lizosoma i peroksisomni poremećaji. Broj metaboličkih poremećaja je vjerojatno velik kao i broj simptoma kojima se prezentiraju, stoga je ovo područje izazov za većinu liječnika. Detaljno poznavanje biokemijskih puteva nije nužno za zbrinjavanje i početno liječenje pacijenata za koje se sumnja da boluju od nasljednih metaboličkih bolesti. Široka upotreba tandemске masene spektrometrije pomaže u otkrivanju sve više metaboličkih bolesti. Liječnici na primarnoj razini su često prvi kontaktirani kad se skrining pokaže pozitivan na nasljednu metaboličku bolest. Stoga moraju znati koji su sljedeći koraci u potvrdi da novorođenče ili dojenče doista i je oboljelo od nasljedne metaboličke bolesti, te moraju biti u mogućnosti ordinirati dodatne dijagnostičke testove i imati pristup referentnom centru za metaboličke bolesti. Hitna stanja kao što su hipoglikemije, hiperamonijemija, metabolička acidoza i moguće metaboličke krize koje se javljaju u djece moraju biti hitno liječena, iako specifični uzrok nije još poznat. Rana dijagnostika i ispravna terapija su preduvjet dobrog ishoda u ovih pacijenata.

**KLJUČNE RIJEČI:** autosomno recesivno, tandemска masena spektrometrija

## II. SUMMERY

### INITIAL MANAGEMENT OF LIFE-THREATENING ACQUIRED AND INHERITED METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN

Marija Modrić

Inborn errors of metabolism (IEM) comprise a group of disorders in which a single gene defect causes a clinically significant block in a metabolic pathway resulting either in accumulation of substrate behind the block or deficiency of the product. IEMs are all genetically transmitted in an autosomal recessive or X-linked recessive style. The major categories are: organic acidemias, fatty acid oxidation defects, lactic acidoses, aminoacidopathies, urea cycle defects, disorders of carbohydrate metabolism, lysosomal storage disorders and paroxysmal disorders. The number of known metabolic disorders is probably as large as the number of presenting symptoms that may indicate metabolic disturbances. The topic of inborn errors of metabolism is challenging for most physicians. Detailed knowledge of biochemical pathways is not necessary to treat patients during the initial evaluation. The extensive use of tandem mass spectrometry is helping to identify more inborn errors of metabolism. Primary care physicians often are the first to be contacted by state and reference laboratories when neonatal screening detects the possibility of an inborn error of metabolism. Physicians must take immediate steps to evaluate the infant and should be able pursue additional diagnostic testing and access a regional subspecialty center. Metabolic emergencies like hypoglycemia, hyperammonemia, metabolic acidosis, and possible metabolic crises in infants and children must be treated urgently, even if the specific underlying metabolic disorder is not yet known. The early and specific diagnosis of inborn errors of metabolism and prompt initiation of appropriate therapy are still the best determinants of outcome for these patients.

KEY WORDS: autosomal recessive, tandem mass spectrometry

## 1. Uvod

Početak 20. st. engleski liječnik Sir Archibald Edward Garrod uveo je pojam nasljedne metaboličke bolesti (1908. godina) u medicinsku literaturu. Proučavajući rodoslovlje obitelji s alkaptonurijom spoznao je da se bolest nasljeđuje autosomno recesivno, da je bolest prirođena i da na nju nemaju utjecaja čimbenici iz okoliša. Uz alkaptonuriju, u svojoj knjizi "Inborn errors of metabolism" koja sadrži sva otkrića 19. i početka 20. stoljeća ovog područja, opisuje i brojne druge metaboličke bolesti, kao što su cistinurija, albinizam i pentozurija. (Baric 2005).

Razvoj medicinske tehnologije i veće znanje o ljudskom genomu rezultiralo je značajnim promjenama u dijagnostici, klasifikaciji i liječenju metaboličkih bolesti. Tako se mnoge bolesti dijagnosticiraju ranije i liječe uspješnije nego što su do sada, što je rezultiralo smanjenjem smrtnosti, boljom prognozom i kvalitetnijim životom bolesnika. Metaboličke bolesti su izazov za većinu liječnika. Broj poznatih poremećaja vjerojatno je jednako velik kao i broj simptoma koji mogu ukazivati na poremećaje u metabolizmu. Nadalje, zbog niske pojedinačne incidencije, liječnici misle kako se neće susresti sa nasljednim metaboličkim bolestima tokom trajanja svoje prakse pa ih neopravdano svrstavaju u skupinu manje važnih i neznčajnih. Ipak, zbog kumulativne incidencije od 1:1500 do 1:5000 živorođenih, sigurno je kako će svaki liječnik tokom profesionalnog rada naići na bolesnika sa metaboličkom bolesti.

Obično se prezentiraju u neonatalnom razdoblju i ranom djetinjstvu, ali se mogu pojaviti u bilo koje vrijeme, čak i u odrasloj dobi. Važno je stoga da liječnici primarne zdravstvene zaštite prepoznaju znakove koji bi mogli upućivati na poremećaj metabolizma, te pravovremeno ordiniraju osnovne laboratorijske i metaboličke pretrage u bolesnika u kojeg se sumnja na nasljednu metaboličku bolest. Za specifične pretrage i konzultacije potrebna je suradnja sa specijalistom za metaboličke bolesti. Prema: (<http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview>)



## 2. Patofiziologija

Tijekom prošlog stoljeća postupno su se otkrivale specifičnosti nasljednih metaboličkih bolesti. Time je ova skupina bolesti definirana kao monogenetski nasljedne bolesti i otkriveno je da se većinom nasljeđuju prema Mendelovim pravilima nasljeđivanja, dok se manji broj prenosi maternalnim nasljeđivanjem. Metaboličke bolesti čine 10% od ukupno svih monogenetskih bolesti, te je za patogenezu odgovoran metabolički, odnosno biokemijski poremećaj. Mutacijom gena nastaju promjene na razini genskog produkta, koje se očituju u promjeni strukture i/ili funkcije proteina. Posljedica toga je višak ili manjak tvari zbog njene poremećene sinteze, pretvorbe ili prometa. Zbog neadekvatne funkcije tog proteina nastaju biokemijski poremećaji koji će u konačnici dovesti do razvoja kliničke slike.

Pojedinačno oštećenje gena ima za posljedicu poremećaj u sintezi ili katabolizmu (razgradnji) proteina, ugljikohidrata, masti ili složenih molekula. Najčešće su to oštećenja na enzimskim proteinima ili transportnim proteinima, što rezultira kao blok u metaboličkom putu. Posljedice tog bloka mogu biti višestruke, najčešće se očituju toksičnom akumulacijom metabolita prije bloka u dotičnom metaboličkom putu ili intermedijarnom alternativnom putu. Zatim, nemogućnost sinteze esencijalnog supstrata i poremećaj proizvodnje i potrošnje energije, a može se naći i kombinacija tih metaboličkih odstupanja.

Gotovo svaka metabolička bolest ima nekoliko mogućih oblika koje variraju u težini, ovisno o dobi kad se javljaju, kliničkim znakovima i često načinu nasljeđivanja.

Prema: (<http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview#a5>)

Broj otkrivenih i razjašnjenih nasljednih metaboličkih bolesti je stalno u porastu, jer se tehnološkim napretkom sve bolje može detektirati poremećaj ne samo na kliničkoj i biokemijskoj razini već i na dubljoj, genskoj razini. Analizom gena moguće je potvrditi dijagnozu bolesti, pogotovo kad je drugim metodama to nepouzđano ili kad su druge metode agresivnije, kao što je potreba za biopsijom mišića kod mišićne distrofije ili biopsijom jetre kod sumnje na hereditarnu intoleranciju fruktoze. (Baric 2005)

Shvaćanje ovakvog tijeka patogeneze (mutacija gena → poremećaj na razini genskog produkta → biokemijski poremećaj → klinička slika) neke metaboličke

bolesti, pomaže nam u razumijevanju nastanka same bolesti, ali i otvara put mogućim ciljevima dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Za neke bolesti postoji dobra korelacija između fenotipa i genotipa pa će nam to ponekad biti od koristi kod predviđanja tijeka bolesti i valjanog genetskog informiranja. (Baric 2003)

### **3. Epidemiologija**

Incidencija metaboličkih bolesti varira ovisno o rasi i etičkoj pripadnosti, te svakako o širini skrining programa neke države. Kumulativna incidencija od 1:1500 do 1:5000 govori u prilog tome, ali svako treba naglasiti kako se neke metaboličke bolesti javljaju predominantno u nekoj populaciji, pa je tako incidencija cistične fibroze u Europi 1:1600, srpaste anemije u Africi 1:600, te 1:3500 Tay Sachs u Aškenzi Židova.

Nema razlike u zahvaćenosti muške i ženske djece za autosomno recesive i dominantno nasljeđene bolesti te X vezano dominantno nasljeđene bolesti. Dok su X vezano recesivne bolesti rjeđe dijagnosticirane u žena, što je opisano fenomenom „lajonizacije“, jer imaju drugi X kromosom aktivan (nemutiran).

Dob u kojem se javljaju prvi simptomi može znatno varirati, u nekoliko prvih sati života pa sve do odrasle dobi. Ovisi o akumulaciji toksičnih metabolita ili deficitu supstrata za energiju, a svakako i o dodatnim čimbenicima koji mogu potencirati bolest. Tu ćemo svakako izdvojiti intermitentne infekcije, produljeno gladovanje i druge stresne situacije, koje će utjecati na tijek bolesti. Intolerancija ugljikohidrata i poremećaji stvaranja energije češće se javljaju u neonatalnom i ranom dojenačkom dobu pokazujući težak i progresivni tijek, dok će se blaži poremećaji češće javiti epizodno u kasnom dojenačkom dobu ili čak kasnije tokom života. Poremećaji oksidacije masnih kiselina, metabolizma glikogena i bolest nakupljanja u lizosomima također se češće javljaju u djetinjstvu.

Poremećaji koje karakteriziraju suptilni neurološki ili psihijatrijski znakovi uglavnom prolaze nedijagnosticirani sve do odrasle dobi.

Prema: ( <http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview#a6> )

#### **4. Važnost pravodobne dijagnoze**

Iako su pojedine urođene greške metabolizma relativno rijetke u populaciji, kao skupina bolesti predstavljaju veliku i raznoliku skupinu bolesti koje su značajan uzrok pobola i smrtnosti u svijetu, pogotovo stoga što zahvaćaju najmanje 1% sve novorođenčadi. Zbog njihove brojnosti, one su ne samo za pojedinca, već i za zajednicu značajan problem. To posebno vrijedi za razvijene zemlje koje su smanjile stopu smrtnosti uzrokavanim infekcijama i siromaštvom. Na žalost, ipak velika većina bolesnika ostaje neprepoznata ili se pak kasno otkrije, tako da i u najrazvijenijim zemljama tek 20 % djece bude pravodobno dijagnosticirana. Za usporedbu, u Hrvatskoj se godišnje rodi oko 500 djece sa nasljednom metaboličkom bolesti, a dok ih se tek 4 - 5% otkrije. Stoga će točna i pravodobna dijagnoza biti važna za cijelu obitelj, a ne samo za bolesno dijete (Baric, 2005)

Velik broj nasljednih metaboličkih bolesti ima progresivan i brz tijek, pa kao takve neprepoznate vrlo brzo mogu dovesti do smrti ili teških posljedica, dok sa druge strane velik broj njih možemo i uspješno liječiti samo ako se rano otkriju. Dodatna važnost u otkrivanju metaboličkih bolesti je i ta da se razmjerno blagi oblici, odnosno metabolički poremećaji uzrokovani polimorfizmom, sve više prepoznaju kao rizični čimbenici za nastanak mnogih čestih bolesti u populaciji. Tako se poremećaj u metabolizmu metionina, odnosno folne kiseline i vitamina B12, povezuje uz posljedičnu homocistinuriju i povećan rizik za tromboembolijske incidente i ranu bolest krvih žila (Muačević Katanec et al. 2014)

##### **4.1. Klasifikacija poremećaja metabolizma**

Nasljedne metaboličke bolesti mogu se podijeliti na više načina. Jedan je prema vrsti proteina čija je funkcija poremećena, kao što su poremećeni strukturni proteini (kolagen, fibrilin), transportni proteini u plazmi (albumin, transferin) ili u stanicama (hemoglobin, za vitamin B12, za kloride u crijevu i slično), zatim su u toj skupini poremećaji staničnih receptora, ionskih kanala, supresori onkogeni i mnogi drugi. Češće korištena, druga podjela se odnosi na područje metabolizma koje je zahvaćeno bolešću, pa tako nalazimo poremećaje u metabolizmu ugljikohidrata,

masti, aminokiselina, metala, peroksisomne bolesti, organske acidurije, mitohondrijske bolesti i mnoge druge. Možemo ih podjeliti u kategoriju sa posljedičnom toksičnom akumulacijom metabolita (poremećaj metabolizma proteina, intolerancija ugljikohidrata, lisosomske bolesti) i prema poremećajim stvaranja energije (poremećaj oksidacije masnih kiselina, sinteze ugljikohidrata, mitohondrijske bolesti, perokisomalne bolesti).

Prema: ( <http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview#a5> )

Koristeći se međunarodnom klasifikacijom bolesti (MKB) 10.revizije vidimo da se ove bolesti svrstavaju u skupinu E70 – E90

- E70 – E79 -Poremećaj metabolizma proteina, masti i ugljikohidrata
- E79 – E90 - Ostali poremećaji metabolizma

(<http://mkb-dijagnoza.blogspot.hr/2009/03/e00-e90-endokrine-bolesti-bolesti.html>)

## **4.2. Od sumnje do dijagnoze**

### **4.2.1. Kad posumnjati na metabolički poremećaj**

Za uspješan ishod liječenja nasljednih metaboličkih bolesti najvažniji faktor je njihovo rano prepoznavanje. Temeljni preduvjet njihovog prepoznavanja je već utvrđeni stav kako na njih treba posumnjati u svakog bolesnika s nejasnim uzrokom bolesti, bez obzira na to s kojim se simptomima i znakovima prezentiraju. Specifične dijagnostičke, a dijelom i terapijske postupke treba provoditi čim se posumnja na nasljednu metaboličku bolest, bez ikakvog odlaganja. Nazalost, u kliničkoj praksi nije uvijek tako. Mnogi bolesnici umru u metaboličkim krizama jer se najprije pokušalo dokazati ili isključiti češća stečena stanja, pa tek onda na red dolaze nasljedne metaboličke bolesti kad su već nastale teške posljedice ili smrt. (Baric 2009)

Neke nasljedne metaboličke bolesti su prepoznatljive već na prvi pogled. Pa će tako rođenje djeteta sa dvosmislenim spolovilom uputiti na poremećaj metabolizma spolnih hormona i zbog opasnosti od adrenalne krize zahtjeva hitnu odradu i potrebno liječenje. Većina metaboličkih bolesti ipak nije lako prepoznatljiva, nego ih treba na određeni način naslutiti. Neke osobitosti u anamnezi, kliničkom statusu i rezultati osnovnih laboratorijskih pretraga će te sumnje otkloniti ili potvrditi. Nakon

toga slijedi složeni postupak specifičnih metaboličkih pretraga kako bi i dokazali prisutnost bolesti.

#### 4.2.2. **Osobitost anamneze**

Navod: „Pažljiva procjena obiteljske anamneze može otkriti važne činjenice koje olakšavanju dijagnozu. Na postojanje ovih bolesti može uputiti srodstvo roditelja, jer se većina ovih bolesti nasljeđuje autosomno recesivno, pa je konsangvinitet roditelja rizik da se neka rijetka mutacija češće nađe u nekoj obitelji. Etička ili geografska pripadnost i život na području u kojem je zabilježena mala stopa imigracije tokom dužeg vremena mogu pobuditi sumnju na postojanje nasljedne metaboličke bolesti.

Često puta detaljna metabolička istraživanja započinju nakon drugog zahvaćenog djeteta sličnih simptoma u obitelji ili kad se dozna da je više članova u obitelji umrlo naglo i iznenada, ponekad i u prvim danima života. U procjeni medicinske dokumentacije, prethodno pogođenih, a nedijagnosticiranih članova, treba uzeti u obzir da važni klinički opisi i nalazi mogu nedostajati ili čak biti u suprotnosti sa rezultatima pretraga propozitusa.

Uredna trudnoća i porod bez komplikacija, te odsutnost kliničkih i laboratorijskih znakova infekcije, te nepostojanje drugih češćih uzroka koji ugrožavaju život djeteta (krvarenje u SŽS, prirođena anomalija, prematuritet, asfiksija) podržavaju sumnju da se radi o nasljednoj metaboličkoj bolesti.

Jako važno je procijeniti vremenski okvir pojave simptoma bolesti u odnosu na hranjenje. Naime, očitovanje nasljednih metaboličkih bolesti upravo ovisi o sastojcima hrane koji se ne mogu adekvatno metabolizirati, već dolazi do njihova nakupljanja ili se nakupljaju njihovi metaboliti.

Zbog toga se simptomi javljaju tek kad se hranom počne unositi taj sastojak ili pak kad se poveća količina njegova unosa. Period bez simptoma može varirati od dan-dva pa sve do nekoliko godina, ovisno o vrsti bolesti, količini i sastojku hrane te rezidualnoj aktivnosti defektnog enzima metaboličkog puta. Primjerice, kod intolerancije fruktoze razvijanje simptoma uslijedi nakon što se u prehranu uvede voće i povrće, iza 4 mjeseca života. U klasičnim organskim acidurijama (propionska, metilmalonska) simptomi se često jave u prvim satima i danima života. Tako kratko asimptomatsko razdoblje govori u prilog tome da je glavni patogenetski činitelj

smanjen kalorijski unos i katabolizam, a ne prekomjerman unos proteina. Razmak između obroka, odnosno gladovanje, koje je potrebno da se ispolje neke metaboličke bolesti, kao što su jetrene glikogenoze, poremećaj glukoneogeneze, poremećaji oksidacije masnih kiselina, može jako varirati. Ovisno je o vrsti bolesti, životnoj dobi, brzini metabolizma, raspoloživim izvorima energije i alternativnim putevima. Tako na primjer, dojenče sa poremećenom oksidacijom masnih kiselina može i umrijeti zbog teške hipoglikemije ako duže vrijeme gladije, dok može proći i potpuno asimptomatski ako se redovito hrani.“ Preuzeto iz: Hoffmann et al. 2010. *Inherited Metabolic Disease, a clinical approach*; London, Springer

Nedovoljan unos energije i stanja u kojima je povećana potreba za energijom, kao što su febrilna stanja, povećan napor, infekcije, stresne situacije za vrijeme operacija ili cijepljenja, poznati su rizični čimbenici za nastanak metaboličke krize. Rizik za metaboličke krize će biti povećan i u drugoj polovici prve godine, kad se uvode kruti obroci sa povećanim sadržajem proteina, produljuje se vrijeme gladovanja, pogotovo noću. Osim dojenačkog doba, rizik se ponovno povećava u pubertetu, kad se zbog hormonalnih promjena i smanjene brzine rasta promjeni metaboličko stanje. (Barić 2009)

#### **4.2.3. Prenatalni razvoj i komplikacije u trudnoći**

Djeca pogođena metaboličkom bolesti koje se očituju nakupljanjem toksičnih molekula imaju sasvim normalan intrauterini razvoj, obzirom da ih uspješno uklanja metabolizam majke preko posteljice. Tako da su uglavnom rođena na termin sa potpuno normalnim mjerilima.

Mitohondrijske bolesti, sa poremećenim stvaranjem energije, mogu se očitovati intrauterino tako što remete normalan rast i razvoj sa posljedičnim strukturnim abnormalnostima. Poremećaji u biosintezi i razgradnji složenih molekula se češće prezentiraju dismorfičnim karakteristikama dojenčeta, a kad su teške mogu biti vidljive već i pri rođenju. Fetus sa poremećenom oksidacijom masne kiseline (dugolančane hidroksiacil koenzim dehidrogenaze = eng. „LCHAD“) uzrokuje u majke HELLP sindrom, karakteriziran akutnom masnom jetrom u trudnoći, hemolizom eritrocita, povišenim jetrenim enzimima i niskim trombocitima što u konačnici dovodi

do preeklampsije. Po rođenju, ta novorođenčad trebaju biti podvrgnuta analizi acilkarnitina u suhoj kapi krvi kako bi se dokazala bolest.

#### **4.2.4. Osobitost kliničkog statusa**

Za svako dijete na koje se posumnja da boluje od metaboličke bolesti potreban je temeljit fizikalni pregled i pažljiva procjena funkcija organa, osobito sluha i vida. Pregled svakako mora biti upotpunjen laboratorijskim i slikovnim pretragama. Zahvaćenost više organskih sustava je svakako indikativno za metaboličku bolest, iako se može naći i zahvaćenost samo jednog organa. Strukturne abnormalnosti, različite dismorfije, posebno kostiju te povećanja organa, podupiru sumnju na nasljednu metaboličku bolest. U statusu se mogu naći i različiti neurološki simptomi i znakovi, kao što su poremećaji svijesti, konvulzije, hipotonija, dispneja ili apneja, ekstrapiramidni simptomi te zaostajanja u razvoju. Na dijagnozu nas mogu uputiti i (recidivna) povraćanja i proljevi, odbijanje hrane te nenapredovanje na težini. Promjena boje i mirisa urina svakako može pružiti valjane dijagnostičke tragove.

#### **4.2.5. Klinička slika**

Rano prepoznavanje i dijagnostiku nasljedne metaboličke bolesti znatno otežava činjenica da se one mogu prezentirati sa različitim simptomima i znakovima. To vrijedi posebno u stanjima životne ugroženosti.

Bez obzira na ovaj stav, hitna stanja uzrokovana metaboličkim bolestima možemo prema rezultatima pretraga svrstati u nekoliko glavnih kliničkih obrazaca sa najčešćim diferencijalnim dijagnozama.

Tablica 1. Osnovna diferencijalna dijagnoza abnormalnosti u rezultatima temeljnih metaboličkih pretraga zbog nasljednih metaboličkih pogrešaka

Preuzeto iz: Barić I.: Akutno ugroženi bolesnici – kako prepoznati i suzbiti nasljedni metabolički poremećaj? Paediatr Croat 2009; 53 (Supl 1): 133-137

*Major causes of abnormal basic metabolic tests due to inherited errors of metabolism*

Biokemijski nalaz	Diferencijalna dijagnoza
Hiperamonijemija	Poremećaji ciklusa ureje, organske acidurije, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, transporta karnitina i karnitinskog ciklusa, lizinurična intolerancija proteina, sindrom hiperamonijemija i hiperinzulinizam, sindrom hiperamonijemija-hiperornitinemija-homocitrulinurija, neonatalni oblik manjka piruvat karboksilaze
Hipoglikemija	Glikegenoze, poremećaji glukoneogeneze, poremećaji beta-oksidacije masnih kiselina, transporta karnitina i karnitinskog ciklusa, hiperinzulinizam, intolerancija fruktoze, poremećaji enzima respiratornog lanca, u manjoj mjeri organske acidurije
Ketoza	Organske acidurije, poremećaji ketolize, glikogenoze, poremećaji glukoneogeneze, manjak enzima respiratornog lanca
Hiperlaktatemija	Poremećaji respiratornog lanca, Krebsovog ciklusa, manjak piruvat dehidrogenaze, poremećaji glukoneogeneze
Metabolička acidoza	Organske acidurije, poremećaji ketolize, glikogenoze, poremećaji glukoneogeneze, manjak enzima respiratornog lanca i drugi poremećaji mitohondrijskog stvaranja energije, leucinoza, poremećaji beta oksidacije, renalne tubularne acidoze

Ova tablica je samo orijentacijska, te se mogu povišene vrijednosti naći zbog nepravilnog uzorkovanja i drugih stečenih stanja. Povišeni laktati se tako mogu pronaći i u stanjima hipoksije ili slabosti cirkulacije, dok amonijak kod zatajenja jetre, tranzitorne hiperamonijemije novorođenčeta i drugih stanja.

Uz ove navedene nalaze, mogu se u ugroženih bolesnika naći i klinička slika zatajenja srca kao vodeći ili naglo nastali problem, zatim zatajenje jetre, različiti neurološki i psihijatrijski simptomi, epileptički napadi koji se rezistentni na antiepileptičku terapiju. U konačnici, brzo progresivno pogoršanje općeg stanja i detorijacija vitalnih funkcija. Svaki od od ovih nalaza zahtjeva hitnu obradu i terapiju bez odgađanja, pogotovo ako je bolesnik u metaboličkoj krizi, jer su tad rezultati najpouzdaniji i pružaju najviše informacija o stanju bolesnika.



#### 4.2.6. Dijagnostika

Racionalan izbor laboratorijskih pretraga ovisi o tome na koju se nasljednu metaboličku bolest posumnja i kakvo je stanje djeteta. U životno ugroženog će djeteta biti od vitalne važnosti brz i dobro osmišljen dijagnostički postupak. Potrebne pretrage možemo svrstati u nekoliko skupina prema redosljedu uzimanja, a i dobivanja njihovih rezultata.

1. Temeljne laboratorijske pretrage koje se rade u svih ugroženih bolesnika:  
CRP, KKS, elektroliti, aminotransferaze, kreatin kinaza, urea, kreatinin, testovi zgrušavanja krvi i po mogućnosti urat.
2. Temeljne (metaboličke) pretrage, koje bi trebalo raditi istovremeno sa laboratorijskim pretragama jer omogućuju naslućivanje o kojoj se skupini metaboličkih bolesti radi: ABS, GUK, laktat, amonijak, ketonska tijela (bar u urinu). Pretrage ovih prvih dviju skupina bi trebala moći napraviti svaka bolnica u bilo koje doba, te bi rezultati trebali biti gotovi za 30 min do 60 minuta.
3. Specifične metaboličke pretrage, koje potom mogu otkriti i potvrditi metaboličku bolest, a uključuju: orijentacijski test s urinom (uključujući reduktivne supstance), aminokiseline u plazmi (i likvor po potrebi), organske kiseline u urinu, karnitin (ukupni, slobodni, acil-karnitin profil), galaktoza u krvi i urinu, sulfitni test u toplom urinu. Rezultate bi trebalo očekivati unutar 12 do 24 sata, a izvode se u specijaliziranom metaboličkom laboratoriju, odnosno za naše područje to znači samo Klinički bolnički centar Zagreb. Što znači da bi svaka druga ustanova trebala imati osiguran hitni transport uzorka u ovaj laboratorij, naravno da se pritom očekuje da su uzorci uzeti ispravno te da se u suradnji sa specijalistom dogovori hitnoća i redosljed pretraga i na kraju pravilno interpretiraju nalazi.

Tablica 2: Orijentacijski testovi u urinu koji mogu uputiti na postojanje nasljedne metaboličke bolesti. Prema: Barić I. Racionalna dijagnostika nasljednih metaboličkih bolesti. Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 155-159

Naziv testa i komentar	Spojevi koji se otkrivaju	Bolesti na koje se može posumnjati
Sulfitni test indiciiran prvenstveno u djece (posebno mlađe) s konvulzijama, izvodi se u netom izmokrenom urinu uz krevet bolesnika	Sulfiti	Manjak sulfit-oksidaze ili molibdenskog kofaktora
Test željeznim kloridom (FeCl <sub>3</sub> )	Fenilpiruvična kiselina, imidazolpiruvična kiselina, kateholamini, ksanturenička kiselina, homogentizinska kiselina, ketokiseline razgranatog lanca, p-hidroksifenilpiruvična kiselina, melanin, bilirubin, acetoctena kiselina, metilketoni, salicilati, fenotiazini	Fenilketonurija, histidinemija, feokromocitom, ksanturenička acidurija, alkaptonurija, leucinoza, tirozinemija tipa 1 i 2, melanom, konjugirana hiperbilirubinemija, dijabetička ketoacidoza, manjak 3-oksotiolaze, malapsorpcija metionina, primjena lijekova
Reducirajuće tvari u urinu	Galaktoza, fruktoza, p-hidroksifenilpiruvična kiselina, homogentizinska kiselina, ksiloza, glukoza, oksalati, salicilati, mokraćna kiselina, hipurna kiselina, askorbinska kiselina	Galaktozemija, manjak galaktokinaze, sindrom Fanconi-Bickel, Wilsonova bolest, intolerancija fruktoze, esencijalna fruktozurija, tirozinemija tipa 1 i 2, alkaptonurija, pentozurija, šećerna bolest, Fanconijev sindrom, hiperoksalurije, hiperuurokozurija, prekomjerna upotreba vitamina, primjena lijekova
Nitroprusidni test (Brandov test)	Cistin, homocistin, glutation, ketoni uz visoki kreatinin, disulfid 3-merkaptolaktatcisteina	Cistinurija, homocistinurija, hiperargininemija, generalizirana hiperaminoacidurija, 3-merkaptolaktatcisteindisulfidurija, manjak vitamina B <sub>12</sub> i poremećaji metabolizma vitamina B <sub>12</sub> tipa C, D, E i G, manjak metilentetrahidrofolat reduktaze, cistationurija, glutationurija, dehidracija
Dinitrofenilhidralazinski test u kombinaciji s testom na metilketone	Fenilpiruvična kiselina, 2-oksoizovalerijanska, 2-oksoizokaproična kiselina, 2-okso-3-metilvalerijanska kiselina, imidazolpiruvična kiselina, aceton, 2-metilacetoacetat, butanon, acetoacetat, p-hidroksifenilpiruvična, 2-oksobutirična kiselina, piruvat	Fenilketonurija, leucinoza, histidinemija, manjak 3-oksotiolaze, propionska i metilmalonska acidemija, manjak sukcinilacetoacetat transferaze, tirozinemija tipa 1 i 2, teža bolest jetre, malapsorpcija metionina, laktacidoza

4. Za ostale naknadne pretrage treba pohraniti uzorke urina i plazme i tad širimo obradu na toksikološke pretrage, slobodne masne kiseline, homocistein, hormone i ostalo, ovisno o rezultatima prethodnih pretraga i novostima iz anamneze i kliničke slike.
5. Od bolesnika koje ne možemo spasiti jer su u preteškom stanju, pri terminalnoj fazi treba smrznuti uzorke plazme i urina. Pohraniti krv s EDTA za analizu DNA, učiniti biopsiju kože za kulturu fibroblasta i po potrebi drugih tkiva, kako bi se bar postmortalno došlo do dijagnoze koja može biti od koristi članovima obitelji. Provesti obdukciju ako se obitelj tome izričito ne protivi. (Barić, 2011)

#### 4.2.7. Novorođenački skrining

Sistematsko ispitivanje cjelokupne novorođenačke populacije na postojanje određene bolesti ili popularno nazvano „skrining“, omogućava identifikaciju naizgled zdrave djece koja boluju od ozbiljnih, a prevenirajućih nasljenih bolesti. Era skrining je zapocela jos 1960- tih Guthriejevim testom za fenilketonuriju. 1970-tih razvojem imunoloških ispitivanja tiroksina i TSH , skriningu je postala dostupna konatalna hipotireoza. Zadnjih godina, razvojem tandemske spektrometrije masa, moguće je detektirati preko 30 nasljednih metaboličkih bolesti. Budući da nisu sve bolesti prikladne za skrining, Svjetska zdravstvena organizacija je predložila kriterije po kojima se neka metabolička bolest može uključiti u skrining panel. Naglašeno je posebno kako test mora biti prikladan (zadovoljavajuće osjetljivosti i specifičnosti) i prihvatljiv populaciji te dostupno liječenje za traženu bolest, koja je između ostalog mora biti i veliki javnozdravstveni problem. Cilj je skrining prevenirati oboljenje, smrtnost i invalidnost doječadi.

Preko suhe kapi krvi na filter papiru, identificiraju se povećane ili smanjene koncentracije metabolita, kao pretkazatelj životno ugrožavajućih stanja u jos asimptomatičnog novorođenčeta. Broj nasljednih metaboličkih bolesti uključenih u program skrining razlikuju se među zemljama. Tako se u Nizozemskoj identificiraju 17 poremećaja, Ujedinjeno Kraljevstvo samo 2 bolesti, kao i Hrvatska (FCU, CH), dok je u Sjedinjenim Američkim Drzavama dostupno skrining čak 30 metaboličkih poremećaja.

Pozitivan nalaz na skrining testu nalaže hitni poziv djetetu na pregled i detaljnu odradu radi potvrde dijagnoze. (Pourfarzman-Zadhoush, 2013)

## 5. Početno zbrinjavanje vitalno ugroženog djeteta

Nasljedne metaboličke bolesti mogu se očitovati po život opasnim krizama, koje se nerijetko u početku mogu zamijeniti sa novorođenačkom sepsom, hipoksijom ili intrakranijalnim krvarenjima (nerijetko se ova stanja i jave sekundarno kao posljedica metaboličke krize ili osnovne bolesti). Epizode krize često su posljedica katabolizma uzrokovanog akutnom infekcijom, povećanim naporom, operacijom i drugim stresnim situacija. Odgođeno prepoznavanje hitnog stanja i kašnjenje sa terapijom može rezultirati trajnim neurološkim posljedicama ili smrću. Čak i u prividno stabilnog djeteta sa blagim simptomima stanje se može progresivno pogoršati u samo nekoliko sati. Za ishod krize će tako biti od presudne važnosti njezino adekvatno suzbijanje i daljnje zbrinjavanje ugroženog bolesnika.

Prema načinu nastanka metaboličke krize i početnom zbrinjavanju, nasljedne metaboličke bolesti možemo podijeliti u 4 oblika:

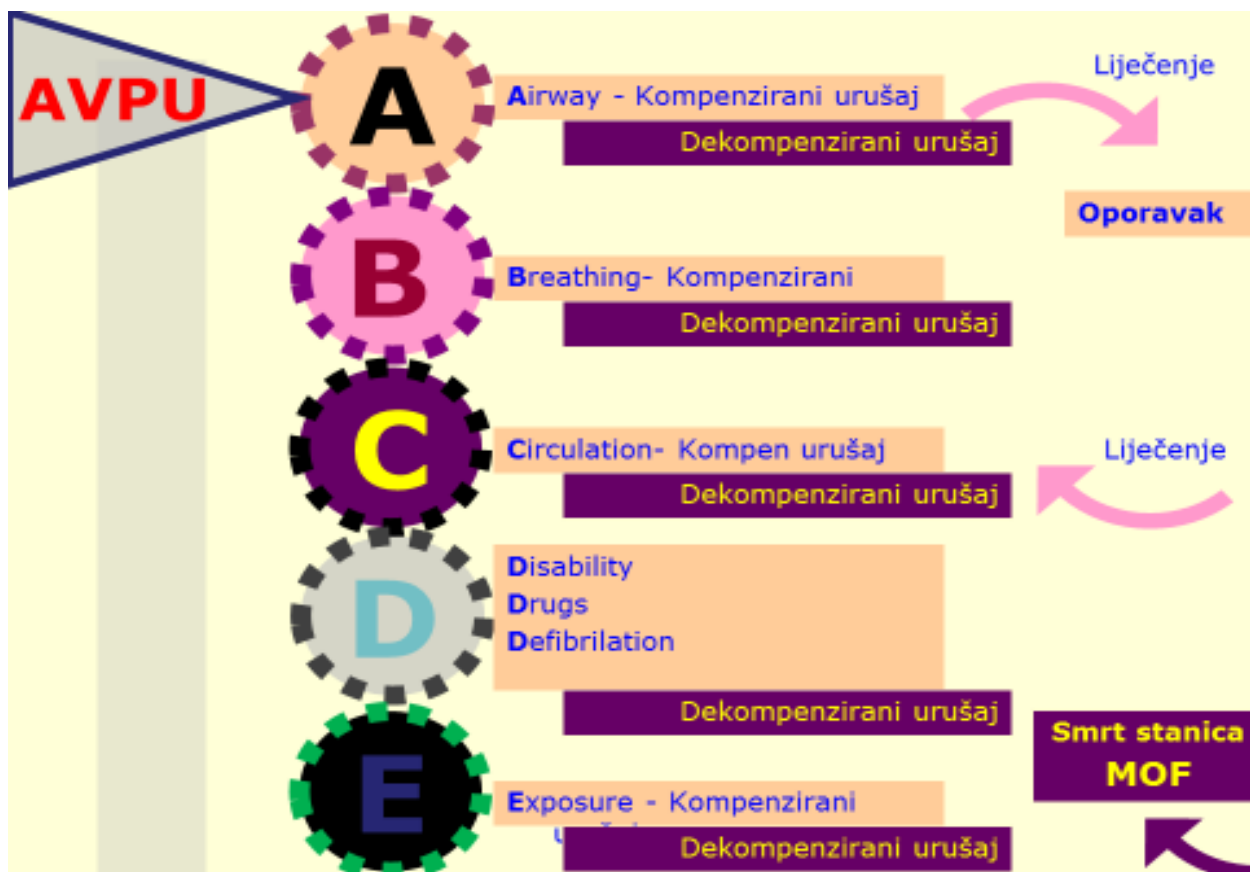
1. Intoksikacijski oblik koji nastaje jer bolesnik ne može metabolizirati neku tvar koju unosi izvana, npr. fruktozu (kod nasljedne intolerancije fruktoze), galaktozu (kod galaktozemija i ) ili u slučaju kada se unosi izvana. a postoji i u organizmu pa se intoksikacija dogodi pri razgradnji tjelesnih bjelančevina i masti u kataboličkim stanjima (pr. leucinoza, poremećaj ciklusa ureje, organske acidurije, poremećaj razgradnje masnih kiselina vrlo dugih lanaca).
2. Bolesti zbog ograničenog podnošenja gladovanja očituju se sklonošću hipoglikemiji nakon različitog perioda gladovanja, koje bi zdrave osobe dobro podnijele (jetrene glikogenoze, poremećaj glukoneogeneze, poremećaji karnitinskog ciklusa). Neke bolesti se i ne očituju hipoglikemijom a spadaju u ovu skupinu, kao što je poremećaj ketolize.
3. Poremećaji stvaranja energije u mitohondriju očituju se različitim kliničkim slikama. Akutne krize su česte nakon rođenja kao teška mišićna hipotonija s respiratornom insuficijencijom, kardijalnom insuficijencijom, srčanim aritmijama i teškom laktacidozom.
4. Poremećaji neurotransmisije i ostali akutni metabolički poremećaji manifestiraju se kao teške encefalopatije s epilepsijom refrakternom na

antiepileptike (ovisne o piridoksinu, piridoksal fosfatu pa je to njihova glavna terapija).

Rezultati hitne laboratorijske dijagnostike (acidoza, alkalozna, hiperamonijemija, ketoza, hipoglikemija, laktična acidoza) omogućit će svrstavanje bolesti u jednu od ovih patogenetskih kategorija te time usmjeriti početnu terapiju. (Baric 2005). Cilj terapije kod metaboličke krize je prevencija akumulacije štetnih supstanci, korekcija metaboličkih abnormalnosti i eliminacija toksičnih metabolita. Kod inicijalnog zbrinjavanja ugroženog djeteta nije potrebno znanje o specifičnim metaboličkim bolestima niti njihove kategorije, već je daleko važnija brza procjena simptoma i znakova ozbiljne bolesti, a provodi se pomoću:

- ABCDE algoritma (airway, breathing, circulation, disability, exposure and environment)
- AVPU sustava (alert, voice, pain, unresponsive)

Bez obzira na početni uzrok, ukoliko se ne djeluje brzo i ispravno, kada se jednom začarani krug počne vrtjeti on se dalje sam od sebe pogoršava i dovodi do smrti stanice i MOF. Liječenjem pokušavamo krug odvrtjeti prema oporavku.



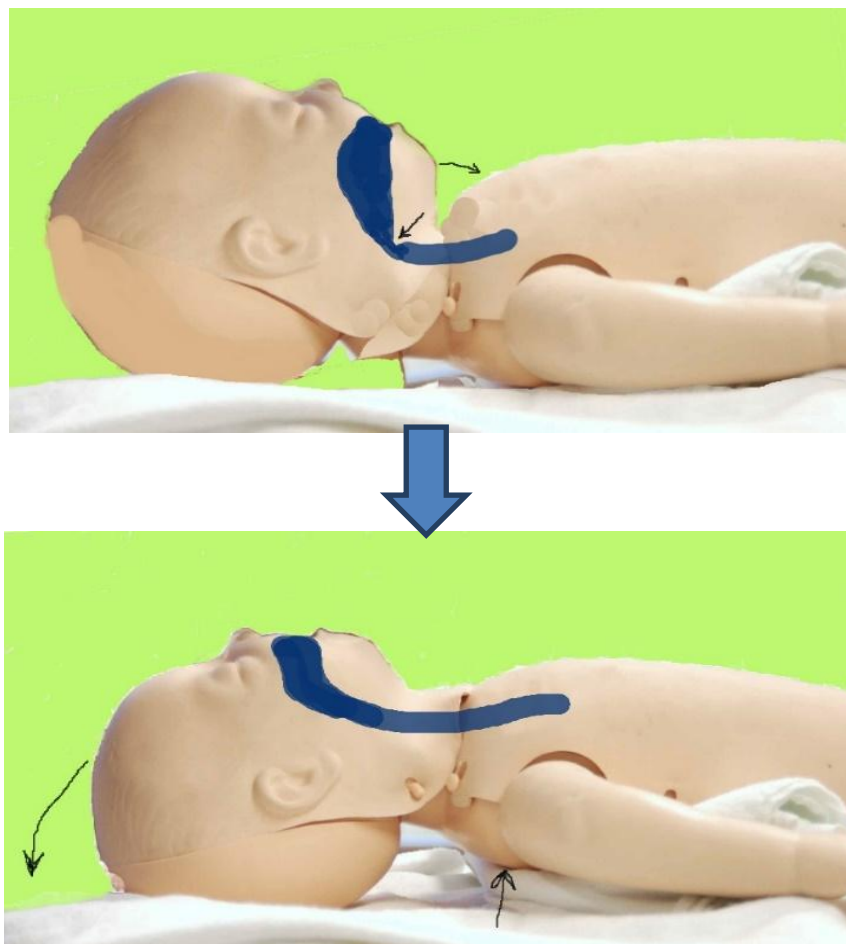
Slika 1. ABCDE algoritam kod zbrinjavanja ugroženih bolesnika. Preuzeto iz nastavnog materijala doc.Mario Ćuk

U svakog ugroženog djeteta prvo moraju biti osigurani otvoren dišni put, disanje i cirkulacija. Hipoglikemija, acidoza i hiperamonijemija se zatim korigiraju, te dodaju antibiotici ako se sumnja na sepsu.

### 5.1. Otvaranje dišnog puta (airway)

Ako je dijete bez svijesti, postoji velika opasnost od „gušenja vlastitim jezikom“, stoga se mora najprije otvoriti dišni put. U dječjoj dobi glava je velika naspram vrata, te je u ležećem položaju sklona fleksiji što može uzrokovati opstrukciju dišnog puta.

Kod dojenčeta (kod kojeg ne sumnjamo na ozljedu glavu) postavite podložak ispod ramena kako bi ga postavili u neutralni položaj tako da mu je os uha poravnata s osi prsnog koša. Prema: (<http://www.rogerknapp.com/medical/restraint.htm>)



Slika 2. Postavljanje dojenčeta u neutralni položaj. Izvor: prikaz neutralnog položaja dojenčeta (<http://www.rogerknapp.com/images/head-e.jpg>)

Kod starije djece potrebno je više zabaciti glavu u tzv. položaj njušenja. Postavite ruku na djetetovo čelo, a drugu ruku, tj kažiprst i srednji prst na koštani dio brade i lagano zabacite glavu prema natrag.



Slika 3. Zabacivanje glave i podizanje brade. Izvor: Temeljni postupci oživljavanja djece ([http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-002-97814377075575.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-002-97814377075575.jpg))

„Ako opstrukcija i dalje perzistira indicirano je postavljanje nazofaringealnog ili orofaringealnog tubusa ili LMA (laringealna maska) ili započeti endotrahealnu intubaciju. Ako je neuspješna napraviti krikotiroidotomiju (konikotomiju)“

Pruzeto iz: Advanced Paediatric Life Support, 5th edition, part 2 (4.2 do 5.12) 2010

## 5.2. Disanje (breathing)

Kad se ustanovi kako nema prisutnog disanja potrebno je “uspostaviti disanje”, kako bi se kisikom opskrbili vitalno ugroženi organi (mozak, srce, pluća). Metoda koja se

koristi pri umjetnom disanju jest metoda “usta na usta i nos” kod dojenčadi te metoda “usta na usta” kod starije djece.



Slika 4. Umjetno disanje “usta na usta i nos”. Izvor: Prikaz umjetnog disanja dojenčeta ([http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-003-97814377075574.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-003-97814377075574.jpg))





Slika 5. Umjetno disanje “usta na usta”. Izvor: Prikaz umjetnog disanja kod djeteta ([http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-004-97814377075573.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-004-97814377075573.jpg))



Slika 6. Ispravno postavljena maska i ambu balon i ventilacija djeteta preko nosa, usta i brade. Prema: ([http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-009-97814377075572.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-009-97814377075572.jpg))

Ako intubacija i primjena kisika ne uspostave disanje treba razmisliti o primjeni mehaničke ventilacije.

### **5.3. Cirkulacija (circulation)**

Navod „Nakon što se upuhne 5 udaha, pažnja se treba usmjeriti na cirkulaciju. Unutar 10 sekundi se treba procjeniti dali postoji spontana cirkulacija ili treba primjeniti kompresiju. Zdravstveni djelatnici iskusni u provjeri pulsa mogu palpirati centralni puls dok provjeravaju znakove života. Kod dojenčadi se preporučuje provjera pulsa na brahijalnoj ili femoralnoj arteriji, jer je vrat relativno kratak i tu se nalazi puno masnog tkiva pa može biti teško palpirati arteriju karotis.

Kompresija na prsni koš je potrebna u slučajevim izostanka pulsa ili kad je on frekvencije niže od 60 u minuti sa znakovi neadekvatne perfuzije (bljedilo kože i smanjena temperatura, produljeno kapilarno punjenje i hipotonus mišića).

Omjer kompresija i ventilacija kod djece svih dobnih skupina su 15:2., uz stalnu provjeru vitalnih znakova.

Volumen zraka se kreće od 20 do 30 ml jednim udisajem (nakon nekoliko mjeseci starosti djeteta daje se 10 ml zraka / 1 kg tjelesne težine). Kod dojenčeta, mjesto pritiska na prsnu kost je u intermamilarnoj liniji, a izvodi se sa dva prsta, a jačina pritiska na prsnu kost mora biti 1,5 do 2 cm frekvencije 100 – 120 / min. Kod starije djece tehnika je ista kao kod odraslih“;

Preuzeto iz: BMJ Publishing Group, 2010, part 2: life support, Advanced Paediatric Life Support, Wiley - Blackwell ,

Otvaramo venski put (ili intraosealni) i započinjemo sa nadoknadom tekućine, 0.9 % NaCl 5, 10 ili 20 ml / kg u bolusu, osim ako je bolesnik u hipoglikemiji pa je indicirana infuzija dekstroze. Izbjegavati Ringerov laktat i hipotoničnu otopinu zbog rizika od moždanog edema, pogotovo ako je prisutna hiperamonijemija.

Prema:<http://emedicine.medscape.com/article/804757-treatment#d10>



### Slika 7. Intraosealni pristup i infuzija u djece

A: oznake za IO pristup u nozi; B: IO pristup na proksimalnoj tibiji i distalnom femuru u starije djece; C: IO pristup u zdjeličnoj kosti; D: IO na distalnoj tibiji; E: imobilizacija noge za vrijeme injekcije IO igle

Izvor : Vascular Access Procedures. American Heart Association, 2006

#### **5.4. Brza neurološka procjena (Disability: Defibrillation, Drugs, Drawn blood )**

„Brza neurološka procjena (mentalni status i procjena svijesti) provodi se pomoću AVPU sustava uz procjenu reaktivnosti zjenica i stava tijela djeteta. Pomoću bodovnog praga procjenjuje se stanje mozga čija je funkcija važna u procjeni djetetova kliničkog statusa.

Nakon postavljanja EKGa (ili defibrilatora) možemo procijeniti ritam srca, te u slučaju VF ili VT bez pulsa možemo primijeniti asinkronu električku defibrilaciju od 4J/kg preko AED (automatskog vanjskog defibrilatora) i potom nastavljamo sa KPR kao i do sada (15:2) i po isteku 2. min provjeravamo ritam i puls.

Lijekovi koje koristimo nakon treće neuspješne KPR su:

Adrenalin koji se primjenjuje nakon svakog 3. ciklusa kpr-a (otprilike svakih 3 – 5 minuta), u dozi od 10 mcg/kg iv ili io.

Amiodaron u dozi od 5 mcg/kg iv. Ili io. (alternativa je lidokain 1mcg/kg iv ili io).

Ako ni nakon lijekova nema konverzije u sinus ritam primjenjuje se i 4. defibrilacija te nastavlja kroz 2 min sa KPR, te potom sa lijekovima u slučaju neuspjeha.

Tijekom KPR treba uzeti u obzir reverzibilne uzroke kardijalnog aresta (akronim 4T/4H) čije hitno liječenje će zaustaviti ovaj ciklus reanimacije koji se može vrtjeti u krug sve do detorijacije djeteta i smrti.

4H: hipoksija, hipovolemija (krvarenje), hiper/hipo – kalemija, hipotermija;

4T: tenzijski pneumotoraks, tamponada srca, (in)toksikacija, tromboembolija“

Preuzeto iz: APLS, part 2, chapter 6; 2010

Obzirom da je tema vezana uz metaboličke bolesti, u nastavku će biti prikazan algoritam terapije u hitnih stanja uzrokovanim metaboličkim poremećajima, a 4T/4H i druge moguće uzroke treba potražiti u odgovarajućoj literaturi.

#### 5.4.1. Lijekovi („Drugs“) i specifično liječenje

Tretman bolesnika za koje se zna da boluju od nasljednih metaboličkih bolesti bi trebao biti specifično usmjeren prema bolesniku i prema bolesti. Ponekad, roditelji koji dolaze u pratnji bolesnika imaju zapisan protokol i upute za hitno liječenja u slučaju metaboličke krize, koji su prethodno dobili od specijalista za metaboličke bolesti, što može olakšati liječenje u ugroženih pacijenata.

Nakon stabilizacije pacijenta (osiguran dišni put, disanje i cirkulacija) oboljelog od metaboličke krize, pristupa se korigiranju metaboličkog status. Počinjemo tako što prekinemo oralni unos tekućine i hrane kod pacijenata koji povraćaju ili imaju poremećaj svijesti.

- a) Prekid unosa ili davanje potencijalno štetnih tvari (proteina, masti ili šećera, posebno galaktoze i fruktoze).
- b) Opskrba dovoljnom količinom energije (ovisno o dobi 60-100 kcal/kg) koja će prekinuti katabolizam proteina. Treba korigirati hipoglikemiju i povećati brzinu ekskrecije toksičnih metabolita mokraćom. Unos glukoze uvijek mora biti praćen odgovarajućim unosom elektrolita. Preporučeno je da serumski natrij bude u metaboličkim krizama jasno iznad donje granice normalnog raspona. Za ovaj tip liječenja poželjno je otvoriti centralni venski put.
  - Korekciju hipoglikemije započinjemo infuzijom 10-15% glukoze parenteralno zajedno sa fiziološkom otopinom, ali tako da koncentracija glukoze bude 0,25-1 g / kg/ po dozi a da ne prelazi 25 g glukoze/ kg.
  - Dijetetu sa laktacidozom bez hipoglikemije ili ako je riječ o dehidriranom bolesniku, te ukoliko se planira brzo infundiranje veće količine tekućine kroz

kratko vrijeme, infundiramo mješavinu 5% glukoze i fiziološke otopine, a ako mokri potrebno je dodati kalij.

- Ako loše iskorištavaju ili toleriraju glukozu, pa to rezultira hiperglikemijom, nikako smanjivat unos glukoze već je potreban dodatak inzulina 0.1 IU/kg/sat za održavanje glukoze u rasponu poželjne koncentracije, a potrebna doza inzulina može biti i višestruko veća.
- Kod stanja u kojima je potrebno održavati euglikemiju (u glikogenozama), unos glukoze odgovara uobičajenom stvaranju u jetri (za novorođenčad 7-8 mg/ kg/ min, a za stariju djecu unos je manji) uz iznimku hiperinzulinizma kad su doze značajno veće.
- Ako se procjeni da masti nisu patogeni činitelji, treba dodati 1-3 g/kg/d lipida.
- U bolestima kod kojih je potrebno ograničiti unos glukoze (pr. poremećaj stvaranja energije u mitohondriju) unos glukoze će iznositi do 3-4 mg/ kg/ min. Kod ovih stanja potreban je rani unos masti u dozi od 2-4 g/ kg / dan.
- Održavanje visokog volumen tekućine će također pojačati izlučivanje toksičnih metabolita mokraćom. U slučaju da je unos i veći nego je potrebno može se ordinirati diuretik (zbog opasnosti od edema mozga). Pogotovo ako je pritom prisutna i hiperamonijemija ili metilmalonska acidemija. Doze je potrebno prilagoditi u skladu sa okolnostima, ako što su povećane potrebe u stresu, infekciji, prema dobi i aktivnostima, temperaturi okoliša i ostalo.

Korigiranje metaboličke acidoze i neravnoteže elektrolita (ABS):

- Natrijev bikarbonat, ili ako je bolesnik u hipokalemiji daje se kalijev acetat, za ispravljanje acidoze. Kod PH (<7,0-7,2) preporučena doza je 0.25-0.5 mmol / kg / h (do 1-2 mEq / kg / h). Brža korekcija može imati paradoksalne učinke na središnji živčani sustav. Ako je acidoza i dalje uporna treba razmisliti o hemodijalizi
- c) Detoksikacijske mjere uključuju prekid unosa štetnih tvari i odgovarajući unos energije uz lijekove i kofaktore, te ekstrakorporalnu detoksikaciju.

Korigirati hiperamonijemiju odmah po otkrivanju, jer ona predstavlja životno ugrožavajuće stanje bolesnika.

- Za smanjenje amonijaka koristi se natrijev fenilacetat i natrijev benzoat, tako što će se povećati izlučivanje dušika. Ako je dijete lakše od 20 kg doza je 250 mg / kg (2,5 mL / kg) u 10% glukoze preko centralnog venskog pristupa tijekom 90-120 minuta, a zatim 250 mg / kg / d (2,5 mL / kg / d), u 10% glukoze preko CVK kontinuiranom infuzijom.
- Za dijete > 20 kg, doza je 5,5 g / m<sup>2</sup> (55 ml / m<sup>2</sup>) tijekom 90-120 minuta, zatim 5/5 g / m<sup>2</sup> / d (55 ml / m<sup>2</sup> / d).
- Arginin je esencijalna aminokiselina kod pacijenata s poremećajem urea ciklusa i treba se davati kao arginin HCl (600 mg / kg, odnosno 6 ml / kg, IV, u 10% glukoze tijekom 90-120 minuta, a zatim 600 mg / kg / d IV kao kontinuirana infuzija), osim ako pacijent ima nedostatak arginaze, u tom slučaju se to ne bi trebalo dati. Dozu arginina treba smanjiti na 200 mg / kg kod poremećaja karbamil fosfat sintetaze (CPS) ili nedostatka ornitin transkarbamilaze (OTC)
- Kad je koncentracija amonijak jako visoka, 400 – 500 mg/dL prije terapije ili ako se povisuje iznad 300 mg/dL nakon početne terapije, indicirano je započeti sa ekstrakorporalnom detoksikacijom (prije svega hemodijalizom, daleko najuspješnijom metodom)
- Ako hemodijaliza nije dostupna, može se pokušati sa peritonealnom dijalizom (manje od 10% učinkovitosti od hemodijalize) ili zamjenom dvostrukog volumena krvi transfuzijom (još manje učinkovitosti) dok se osigura transport do najbližeg centra u kojem je moguće primjeniti hemodijalizu.
- Kod bolesnika s leucinozom ove mjere treba poduzeti ako je leucin viši od 1500 μmol/L, a opravdane su i u svih drugih bolesnika u metaboličkoj krizi nerazjašnjenje etiologije kad druge mjere nisu učinkovite.

Prema: <http://emedicine.medscape.com/article/804757-treatment#d10>

- d) Primjena vitamina, kofaktora i enzima koji bi mogli pokrenuti poremećene metaboličke reakcije:
- L – karnitin u dozi 100- 200 mg/kg/dan u 3 - 4 doze ako je moguće u venu, max 3g/d.

- Piridoksin (B6) od 100 mg IV (ili 10mg/kg) ili piridoksal fosfat u dozi od 3\*10 mg / kg na dan i kalcijev folinat u jednokratnoj dozi od 3 mg/ kg na dan kod konvulzija koje ne reagiraju na lijekove (antiepileptike). Glavna su terapija kod defekta glutamat dekarboksilaze (konvulzije ovisne o piridoksinu)
- Tiamin 3 \* 50 mg/d (kod leucinoze i manjka piruvat dehidrogenaze)
- Riboflavin 3 \* 50 mg/d kod poremećaja beta oksidacije masnih kiselina.
- Kobalamin 1-2 mg/d jedna ili dvije doze kod metilmalonske acidemije
- Biotin 10-20 mg/d peroralno u jednoj dozi (kod propionske acidemije, manjka piruvat karboksilaze i multiplog manjka karboksilaza)
- Ostalo: glicin kod izovalerijanske acidurije, kod hiperinzulinizma treba razmotriti davanje diazoksida, glukagona i oktreotida

Uz ovo hitno zbrinjavanje pruža se i dobra suportivna terapija, te je potrebno dijete uputiti u odgovarajući centar koji će mu pružiti adekvatnu dijagnostiku i daljnje zbrinjavanje.

Stalna evaluacija učinka liječenja i pravilna procjena novih rezultata preduvjet su za valjano liječenje koje je često potrebno i podešavati tokom dana, kako se mijenja stanje i otkrivaju nove spoznaje o bolesniku.

### **Preventivne mjere propisane za bolesnike uključuju:**

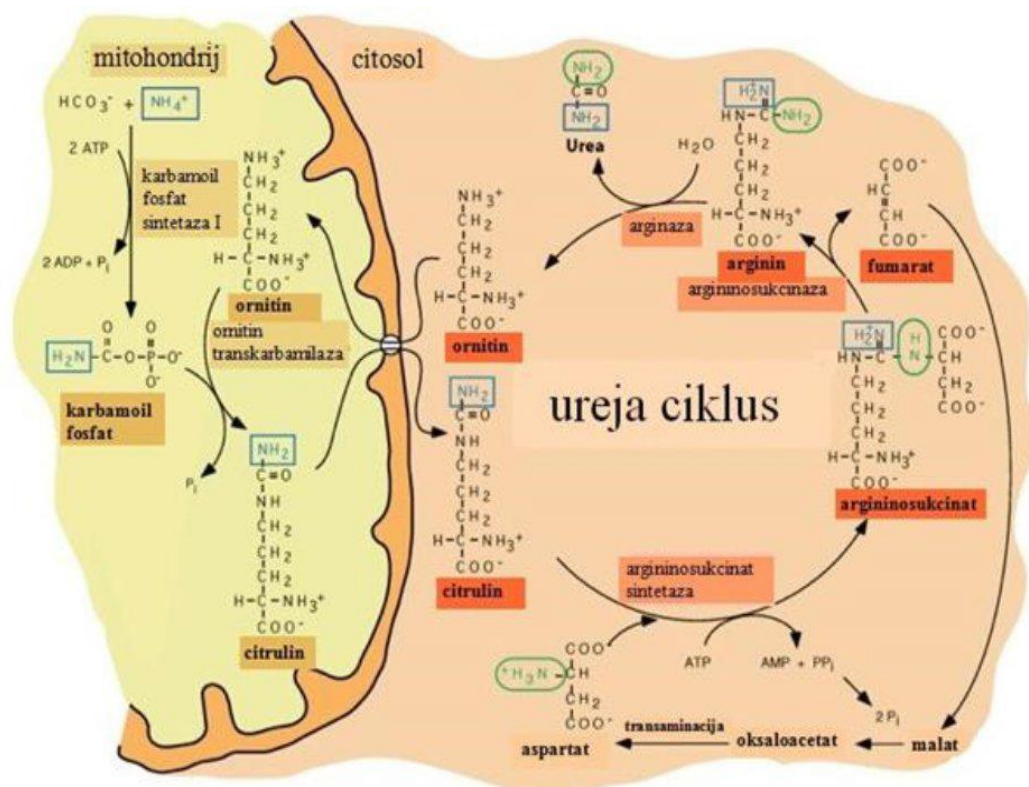
- Jasno pisane terapijske mjere koje bi trebali nositi sa sobom već dijagnosticirani bolesnici, po potrebi i teže dostupne specifične lijekove (pr. Karnitin za iv primjenu)
- Energetski napitak u slučaju mogućeg početka krize (pr. 10 – 25 % otopina maltodekstrina u količini koja pokriva dnevne potrebe za tekućinom, uz dodatak malo soli), osim kod mitohondrijskih bolesti
- Rano zbrinjavanje infekcija, snižavanje tjelesne temperature i izbjegavanje stresnih (rizičnih) situacija
- Ograničen / prekinut unos tvari koje ne može (adekvatno) metabolizirati
- Redovita primjena terapije
- Rani dolazak u bolnicu u slučaju potrebe i skraćenje postupka primitka

Prema: Nasljedne metaboličke bolesti, hitna stanja zbog metaboličkih bolesti, Barić Ivo et al. 2005



## 6. Hiperamonijemija i poremećaj ciklusa ureje

Ciklus ureje je niz enzimskih reakcija, koje se odvijaju u jetri, kojima se iz organizma eliminira višak dušika. Unos dušika u organizam varira od 500 mg/kg na dan u novorođenčeta do 250 mg /kg/dan u odraslih. Za razliku od drugih glavnih biogenih elemenata (ugljik, kisik, vodik) koji se u tijelu mogu pohraniti u obliku masti ili ugljikohidrata, za dušik ne postoji mogućnost uskladištenja. Stoga iako su neophodni za život, za sintezu proteina ili nukleinskih kiselina, sav „višak“ dušika se mora izlučiti iz organizma, jer su njegovi spojevi (amonijak prije svega) u previsokim koncentracijama vrlo toksični za mozak. Na početku ciklusa, amonijak se ugrađuje u karbamilfosfat i na kraju izlučuje kao urea mokraćom, kao što prikazuje slika. Na svakoj od ovih „stanica reakcije“ može nedostajati enzim ili manjkati njegova funkcija, što će rezultirati porastom amonijaka i utjecati na težinu kliničke slike bolesnika.



Slika 8. slikoviti prikaz ciklusa ureje.

Prema: <https://encryptedtbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR4zOAqt53SkOR69RHPTJ49ILiYASP8cRPhMqlkfAafGWOFFxzQ32A>

## 6.1. Patofiziologija

Mehanizam toksičnosti nije do kraja razjašnjen, ali se smatra da je glavi fiziološki odgovor na hiperamonijemiju povećanje intrakranijalnog tlaka, sekundarno mogu biti pojačana propusnost krvno - moždane barijere, poremećaj metabolizma neurotransmitera (serotonin, kinolinske kiseline, glutamata, acetilkolina).

Druga biokemijska posljedica defekta ureje je nedostatak arginina, koji tad postaje esencijalna aminokiselina. Iz ovog proizlazi da će i glavna terapija biti sprječavanje akumulacije amonijaka i nadoknada arginina.

## 6.2. Klinička slika

Klinička slika kod svih deficita enzima ciklusa ureje je vrlo slična, osim kod deficita arginaze. Mogu se javiti u svakoj životnoj dobi i obično se lako prepoznaju, ali i previde. Kumulativna incidencija ovih deficita je 1 : 8000 što ih čini jednom od češćih metaboličkih bolesti.

Akutno povišenje amonijaka izaziva povraćanje, hipertoniju mišića, nemir, hiperventilaciju s primarnom respiracijskom alkalozom i poremećaj svijesti sve do kome i smrti. Dok kronično povišenje uzrokuje propadanje mozga s mentalnom zaostalošću i različitim neurološkim ispadima.

Stoga je od ključne važnosti u sve djece ove simptomatologije sa nejasnom etiologijom izmjeriti amonijak u krvi, jer će pravodobna dijagnoza spriječiti ireverzibilne posljedice.

Vrste simptoma koje se mogu javiti i vrijeme njihove pojave ovise o rezidualnoj aktivnosti enzima, načinu prehrane i dodatnim izloženostima stresu.

U novorođenačko doba prvi simptomi se javljaju nakon prvih sati ili dana života, kao iritabilnost ili somnolencija, povraćanje, slabo sisanje s naglim pogoršanjima u obliku nestabilne cirkulacije, hipotermija, hiperventilacija koja dovodi do respiracijske alkaloze. Vrlo brzo stanje se pogoršava, javljaju se konvulzije, sve teži poremećaji svijesti i prestanak disanja.

U dojenačkom dobu prevladavaju slab apetit, povraćanje, hiperventilacija, hipotonija, nezainteresiranost, odbijanje hrane te slab rast i razvoj.

Diferencijalna dijagnoza u ovom stanju je gastroezofagealni refluks, stenoza pilorusa i alergije (na hranu), a na pravu dijagnozu nas upućuje kad dijete razvije krizu kao u novorođenačko doba.

U starije djece i odraslih bolest se manifestiraju krizama koje su provocirane povećanim unosom proteina ili katabolizmom vlastitih bjelančevina u stresu, gladovanju. Očituju se povraćanjem, glavoboljama, smetnjama ponašanja i ravnoteže i često su pomućene svijesti. Posljedice kriza mogu biti višestruke, bolesnik se može potpuno oporaviti, razviti neurološka oštećenja ili pak umrijeti. Neki bolesnici između kriza imaju blaže simptome, što nam može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi.

Treba spomenuti i poremećaj sinteze ureje zbog deficita arginaze, koja se očituje malo drugačijim laboratorijskim nalazima i kliničkom slikom od ostalih poremećaja enzima u ciklusu . Nalazimo povišeni arginin u plazmi, sniženu koncentraciju ornitina, povećano izlučivanje pirimidina, gvanidina i dibazičnih amonokiselina u mokraći, dok hiperamonijemija nije jače izražena. U kliničkoj slici kod tih bolesnika prevladavaju tremor i ekstrapiramidni simptomi, te spastična diplegija ili kvadriplegija. (Barić, 2005)

### **6.3. Dijagnostika**

Laboratorijski nalazi u metaboličkoj krizi otkrivaju hiperamonijemiju ( koncentracije iznad 200  $\mu$ /L kod novorođenčadi i iznad 100  $\mu$ /L kod starije djece je vrlo suspektno da se radi o metaboličkoj bolesti) koja zahtjeva neodgodivo liječenje i razrješenje etiologije. Krv za određivanje amonijaka treba se vaditi bez kompresije, epruvetu staviti u pripremljenu hladnu vodu sa ledom i u roku od 15 min analizirati u laboratoriju, inače će koncentracije biti lažno visoke.

Nakon osnovnih hematoloških, koagulacijskih i biokemijskih pretraga (GUK, ABS, jetrene probe) treba analizirati aminokiseline kvantitativno u serumu i urinu, organske kiseline i orotsku kiselinu u urinu, ukupni i slobodni karnitin u plazmi te profil acilkarnitina u suhoj kapi krvi na filter papiru.

## 6.4. Liječenje

Doživotno liječenje uključuje ograničen unos proteina tako da se ne ugrozi rast i razvoj, a istovremeno ne dožive metaboličke krize. U svakog bolesnika je potrebno individualno odrediti unos proteina i često pretragama kontrolirati kliničko stanje, pogotovo u situacijama povećanog napora i stresa. Katkad je potreban dodatni unos esencijalnih aminokiselina. Poticanje alternativnih puteva u izlučivanju dušika, tako što se aminokiseline prevedu u spojeve koji se mogu izlučiti mokraćom, postiže se primjenom benzoata (izlučivanje glicina u obliku hipurata) i fenilbutiratom / fenilacetatom (izlučivanje glutamina u obliku fenilacetilglutamina) u dozi od 250 mg/kg na dan. Dodatak arginina ili citrulina potaknut će reakcije u ciklusu ureje. Simptomatsko liječenje u suzbijanju epilepsije i drugih posljedica hiperamonijemije je vrlo važno za bolesnika i obitelj. Transplantacija jetre može pomoći kod muške djece sa potpunim manjkom ornitintranskarbamilaze, jer je kod njih vrlo teško održavati metaboličku ravnotežu. Nasljeđivanje ove bolesti je X vezano, pa djevojčice mogu biti i bez simptoma izvan kriza. Druge bolesti ove skupine se nasljeđuju autosomno recesivno.

Princip akutnog liječenja podrazumjeva:

- Prekinuti unos dušikovitih spojeva, zaustaviti katabolizam dostatnim kalorijskim unosom
- Smanjiti koncentraciju amonijaka lijekovima ili metodama ekstrakorporalne detoksikacije
- Nadoknada arginina
- Pospješiti izlučivanje dušikovitih spojeva obilnim unosom tekućine i forsiranom diurezom

Hitna terapija u prva 2 sata obuhvaća:

- Rehidracija i kalorijsko podmirivanje infuzijom 10% glukoze 12 mL/kg s elektrolitima i lipidima do 1 g/kg tjesne težine, a inzulinom ako je potrebno. Zatim se nastavlja sa dozom od 100 do 200 mL/kg kroz 24 sata.

- Na – fenilacetat 250 mg/kg (ili Na-fenilbutirat oralno, ako je moguće) i Na – benzoat 250 mg/kg u dojenčadi i u dozi od 2,5 do 5 g/m<sup>2</sup> u starije djece i odraslih. Nakon isteka 2 sata daje se kontinuirano kao dnevna doza.
- Ako to nije moguće, onda se povraćanje sprječava davanjem ondansetron – hidroklorida 0,15 mg/kg u prvih 15 min početne infuzije.
- Arginin hidroklorid 360 mg/kg ili 10% u dozi od 2mL/kg u centralnu venu kroz 2 sata, pa zatim kontinuirano kao dnevna doza.
- Karnitin 100 mg/kg (dok se ne iskljuci organska acidurija)
- Ekstrakorporalna detoksikacija (hemodijaliza ili manje djelotvorna peritonejska dijaliza) je indicirana ako amonijak ne padne unutar 8 sati liječenja ili koncentracija raste iznad 400 – 500 µmol/L . Eksangvinotransfuzija se više ne koristi jer dodatno opterećuje proteinima i amonijakom.

Prema: <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/neonate-infant-child-with-hyperammonemia/>

Hitan postupak uvelike ovisi o stanju bolesnika, hidraciji, stanju svijesti i o tome da li je prisutan edem mozga. Stoga je vrlo važan individualni pristup svakom bolesniku.

Trajno liječenje:

- Održavati anaboličko stanje unosom kalorija 120 kcal/kg na dan, a nakon dojenačke dobi potrebe za unosom su i manje.
- Ograničiti unos prirodnih proteina na 0.5 – 0.7 g/kg na dan uz dodatak smjese esencijalnih aminokiselina.
- Arginin / citrulin 100 – 200 mg/kg na dan per oralno.
- Nastaviti unos butirata i fenilacetata u dozi 250 – 400 mg/kg na dan po.
- Unos vitamina i elemenata u tragovima, karnitina ako je potrebno
- Laktuloza ( jer veže amonijak u crijevima zbog kiselog pH)

## **7. Hipoglikemija**

Iako hipoglikemija nije bolest, ona je često praćena simptomima koji mogu ugroziti život, a može biti i važan putokaz za otkrivanje njezine etiologije. Obilježena je koncentracijom glukoze ispod njezine donje granice, koja nije striktno određena, ali uzima se kao vrijednost od 1.7 mmol/L u prva tri dana života, a nakon 3.dana 2,5 mmol/L., za nedonoščad i nedostaščad je ta granica 2,2 mmol/L.

Gornje granice normalne razine glukoze u krvi su individualne i ovisne o brojnim čimbenicima (dob, zalihe glikogena i masnog tkiva, zrelost enzima i lućenje hormona).

### **7.1. Klinička slika**

Najvažnija klinička posljedica hipoglikemije je neuroglikopenija, odnosno smanjenje koncentracije glukoze u mozgu sa posljedičnim propadanjem živčanih stanica. Rezultat toga mogu biti poremećaji razvoja, epilepsija i drugi neurološki simptomi ili smrt bolesnika. Klinička slika ovisi i o dobi, pa će se tako u novorođenačko doba vidjeti kombinacije tremora, hipotonije, slabo sisanje, razdražljivost, konvulzije, tahipneja, apneja, cijanoza, somnolencija, hipotermija i moguća koma. U starije djece hipoglikemija se češće očituje poremećajima ponašanja i različitim vegetativnim simptomima. Ponekad se hipoglikemija niti ne očituje simptomima, što ponajviše ovisi o individualnoj raspoloživosti alternativnih izvora energije (ketoni, laktat), ovisno o vrsti bolesti, unosu hrane, građi tijela i drugim činiteljima. Klinička slika može biti maskirana ili dopunjena drugim znakovima osnovne bolesti.

Obzirom na dostupnost pretrage glukoze u krvi, moguće asimptomatsko razdoblje kao i teške posljedice koje mogu nastati, glukozu bi trebalo mjeriti u sve novorođenačadi bar jednom prije prvog obroka, a u rizične djece i češće. (Barić 2004)

## 7.2. Dijagnostika

Otkrivanje uzroka hipoglikemiji je često kompliciran dijagnostički postupak. Brojne nasljedne metaboličke bolesti i stečena stanja, tumori, trovanja i reakcije na lijekove se navode kao mogući uzroci hipoglikemije, ali ponekad uzrok ostaje nerazjašnjen.

Inicijalna laboratorijska dijagnostika kreće analizom glukoze u krvi, acidobaznog statusa, elektrolita (K, Na, Cl), bikarbonata te organske kiseline i ketoni u urinu. Dodatne pretrage uključuju mjerenje inzulina (trebao bi biti manji od 3 mU/L), kortizol, hormon rasta i c-peptid. Slobodne masne kiseline, ukupni i slobodni karnitin i profil acilkarnitina u plazmi, zatim aminokiseline u plazmi, ALT, trigliceridi, amonijak, kreatin kinaza, laktat i urat. Razmotriti potrebu za metaboličkim i toksikološkim analizama na etanol, salicilate, predoziranje inzulinom i drugim antidijabeticima. (Young Kim, 2015 )

## 7.3. Liječenje

Simptomatsku hipoglikemiju treba što prije prekinuti intravenskim davanjem glukoze bolusom 25% tne glukoze u dozi od 1-2 mL/kg tjelesne težine. U nastavku terapije 10% glukoza se infundira ovisno o dobi, brzinom 4-5 mL/kg /sat s ciljem da se razina glukoze u krvi održi iznad donje granice normalnog raspona. Korisno je prije infuzije glukoze dati 30 $\mu$ /kg glukagona (max 1 mg) intramuskularno ili adrenalina 0,03 mg/kg u otopini 1:1000, osobito ako bude poteškoća s nalaženjem prikladne vene. (Barić, 2003)

Ukoliko je potreba za glukozom veća, možemo pretpostaviti da je uzrok hiperinzulinizam, što je ujedno i najčešći uzok u novorođenačkoj dobi, a u kasnijoj dobi češće se javlja hiperplazija, adenom ili disfunkcija beta stanica gušterače. Važno je što prije pronaći osnovni uzrok hipoglikemije, kako bi se započelo specifično liječenje i što prije započeti sa unosom hrane koju dijete podnosi. Specifično liječenje stoga obuhvaća dijetu bez fruktoze, bez leucina, izbjegavanje gladovanja te unos lijekova, ovisno o osnovnoj bolesti. (Barić, 2005)

## 8. Zahvale

Iznimno mi je zadovoljstvo zahvaliti se svom mentoru, doc.dr.sc Mariju Ćuku, na ukazanom povjerenju koje mi je dano pri izradi ovog diplomskog rada, bez čijih prijedloga i savjeta ovaj rad ne bi bio izrađen.

Zahvaljujem se svojim profesorima, posebno sa Katedre za pedijatriju, koji su potvrdili moju ljubav i želju za znanjem i radom sa djecom.

Veliko hvala mami i tati koji su omogućili da željeni fakultet upišem i završim, sestri koja je učinila moje životno putovanje posebnim i s kojom sve izgleda moguće.

Posebno hvala dečku Ivi koji je neograničena podrška i „vjetar u leđa“.

Hvala mojim prijateljima, na smijehu i suzama kojima su obogatili moje studentske dane.



## 9. Literatura

1. Barić I. (2003), Nasljedne metaboličke bolesti, Mardešić et al., Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga
2. Barić I. (2004 a), Osnovne metaboličke pretrage: indikacije i evaluacija, Paediatr Croat; 48 (Supl 1): 89-93
3. Barić I. (2004 b), Racionalna dijagnostika nasljednih metaboličkih bolesti. Paediatr Croat; 48 (Supl 1): 155-159
4. Barić I. (2005), Nasljedne metaboličke bolesti, hitna stanja, nove spoznaje, priručnik za poslijediplomski tečaj, Zagreb
5. Barić I. (2009): Akutno ugroženi bolesnici – kako prepoznati i suzbiti nasljedni metabolički poremećaj? Paediatr Croat; 53 (Supl 1): 133-137
6. Barić I. (2011): Kako na vrijeme prepoznati i suzbiti nasljednu metaboličku bolest u novorođenčeta? Paediatr Croat 2011; 55 (Supl 1): 167-172
7. BMJ Publishing Group (Wiley - Blackwell), (2010); Advanced Paediatric Life Support, 5th edition, part 2 (life support)
8. Hoffmann G. et al. (2010); Inherited Metabolic Disease, a clinical approach; London, Springer
9. Maučević-Katanec D. et al. (2014) homocistinurija u odraslih bolesnika - važnost ranog prepoznavanja u dječjoj i adolescentnoj dobi; Paediatrica Croat; 58: 208-2015
10. Pourfarzam M. – Zadhoush F. (2013); Newborn Screening for inherited metabolic disorders, news and views; Journal of Research in Medical Sciences
11. Young Kim S. (2015), Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis; Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2015 Dec; 20(4): 179–186. Published online 2015 Dec 31. doi: 10.6065/apem.2015.20.4.179
12. <http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview>
13. <http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview#a5>
14. <http://emedicine.medscape.com/article/804757-overview#a6>
15. <http://mkb-dijagnoza.blogspot.hr/2009/03/e00-e90-endokrine-bolesti-bolesti.html>
16. <http://www.rogerknapp.com/medical/restraint.htm>
17. <http://www.rogerknapp.com/images/head-e.jpg>

18. [http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-002-97814377075575.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-002-97814377075575.jpg)
19. [http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-003-97814377075574.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-003-97814377075574.jpg)
20. [http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-004-97814377075573.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-004-97814377075573.jpg)
21. [http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622\\_f062-009-97814377075572.jpg](http://clinicalgate.com/wp-content/uploads/2015/03/000622_f062-009-97814377075572.jpg)
22. <http://emedicine.medscape.com/article/804757-treatment#d10>
23. PALS Vascular Access Procedures (2006): American Heart Association
24. <http://emedicine.medscape.com/article/804757-treatment#d10>
25. <https://encryptedtbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR4zOAqt53SkOR69RHPTJ49ILiYASP8cRPhMqIkfAafGWOFxzQ32A>
26. <http://newenglandconsortium.org/for-professionals/acute-illness-protocols/urea-cycle-disorders/neonate-infant-child-with-hyperammonemia/>

## 10. Životopis

Zovem se Marija Modrić, rođena sam 05.rujna 1988 godine u Zadru. Osnovnu školu „Stanovi“ završila sam sa odličnim uspijehom koji mi je osigurao upis u Opću gimnaziju „Juraj Baraković“ u Zadru. Nakon maturiranja sa odličnim uspijehom, 2007. godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Tokom studija aktivno sam se bavila sportom i predstavljala fakultet na natjecanjima u rukometu. Aktivan sam član studentske sekcije za pedijatriju te sudjelovala u volonterskim radionicama i dodatnim predavanjima.

Aktivno se koristim engleskim jezikom, te pasivno njemačkim jezikom kojeg sam počela učiti u osnovnoj školi. Položila sam 2. (početni) semestar znakovnog jezika za gluhoslijepe osobe, pod pokroviteljstvom Hrvatskog saveza gluhoslijepih osoba Dodir i radujem se nastavku učenja i rada s osobama s posebnim potrebama.

