



Klinična neonatologija: 1953 – 2013

MONOGRAFIJA



Klinična neonatologija: 1953 – 2013

60. obletnica vzpostavitve
Neonatalnega oddelka na
Pediatrični kliniki UKC Ljubljana

MONOGRAFIJA

2. natis

Zbirka: POGLAVJA IZ NEONATOLOGIJE
Letnik V/2; 2013

STROKOVNO IZOBRAŽEVANJE, DECEMBER 2013.

Klinična neonatologija: 1953 – 2013

Monografija
2. natis

Urednica: Izr.prof. dr. Darja Paro-Panjan, dr. med.
Naslov: Klinična neonatologija: 1953 – 2013
Ob 60. obletnici vzpostavitve Neonatalnega oddelka
na Pediatrični kliniki
Recezenca: Prof.dr. Ciril Kržišnik, dr.med.
Izr.prof.dr. Darja Paro-Panjan, dr. med.
Založnika: Klinični oddelek za neonatologijo
Pediatrična klinika, UKC Ljubljana in Društvo za pomoč
hospitaliziranim novorojenčkom – Prvi koraki.
Tehnična urednica: Manca Velkavrh, dr. med.
Lektorici slovenščine: Metka Bartol, univ. dipl. slovenistka.
Jasna Zupan, univ. dipl. slovenistka.
Lektorica angleščine: Nina Zupan Antosiewicz,
univ.dipl. prevajalka (angl.in ital.)
Oblikovanje: Maruša Kocman
Tisk: DEMAT
Naklada: 50 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

614.2(497.4Ljubljana):616-053.31«1953/2013»
616-053.31(082)

KLINIČNA neonatologija : 1953-2013 : 60. obletnica vzpostavitve Neonatalnega oddelka na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana : monografija / [urednica Darja Paro-Panjan]. - 2. natis. - Ljubljana : Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC : Društvo za pomoč hospitaliziranim novorojenčkom - Prvi koraki, 2013. - (Zbirka Poglavlja iz neonatologije ; letn. 5, 2)

ISBN 978-961-92938-7-4 (Pediatrična klinika)
1. Paro Panjan, Darja 2. Univerzitetni klinični center (Ljubljana). Pediatrična klinika. Neonatalni oddelek
271048704

Predgovor

To knjižico smo zasnovali ob šestdesetletnici Kliničnega oddelka za neonatologijo Pediatrične klinike v Ljubljani v počastitev desetletjem truda, neprespanih noči, trdega dela in uspehov vseh, ki so bili kadar koli zaposleni na tem oddelku. Prav vsem – zdravnicam in zdravnikom, medicinskim sestram, laboratorijskim sodelavcem, kolegom drugih usmerjenih pediatričnih in drugih specialnosti ter ne nazadnje našim pacientom in njihovim družinam gre zahvala za to, da smo danes uspešen oddelek, ki z izkušnjami in modrostjo preteklosti ter z energijo sedanjosti zre v prihodnost.

V letih delovanja je po grobi oceni skozi skrbne roke zdravnikov, medicinskih sester in drugega osebja šlo več kot 24 000 bolnih novorojencev. Z njihovim zdravljenjem smo obogatili svoje izkušnje, ki smo jih znali nadgrajevati z znanjem drugih, hkrati pa smo naše znanje predajali naprej. Merilo našega dela in posledično uspeha je bilo vedno zdravje in dobro počutje bolnikov ter njihovih staršev. Naš cilj ostaja enak že desetletja: žareč pogled staršev, ki odhajajo domov z ozdravljenim otrokom. Prav to je naša največja nagrada in spodbuda za nadaljnje delo.

Na straneh, ki sledijo, se torej oziramo v preteklost, pregledujemo naša trenutna prizadevanja in odstiramo vrata v prihodnost ...

Darja Paro-Panjan

Kazalo

**Kratek pregled razvoja klinične Neonatologije
na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana** **7**

*A short review of the clinical neonatology at the University Pediatric Hospital
UMC Ljubljana*

Borut Bratanič, Zora Konjajev

Zdravstvena nega novorojenčkov 1953–2013 **23**

Neonatal Care 1953 - 2013

Martina Lekan

Neonatologija na pediatrični kliniki danes **31**

Neonatology at the University Children's Hospital Ljubljana Nowadays

Darja Paro-Panjan

**Skrajnosti plodove rasti –
pomen za klinično obravnavo po rojstvu** **41**

*The Extremes of Fetal Growth – Implications for Clinical Proceedings after
Birth*

Petja Fister

Neinvazivna ventilacija v neonatologiji **57**

Neonatal Non-invasive Ventilation

Gregor Nosan

Celostna obravnava novorojenčkov z nevrološko motnjo **71**

Management of Newborns with Neurological Disorders

Aneta Soltirovska Šalamon

Novosti pri obravnavi zlateničnih novorojenčkov	87
<i>New Developments in the Management of Jaundiced Newborns</i>	
Jana Lozar Krivec	
Naslovi avtorjev prispevkov	98
Zahvala	99



Kratek pregled razvoja klinične Neonatologije na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana

A short review of the clinical neonatology at the University Pediatric Hospital UMC Ljubljana

Borut Bratanič, Zora Konjajev

Izvleček

Neonatologija pod tem imenom v svetu nastopa kot usmerjena specialnost pediatrije od začetka 60. let prejšnjega stoletja. Prva pisna omemba oskrbe novorojencev se v zahodni medicini pojavlja v knjigi *Ginekologija* znanega grškega zdravnika Soranusa (98–138 n. št.), kateremu v sodobnem svetu sledijo številni raziskovalci, ki so prispevali k velikemu napredku stroke v zadnjih desetletjih. Neonatalni oddelek je na Pediatrični kliniki začel delovati pred 60 leti in zgodaj postal učni center za celotno bivšo državo Jugoslavijo. Na številnih področjih klinične medicine, kot so nedonošenost, kongenitalne okužbe (citomegalovirus), neonatalna hiperbilirubinemija, zahiranost, apnoične atake, neonatalna nevrologija, perinatalne okužbe, prehrana in druga, je tim številnih sodelavcev sodobno in kakovostno oskrboval najbolj ogroženo in najmlajšo skupino pediatričnih pacientov. Razvoj teče naprej in mladi sodelavci so zagotovilo za kakovostno oskrbo bolnih novorojenčkov in njihovih družin v prihodnosti.

🔑 **KLJUČNE BESEDE:** klinična neonatologija, zgodovina oddelka, neonatologi

Abstract

About 50 years ago in 1960 the name »neonatology« arised for the subspeciality of paediatrics dealing with the newborn infants. In ancient history the first medical writer of neonatal care was Soranus (A.D. 98–138) of Ephesus who wrote the first definitive treatise on the care of the newborn infant

which was included in his *On Diseases of Women*. Many researchers and clinicians followed and contributed to the development and immense growth of neonatology in modern times. Department of neonatology was established at the University Pediatric Hospital UMC Ljubljana 60 years ago and soon became state teaching center for doctors and medical nurses from whole former Yugoslavia. Numerous fields of clinical neonatology were covered during the work of the department, such as: prematurity, congenital infections (cytomegalovirus), neonatal hyperbilirubinemia, growth retardation, apnoic spells, neonatal neurology, perinatal infections, neonatal nutrition and others where teams of department's numerous professionals contributed to neonatal care of the highest risk group of youngest pediatric patients. Development goes on and young colleagues are an excellent promise for future growth of quality care for the sick newborn infants and their families.

🔑 **KEY WORDS:** clinical neonatology, department history, neonatologists

Uvod

Neonatologija pod tem imenom v svetu nastopa kot usmerjena specialnost pediatrije od začetka 60. let prejšnjega stoletja. Tedaj je prof. Alexander J. Schaffer v Združenih državah Amerike prvi uporabil ime »neonatologija« za vedo, ki proučuje razvoj, diagnostiko, zdravljenje in preventivo bolezni pri novorojenčkih v sodelovanju z drugimi komplementarnimi specialnostmi, kot so pediatrija, ginekologija s porodništvom, genetika in druge (1).

Prva pisna omemba oskrbe novorojencev se v zahodni medicini pojavlja v knjigi *Ginekologija* znanega grškega zdravnika Soranusa (98–138 n. št.), ki je bil rojen v Efezu, v Mali Aziji. Najverjetneje se je izpopolnjeval v Aleksandriji in pozneje delal v Rimu, za časa vladanja Trajana in Hadrijana. Omenjeni učbenik obsega 4 knjige, oskrba zdravega in bolnega novorojenčka po principih, ki so bili daleč nad tedanjimi vražami in predsodki, pa je opisana v prvi knjigi. V njej na kratko omenja tudi možnost, da po rojstvu prežive novorojenci, ki so bili nošeni 7 mesecev.

Pozneje so v srednjem veku v evropskih virih zabeležene ustanove za najdenčke, kjer so se z novorojenci, ki so jih matere zapustile, ukvarjale predvsem redovnice. Znano je, da je Papež Inocent III. v trinajstem stoletju ustanovil prvo bolnišnico za najdenčke. Podobna ustanova, kjer so oskrbovali novorojence, ki so jih starši zapustili, je bila ustanovljena leta 1741 v Londonu. V Parizu so po ukazu Ludvika XIII. odprli bolnišnico za najdenčke okrog leta 1748 in jo imenovali po duhovniku in svetniku Vincent de Paulu.

Prvo različico inkubatorja za nedonošenčke je opisal Jean Louis Paul Denucé, otroški kirurg in ortoped (1824–1889) iz Bordeauxa, in sicer v članku, ki je bil objavljen leta 1857. To je bila kovinska posoda z dvojno steno, podobna kadi. Prostor med stenama so polnili s toplo vodo.

Oblike zaprtih inkubatorjev (nekaterih napolnjenih s toplo vodo in z odprtino za glavo), ki so jih uporabljali za nego nedonošenčkov v porodnišnici Port Royal v Parizu, je leta 1880 opisal Stéphane Tarnier. Prvi prevoznik inkubator je leta 1891 v Bostonu načrtoval Thomas Morgan Rotch (1849–1914), znani ameriški pediater, ki se je ukvarjal z nedonošenčki (2).

Pierre Constant Budin (1846–1907) je bil ginekolog, porodničar in učenec ter sodelavec profesorja Stéphanu Tarniera. Zgodovinarji ga štejejo za enega prvih neonatologov. Ob porodniškem delu se je ukvarjal tudi z novorojenci ter svoje izkušnje opisal v delu *Le Nourrisson*, izdanem leta 1900, ki bi ga lahko imenovali prvi učbenik neonatologije (3).

V nadaljevanju uvoda se bomo dotaknili samo še nekaterih izbranih mejnikov v sodobnejši neonatologiji, natančnejša zgodovina svetovne neonatologije sodi namreč v okvir drugačne publikacije.

Med splošnim napredovanjem medicinske znanosti je na področju neonatalne medicine v ZDA med drugimi izstopal tudi Louis K. Daimond (1902–1999), rojen v Ukrajini. Bil je začetnik pediatrične hematologije, leta 1942 pa je s sodelavci v Združenih državah Amerike raziskal in objavil povezavo med Rh-neskladjem in neonatalno eritroblastozo. S kolegi je tudi objavil učinkovito metodo za izmenjalno transfuzijo krvi pri novorojencih (4).

Virginia Apgar, anesteziologinja na Univerzi Kolumbija v New Yorku in ženska z mnogimi talenti (ob medicini tudi igranje in izdelovanje godal, filatelija, ribištvo), je leta 1953 objavila ocenjevalno lestvico za novorojence po rojstvu, ki je v uporabi še danes (5).

R. J. Cremer in sodelavci so leta 1958 v Lancetu objavili novo metodo zdravljenja neonatalne hiperbilirubinemije z vidno svetlobo (fototerapija) (6).

Prvi zračni prevoz bolnega novorojenčka je bil opravljen leta 1958 (2) v Chicagu, ZDA.

Lula O. Lubchenco je leta 1963 objavila Standardne tabele tež, dolžin in obodov glav po gestacijskih starostih na osnovi denverskih podatkov (7). Uvedla je koncepte AGA, LGA in SGA (primeren, prevelik in premajhen za gestacijsko starost – angl. *Appropriate / large / small for gestational age*).

Leta 1963 je Maria Delivoria-Papadopoulos s sodelavci prvič poročala o uspešni umetni ventilaciji nedonošenčka, ki je imel terminalno hialinsko membransko bolezen pljuč (8).

Louis Gluck je leta 1965 s sodelavci odprl prvo neonatalno enoto za intenzivno terapijo v Yale-New Haven Hospital v New Havenu, Connecticut, ZDA (2).

Northway, Rosan in Porter so leta 1967 prvič opisali bronhopulmonalno displazijo (BDP) (9).

Claudine Amiel-Tison je leta 1968 objavila metodo nevrološkega ocenjevanja zrelosti novorojencev (10).

G. A. Gregory je 1971 opisal zdravljenje dihalne stiske novorojencev z uporabo komore s stalnim nad pritiskom v dihalih (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP, Gregory head box) (11).

Tetsuro Fujiwara je s sodelavci leta 1980 v Lancetu objavil prvo uporabo surfaktanta pri zdravljenju hude hialinsko membranske bolezni pri nedonošenčkih (12).

Razvoj neonatologije na Pediatrični kliniki v Ljubljani

Leta 1953 je Pediatrična klinika v Ljubljani prevzela Oddelek za nedonošenčke v stavbi tedanjega Dečjega doma in leta 1954 je postal oddelek prvi regionalni center v Jugoslaviji za obravnavo nedonošenčkov, ki ga je opremil UNICEF. Center je imel poleg 14 posteljic še štiri inkubatorje tipa armstrong in tri izolete. Prvi vodja oddelka je bila dr. Zora Konjajev, specialistka pediatrije, ki se je v neonatologiji izpopolnjevala v Franciji, Švici, Rusiji in na Češkem (13).

Leta 1956 si je oddelek ogledala strokovnjakinja Svetovne zdravstvene organizacije dr. Mary Cross in metodo oskrbe ter zdravljenja nedonošenčkov ocenila kot najprimernejšo v tedanji Jugoslaviji in predlagala, da bi Center za nedonošenčke opravljal funkcijo Demonstracijskega centra za vzgojo in izobraževanje različnih profilov medicinskega osebja v tedanji skupni državi. Na Oddelku oz. v Centru so se od tedaj izobraževali zdravniki pediatri, specializanti pediatrije, študenti medicine ter višje in srednje medicinske sestre iz Slovenije, Hrvaške, Srbije, Makedonije, Črne gore, Bosne in Hercegovine ter tudi iz tujine. Center je bil prostorsko izoliran od drugih oddelkov klinike, funkcionalno pa je bil povezan z vsemi

oddelki Pediatrične klinike, laboratoriji in tudi drugimi klinikami ter inštituti Kliničnega centra oz. Medicinske fakultete, pa tudi z institucijami v drugih republikah. Dnevna povezava zdravnikov iz porodnišnic v Sloveniji s Centrom je omogočala uvajanje enotne doktrine v neonatologiji.

Za prevoz nedonošenčkov so tedaj skrbele porodnišnice, ki so pošiljale nedonošenčke v Center. Na Pediatrični kliniki je bil tedaj Oddelek za matere nedonošenčkov, ki so ohranjale svoje mleko in se priučile dojenja ter nege nedonošenčkov. Vsi nedonošenčki, ki niso bili hranjeni z materinim mlekom, so dobivali liofilizirano žensko mleko v prahu, ki ga je pripravljala Transfuzijski zavod v Beogradu. V tem se je odlikoval pred drugimi centri v tujini.

Od ustanovitve Oddelka je enkrat tedensko delovala tudi Neonatalna ambulanta za vse nedonošenčke in novorojence po odpustu, ki so se po potrebi obravnavali tudi timsko in se vključevali v rehabilitacijo.

Oddelek je že od leta 1954 samostojno uvajal specialni nevrološki pregled novorojencev z odkrivanjem avtomatizmov (prof. dr. Konjajeva po metodi A. Thomasa) in je pozneje postal tudi klinična baza Oddelka za razvojno nevrologijo ter tako prispeval k izboljšanju kakovosti obravnave nedonošenčkov in novorojencev (dr. Milivoj Veličković Perat, dr. med.).

Poleg hospitalizacije nedonošenčkov pa je iz leta v leto naraščala hospitalizacija bolnih novorojencev, saj porodnišnice niso imele zadostnega števila medicinskega osebja za nego bolnih novorojencev, niti diagnostičnih in terapevtskih možnosti ali potrebne opreme. Mnoge porodnišnice tedaj še niso imele stalnega pediatra v štacijah za novorojence. Zato je moral Oddelek poleg nedonošenčkov sprejemati tudi novorojence z najrazličnejšimi obolenji neonatalnega obdobja, kot so: zahiranost, motnje dihanja, intrauterine in poporodne okužbe, porodne poškodbe, prirojene hibe, vrojene motnje metabolizma, najrazličnejša nevrološka obolenja itn. Na oddelku je bilo uvedeno merjenje kisika v izoleti z oksimetrom večkrat na dan, kar je preprečevalo pojav slepote pri najbolj nezrelih nedonošenčkih v inkubatorjih.

Predvsem pa je bil Oddelek regionalni center za sprejemanje in zdravljenje novorojencev s hudo zlatenico. Oddelek je odločilno sodeloval pri oblikovanju enotne doktrine v obravnavanju zlatenice, njenem zgodnjem odkrivanju in uvajanju enotne diagnostične laboratorijske tehnike. Sprva je Oddelek za celotno republiko izvajal izmenjalne transfuzije krvi pri hudo

zlateničnih novorojencih, poslanih iz porodnišnic in tudi od doma. S tem so bile preprečene možganske okvare, prav tako je bila izkoreninjena invalidnost zaradi jedrnega ikterusa v naši republiki. S to dejavnostjo je bil Oddelek dolga leta zgled drugim republikam, ki so se trudile uveljavljati njegove metode in izkušnje tudi pri sebi. Leta 1972 je bila na oddelku prvič v Sloveniji uvedena fototerapija zlatenice z vidno svetlobno. Po uvedbi novega načina zdravljenja zlatenice je postopoma upadala potreba po uporabi izmenjalnih transfuzij.

Od leta 1972 se je oddelek opremil s sodobno opremo in se leta 1976 preimenoval v Oddelek za intenzivno nego nedonošenčkov in bolnih novorojencev. Vse odtlej oddelek tudi organizira prevoz nedonošenčkov »k sebi« v inkubatorju skupaj z oddelčnim osebjem. Poleg 25 posteljc je imel še 10 izolet, grelno posteljico in zaslone za nadzor življenjskih funkcij, telesne temperature in koncentracije kisika v vdihanem zraku.

V zadnjih letih pred selitvijo v novo stavbo Pediatrične klinike na Bohoričevi 20 v Ljubljani je oddelek predvsem ob sodelovanju donatorjev uspel vzdrževati raven opremljenosti s sodobnimi napravami, ki jo je pred več kot štiridesetimi leti uveljavila dr. Erjavčeva. Pri fototerapiji neonatalne zlatenice je bila v uporabi obsevalna blazinica s fiberoptičnim kablom. Na voljo je bilo več vrst sodobnih aparatov za nadzor osnovnih življenjskih funkcij novorojenčkov z možnostjo merjenja krvnega tlaka. S sponzorskimi sredstvi je oddelku leta 2008 uspelo pridobiti tudi analogni inštrument za neprekinjen nadzor možganskega delovanja (angl. *cerebral function monitor*, CFM).

Na oddelku so se od začetka njegovega delovanja vzdrževali in se z leti izpopolnjevali humani odnosi med osebjem in starši, saj so s številnimi ukrepi uspešno spodbujali sožitje staršev z novorojenci; v nasprotju z oddelki v porodnišnicah in otroških bolnišnicah, kjer v tistem času tesnega stika staršev z otroki niso dovoljevali. Oddelek je bil za obiske staršev odprt vsak dan 12 ur. Starši niso samo opazovali nedonošenčke v izoleti, temveč so se jih lahko dotikali in jih božali, kar je bilo izrednega pomena za poznejše dobro sožitje.

Načela humanizacije so bila prikazana na jugoslovanskem Pediatričnem kongresu v Novem Sadu leta 1983, kjer so vzbudila presenečenje in zanimanje jugoslovanskih neonatologov. Posebno pozornost je oddelek že od vsega svojega začetka leta 1954 namenjal tudi hospitalni higieni, ki jo je pozneje uvajala dr. Konjajeva tudi na področju celotnega Kliničnega centra.

Skupno z glavno oddelčno sestro Emo Oblak, ki se je izobraževala v Šoli za puerikulturo v Parizu, sta uvedli aseptično tehniko nege nedonošenčkov. Pred vsakim stikom z otrokom ali predmetom, potrebnim za nego, si je osebje dosledno umivalo roke in s tem preprečevalo prenos bakterij in tudi bolnišničnih klic z otroka na otroka. Sestra Ema Oblak in pozneje še višja medicinska sestra Alenka Vračko, ki se je prav tako izobraževala v Parizu, sta vzgojili generacije višjih in srednjih medicinskih sester v Sloveniji in tudi po drugih republikah Jugoslavije.

Ob stalnem upadanju rojstev je bilo poskrbljeno za izboljšanje kakovosti zdravja novorojencev. Na oddelku se je uvajala dodatna taktilno kinestetična stimulacija nedonošenčkov v inkubatorju, v katero so se vključevale tudi matere ob pouku pravilnega pestovanja, oblačenja in slačenja nedonošenčkov. Pred odpustom z Oddelka za matere so se priučile dojenja in nege novorojencev ter nedonošenčkov (14).

Ob sodelovanju psihologov (mag. B. Žemva) in študentk psihologije (M. Grčar in M. Čerče) ter vseh medicinskih sester in zdravnikov na Neonatalnem oddelku v zadnjih letih uvajamo sodobne principe »razvojne oskrbe« (angl. *developmental care* po H. Als). V juniju leta 2009 so štiri medicinske sestre in prof. dr. Darja Paro-Panjan, dr. med., uspešno opravili podiplomski tečaj in zaključni izpit iz ocenjevanja vedenja novorojencev po Brazeltonu in prejeli mednarodne diplome.

Pri reorganizaciji Pediatrične klinike leta 1989, ko so posamezni oddelki dobili naziv klinika, se je Oddelek za intenzivno nego nedonošenčkov in novorojencev oblikoval kot Služba za neonatologijo Pediatrične klinike (SZN), ki je vključevala Neonatalni oddelek za intenzivno oskrbo nedonošenčkov in novorojencev, Neonatalno ambulanto, Oddelek za matere in Odsek za prevoz nedonošenčkov in bolnih novorojencev.

Leta 2009 (25. februarja 2009) pa je Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije oddelku izdalo odločbo o podelitvi naziva *Klinični oddelek za neonatologijo* (KONEO) (15).

Kratka predstavitev dela neonatologov Pediatrične klinike v Ljubljani

Na začetku je bila vodja oddelka Zora Konjajev, dr. med., specialistka pediatrije, ki je izpopolnjevala svoje znanje neonatologije v Šoli za puerikulturo Mednarodnem centru za otroke v Parizu, na Pediatrični kliniki v Zürichu ter pozneje na Pediatričnih inštitutih v Moskvi in Pragi. S sprejemanjem najhujše bolnih novorojencev iz vseh porodnišnic Slovenije so bile dane velike možnosti za raziskovalno delo. Dr. Konjajeva se je posvetila poporodnim okužbam novorojencev in jih obdelala v asistentski nalogi »Nefiziološke kontaminacije novorojencev«, predvsem z vidika odpornosti na antibiotike, ki se je tedaj začela pojavljati. Huda zlatenica neznanega izvora je spodbujala raziskave etiopatogenetskih dejavnikov in pripeljala do tedaj enkratnih odkritij o vlogi humanega citomegalovirusa v neonatalni patologiji. Dr. Konjajeva je modificirala dotlej neučinkovito metodo eksfoliativne citologije urinskega sedimenta in kot prva na svetu ugotovila, da matere okuženih otrok prav tako izločajo citomegalične inkluzijske velikanke v urinu. Ugotovila je, da okužba s citomegalovirusom ni vselej smrtna, kot je dotlej veljalo, marveč se kaže v najrazličnejših oblikah in težavnostnih stopnjah; prizadetost imunskega sistema in najrazličnejših organskih sistemov pa povzroča telesno in psihomotorično prizadetost različnih stopenj. Prikaz raziskovanj in izsledkov na osnovi eksfoliativne citologije na svetovnem seminarju o citomegaliji je sprožil sodelovanje z Mikrobiološkim inštitutom v St. Gallenu v Švici (prof. dr. U. Krech in dr. M. Jung). S sredstvi švicarskega raziskovalnega fonda so bile ugotovitve dr. Konjajeve potrjene s serološkimi in virološkimi ugotovitvami. Obsežna skupna študija o različnih povzročiteljih intrauterinih okužb plodov je potrdila, da je bila tedaj citomegalija najpogostejša okužba. V tujini je bil zelo odmeven članek o ponovni okužbi drugega plodu iste matere s citomegalovirusom, saj je takrat veljalo, da je nevarna samo okužba pri prvi nosečnosti. Obsežne dolgoletne raziskave o citomegalovirusni okužbi in nadaljnji usodi otrok je dr. Konjajeva leta 1974 zagovarjala na Medicinski fakulteti v Ljubljani, in sicer v doktorski disertaciji »Izvirni izsledki o okužbi plodov in novorojencev s citomegalovirusom«.

Dr. Konjajeva je sodelovala pri velikem projektu »Antropometrijski standardi slovenskih otrok«, ko so bili izdelani standardi rasti tudi za novorojence, ter pri nalogi Kidričevega sklada z naslovom »Ponašanje glukoza-6-fosfat dehidrogenaze« pri različnih bolezenskih stanjih novorojencev.

V okviru svojega pedagoškega dela je dr. Konjajeva predavala pediatrijo in neonatologijo kot izbirna predmeta študentom splošne medicine na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Predavala je tudi specializantom ter specialistom pediatrije na podiplomskem študiju. Leta 1980 je bila imenovana za redno profesorico pediatrije pri Katedri za pediatrijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Njena bibliografija obsega 123 enot: strokovnih, znanstvenih in publicističnih člankov s področij neonatologije, hospitalne higijene in zgodovine medicine. Kot soavtorica je s poglavjem iz neonatologije sodelovala pri objavi več jugoslovanskih učbenikov s področja pediatrije in perinatologije. Bila je aktivna udeleženka številnih domačih in tujih strokovnih simpozijev ter kongresov.

Recenzirala je raziskovalne naloge in bila mentorica pri študentskih nalogah za Prešernovo nagrado, pri diplomskih nalogah in doktorskih disertacijah. Bila je članica številnih strokovnih komisij, predsednica komisije za hospitalno higieno Kliničnega centra v Ljubljani in članica pedagoško-znanstvenega sveta in študijske komisije Medicinske fakultete v Ljubljani ter sodna izvedenka za področje neonatologije.

Posebno pozornost je posvetila humanizaciji obravnave pacientov v perinatologiji in med prvimi staršem omogočila obiske na oddelku ter spodbujala tesen stik z njihovimi novorojenčki. Leta 1981 je bila v Ljubljani organizatorica odmevnega simpozija Perinatalne sekcije Slovenskega zdravniškega društva (SZD) z naslovom »Sožitje staršev z novorojenci«.

Prof. dr. Zora Konjajev se je upokojila leta 1982. Odtlej še vedno aktivno sodeluje na strokovnih sestankih, v Sekciji upokojenih zdravnikov SZD ter pri publicističnih dejavnostih (16).

Leta 1960 je bil UNICEF-ov Center za nedonošenčke preimenovan v Oddelek za nedonošenčke in bolne novorojence. Od leta 1966 do 1968 je na oddelku delala tudi Zdenka Skalicky-Čebin, dr. med., specialistka pediatrije, ki se je nato z družino preselila v Nemčijo.

Od leta 1970 je bila na oddelku zaposlena Marija Bren-Erjavec, dr. med., specialistka pediatrije, ki se je izpopolnjevala v neonatologiji v Združenih državah Amerike, na klinikah na Dunaju in v Pragi. Vodja oddelka je postala leta 1974 in ga vodila do upokojitve leta 1988. Strokovno je delovala na področju intenzivne nege nedonošenčkov in bolnih novorojenčkov. Na Neonatalnem oddelku za intenzivno nego nedonošenčkov in bolnih novorojenčkov je, skupaj s sodelavkami, z zanjo značilnim natančnim in

doslednim delom ter človeško širino, razumevanjem malih pacientov in njihovih staršev ter svojih sodelavk, bistveno doprinesla k nadaljnemu razvoju in humanizaciji intenzivne nege novorojenčkov ne samo na Pediatrični kliniki, temveč tudi širše v naši republiki ter v tedanji Jugoslaviji. Leta 1982 je postala vodja Neonatalne službe, ki jo je prevzela od predstojnice prof. dr. Zore Konjajev. Ob strokovnih in organizacijskih nalogah, ki jih je na Neonatalnem oddelku izvajala z doslednostjo in vztrajnostjo, je sodelovala tudi pri ustanavljanju in vodenju Perinatalne sekcije pri Slovenskem zdravniškem društvu. V času njenega vodenja in aktivnega sodelovanja pri delu sekcije so se začela tudi strokovna srečanja perinatalnih sekcij v skupnosti Alpe-Jadran in nadaljevala sodelovanja z drugimi perinatalnimi sekcijami v Jugoslaviji. Leta 1972 se je izpopolnjevala v Centru za nedonošenčke na Dunaju in na Raziskovalnem inštitutu za zaščito matere in otroka v Pragi (Podoli). Leta 1973 je pridobivala nova znanja na Intensive neonatal care unit v Minneapolisu in na kliniki Mayo v Združenih državah Amerike. Poleg štirimesečnega strokovnega izpopolnjevanja na Dunaju in v Pragi je študijsko obiskala tudi neonatalne oddelke v Parizu, Lozani, Budimpešti, Krakovu, Gradcu, Trstu in Aachnu.

Aktivno je sodelovala na mnogih mednarodnih in domačih strokovnih srečanjih, kjer je med drugim predavala o lastnih izsledkih raziskav intenzivne nege in spremljanju razvoja nedonošenčkov z ekstremno nizko porodno težo, o prehodni dihalni stiski novorojenčka, fototerapiji in neonatalni zlatenici, o organizacijskih težavah neonatalnega prevoza, o medikamentoznem zdravljenju apnoičnih atak s kofeinom, o uporabi antibiotične terapije pri novorojencih, spodbujanju sožitja med roditelji in novorojenčki ter organizacijskih problemih zdravstvenega varstva novorojenčkov v Sloveniji, če naštejemo samo nekatere od njenih številnih zanimivih tem, ki jih je objavila skupaj s kolegicami in kolegi. Kot prva je v Jugoslaviji uvedla fototerapijo za preprečevanje hude zlatenice in raziskovala učinkovitost tovrstnega zdravljenja. Odtlej se je število izmenjalnih transfuzij znatno zmanjšalo. Obsežna študija (dr. M. Erjavec in dr. D. Neubauer) je zajela značilnosti in motnje dihanja nedonošenčkov, ki sta jih ugotavljala s kardiorespirografom in določanjem tipa spanja. Izsledki so bili pomembni za nadzor skupine, ki ji je grozila nenadna, nepričakovana smrt. V tujini objavljeni referati so pomenili velik napredek v preprečevanju omenjenih nevarnih stanj. Upokojila se je leta 1988 (17).

Asist. dr. Borut Bratanič, dr. med., specialist pediater, asistent na Katedri za Pediatrijo (od leta 1989), dela na oddelku od specialističnega izpita iz

pediatrije (leta 1979) in je bil v času 1988–2010 vodja oddelka. B. Bratanič se je posvečal raziskavam s področja hiperbilirubinemije novorojencev in je sodeloval pri skupnem projektu z Institutom »Jožef Stefan«. S tega področja sta tudi njegovo magistrsko delo »Na eritrocite vezani bilirubin kod hiperbilirubinemične novorođenčadi«, ki ga je leta 1993 zagovarjal na Medicinski fakulteti v Zagrebu, ter doktorsko delo »Opredelitev sistema bilirubin, albumin in fibroblasti V-79 z elektronsko paramagnetno resonanco«, ki ga je leta 2000 zagovarjal na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Po diplomi se je izpopolnjeval na področju neonatologije v Milanu, dvakrat v Londonu (Hammersmith Hospital leta 1986 in National Institut for Child Health leta 2001), aktivno sodeloval na podiplomskih tečajih Royal Colleegea v Londonu (neonatalna nevrologija, neonatalne okužbe) ter na mednarodnih kongresih doma in v tujini. Po vključitvi v pedagoško delo je sodeloval na izpopolnjevanjih Centra za razvoj univerze na Filozofski fakulteti v Ljubljani in na več poletnih šolah visokošolske didaktike v Radovljici. Bil je eden od ustanovnih članov Društva za visokošolsko didaktiko Slovenije. Bil je tudi predavatelj in mentor za diplome pri predmetu »pediatrija« na Visoki šoli za zdravstvo v letu 1986 in pri predmetu »Razvoj otroka in pediatrija« na katedri za fizioterapijo Visoke šole za zdravstvo v Ljubljani v letih 2005–2007. Zdravniška zbornica Slovenije ga je imenovala za mentorja specializantov pediatrije. Bil je tudi redni član izpitnih komisij pri specialističnih izpitih iz pediatrije; od leta 2005 član strokovnega odbora za organizacijo podiplomskega tečaja »Javno zdravstvo otrok, mladostnic in mladine« v okviru specializacije iz pediatrije; udeleženec mednarodnih simpozijev in konferenc o neonatologiji in pediatriji, soorganizator mednarodnih kongresov v Sloveniji, organizator stalnega strokovnega izpopolnjevanja iz pediatrije in republiških izpopolnjevanj za zdravstveno osebje »novorojenčkom prijaznih porodnišnic« in zdravstvenih ustanov; predsednik Neonatalne sekcije Združenja za pediatrijo do leta 2006, podpredsednik Združenja za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva, član komisij za strokovni nadzor Zdravniške zbornice Slovenije, predsednik Nacionalnega odbora za spodbujanje dojenja pri UNICEF-u Slovenija od leta 1996 in dve leti generalni sekretar Evropskega združenja neonatalnih in perinatalnih sekcij, ustanovljenega 1. 7. 2006 na Dunaju.

Od leta 2010 dela kot oddelčni specialist, vodenje Kliničnega oddelka za neonatologijo pa je v istem letu predal izr. prof. dr. Darji Paro-Panjan, dr. med.

Prim. Marieta Novosel-Sever, dr. med., specialistka pediatrije, je delala na oddelku od leta 1978 pa do 6. 12. 2008. Sodelovala je pri raziskovalnem projektu PORSOG (prezgodnji porod, prezgodno rojeni otrok in nadaljnji razvoj). Pod vodstvom prof. dr. D. Mardešiča iz Zagreba je sodelovala pri multicentrični klinični preizkušnji Bebimil 0 za prehrano nedonošenčkov in novorojenčkov z nizko porodno težo. Več let je bila članica Komisije za umrljivost novorojenčkov za ljubljansko regijo. Sodelovala je v komisiji za oceno zavitka za novorojence pri Ministrstvu za zdravstvo, družino in socialno varstvo, sprva kot član in nato kot predsednica komisije. Opravila je podiplomsko izobraževanje iz hospitalne higijene in bila imenovana za predsednico Komisije za bolnišnične okužbe Pediatrične klinike. Bila je aktivna udeleženka strokovnih srečanj s področja neonatologije in perinatologije doma in v tujini. Sodelovala je pri pouku študentov medicine, specializantov iz pediatrije ter predavala v okviru podiplomskega študija zdravstvenega varstva žena, otrok in mladine. Bila je področna mentorica mnogim specializantom pediatrije v času kroženja na SZN, Zdravstvena zbornica pa jo je imenovana za glavno mentorico za specializacijo iz pediatrije. Do leta 2006 je bila tajnica Sekcije za neonatologijo pri Združenju za pediatrijo SZD. Leta 1995 prejela naziv primarij. Upokojila se je v decembru leta 2008.

Izr. prof. dr. Darja Paro-Panjan, dr. med., specialistka pediatrije, je leta 1992 opravila specialistični izpit iz pediatrije in takoj naslednje leto začela sodelovati s Službo za neonatologijo. Posebno področje njenega dela in raziskovanja je neonatalna nevrologija. Usmerjeno se je na tem področju izpopolnjevala pri prof. dr. Amiel-Tison v Parizu in na številnih mednarodnih seminarjih iz neonatalne nevrologije. Leta 1997 je magistrirala z delom »Potek in prognoza krčev v novorojenčkovem obdobju«. Leta 2005 pa je na Medicinski fakulteti v Ljubljani uspešno zagovarjala doktorsko delo z naslovom »Nevrološki pregled novorojenčka po Amiel-Tisonovi: klinična uporabnost, primerjava z drugimi metodami in prognostični pomen za nevrološko-razvojni izid ob letu«. Leta 2006 je na Medicinski fakulteti v Ljubljani dobila naziv docentke, leta 2012 pa naziv izredne profesorice. Sodeluje pri do- in podiplomskem pouku na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Predavala je na strokovnih simpozijih, tečajih in podiplomskih šolah neonatologije in neonatalne nevrologije. Leta 2008 je organizirala mednarodna simpozija »Vedenjski vzorci novorojenčka v luči zgodnjega razvoja« in leta 2009 »Neonatalno farmakologijo«. Spomladi 2013 je organizirala mednarodni simpozij »Neonatalne okužbe in imunski odziv pri

novorojenčkih«, kjer je aktivno sodeloval tudi prof. R. Polin iz ZDA. V domači in mednarodni strokovni literaturi je objavila številne strokovne in znanstvene članke. Redno izvaja ultrazvočno slikovno in funkcionalno diagnostiko osrednjega živčevja novorojenčkov. Je članica izpitnih komisij pri specialističnih izpitih iz pediatrije in pri zaključnih izpitih usmerjene specializacije iz otroške nevrologije. Je mentorica specializantom iz pediatrije. Od 1. 2. 2010 vodi klinični oddelek za neonatologijo.

V času 2009–2012 so se specialističnemu timu kliničnih neonatologov na novi, sodobno opremljeni Pediatrični kliniki postopoma pridružili še štirje mladi specialisti: asist. dr. Petja Fister, dr.med., Gregor Nosan, dr.med., Aneta Soltirovska Šalamon, dr.med., in Jana Lozar Krivec, dr.med. Vsi so po specialističnem izpitu iz pediatrije opravili dodatno subspecialistično izobraževanje iz neonatologije v okviru evropskega izobraževalnega projekta »NOTE« in ob rednem delu na oddelku uspešno ter s poletom nadaljujejo razvoj usmerjenih področij klinične neonatologije svojih predhodnikov.

Sklep

Kratek zgodovinski oris ne more v celoti predstaviti obširnega delovnega opusa celotnega tima sodelavk in sodelavcev *Kliničnega oddelka za neonatologijo* (KONEO) zadnjih šestdeset let. Trud mnogih je vložen kot pisana zbirka posameznih delovnih obdobj, ki skupaj tvorijo veliko mozaično sliko napredka klinične neonatologije Pediatrične klinike v Ljubljani.

Zdravniki, konziliarni zdravniki, psihologi, medicinske sestre, fizioterapevti, delovni terapevti, sodelavci v laboratorijih in funkcionalnih diagnostičnih ambulantah, neonatologi v porodnišnicah, pediatri v primarni mreži, patronažne medicinske sestre in ne nazadnje vsi starši bolnih novorojenčkov in nedonošenčkov smo in bomo tudi v prihodnje gradili stroko v korist čim boljšega zdravja novorojenčkov in s tem tudi zdravja slovenske populacije v celoti.

Na koncu zgodovinskega pregleda še pogled naprej z najboljšimi željami in besedami:

Vivat, crescat, floreat – klinična neonatologija.

Literatura

1. Schaffer AJ. Diseases of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders; 1960.
2. Philip AGS. The evolution of neonatology. *Pediatr Res* 2005; 58: 799–815.
3. Budin P. *Le Nourrisson*. Paris: Octave Doin; 1900.
4. Diamond LK, Allen FH, Thomas WO Jr Erythroblastosis fetalis. VII: Treatment with exchange transfusion. *N Engl J Med* 1951; 244: 39–49.
5. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32(4): 260–267.
6. Cremer RJ, Perryman PW, Richards DH. Influence of light on the hyperbilirubinaemia of infants. *Lancet* 1958; 1 (7030): 1094–1097.
7. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793–800.
8. Delivoria-Papadopoulos M, Swyer PR. Assisted ventilation in terminal hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1964; 39: 481–484.
9. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276 (7): 357–368.
10. Amiel-Tison C. Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. *Arch Dis Child* 1968; 43 (227): 89–93.
11. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley W H, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284 (24): 1333–1340.
12. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980; 1 (8159): 55–59.
13. Kržišnik C. Prof. dr. Zora Konjajev, utemeljiteljica slovenske neonatologije, devetdesetletnica. *Slov Pediatr* 2011; 18: 228–238.
14. Konjajev Z. Zgodovinski pregled zdravstvenega varstva novorojencev in nedonošenčkov = Historical overview of health care in newborns and premature babies. In: Bregant L, eds. *Strokovno srečanje Nedonošenček – zdravstveni, psihološki in socialni problem*, Zbornik referatov; 2006 27.–28. Ljubljana: Rokus; 2006: 9–18.
15. Bratanič B. Klinični oddelek za neonatologijo: poročilo o delu: 1988–2010. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center; 2011. ISBN 978-961-92938-2-9.
16. Bratanič B. Prof. dr. sci. Zora Konjajev, dr. med. – osemdesetletnica. *Zdrav Vestn* 2002; 71 (2): 119–120.
17. Bratanič B. Ob življenjskem jubileju Marije Bren-Erjavec, dr. med., *Zdrav Vestn* 1999; 68 (12): 758.



Zdravstvena nega novorojenčkov 1953–2013

Neonatal Care 1953 - 2013

Martina Lekan

Izveček

V preteklosti so naše predhodnice postavile trdne temelje zdravstvene nege nedonošenčka in bolnega novorojenčka. Utrle so pot aseptični negi in načrtovale obravnavo otrok po posameznih osnovnih življenjskih aktivnostih. Tehnološki napredek v neonatologiji pred zdravstveno nego bolnega novorojenčka nenehno postavlja nove izzive, na drugi strani pa spoznanja o zakonitostih razvoja ploda in novorojenčka vplivajo na to, da novorojenčka obravnavamo kot osebnost in v ospredje postavljamo njegov razvoj.

🔑 **KLJUČNE BESEDE:** zdravstvena nega, novorojenček, individualna oskrba

Abstract

In the past our predecessors made a solid foundation for the medical care of premature and sick newborns. They began with aseptic care and planned the care according to different aspects of life activities. Technological development in neonatology poses a great challenge to the care of sick newborns, but on the other hand new insights into the fetal and newborn development contribute to the fact that a newborn is considered as a personality with great emphasis to his development.

🔑 **KEY WORDS:** medical care, newborn, individual care

Uvod

Začetki bolnišnične zdravstvene nege nedonošenčka in bolnega novorojenčka v Sloveniji segajo v leto 1953, ko je Pediatrična klinika od Dečjega doma prevzela Oddelek za nedonošenčke. V tem obdobju je bilo veliko nedonošenčkov rojenih doma. Prevladovalo je prepričanje, da se nedonošenček ne more razviti v umsko in telesno zdravega človeka, zato so

nego zanemarjali in smrtnost nedonošenčkov je bila visoka. Leta 1957 je dr. Zora Konjajev, specialistka pediatrije in tedanja vodja Oddelka za nedonošenčke, v prispevku O vprašanju nedonošenčkov, ki je bil objavljen tudi v takratnem glasilu Medicinska sestra na terenu, opisala nedonošenčke in njihovo potrebo po zdravstveni negi. S tem je tedanje patronažne medicinske sestre, babice in otroške negovalke spodbujala, da v skrbi za nedonošenčke prevzamejo svoj del odgovornosti in v zdravstveno nego uvedejo ukrepe, ki prispevajo k manjši smrtnosti nedonošenčkov.

Že od prevzema odgovornosti za male bolnike se je vodstvo Oddelka za nedonošenčke zavedalo pomena aseptične nege in oskrbe nedonošenčka po posameznih osnovnih življenjskih aktivnostih. Delovanje oddelka je bilo že od samega začetka usmerjeno v promocijo duševnega zdravja otrok in v skrb za družino. Doječe matere so bile nastanjene na Pediatrični kliniki. Spoštovati so morale strog hišni red, ki je bil natančno predpisan.

Medicinske sestre na oddelku so poskrbele, da je bil nedonošenček odpuščen v domačo oskrbo šele, ko je njegova mati obvladala nego, hranjenje, dajanje zdravil in vse ukrepe za preprečevanje infekcij.

Leta 1974 so na oddelku uvedli vsakodnevne obiske med 10. in 17. uro za starše novorojenčkov in nedonošenčkov, kar je bila novost v tedanji bolnišnični praksi. S pomenom aseptične nege je osebje seznanilo starše, ki so po temeljitem umivanju rok in z uporabo zaščitnih halj lahko pestovali svojega otroka. V tem letu je bil v Zdravstvenem obzorniku objavljen prispevek medicinske sestre Eme Oblak z naslovom Nega nedonošenčka in bolnega novorojenčka. V prispevku so bila navodila za celotno oskrbo in prevoz nedonošenčka, ki ga je že v tistem obdobju opravljalo osebje zdravstvene nege.

Čeprav so bile možnosti za dodatno izobraževanje medicinskih sester v preteklih obdobjih skromne, sta tedanja glavna medicinska sestra Ema Oblak in pozneje višja medicinska sestra Alenka Vračko svoje izkušnje in znanje dopolnili z izobraževanjem v tujini. V preteklosti so tako naše predhodnice postavile trdne temelje zdravstvene nege nedonošenčka in bolnega novorojenčka. Utrle so pot aseptični negi in načrtovale obravnavo otrok po posameznih osnovnih življenjskih aktivnostih. Tehnološki napredek v neonatologiji pred zdravstveno nego bolnega novorojenčka nenehno postavlja nove izzive, na drugi strani pa spoznanja o zakonitostih razvoja ploda in novorojenčka vplivajo na to, da novorojenčka obravnavamo kot osebnost in v ospredje postavljamo njegov razvoj.

Zdravstvena nega danes

Zdravstvena nega novorojenčka je subspecialno področje pediatrične zdravstvene nege. Od medicinske sestre zahteva teoretična znanja, spretnost pri delu, sposobnost prevzemanja odgovornosti, empatijo in brezpogojno pozitivno sprejemanje celotne novorojenčkove družine. V zadnjih šestdesetih letih je neonatologija doživela velik razvoj, ki je na eni strani izhajal iz tehnološkega napredka, na drugi strani pa so se vrstila spoznanja, da novorojenček ni le refleksno bitje, temveč ima dobro razvite sposobnosti zaznavanja in odzivanja na različne dražljaje. Prav to spoznanje je spodbudilo, da v sodobni zdravstveni negi novorojenčka obravnavamo kot osebnost, pri čemer je v ospredje postavljen njegov razvoj. Zdravstvena nega v neonatologiji je torej usmerjena v nenehno težnjo, da bi zagotovila pogoje za zdrav razvoj novorojenčka, pri čemer izhaja iz ocene otrokove zmogljivosti in temu podrejenega načrta prilagoditve vseh postopkov.

Po selitvi v nove prostore Pediatrične klinike je oddelek pridobil veliko sodobne opreme, ki nam omogoča, da se večino diagnostičnih postopkov, kot so npr. ultrazvočne preiskave, snemanje EKG, kontinuirano spremljanje možganskih funkcij, spremljanje tkivne nasičenosti s kisikom in drugo, opravi neposredno ob otrokovi postelji. Boljša tehnološka oprema in s tem boljši nadzor nad življenjskimi funkcijami pomeni tudi obravnavo težje akutno bolnih otrok, kar zahteva dodatna znanja s tega področja. Predvsem smo nadgradili zdravstveno nego respiratorno in kardiocirkulatorno nestabilnih novorojenčkov ter z uvajanjem centralnih katetrov s perkutanim pristopom izboljšali obravnavo otrok, ki dlje časa potrebujejo žilne pristope.

Razvojno usmerjena nega novorojenčka (angl. *Developmental Care*) je osnovno načelo programa t. i. individualiziranega razvojnega ocenjevanja in oskrbe – NIDCAP (angl. *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*), ki ga je v osemdesetih letih uveljavila psihologinja Heidelise Als iz Bostona. Z opazovanjem in spoznavanjem otrokovih potreb lahko načrtujemo negovalne intervencije, ki so v okviru otrokovih zmožnosti. Izvajanje oskrbe novorojenčkov po načelih NIDCAP so si na povabilo profesorja Georga Simbrunerja v Enoti za intenzivno nego in terapijo novorojenčkov v bolnišnici Tilak v Innsbrucku ogledali dve diplomirani medicinski sestri in zdravnica z našega oddelka.

Da bi dosegli osnovna načela oskrbe in nege, ki temeljita in sta usmerjeni v otrokove razvojne sposobnosti, smo na oddelku začeli postopno

prilagajati bolnišnično okolje potrebam novorojenčka. Naša pozornost je bila usmerjena v zmanjševanje hrupa na oddelku. Za podporo vedenjske organizacije smo uvedli uporabo posebnih gnezd in s pokrivanjem inkubatorjev zmanjšali izpostavljenost nedonošenčkov umetni in neposredni svetlobi. Odvzeme vzorcev krvi smo začeli prilagajati otrokovemu ritmu spanja in budnosti. Izvajati smo jih začeli tik pred hranjenjem ali neposredno po hranjenju z namenom, da se novorojenčku omogoči čim več mirnega spanja.

Preprečevanje bolečine

Že vrsto let na našem oddelku posebno skrb namenjamo področju bolečine. V obdobju 2003–2005 smo začeli uporabljati prvo slikovno lestvico za ocenjevanje bolečine »Ali me boli?«, ki so jo pripravile tedanja glavna medicinska sestra Sonja Kovač, vms, dipl. org. del., Anita Štih, vms, dipl. org. del., in prof. dr. Darja Paro-Panjan. Namenjena je bila prepoznavi bolečine in uvajanju postopkov za preprečevanje in lajšanje bolečine pred izvajanjem bolečih posegov pri novorojenčkih. Z raziskovanjem bolečine pri novorojenčku je nadaljevala Janja Gržinič, dipl. m. s., mag. zdr. nege. V raziskavi je primerjala meritve na bolečinski lestvici (angl. *Neonatal Infant Pain Scale* – NIPS) z meritvami fizioloških parametrov (frekvenca bitja srca in dihanja, nasičenost hemoglobina s kisikom) ter meritvami tkivne oksigenacije pred, med in po bolečinskem dražljaju. Z izvedenimi meritvami je dokazala, da je lestvica NIPS primerna za prepoznavo bolečine pri novorojenčku tudi na našem oddelku.

Razumevanje novorojenčkovega vedenja

Da bi bolje razumeli vedenje, s katerim novorojenček komunicira z okoljem, smo leta 2008 izvedli izobraževanje (dve medicinski sestri, dve diplomirani medicinski sestri, zdravnica in psihologinja) iz ocenjevanja vedenja po lestvici Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). V letu 2009 so vse udeleženske pridobile certifikate za ocenjevanje vedenja. Tri leta pozneje sta se dve medicinski sestri v Londonu znova udeležili izobraževanja iz ocenjevanja vedenja po shemi Newborn Behavioral Observations (NBO) in uspešno opravili zaključni izpit. Prva lestvica je nekoliko obsežnejša in je primerno orodje za raziskave, obe pa temeljita na že znanih razvojno-nevroloških metodah in spoznanjih razvojne psihologije. Njuna uporaba je namenjena promociji zdravega čustvenega in socialnega razvoja celotne novorojenčkove družine. Ocenjevanje vedenja vedno poteka v prisotnosti

staršev, saj je ocenjevalna lestvica orodje, s katerim ocenjevalec starše opozori na otrokove zmogljivosti in pomanjkljivosti ter jim na podlagi opazovanj svetuje glede ravnanja z otrokom. Ocenjevalni lestvici sta še posebej uporabni pri družinah tistih novorojenčkov, za katere predvidevamo, da bodo imeli težave v rasti in razvoju, pri mladoletnih materah in pri obravnavi novorojenčkov, katerih matere so odvisne od psihotropnih snovi. Poleg individualnih srečanj imamo za vse starše hospitaliziranih otrok enkrat tedensko organizirane skupine za starše, ki jih ob prisotnosti naše medicinske sestre vodi klinična psihologinja.

Motnje hranjenja

Motnje hranjenja so pri bolnih novorojenčkih in nedonošenčkih pogost problem zdravstvene nege. Ob spoznanjih, da so tovrstne motnje lahko prvi znak težav na področju razvoja govora, se je del našega osebja še posebej poglobil v to področje. Leta 2011 se je Martina Lekan, diplomirana medicinska sestra, udeležila izobraževanja, ki ga vsako leto v Ameriki organizira Marjorie M. Palmer, direktorica NOMAS® International in avtorica lestvice NOMAS® (angl. *Neonatal Oral-Motor Assessment Scale*), ki je namenjena ocenjevanju oromotoričnih funkcij nezrelih in donošenih novorojenčkov. Ob zaključku izobraževanja je pridobila certifikat, ki ga je septembra 2013 obnovila. Na oddelku je bila opravljena tudi raziskovalna naloga Ocena oralne senzomotorične funkcije in požiranja pri novorojenčkih, vsa pridobljena spoznanja pa smo začeli uvajati v vsakdanje delo in s tem tudi spreminjati prakso v zdravstveni negi.

S pomočjo lestvice NOMAS opredelimo področja, na katerih ima otrok med hranjenjem težave. Naš cilj pri obravnavi motenj hranjenja je preprečiti negativne izkušnje, ki so jih pogosto deležni novorojenčki z motnjami sesanja, in spodbuditi razvoj normalnega gibalnega vzorca vseh struktur, ki so vključene v proces hranjenja. Pri obravnavi motenj hranjenja starši sodelujejo z medicinskimi sestrami, delovno terapevtko in fizioterapevtko. Pri našem delu in obravnavi otrok z motnjami hranjenja nam je v veliko pomoč tudi logopedinja Barbara Ogričević, sicer zaposlena v razvojnem oddelku vrtca v Kranju, ki nam svetuje zlasti pri obravnavi zapletenih primerov.

Sodelovanje s patronažnimi medicinskimi sestrami

Skrb za novorojenčke, ki so odpuščeni z našega oddelka z različno patologijo, v domačem okolju prevzame patronažna medicinska sestra. Odpuščeni novorojenčki so lahko tudi bodoči kronični bolniki ali pa se pri njih pričakuje motnje v razvoju, zato je pomembno, da patronažne medicinske sestre doma nadaljujejo z zdravstveno nego, kot jo je otrok imel na našem oddelku. Da bi patronažne medicinske sestre, ki se v veliki večini srečujejo z obravnavo zdravih novorojenčkov, poznale potrebe bolnikov, odpuščenih z našega oddelka, na Pediatrični kliniki od leta 2001 organiziramo strokovna izobraževanja za patronažne medicinske sestre. Pripravljajo jih zdravniki in medicinske sestre Kliničnega oddelka za neonatologijo. V letošnjem letu dr. Gregor Nosan in Janja Gržinić, dipl. m. s., mag. zdr. nege, zaključujeta raziskavo Oskrba popka, ki sta jo v sodelovanju z Zbornico zdravstvene nege začela z namenom, da bi v Sloveniji poenotili standard za oskrbo popka v bolnišničnem in domačem okolju. Željo po enotnem standardu so izrazile tudi patronažne medicinske sestre na naših izobraževanjih. Pogosta srečanja s patronažnimi medicinskimi sestrami so osebe zdravstvene nege oddelka spodbudila k močnejšemu sodelovanju s patronažno službo po odpustu novorojenčka domov. Medicinska sestra pred odpustom novorojenčka izpolni uradni odpustni dokument zdravstvene nege Kliničnega centra, ki je namenjen patronažni medicinski sestri. S tem skušamo zagotoviti kontinuirano zdravstveno nego. Pogosto po telefonu in v dogovoru s starši pokličemo patronažno medicinsko sestro, ji pojasnimo posebnosti zdravstvene nege otroka in jo seznanimo z navodili, ki so jih dobili starši.

Zdravstvena vzgoja staršev

Zavedamo se pomena zdravstvene vzgoje staršev, ki so jo uvedle medicinske sestre na našem oddelku že v preteklosti. Sedanja generacija z delom nadaljuje in ga nadgrajuje. Glede na vse večjo usmerjenost v subspecialna področja znotraj neonatologije smo si medicinske sestre razdelile posamezna področja zdravstvene vzgoje, zanje pripravile načrte in napisale tudi pisna navodila za starše. Del teh navodil je zbranih v posameznih Knjižicah za starše, ki jih je izdalo Društvo za pomoč bolnim novorojenčkom »Prvi koraki« in so dosegljivi na spletni strani društva.

Sklep

Aseptična zdravstvena nega nedonošenčka in/ali bolnega novorojenčka še vedno ostaja, tako kot drugje po svetu, zlati standard oskrbe malih bolnikov tudi na Kliničnem oddelku za neonatologijo. Tehnološki razvoj znotraj neonatologije zdravstveni negi vedno znova postavlja nove izzive, ki jim z vselitvijo na novo Pediatrično kliniko, na sodobno opremljen oddelek, lahko sledimo. Središče zdravstvene nege pa ostajajo potrebe bolnega novorojenčka, ki se mu s sledenjem sodobnim spoznanjem približujemo vse bolj individualno. Uvajanje celostne individualne razvojne oskrbe novorojenčka v prakso je dolgotrajen proces s ciljem, ki ga bomo dosegli s postopno reorganizacijo in z nenehnim izobraževanjem. Medicinske sestre in diplomirane medicinske sestre z veseljem sprejemajo novosti in so pripravljene na raziskovanje ter sprejemanje odgovornosti.

»Težava ni v sprejemanju novih idej, temveč v opuščanju starih, ki so za-betonirane v vsakem kotičku našega duha.« (J. M. Keynes).

Literatura

1. Konjavec Z. O vprašanju nedonošenčkov. Obzor Zdr N 1957; 4.
2. Oblak E. Nega nedonošenčka in bolnega novorojenčka. Obzor Zdr N 1974; 8.
3. Paro-Panjan D, Gubanc A, Fister P, Bratanič B. Celostna individualizirana razvojna obravnava novorojenčkov. In: Novak-Antolič Ž, eds. Sledenje in vodenje kakovosti v perinatologiji: zbornik. 11. Novakovi dnevi. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino; 2010: 115–6.
4. Bratanič B, Sever M, Paro-Panjan D. Bolečina pri novorojencih. In: Peče H, eds. 11. Derčevi pediatrični dnevi; Ljubljana: Univerzitetna pediatrična klinika; 1989: 29–34.
5. Gržinič J. Ocena bolečine pri novorojenčkih z uporabo bolečinske lestvice, merjenjem fizioloških parametrov in tkivne nasičenosti s kisikom [Magistrsko delo]. Izola: Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju; 2013.
6. Paro-Panjan D. Nevrološko in vedenjsko ocenjevanje novorojenčkov. In: Kržišnik C, Battelino T, eds. Problematika cepljenj (Izbrana poglavja iz pediatrije, 20). Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2008: 157–63.
7. Lekan M. Odtegnitveni sindrom novorojenčka – knjižica za starše. Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za neonatologijo. Prvi koraki – Društvo za pomoč bolnim novorojenčkom. Ljubljana: 2011.
8. Lekan M. Prepoznavna motenj hranjenja pri novorojenčku. Slov Pediatr 2010; 17: 52–8..
9. Vračko A. Zgodovina zdravstvene nege. Pediatrična klinika, 1946–2003. Interno gradivo Pediatrične klinike.



Neonatologija na pediatrični kliniki danes

Neonatology at the University Children's Hospital Ljubljana Nowadays

Darja Paro-Panjan

Izvleček

Umestitev Kliničnega oddelka za neonatologijo znotraj Pediatrične klinike in torej Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana bolnikom iz vse Slovenije zagotavlja možnost zgodnje specialne diagnostike in usmerjenega zdravljenja takoj po rojstvu v okolju, ki je prilagojeno fiziološkim potrebam novorojenčka, medicinski stroki pa daje priložnost za razvoj subspecialnih področij znotraj neonatologije. Ob kliničnem delu na oddelku, v ambulanti in enoti za funkcionalno diagnostiko potekata tudi pedagoško in raziskovalno delo. Mlada in srčna ekipa zdravnikov ter medicinskih sester je zagotovilo, da se bo delo, zastavljeno pred 60 leti, nadaljevalo in nadgrajevalo tudi v prihodnje.

KLJUČNE BESEDE: neonatologija, klinično, pedagoško, raziskovalno delo

Abstract

The positioning of the Department of Neonatology within the Division of Paediatrics, University Medical Centre Ljubljana provides the patients from all Slovenian regions with the possibility for early diagnostic and therapeutic management soon after birth in the environment which is adapted to specific physiological needs of the newborn and, on the other side, encourages the development of different subspecialities in the field of neonatology. Besides the clinical work at the department, in the outpatient clinic and in the unit for the functional diagnostics, pedagogical and research work is performed. A young and dedicated team of doctors and nurses guarantees that the work which started 60 years ago shall continue and improve also in the future.

KEY WORDS: neonatology, clinical, pedagogical work, research

Uvod

Stroka, ki se ukvarja z boleznimi novorojenčkov in jo je v letu 1960 Aleksander Schaffer poimenoval neonatologija, je v slovenskem prostoru že v samem začetku sledila razvoju v svetu. To med drugimi dokazuje tudi umestitev posebnega oddelka za bolezni novorojenčkov na Pediatrično kliniko. Vpetost v razvoj subspecialnih področij znotraj pediatrije na eni strani in povezava s porodničnicami na drugi daje ta oddelku možnost razvoja specialnih usmeritev znotraj neonatologije in omogočata zgodnjo prepoznavo in zdravljenje bolezni, ki se izrazijo v neonatalnem obdobju.

Organiziranost na ravni Pediatrične klinike

Klinični oddelek za neonatologijo danes predstavlja enega od desetih bolnišničnih oddelkov Pediatrične klinike in edinega, ki ni opredeljen po organskih sistemih, temveč je organiziran glede na otrokovo starost. To seveda zahtevajo fiziološke značilnosti prehodnega obdobja, ko se novorojenček prilagaja na zunajmaternično okolje in ko na izraženost klinične slike bolezni vplivajo tako prenatalni kot tudi perinatalni dejavniki. V sklopu sodobno opremljenega oddelka na novi Pediatrični kliniki delujeta tudi enota za funkcionalno diagnostiko in neonatološka ambulanta. Oddelek ima 14 ležišč – ogrevana ležišča, inkubatorji in navadne postelje – in sprejema otroke, napotene iz vseh 14 slovenskih porodnišnic, iz drugih bolnišnic in tudi otroke, ki jih napotijo pediatri primarne ravni. V zadnjih letih opazamo stalno povečanje števila sprejemov (v letu 2012 jih je bilo 637) in skrajševanje ležalne dobe (5,9 dneva v letu 2012). Povprečna mesečna zasedenost oddelka v letu 2012 je bila 87 %; v istem letu sta bila ambulantno pregledana 802 otroka (1).

Klinična dejavnost

Sodobno opremljen oddelek nove Pediatrične klinike na vseh ležiščih zagotavlja nenehno spremljanje osnovnih življenjskih funkcij in obopsteljno slikovno, laboratorijsko ter nevrofiziološko diagnostiko. Uvedba neinvazivne ventilacije in uvajanje novosti pri žilnih pristopih ob sodobni tehnološki opremljenosti omogočata boljšo obravnavo respiratorno in kardiocirkulatorno težje bolnih novorojenčkov, kot je bilo to mogoče na stari kliniki. Na drugi strani pa je želja po optimalni obravnavi bolnikov in čim boljši izrabljenosti tehnološke opreme vodila v spremembo organizacije dela z uvedbo delnega izmenskega dela za diplomirane medicinske sestre in zdravnike. Izboljšana organizacija dela omogoča tudi posvet z

neonatologom v sklopu stalne, torej 24-urne pripravljenosti, diplomiranim medicinskim sestram pa prevzem prevoza »k sebi«.

Večje število zdravnikov in diplomiranih medicinskih sester omogoča usmeritev v določena subspecialna področja, kot so npr. neonatalna farmakologija, imunologija, nevrologija, nutricionistika in celostna individualizirana razvojna obravnava. K optimalni obravnavi bolnikov pa prispeva tudi sodelovanje z drugimi usmerjenimi subspecialisti znotraj Pediatrične klinike v obliki stalnih ali občasnih timskih sestankov. Cilji obravnave vsakega bolnika so zgodnja diagnoza, usmerjena terapija in čim hitrejši odpust v domače okolje, kar vključuje tudi optimalno načrtovanje nadaljnje obravnave znotraj Pediatrične klinike ter pri pediatrih na primarnem in sekundarnem nivoju.

Raziskovalna dejavnost

Najdaljšo tradicijo raziskovanja na našem oddelku imamo na področju hiperbilirubinemije. V zadnjem času se je raziskovanje iz bazičnih znanosti, kjer smo proučevali delovanja bilirubina na celične membrane, preselilo na klinično sfero, kjer proučujemo vpliv genetskih dejavnikov na razvoj hiperbilirubinemije ter iščemo zgodnje pokazatelje hemolize kot enega od vzrokov za to bolezen (2, 3). Proučili smo pozne nevrološke posledice pri otrocih, ki so v neonatalnem obdobju ob hiperbilirubinemiji imeli izmenjalno transfuzijo, ter uvedli avtomatizirano merjenje akustičnih evociranih potencialov možganskega debla kot enega od standardov pri odločanju o tem terapevtskem posegu (4, 5).

Prav tako nadaljujemo tradicijo raziskovalnega dela o intrauterini okužbi s citomegalovirusom (6). Sodelovali smo pri epidemiološki raziskavi o pogostnosti prirojene okužbe s citomegalovirusom v Sloveniji (7). Sestavili smo protokol spremljanja razvoja otrok s to okužbo, začinjamo pa tudi raziskavo o pomenu genetskih dejavnikov na izraznost klinične slike okužbe z virusom citomegalije (8). Ker je imunski odziv novorojenčka na okužbo, cepivo ali tuje tkivo v primerjavi z imunskim odzivom pozneje v življenju pomembno zmanjšan, pa je del naših raziskovalnih naporov usmerjen v analizo, kako v novorojenčkovem obdobju boleznin ali terapevtski posegi, kot je izmenjalna transfuzija, vplivajo na razvoj imunosti v otroštvu.

Področje neonatalne nevrologije je zaradi pogostosti problematike in daljnosežnosti posledic pogost predmet raziskovalnega dela na našem oddelku. Proučili smo pomen nenormalnih nevroloških znakov za izid na

gibalnem in kognitivnem področju otrokovega razvoja pri donošenih in nedonošenih otrocih ter opredelili ujemanje klinične ocene nevrološkega stanja z izidi slikovnih in nevrofizioloških preiskav (9–13). Na podlagi teh izsledkov smo uvedli standardni način nevrološkega ocenjevanja novorojenčkov ter sestavili algoritem preiskav pri ohlapnem novorojenčku (14, 15). Ker so nenormalnosti oromotorične funkcije pri nedonošenčkih in pri bolnih novorojenčkih pogosta težava, smo analizirali različne lestvice ocenjevanja, opredelili pomen lestvice NOMAS (angl. *Neonatal Oromotor Assessment Scale*) za prepoznavo teh motenj in jo uvedli v vsakodnevno klinično prakso (16). Trenutno potekajo raziskave o neonatalnih konvulzijah, kjer nas posebej zanimajo dejavniki, ki so povezani z epilepsijo in drugimi posledicami v poznejšem življenju, ter pomen genetskih dejavnikov pri neonatalnem konvulzivnem sindromu (17, 18). Sodelovali smo tudi pri mednarodni raziskavi o pomenu lokalizacije patoloških sprememb v beli možganovini za kognitivni izid pri nedonošenih otrocih (19).

Z oceno nevrološkega stanja novorojenčka se tesno prepleta tudi njegov vedenjski odziv. Na tem področju smo proučevali pomen vedenjskih vzorcev novorojenčka pri oceni depresivnega stanja njihovih mater ter uvedli dva načina vedenjskega ocenjevanja novorojenčkov – *Neonatal Behaviour Assessment Scale in Newborn Behavioural Observations* (20). Ker predstavlja odziv na bolečinski dražljaj enega od najpomembnejših vedenjskih odzivov bolnega novorojenčka, posebno pozornost namenjamo preprečevanju in zdravljenju bolečine. V posebni raziskavi smo s pomočjo spektroskopske metode v bližini infra rdeče barve (angl. *Near-Infrared Spectroscopy*, NIRS) dokazali, da bolečinski odziv, merjen z bolečinsko lestvico NIPS (angl. *Neonatal Infant Pain Scale*), povzroči spremembo v tkivni oksigenaciji nad senzoričnim delom možganske skorje. Lestvico smo potem uvedli v vsakodnevno klinično delo (21, 22).

Posebno pozornost pri raziskovanju predstavlja tudi področje neonatalne farmakologije. Sodelujemo pri mednarodni raziskavi o izpostavljenosti pomožnim snovem v zdravilih, ki jih prejemajo novorojenčki, proučili pa smo tudi odobrenost oz. neodobrenost uporabe zdravil pri naših bolnikih ter obremenjenost z dodatnimi snovmi, ki jih prejemajo ob zdravljenju (23).

Predmet našega raziskovalnega dela so tudi novorojenčki na skrajnih mejah telesnih mer – zahirančki in otroci, rojeni z merami, ki presegajo gestacijsko starost; proučujemo zgodnje pokazatelje metabolnega sindroma in njihov vpliv na motorični in umski razvoj otrok (24, 25). S sodelovanjem pri

raziskavi o vplivu humanega mleka na razvoj črevesne mikrobiote dojenčka pa segamo tudi na področje neonatalne nutricionistike (26).

Čisto novo področje raziskovanja v našem prostoru je proučevanje zdravja kosti v neonatalnem obdobju. Ob spoznanju, da je le-to neposredno povezano z zdravjem kosti v otroštvu, mladostništvu in odrasli dobi ter da je senilna osteoporoza bolezen otroštva, smo se lotili raziskovanja presnovne bolezni kosti pri novorojenčku ter uvedli metodo kvantitativnega ultrazvočnega merjenja mineralne kostne gostote (27).

Pedagoška dejavnost in organizacija izobraževanj

Zdravniki Kliničnega oddelka za neonatologijo so vključeni v dodiplomsko izobraževanje v okviru Medicinske fakultete v Ljubljani ter v podiplomsko izobraževanje Medicinske fakultete v Ljubljani in Zagrebu. Ker je za zdaj Slovenija še vedno ena redkih evropskih držav, ki še nima organizirane usmerjene specializacije iz neonatologije, smo se pred nekaj leti odločili za usmerjeno dodatno izobraževanje pediatrov, ki delajo v porodnišnicah; približno enkrat letno organiziramo dvodnevne seminarje, na katerih sodelujejo ugledni in priznani strokovnjaki. Vsebine so največkrat usmerjene v določeno področje znotraj neonatologije, ob teh izobraževanjih pa je že nastala zbirka knjižic iz neonatologije – *Poglavja iz neonatologije* (28–32). Poleg tega enkrat letno organiziramo izobraževanje za patronažne medicinske sestre, saj je dodatno in kontinuirano izobraževanje, zlasti ob tem, ko se krajša čas hospitalizacije otroka po rojstvu, izredno pomembno za patronažne medicinske sestre in njihovo kompetentnost pri obravnavi novorojenčka (33).

Povezave z drugimi ustanovami

Povezave z drugimi ustanovami se spletajo predvsem ob pedagoškem in raziskovalnem delu. Tako sodelujemo s Fakulteto za farmacijo in Biotehniško fakulteto v Ljubljani, Porodnišnico Petrova v Zagrebu in Pediatrično kliniko v Skopju, z UNICEF-om Slovenija, z Brazelton Institute, Children's Hospital v Bostonu ter s Center for Family Research Univerze Cambridge. Štirje mlajši sodelavci so opravili dvosemestrsko usmerjeno izobraževanje iz neonatologije (angl. *Neonatal Online Training Europe*), dodatna usmerjena znanja pa smo pridobivali v bolnišnicah Clinique Baudeloque, Hôpital Cochin in Hôpital Armand Trousseau v Parizu, v Pediatrični bolnišnici Wilhemina v Utrechtu, na Pediatrični kliniki v Innsbrucku ter na Columbia University Medical Center v New Yorku, v Enoti intenzivne terapije novorojenčkov.

Delo s starši

Ob skrbi za zdravje bolnih novorojenčkov poskušamo na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike poskrbeti tudi za njihove starše, saj se ti poleg običajnih prilagoditvenih težav po rojstvu otroka soočajo tudi s skrbmi, povezanimi z otrokovim zdravljenjem. V ta namen od leta 2000 enkrat tedensko potekajo podporna skupinska srečanja, na katerih imajo starši možnost individualnega pogovora s klinično psihologinjo in diplomirano medicinsko sestro. Srečanja so priložnost za medsebojno spoznavanje staršev in osebja, izmenjavo izkušenj in informacij ter za pogovor o doživljanju otrokove bolezni; v sproščenem vzdušju starši spregovorijo o svojem počutju ter o načinih soočanja s tiskami v obdobju po rojstvu otroka ter v času njegovega zdravljenja.

Ker starši bolnih otrok pogosto potrebujejo posebna znanja o boleznih svojih otrok in specialna navodila glede nege in ravnanja z njimi, smo leta 2009 v sodelovanju s starši naših bolnikov ustanovili Društvo za pomoč bolnim novorojenčkom in ga poimenovali Prvi koraki. Osnovni namen društva je pomagati bolnim novorojenčkom in njihovim družinam pri zagotavljanju sodobne, kakovostne in pacientom čim prijaznejše zdravstvene obravnave. Doslej smo izdali osem knjižic z napotki za ravnanje ob posameznih bolezenskih sklopih, ki so mnogim staršem olajšale prve trenutke ob prihodu malega bolnika v domače okolje. O novostih pri obravnavi določenih bolezenskih stanj pa jih sproti obveščamo tudi na spletni strani društva www.prvikoraki.si.

Sklep

S preselitvijo na novo Pediatrično kliniko smo pridobili sodobno opremljen odderek, ki izobraženi, mladi in srčni ekipi zdravnikov ter medicinskih sester omogoča uresničevanje ciljev, postavljenih v preteklosti, in vizije prihodnosti: zgodnja prepoznavna in usmerjeno zdravljenje bolezni v okolju, prijaznem novorojenčku in njegovim staršem ter prilagojenem fiziološkim posebnostim novorojenčka.

Literatura

1. Bratanič B. Klinični oddelek za neonatologijo: poročilo o delu 2012. Ljubljana: Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center; 2012.
2. Bratanič B. Opredelitev sistema bilirubin, albumin in fibroblasti V-79 z elektronsko paramagnetno resonanco [doktorska disertacija]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1999.
3. Lozar-Krivec J, Bratanič B. Hemolitična bolezen novorojenčka: diagnostična vrednost meritve karboksihemoglobina v krvi. In: Kržišnik C, Battelino T. Izbrana poglavja iz pediatrije, 25. Derčevi dnevi. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2013: 93–101.
4. Grčar R, Marin A. Ugotavljanje funkcionalne prizadetosti slušnega živca s testom zaznavanja vrzeli pri otrocih, ki so preboleli hiperbilirubinemijo. In: Turk M, Glavnik N. Zbornik 18. kongresa študentov raziskovalcev Medicinske fakultete v Ljubljani. Ljubljana: Društvo študentov medicine Slovenije; 2006.
5. Zorko N. Primerjava presejalnih testov in diagnostičnega preizkusa sluha pri novorojenčkih [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.
6. Konjajev Z. Izvirni izsledki o intrauterini okužbi novorojencev s citomegalovirusom [doktorska disertacija]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1973.
7. Paradiž KR, Seme K, Puklavac E, Paro-Panjan D, Poljak M. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Slovenia: A study on 2,841 newborns. *Med Virol* 2012; 84 (1): 109–115.
8. Lah LL, Paro-Panjan D. Nevrološko spremljanje otrok s prirojeno citomegalijo. In: Beovič B, Strle F, Čižman M. Infektološki simpozij; marec 2008; Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani; 2008.
9. Paro-Panjan D, Kodrič J, Šušteršič B. Association between neurological signs and developmental outcome: pilot results in preterm group. *Croat Med J* 2009; 50 (4): 345–350.
10. Kodrič J, Šušteršič B, Paro-Panjan D. Assessment of general movements and 2.5 year developmental outcomes: pilot results in a diverse preterm group. *Eur J Paediatr Neurol* 2010 Mar; 14 (2): 131–137.
11. Šušteršič B, Paro-Panjan D. Assessment of general movements in relation to neurologic signs at age two years. *Paediatr Neurol* 2008 Aug; 39 (2): 108–112.
12. Šušteršič B, Šuštar K, Paro-Panjan D. General movements of preterm infants in relation to their motor competence between 5 and 6 years. *Eur J Paediatr Neurol* 2012 Nov; 16 (6): 724–729.
13. Paro-Panjan D, Šušteršič B, Neubauer D. Comparison of two methods of neurologic assessment in infants. *Paediatr Neurol* 2005 Nov; 33 (5): 317–324.

14. Paro-Panjan D, Neubauer D, Kodrič J, Bratanič B. Amiel-Tison Neurological Assessment at term age: clinical application, correlation with other methods, and outcome at 12 to 15 months. *Dev Med Child Neurol* 2005 Jan; 47 (1): 19–26.
15. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004 Jun; 19 (6): 439–442.
16. Sedmak S. Ocena oralne senzomotorične funkcije in požiranja pri novorojenčkih [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2010.
17. Soltirovska Šalamon A, Neubauer D, Petrovčič A, Paro-Panjan D. Risk factors and scoring system as a prognostic tool for epilepsy after neonatal seizures. *Paediatr Neurol* 2013 Oct 15. [Epub ahead of print]
18. Fister P, Soltirovska Šalamon A, Debeljak M, Paro-Panjan D. Benign familial neonatal convulsions caused by mutation in KCNQ3, exon 6: A European case. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17(3): 308–310.
19. Soltirovska Šalamon A, Groenendaal F, van Haastert IC, Rademaker KJ, Benders MJ, Koopman C, de Vries LS. Neuro-imaging and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction located in the temporal or frontal lobe. Sprejeto v objavo: *Dev Med Child Neurol* 2013.
20. Paro-Panjan D. Pregled metod nevrološkega in vedenjskega ocenjevanja novorojenčkov. In: Paro-Panjan D. Vedenjski vzorci novorojenčka v luči zgodnjega razvoja: zbornik predavanj: mednarodni simpozij 2008. Ljubljana: Pediatrična klinika, Služba za neonatologijo; 2008.
21. Gržinič J. Ocena bolečine pri novorojenčkih z uporabo bolečinske lestvice, merjenjem fizioloških parametrov in tkivne nasičenosti s kisikom [magistrska naloga]. Izola: Fakulteta za vede o zdravju; 2013.
22. Mahkovic D. Lokalna tkivna nasičenost s kisikom pri bolečinskem odzivu novorojenčkov [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2012.
23. Karner A. Izpostavljenost novorojenčkov zdravlom in pomožnim snovem na oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike [diplomska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2012.
24. Fister P, Bratanič B, Paro-Panjan D. Načela neonatalne farmakoterapije na primarni, sekundarni in terciarni ravni. In: Kržišnik C, Battelino T. Pediatrična hematologija in onkologija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 2011.
25. Fister P, Paro-Panjan D, Kodrič J, Sever M, Bratanič B. Zahirančki. Profil plazemskih lipidov, rast in razvoj v prvem letu življenja. *Slov Pediatr* 2006; 13 suppl. 1: 214.
26. Bratanič B, Fidler Mis N, Benedik E, Rogelj I. Kratka predstavitev raziskovalnega projekta »Vloga humanega mleka v razvoju črevesne mikrobiote dojenčka«. In: Rogelj I, Fidler Mis N, Bogovič Matijašič B. Mednarodni znanstveni simpozij Vloga humanega mleka v razvoju črevesne mikrobiote dojenčka. Ljubljana: Biotehniška fakulteta, Oddelek za zootehniko, Inštitut za mlekarstvo in probiotike; 2011: 30–34.

27. Soltirovska Šalamon A, Paro-Panjan D. Osteopenija novorojenčka: možnosti diagnosticiranja in zdravljenja. In: Kržišnik C, Battelino T. Izbrana poglavja iz pediatrije, 25. Derčevi dnevi. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 2013: 102–221.
28. Paro-Panjan D. Neonatal infections and immune response in newborns. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za neonatologijo; 2013.
29. Paro-Panjan D. Dihalna stiska novorojenčka. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za neonatologijo; 2011.
30. Paro-Panjan D. Novorojenček in družina – pomen razumevanja novorojenčkovega vedenja. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za neonatologijo; 2010.
31. Paro-Panjan D, Kržan M. Neonatalna farmakologija. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za neonatologijo, Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo; 2009.
32. Paro-Panjan D. Vedenjski vzorci novorojenčka v luči zgodnjega razvoja. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Služba za neonatologijo; 2008.
33. Bratanič B. Zdravstvena oskrba novorojenčkov na domu. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za neonatologijo; 2012.



Skrajnosti plodove rasti – pomen za klinično obravnavo po rojstvu

*The Extremes of Fetal Growth – Implications
for Clinical Proceedings after Birth*

Petja Fister

Izvleček

Uvod:

Obe skrajnosti nenormalne plodove rasti, na eni strani znotrajmaternični zastoj rasti ter na drugi čezmerna plodova rast, sta povezani z različnimi prenatalnimi in neonatalnimi zapleti in ju povezujejo s številnimi boleznimi odrasle dobe.

Metode:

Retrospektivno smo pregledali dokumentacijo novorojenčkov na obeh skrajnostih rasti in zbrali podatke o rasti ploda, perinatalnih in neonatalnih zapletih ter o nevrološko-razvojnem izidu.

Rezultati:

S splošno populacijo novorojenčkov, rojenih v Sloveniji med 2002 in 2011, smo primerjali 35 zahirančkov in 35 velikih novorojenčkov.

Razprava:

Oboji, tako zahirančki kot veliki novorojenčki, imajo večjo neonatalno obolevnost v primerjavi s splošno populacijo.

Zaključki:

Zahirančke in velike novorojenčke je treba po rojstvu, v otroštvu, puberteti in odrasli dobi natančno spremljati, da lahko zgodaj ugotovimo različne bolezni, h katerim so zaradi neoptimalne znotrajmaternične rasti lahko nagnjeni.

🔑 **KLJUČNE BESEDE:** zahiranček, velik novorojenček, zapleti, presnovni sindrom, gestacijski diabetes

Abstract

Introduction:

Both extremes of abnormal fetal growth, namely growth restriction on one hand and fetal overgrowth on the other, have the propensity for many prenatal and neonatal adverse outcomes and are also being recognized as fetal origins of various adult diseases.

Methods:

In a retrospective study of newborns with the two extremes of growth in-patient charts were reviewed and data on fetal growth, perinatal and neonatal effects and neurodevelopmental outcome of newborns were studied.

Results:

We compared 35 small (SGA) and 35 large for gestational age (LGA) neonates to the general population of neonates, born in Slovenia between 2002 and 2011.

Discussion:

Both, SGA and LGA, have increased neonatal morbidity when compared to the general population.

Conclusions:

SGA and LGA should be carefully followed after birth in childhood, adolescence and adult age to enable early diagnosis of various diseases to which they might be predisposed to because of non-optimal intrauterine growth.

KEY WORDS: small for gestational age neonate, large for gestational age neonate, adverse outcomes, metabolic syndrome, gestational diabetes

Uvod

Plod v maternici raste eksponentno in tako 95 % svoje teže pridobi v drugi polovici nosečnosti. Na plodovo rast vplivajo genetski, prehranski, okoljski, materini in njegovi lastni dejavniki ter dejavniki, ki so povezani z maternico in posteljico. Oba skrajna pola plodove rasti v maternici – na eni strani znotrajmaternični zastoj rasti in na drugi strani čezmerna plodova rast – vodita v prenatalne kot tudi postnatalne zaplete ter vplivata na rast in razvoj novorojenčka, dojenčka in otroka. V zadnjem času neoptimalno plodovo rast povezujejo s številnimi boleznimi odrasle dobe.

Znotrajmaternični zastoj rasti povzroči, da plod ne doseže svojega genetskega ravnega potenciala. Večina takih novorojenčkov se rodi

zahiranih. Najširše sprejeta definicija zahirančkov je, da so to novorojenčki, ki se rodijo s porodno težo (PT) in/ali porodno dolžino (PD) pod 10. percentilom za svojo gestacijsko starost in spol (1). Dejavniki, ki povzročijo zahiranost, so lahko materini: slaba prehranjenost, hipoksija, zloraba nedovoljenih snovi; plodovi: kromosomske in genetske napake, prirojene nepravilnosti organov ali organskih sistemov, prirojene okužbe; ali pa dejavniki maternice in posteljice: zmanjšana prekrvljenost ob preeklampsiji ali kroničnih boleznih matere in tromboze ali infarkti posteljice. Po navadi zahirančke ločimo na zahirančke s simetričnim in z asimetričnim zastojem rasti. Simetričen zastoj rasti prizadene celo telo, vse porodne mere so tako manjše. Ponavadi so vzrok za simetrično zahiranost plodovi dejavniki in je zastoj rasti prisoten že v prvi polovici nosečnosti. Pogosto je pridružen polihidramnij. Asimetrični zastoj rasti prizadene porodno težo, medtem ko je rast možganov ohranjena. Vzrok so ponavadi dejavniki maternice in posteljice ter se pojavijo v drugi polovici nosečnosti. Plod se na hipoksijo prilagodi tako, da zagotovi kri za življenjsko pomembne organe, ob čemer se pogosto pojavi oligohidramnij (2).

Čezmerna plodova rast povzroči makrosomijo – novorojenček se rodi z večjimi porodnimi merami, kot bi jih pričakovali glede na njegovo genetsko zasnovo. Velik novorojenček je tisti, ki se rodi s PT in/ali PD nad 90. percentilom za svojo gestacijsko starost in spol. Najpogostejši dejavnik, ki povzroči čezmerno plodovo rast, je slabo nadzorovana materina sladkor-na bolezen, predvsem gestacijski diabetes (GD), vendar pa tudi sladkorna bolezen tipa 2 in tipa 1, za katerima ženska zboli že pred nosečnostjo. Plod je izpostavljen višjim vrednostim materine plazemske glukoze ter posledično večjemu izločanju plodovega inzulina, ki deluje kot rastni dejavnik. Drugi dejavniki, ki povzročijo čezmerno plodovo rast, so še prenošenost, moški spol, genetski dejavniki, čezmerna telesna teža pred nosečnostjo ter čezmeren prirast teže nosečnice, večrodnost, prirojene nepravilnosti organov in bolezni ter genetske napake ploda. Nekateri avtorji čezmerno plodovo rast povezujejo s polihidramnijem (3).

V obeh skrajnostih plodove rasti je pomemben temeljit nadzor plodovega stanja v času nosečnosti. Pri zastojem plodove rasti in njegovem dobrem stanju želimo čas nosečnosti čim bolj približati terminu poroda. Pri čezmerni plodovi rasti stremimo k prekinitvi nosečnosti, ko plod doseže določeno zrelost in njegove mere še niso zelo čezmerne. V obeh skupinah novorojenčkov je več prezgodnjih porodov (4). Med porodom imajo tako zahirančki kot veliki novorojenčki več perinatalne hipoksije in drugih

porodnih poškodb, po rojstvu pa pogosto presnovne težave, policitemijo in zlatenico (5). Pri obojih je tudi večja verjetnost za kromosomske in genetske napake ter prirojene nepravilnosti organov ali organskih sistemov.

Metode

Retrospektivno smo zbrali perinatalne podatke 35 zahiranih in 35 velikih novorojenčkov, ki so bili med letoma 2004 in 2011 hospitalizirani na Neonatalnem oddelku Pediatrične klinike v Ljubljani. Zahirančki so imeli PT in/ali PD pod 10. percentilom za starost in spol, veliki novorojenčki pa PT in/ali PD nad 90. percentilom. Ponderalni indeks (PI) smo izračunali s formulo $PI = PT/PD^3$ (normalen PI je 2,32–2,85 g/cm³) (3). Izključili smo novorojenčke, ki so izhajali iz večplodne nosečnosti, ki so imeli kromosomsko bolezen, možgansko krvavitev ali prirojeno okužbo ter novorojenčke mater z GD. Primerjali smo perinatalno anamnezo, porodne mere ter zaplete in razvoj po rojstvu. Zbrane podatke smo primerjali s podatki splošne populacije iz nacionalnega perinatalnega informacijskega sistema za desetletno obdobje med letoma 2002 in 2011. Pri analizi prirojenih nepravilnosti smo izključili manjše nepravilnosti: dodaten prst, sindaktilija, priveski uhlja, ankiloglosija, tortikolis, stridor, prirojeno kožno znamenje, nezrelost kolkov, glandularna hipospadija, retenca testisa in hidronefroza. Novorojenčki z dihalno stisko so imeli bolezen hialinih membran, prehodno tahipnejo ali pa sindrom aspiracije mekonija. Novorojenčki s hudo okužbo so imeli sepso, meningitis, pljučnico ali pa verjetno hudo okužbo z visokimi kazalniki vnetja ter negativnimi kužninami. Zvezne spremenljivke smo primerjali s t-testom ali Wilcoxonovim testom, za primerjavo kategorialnih spremenljivk pa smo uporabili Fisherjev eksaktni test.

Rezultati

V desetih letih med 2002 in 2011 se je v Sloveniji rodilo 196.964 novorojenčkov. Z vštetimi večplodnimi nosečnostmi je bilo med njimi 10,5 % zahiranih in 5,5 % velikih novorojenčkov. V obeh analiziranih skupinah se zahirančki od velikih plodov niso razlikovali v spolu ($p = 0,339$, tabela 1). Zahirančki so bili povprečno rojeni teden dni prej kot veliki novorojenčki ($p = 0,029$), med njimi je bilo več nedonošenih novorojenčkov (10/35 oz. 29 % proti 3/35 oz. 9 %, $p = 0,062$). Zahirančki so imeli nizek PI, veliki novorojenčki pa normalnega ($p = 0,00000$). Prav tako so imeli zahirančki oceno po Apgarjevi 1 minuto po rojstvu pomembno nižjo kot veliki novorojenčki ($p = 0,047$), v oceni po Apgarjevi 5 minut po rojstvu pa se skupini nista razlikovali ($p = 0,352$).

TABELA 1. Klinični podatki zahiranih in velikih novorojenčkov.

Značilnost	Zahirančki (n = 35)	Veliki novorojenčki (n = 35)
Spol (dečki : dekllice, %)	20 : 15 (57 : 43)	15 : 20 (43 : 57)
Gestacijska starost (t ± SD)	38 ± 3	39 ± 2
Porodna teža (g ± SD)	2246 ± 529	4159 ± 451
Porodna dolžina (cm ± SD)	46 ± 4	54 ± 2
Obseg glave (cm ± SD)	32 ± 3	36 ± 1
Ponderalni indeks (g/cm ³ ± SD)	2,23 ± 0,26	2,69 ± 0,22
Ocena po Apgarjevi 1 min po rojstvu (mediana, razpon)	8 (1–10)	9 (5–10)
Ocena po Apgarjevi 5 min po rojstvu (mediana, razpon)	9 (2–10)	9 (4–10)

Skupini zahirančkov in velikih novorojenčkov se nista razlikovali v starosti matere ob porodu (30 ± 5 oz. $31 \text{ let} \pm 5$, $p = 0,727$). Prav tako se nista razlikovali v zaporedni nosečnosti (2 ± 1 oz. 2 ± 1 , $p = 0,233$). Zahirančki so bili v povprečju prvorojenci, medtem ko so bili veliki novorojenčki v povprečju drugorojenci ($p = 0,003$). V ginekološki anamnezi med skupinama novorojenčkov ni bilo pomembnih razlik glede predhodnih splavov ($5/35$ oz. $5/35$, $p = 1$) in glede zdravljenja neplodnosti ($4/35$ oz. $2/35$, $p = 0,673$). Matere iz skupine zahirančkov so imele pomembno več preeklampsije ($8/35$ oz. $1/35$, $p = 0,028$) in drugih zapletov med nosečnostjo ($18/35$ oz. $8/35$, $p = 0,025$). V devetih (26 %) primerih so v skupini zahirančkov med nosečnostjo ugotovili znotrajmaternični zastoj rasti in v petih primerih (14 %) oligohidramnij. Porod so pri zahirančkih pomembno večkrat dokončali s carskim rezom kot pri velikih plodovih ($16/35$ oz. $7/35$, $p = 0,020$). V osmih primerih so v skupini zahiranih novorojenčkov po rojstvu identificirali placentarni dejavnik tveganja za znotrajmaternični zastoj rasti. Matere velikih novorojenčkov so imele povprečno vrednost po porodu določene ga HbA1c $5,40 \pm 0,18$ %.

TABELA 2. Zapleti in razvoj zahiranih in velikih novorojenčkov po rojstvu v primerjavi s splošno populacijo novorojenčkov, rojenih v enakem obdobju v Sloveniji.

Zapleti	Splošna populacija (n = 196 964)	Zahirančki (n = 35)	Veliki novorojenčki (n = 35)	Vrednost p
Perinatalna hipoksija	1,2 %	6 (17 %)	6 (17 %)	1
Prirojena nepravilnost	2,9 %	7 (20 %)	15 (43 %)	0,070
Srčna bolezen	1,1 %	3 (9 %)	7 (20 %)	0,306
Dihalna stiska	2,3 %	5 (14 %)	7 (20 %)	0,752
Hipoglikemija	1,2 %	6 (17 %)	5 (14 %)	1
Policitemija	1,2 %	4 (11 %)	6 (17 %)	0,734
Zlatenica	15,6 %	7 (20 %)	13 (37 %)	0,185
Porodna poškodba	5,6 %	3 (9 %)	13 (37 %)	0,009
Hude okužbe	4,6 %	11 (31 %)	7 (20 %)	0,413
Neoptimalen nevrolški status	0,5 %	21 (60 %)	8 (23 %)	0,003
Patološki ultrazvočni pregled glave	0,5 %	23 (66 %)	10 (29 %)	0,004
Hude okužbe	4,6 %	11 (31 %)	7 (20 %)	0,413
Neoptimalen nevrolški status	0,5 %	21 (60 %)	8 (23 %)	0,003
Patološki ultrazvočni pregled glave	0,5 %	23 (66 %)	10 (29 %)	0,004

V analizi zapletov pri zahirančkih in velikih novorojenčkih po rojstvu med skupinami ni bilo pomembnih razlik v pojavnosti perinatalne hipoksije, prirojenih nepravilnosti organov ali organskih sistemov, prirojenih srčnih napak, dihalne stiske po rojstvu, hipoglikemije, policitemije in zlatenice (tabela 2). Hipertrofične kardiomiopatije med velikimi novorojenčki ni imel nihče. Trije zahirančki so imeli trombocitopenijo in trije anemijo. Pomembno več velikih novorojenčkov je imelo porodne poškodbe ($p = 0,009$). Dve tretjini zahirančkov sta imeli neoptimalen nevrolški status in patološki UZ glave po rojstvu, medtem ko je bilo omenjenega pomembno manj pri velikih novorojenčkih ($p = 0,003$ oz. $p = 0,004$).

Razprava

Obe skrajnosti plodove rasti sta povezani s povečano perinatalno umrljivostjo in obolenostjo ter tudi povečano obolenostjo za srčno-žilnimi in presnovnimi boleznimi v odraslosti (6, 7). Posteljica omogoča plodovo rast; epigenetske spremembe vplivajo na znotrajmaternično okolje, s tem spremenijo izražanje različnih beljakovin v celicah ter tako vplivajo na plodovo rast in pozneje novorojenčkovo zdravje (8-11).

Pogostnost skrajnih rasti plodov je odvisna od populacije. V razvitih državah je pogostnost zahiranosti pri donošenih novorojenčkih okrog 10 %, pogostnost velikih novorojenčkov pa okrog 6,6 % (12, 13). S Švedske in iz Avstralije poročajo o večanju pogostnosti rojstev velikih novorojenčkov zaradi manjše izpostavljenosti nosečnic kajenju, višje starosti in telesne teže porodnic ter večanja pojavljanja GD (14, 15). Podobno pogostnost pojavljanja smo ugotovili tudi z analizo naših podatkov. Tako so imele nosečnice z znotrajmaterničnim zastojem rasti več zapletov med nosečnostjo, vključno s preeklampsijo, ter tudi pogosteje operativno dokončan porod (46 % oz. 20 %, $p = 0,020$). Poleg tega je bilo v skupini zahirančkov več prezgodnjih porodov kot v skupini velikih novorojenčkov in v splošni populaciji v enakem obdobju (31 % proti 9 % proti 7,8 %). Po podatkih iz literature se veliko zahirančkov rodi prezgodaj in imajo značilne težave nedonošenčkov: večjo umrljivost, nekrotizirajoči enterokolitis, dihalno stisko in pozneje bolezni dihal, nimajo pa več intraventrikelnih krvavitev ali periventrikularne levkomalacije (4, 16, 17). Plodovi z znotrajmaterničnim zastojem rasti so prikrajšani s kisikom in hranili ter imajo težave s prehodom plodovega obtoka v obtok novorojenčka, kar se lahko kaže s perinatalno hipoksijo, sindromom mekonijske aspiracije ali persistentno pljučno hipertenzijo. Večje tveganje za perinatalno hipoksijo imajo tudi makrosomni novorojenčki, ker imajo večje potrebe po kisiku ter večje tveganje za distocijo ramen in s tem za zastoj poroda, to pa vodi tudi v druge porodne poškodbe: poškodbo brahialnega pleteža, zlom ključnice (18, 19). Plodovi z znotrajmaterničnim zastojem rasti so izpostavljeni nizkim koncentracijam inzulina, zato imajo manjšo sintezo in zaloge glikogena ter so po porodu ob slabem odgovoru antagonistov inzulina in neobčutljivosti perifernih tkiv za hormone bolj nagnjeni k hipoglikemiji (20). Na drugi strani imajo veliki plodovi po rojstvu hipoglikemijo zato, ker je preskrba glukoze prek posteljice prekinjena, novorojenček pa ima visoke endogene koncentracije inzulina (21, 22). Pri obeh skupinah plodov se zaradi plodove hipoksije ob neustrezni plodovi prekrvljenosti in na drugi strani povečanih potrebah

po kisiku ob hiperglikemiji in hiperinzulinemiji izloča več eritropoetina, ki povzroči policitemijo in hiperviskozni sindrom (23, 24). Z analizo naših podatkov smo ugotovili, da so imeli novorojenčki na obeh skrajnostih rasti pomembno več zapletov po rojstvu v primerjavi z novorojenčki splošne populacije; imeli so večjo pojavnost perinatalne hipoksije in drugih porodnih poškodb, dihalne stiske, presnovnih težav, policitemije in zlatenice.

Prav tako so imeli novorojenčki v obeh opazovanih skupinah več prirojenih nepravilnosti organov in organskih sistemov kot novorojenčki v splošni populaciji (zahirančki v 26 %, veliki novorojenčki v 43 %, novorojenčki v splošni populaciji pa v 2,9 %). V neonatalnem obdobju so imeli pomembno več hudih okužb, kot so sepsa, meningitis, pljučnica in verjetna huda okužba z visokimi kazalniki vnetja ter negativnimi kužninami. Več jih je imelo tudi neoptimalen nevrološki razvoj, ki smo ga ocenjevali klinično ter s slikovno preiskavo možganov; v primerjavi z velikimi novorojenčki so imeli zahirančki pomembno slabši razvoj v neonatalnem obdobju.

V enakem osemletnem obdobju smo analizirali tudi podatke novorojenčkov mater z GD, ki so bili hospitalizirani na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike (25). Tudi pri njih smo podobno kot pri velikih novorojenčkih ugotovili, da jih je bila skoraj tretjina rojenih nedonošenih. Njihove porodne mere se niso pomembno razlikovale od splošne populacije novorojenčkov. Od 88 novorojenčkov jih je bilo 36 (40,1 %) makrosomnih in 5 (5,7 %) mikrosomnih. Ena šestina jih je imela perinatalno hipoksijo, kar je podoben delež kot pri zahirančkih in velikih novorojenčkih, katerih matere niso imele GD. Matere z GD so imele pomembno višji HbA1c kot matere velikih novorojenčkov ($6,24 \% \pm 1,07$ proti $5,40 \% \pm 0,18$, $p = 0,029$). Zaplete med nosečnostjo je imelo 31/88 nosečnic: 13 jih je imelo preeklampsijo, 14 spontane splave v prejšnjih nosečnostih, 7 se jih je zdravilo zaradi neplodnosti in 15 zaradi drugih zapletov. Večina mater z GD je rodila vaginalno (56/88), pri 31 so porod dokončali s carskim rezom. Ena četrtnina novorojenčkov mater z GD je imela prirojene nepravilnosti organov, v glavnem srca in sečil. Prav tako jih je imela ena četrtnina hipertrofično kardiomiopatijo, medtem ko te ni imel noben veliki novorojenček iz naše analizirane skupine. Ena petina novorojenčkov mater z GD je imela dihalno stisko po rojstvu, ena petina tudi hipoglikemijo in porodne poškodbe. Policitemijo je imelo 14 % novorojenčkov mater z GD, in zlatenico 39 %. Ena tretjina novorojenčkov mater z GD je imela neoptimalen nevrološki status po rojstvu in tudi nenormalen UZ glave. Tako smo zaključili, da se novorojenčki mater z GD v primerjavi s splošno

populacijo pogosteje prezgodaj rodijo, imajo več prirojenih nepravilnosti organov in večjo pogostnost pojavljanja hipertrofične kardiomiopatije.

V literaturi je veliko dokazov o neoptimalni rasti in razvoju zahiranih novorojenčkov v poznejših obdobjih otroštva in adolescence (26, 27). Slabše izide imajo nedonošeni zahirančki. Prehrana v zgodnjem otroštvu modificira učinek znotrajmaterničnega zastoja rasti. Negativen vpliv na nevrološko-razvojni izid imata tako slabo kot tudi čezmerno pridobivanje telesne teže v prvih štirih mesecih po rojstvu (28). V naši skupini spremljanih otrok smo pri starosti treh let ugotovili izboljševanje nevrološkega stanja ter tudi psihomotoričnega razvoja, ki smo ga ocenjevali z Bayleyevo lestvico. Razlik v mentalnem razvoju med zahirančki in normativno skupino že pri enem letu starosti nismo ugotovili (29).

Z epidemiološkimi raziskavami so nizko porodno težo povezali s povečano pojavnostjo srčno-žilnih in presnovnih bolezni v odrasli dobi. Hipoteza o plodovem izvoru bolezni oz. hipoteza varčnega fenotipa predpostavlja, da neugodno znotrajmaternično okolje vodi v reprogramiranje endokrinih in presnovnih poti v plodu, ki plodu omogoči kratkoročno preživetje (30, 31). Na dolgi rok je to reprogramiranje škodljivo in vodi v razvoj presnovnega sindroma ali sindroma inzulinske rezistence, ki obsega centralno debelost, dislipidemijo, arterijsko hipertenzijo, intoleranco za glukozo ali sladkorno bolezen tipa 2 (32, 33). Medsebojni vpliv presnove glukoze, inzulinske rezistence, disfunkcije endotela, sistemskega vnetja in protrombotičnega stanja vodi v razvoj in napredovanje presnovnega sindroma (34). Z raziskavami patofizioloških mehanizmov presnovnega sindroma so spoznali številne molekule, katerih pomen in vpliv raziskujejo še danes. Med njimi je hormon adiponektin, ki ga izloča maščobno tkivo in povečuje občutljivost na inzulin ter tako ščiti žilje pred škodljivim vplivom inzulinske rezistence in sladkorne bolezni. V številnih raziskavah se je potrdilo, da imajo zahirančki že v neonatalnem obdobju, pa tudi pozneje v življenju, nižje koncentracije adiponektina v primerjavi s primerno težkimi otroki (35–39).

Maščobno tkivo izloča tudi leptin, ki poveča porabo energije v telesu in vpliva na zmanjšan vnos hrane v telo. Sesalci, ki nimajo leptina ali receptorja zanj, razvijejo hudo debelost in hiperfagijo. Podobno povzroča debelost tudi rezistenca receptorjev za leptin. Med nosečnostjo koncentracija leptina v materinem serumu do drugega trimesečja postopoma narašča; ob terminu imajo nosečnice trikrat višjo koncentracijo leptina kot nenoseče ženske. V umbilikalni krvi koncentracija leptina po 34. tednu postopoma

narašča in je povezana s težo posteljice in novorojenčkovim PI. Leptin proizvaja tudi posteljica in le 2 % se ga sprosti v plodov obtok, po rojstvu pa njegove koncentracije pri novorojenčku začno naraščati. Predpostavljajo, da prav ta porast koncentracije leptina v neonatalnem obdobju sooblikuje razvoj hipotalamičnih predelov za homeostazo energije, ki pozneje vplivajo na vnos hrane in telesno težo. Pri nosečnicah z znotrajmaterničnim zastojem rasti v glavnem ugotavljajo zvišane koncentracije leptina, pri njihovih plodovih pa znižane (40). Glede na izsledke raziskav na sesalcih domnevajo, da zastoj plodove rasti prek različnih mehanizmov povzroča rezistenco za leptin (41). Veliki plodovi pa imajo v primerjavi s primerno težkimi novorojenčki višje koncentracije tako adiponektina kot tudi leptina v umbilikalni krvi (42).

V presnovne poti se na več ravneh v obdobjih rasti vpletajo tudi različni rastni dejavniki, med njimi inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (IGF-1) ter vezavne beljakovine, ki v pogojih omejene tako znotrajmaternične kot zunajmaternične prehrane prek epigenetskih mehanizmov vplivajo na fenotipske spremembe v presnovi glukoze, homeostazi maščob in drugih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni (43, 44).

Zgodnja podhranjenost in slaba rast sta močno povezani s srčno-žilnimi boleznimi. Zahiranost so v nekaterih raziskavah povezali s hipertenzijo, disfunkcijo endotela in kronično ledvično boleznijo (45). V razvijajoči se ledvici ob neoptimalni prehrani pride do apoptoze in s tem zmanjšanega števila nefronov. Druge raziskave so pokazale povečano debelino in povečano togost stene aorte pri otrocih, ki so bili rojeni zahirani (46).

Podobno so tudi pri velikih novorojenčkih ugotovili nagnjenje k debelosti in presnovnemu sindromu v odraslosti. Najnovejše raziskave odkrivajo odklonske epigenetske mehanizme, povezane z metilacijo DNK v možganih zahirančkov in velikih novorojenčkov, ki vodi v moten celični cikel in izražanje genov v odrasli dobi (47). Ob prepletanju genetskih in epigenetskih mehanizmov ter okolja nastane moteno energijsko ravnotežje, ki se odraža v današnji generaciji in se bo izražalo tudi v naslednjih (48). V raziskavah znotrajmaterničnega okolja pri nosečnicah z GD ugotavljajo spremenjene presnovne pogoje, ki so povezani z novorojenčkovimi presnovnimi potmi (49, 50). Tako sta oba skrajna pola neoptimalne plodove rasti v maternici povezana v »presnovni krog«, ki se nadaljuje v naslednje generacije.

Sklep

Glede na izsledke iz literature in tudi naše lastne podatke imajo plodovi na obeh skrajnostih neoptimalne znotrajmaternične rasti več prenatalnih zapletov ter več prirojenih nepravilnosti organov in organskih sistemov. Po rojstvu imajo večjo obolevnost z neonatalnimi boleznimi: perinatalno hipoksijo in druge porodne poškodbe, dihalno stisko, presnovne težave, policitemijo in zlatenico. V neonatalnem obdobju imajo pomembno več hudih okužb ter neoptimalen nevrološki razvoj.

Neoptimalno znotrajmaternično okolje prek epigenetskih mehanizmov vpliva na fenotipske spremembe presnovnih in endokrinih poti ploda, ki morda vodijo v večjo obolevnost z diabetesom, dislipidemijo in srčno-žilnimi boleznimi v odrasli dobi.

Za pomoč pri zbiranju podatkov iz NPIS se najlepše zahvaljujem dr. Janezu Babniku, dr. med., in dr. Ireni Štucin Gantar, dr. med.

Literatura

1. Erjavec M, Burja S, Gatnik V. Novorojenček z nizko porodno težo. *Zdrav Vest* 1977; 46: 385–387.
2. Tekauc Golob A, Bratanič B. Zahiranček. *Med Razgl* 1988; 27: 275–282.
3. Rennie JM. Rennie & Robertson's Textbook of Neonatology. 5. izdaja. London: Churchill Livingstone; 2012.
4. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182 (1 Pt 1): 198–206.
5. Konjajev Z, Benedik-Dolničar M. Problemi zdravljenja zahirančkov. *Derčevi pediatrični dnevi*, I. del. 1977; 69–77.
6. Ray JG, Urquia ML. Risk of stillbirth at extremes of birth weight between 20 to 41 weeks gestation. *J Perinatol* 2012; 32: 829–36.
7. Xu H, Simonet F, Luo ZC. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr* 2010; 99: 550–55.
8. Filiberto AC, Maccani MA, Koestler D, Wilhelm-Benartzi C, Avissar-Whiting M, Banister CE, et al. Birthweight is associated with DNA promoter methylation of the glucocorticoid receptor in human placenta. *Epigenetics* 2011; 6: 566–572.
9. Karamessinis PM, Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T, Makridakis M, Vougas K, Fountoulakis M, et al. Marked defects in the expression and glycosylation of alpha2-HS glycoprotein/fetuin-A in plasma from neonates with intrauterine growth restriction: proteomics screening and potential clinical implications. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 591–99.
10. Mannik J, Vaas P, Rull K, Teesalu P, Rebane T, Laan M. Differential expression profile of growth hormone/chorionic somatomammotropin genes in placenta of small- and large-for-gestational-age newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2433–42.
11. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2054–57.
12. Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. 6. izdaja. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005.
13. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 59: 1,3–1,71.
14. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 720–26.
15. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson JM, Ford JB, Raynes-Greenow CH, Morris JM, et al. Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990–2005. *Med J Aust* 2009; 190: 312–15.

16. Zeitlin J, El AM, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Kunzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010; 157: 733–39.
17. Peacock JL, Lo JW, D'Costa W, Calvert S, Marlow N, Greenough A. Respiratory morbidity at follow-up of small-for-gestational-age infants born very prematurely. *Pediatr Res* 2013; 73(4 Pt 1): 457–63.
18. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1372–78.
19. Ju H, Chadha Y, Donovan T, O'Rourke P. Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 504–9.
20. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 652–59.
21. Groenendaal F, Elferink-Stinkens PM, Netherlands PR. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatr* 2006; 95: 874–76.
22. Ahlsson FS, Diderholm B, Ewald U, Gustafsson J. Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age. *Pediatrics* 2007; 120: 958–65.
23. Snijders RJ, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaidis KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 615–19.
24. Dollberg S, Marom R, Mimouni FB, Yeruchimovich M. Normoblasts in large for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F148–49.
25. Fister P, Nosan G, Paro-Panjan D. Gestational diabetes: fetal growth, perinatal and neonatal features-experience from 88 cases. *Programme & Book of abstracts. Alpe Adria Association for Perinatal Medicine*; 2011; Zagreb: 27.
26. Lohaugen GC, Ostgard HF, Andreassen S, Jacobsen GW, Vik T, Brubakk AM, et al. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *J Pediatr* 2013; 163: 447–53.
27. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczumarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1225–31.
28. Pylipow M, Spector LG, Puumala SE, Boys C, Cohen J, Georgieff MK. Early postnatal weight gain, intellectual performance, and body mass index at 7 years of age in term infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr* 2009; 154: 201–6.

29. Fister P, Kodrič J, Paro-Panjan D, Sever M, Bratanič B. Catch-up growth, neurological and developmental assessment of small for gestational age infants at one and three years follow-up. Final Programme and Book of Abstracts: From risk Factors to Final Diagnosis. 7th International Congress on Early Brain Damage; 2008; Bled; 23.
30. Barker DJ. Outcome of low birthweight. *Horm Res* 1994; 42(4–5): 223–30.
31. Hales CN. Metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 184–87.
32. Grundy SM, Brewer HB Jr., Cleeman JI, Smith SC Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–38.
33. Kanaka-Gantenbein C, Mastorakos G, Chrousos GP. Endocrine-related causes and consequences of intrauterine growth retardation. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 150–57.
34. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 44–50.
35. Inami I, Okada T, Fujita H, Makimoto M, Hosono S, Minato M, et al. Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. *Pediatr Res* 2007; 61 (5 Pt 1): 604–6.
36. Evagelidou EN, Giapros VI, Challa AS, Kiortsis DN, Tsatsoulis AA, Andronikou SK. Serum adiponectin levels, insulin resistance, and lipid profile in children born small for gestational age are affected by the severity of growth retardation at birth. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 271–77.
37. Fister P, Paro-Panjan D, Bratanič N, Bratanič B, Sever M, Zupančič M, Jerin A, Skitek M, Battelino T. Serum adiponectin levels, insulin resistance, lipid profile and blood pressure in small for gestational age neonates. XXIX Alpe Adria Meeting of Perinatal Medicine (XXI Congress). IUGR & Birth trauma: abstracts. 2007; Szeged: Department of Obstetrics and Gynecology; 52–3.
38. Fister P. Serum adiponectin levels and insulin resistance in small for gestational age neonates. *Early Hum Dev* 2010; 86: 123–24.
39. Fister P, Bratanič B, Paro-Panjan D, Bratanič N, Zupančič M, Jerin A, Skitek M, Battelino T. Lower serum adiponectin and total cholesterol in small for gestational age neonates. *Slov Pediatr* 2012; 19: 338.
40. Aagaard-Tillery K, Mitchell N, desRoberts C, Lane RH. Adult consequences of neonatal and fetal nutrition: Mechanisms. In: Neu J, Polin RA. *Gastroenterology and nutrition*. 1. izdaja. Philadelphia: Saunders; 2008: 318–53.
41. Iniguez G, Soto N, Avila A, Salazar T, Ong K, Dunger D, et al. Adiponectin levels in the first two years of life in a prospective cohort: relations with weight gain, leptin levels and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5500–3.

42. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, et al. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 88–93.
43. Tisi DK, Liu XJ, Wykes LJ, Skinner CD, Koski KG. Insulin-like growth factor II and binding proteins 1 and 3 from second trimester human amniotic fluid are associated with infant birth weight. *J Nutr* 2005; 135: 1667–72.
44. Sancakli O, Darendeliler F, Bas F, Gokcay G, Disci R, Aki S, et al. Insulin, adiponectin, IGFBP-1 levels and body composition in small for gestational age born non-obese children during prepubertal ages. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 88–92.
45. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics* 2013; 131: 1168–79.
46. Bradley TJ, Potts JE, Lee SK, Potts MT, De Souza AM, Sandor GG. Early changes in the biophysical properties of the aorta in pre-adolescent children born small for gestational age. *J Pediatr* 2010; 156: 388–92.
47. Grissom NM, Reyes TM. Gestational overgrowth and undergrowth affect neurodevelopment: similarities and differences from behavior to epigenetics. *Int J Dev Neurosci* 2013; 31: 406–14.
48. Roth CL, Sathyanarayana S. Mechanisms affecting neuroendocrine and epigenetic regulation of body weight and onset of puberty: potential implications in the child born small for gestational age (SGA). *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13: 129–40.
49. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sadowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 Suppl 4: 5–18.
50. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 1858–63.



Neinvazivna ventilacija v neonatologiji

Neonatal Non-invasive Ventilation

Gregor Nosan

Izvoleček

Zdravljenje dihalne stiske novorojenčka ima že več kot petdesetletno zgodovino, ki se je začela z invazivnim predihavanjem. Sledil je razvoj neinvazivnega predihavanja, ki temelji na spreminjanju pretoka plina oz. njegove kinetične energije v tlak, vzpostavitvi nizkotlačne razpetosti pljuč in preprečevanju sesedanja pljučnih mešičkov in distalnih dihalnih poti pri izdihu ob ohranjenem spontanem dihanju. Najpomembnejši fiziološki učinek tega je zmanjšanje dihalnega dela; s tem se zmanjša potreba po dodatku kisika, nadomeščanju surfaktanta, intubaciji in invazivnem predihavanju. Zaradi ohranjenega spontanega dihanja je manj poškodb pljučnega tkiva, ki sicer nastane zaradi tlačne ali volumske obremenitve, posledično pa je manj kronične pljučne bolezni oz. bronhopulmonalne displazije. Zaradi svojih neinvazivnih lastnosti, številnih modalitet, uspešnosti in prednosti ima ta oblika predihavanja danes pomembno vlogo pri zdravljenju dihalne stiske najranljivejše populacije bolnikov. V prispevku je opisan kratek razvoj zdravljenja dihalne stiske novorojenčka, mehanizem tvorjenja in delovanja stalnega pozitivnega tlaka v dihalnih poteh, podana je primerjava različnih načinov predihavanja, navedene so indikacije, kontraindikacije, stranski učinki, zapleti in posledice neinvazivnega predihavanja.

🔑 **KLJUČNE BESEDE:** dihalna stiska novorojenčka, neinvazivno predihavanje, stalno pozitiven tlak v dihalnih poteh

Abstract

The treatment of neonatal respiratory distress syndrome started more than fifty years ago with invasive ventilation. The next step was the development of non-invasive ventilation, which is based on changing the kinetic energy of the flowing gas into pressure. This low pressure provides lung recruitment and prevents alveolar and distal airways collapse during

expiration in preserved spontaneous breathing. The most important physiological effect of this is reduced work of breathing, thereby the need for oxygen supplementation, surfactant replacement therapy, intubation and invasive ventilation is reduced. Lung injury, which otherwise occurs due to pressure or volume overload, is less common due to preserved spontaneous breathing. Consequently, chronic lung disease, or bronchopulmonary dysplasia is less common. Non-invasive features, a number of modalities, effectiveness and important advantages give this mode of ventilation today an important role in the treatment of respiratory distress syndrome in the most vulnerable population of patients. This paper provides a brief historic insight into respiratory distress syndrome treatment, explains the mechanism of generating and providing continuous positive airway pressure, compares different modes of non-invasive ventilation, lists the indications, contraindications, side effects, complications and consequences of non-invasive ventilation.

KEY WORDS: respiratory distress syndrome, newborn, non-invasive ventilation, continuous positive airway pressure

Uvod

Pljuča odraslega človeka sestavlja okoli 300 milijonov pljučnih mešičkov premera 300 μm , ki so sami po sebi izrazito nestabilni. Sesedanje jim v veliki meri preprečujeta surfaktant ter dejstvo, da stena enega mešička podpira stene sosednjih. Donošen novorojenček ima ob rojstvu okoli 50 milijonov mešičkov premera 150 μm , nedonošen novorojenček pa poleg še nižjega števila in manjših mešičkov, ki postanejo funkcionalni šele okoli 26. do 28. tedna gestacije, tudi pomembno zmanjšano količino surfaktanta. Pljuča novorojenčka in zlasti pljuča nedonošenčka so zato veliko bolj kot pljuča odraslega dovzetna za razvoj dihalne stiske novorojenčka (DSN), ki je največkrat posledica sesedanja pljuč oz. zmanjšanja funkcionalne površine za izmenjavo kisika in ogljikovega dioksida. Učinkovita metoda zdravljenja DSN, ki preprečuje omenjeno sesedanje, je aplikacija pozitivnega zračnega tlaka v dihalno pot. Če se ta aplikacija izvaja neinvazivno, to je brez umetne dihalne poti in z ohranjanjem spontanega dihanja, govorimo o neinvazivni ventilaciji (NIV) oz. neinvazivnem predihavanju.

Pregled razvoja zdravljenja dihalne stiske novorojenčka

Zgodovina razvoja zdravljenja DSN sega v šestdeseta leta 20. stoletja; leta 1963 je bilo namreč izvedeno prvo uspešno umetno predihavanje nedonošenčka z DSN (1). Uporaba invazivnega predihavanja je imela poleg številnih pozitivnih učinkov tudi nekatere negativne, med drugimi pojav dotlej neznane bolezni, bronhopulmonalne displazije (BPD) oz. kronične pljučne bolezni, ki je bila prvič opisana leta 1967 (2). Štiri leta pozneje, to je leta 1971, je bil za zdravljenje DSN prvič uspešno uporabljen stalno pozitiven tlak v dihalnih poteh (angl. *Continuous Positive Airway Pressure* – CPAP) prek sapnične cevke (3). V naslednjih nekaj letih se je ta oblika predihavanja večinoma uporabljala za preprečevanje ponovnega pojava DSN po končanem mehanskem predihavanju. Leta 1973 je bil prvič predstavljen in uspešno uporabljen CPAP prek nosnega nastavka (angl. *nasal CPAP-NCPAP*), ki mu je sledilo nekaj pomembnih nadgradenj in modalitet v letih 1975 (podvodni CPAP, angl. *Bubble Underwater Seal – CPAP*) in 1976 NCPAP prek Benveniste valvule (4, 5). Metoda NIV, ki uporablja visoke pretoke plina prek nosnega nastavka (angl. *High Flow Nasal Cannula* – HFNC), je bila pri novorojenčkih prvič uvedena leta 2000, neinvazivno predihavanje na dveh nivojih pozitivnih tlakov v dihalnih poteh (angl. *Bi-Level CPAP* – BIPAP, SiPAP™) pa je v uporabi od leta 2003.

V slovenskem prostoru je bil CPAP prek sapnične cevke za zdravljenje DSN prvič uporabljen leta 1977 (6), uporaba NCPAP prek Benveniste valvule pa se je začela leta 1995 (7). Predihavanje z izmeničnim pozitivnim tlakom prek nosne kanile se je v slovenskem prostoru začelo uporabljati leta 2003 (8). S preselitvijo na novo kliniko ter z ustrezno tehnološko opremljenostjo in kadrovske sestavo smo možnost zdravljenja z NIV dobili tudi na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, kjer smo NCPAP za zdravljenje DSN različnih etiologij začeli uspešno uporabljati v začetku leta 2012.

Namen in posledice uporabe neinvazivne ventilacije v neonatologiji

Glavni namen NIV je vzpostavitev nizkotlačne razpetosti pljuč in preprečitev sesedanja pljučnih mešičkov ter distalnih dihalnih poti pri izdihu ob ohranjenem spontanem dihanju. Z drugimi besedami to pomeni vzdrževanje ali celo povečanje funkcijske rezidualne kapacitete pljuč (9). To posledično izboljša oksigenacijo, zmanjša hiperkarbijo in pospeši sintezo surfaktanta. Najpomembnejši fiziološki učinek NIV je zmanjšanje dihalnega

dela; s tem pa se zmanjša potreba po dodatku kisika, nadomeščanju surfaktanta, intubaciji in invazivnem predihavanju (10). NIV zmanjša tudi pojavnost paradoksnega ugrezanja prsnega koša pri vdihu, dihalnih premorov, bradikardij in cirkulatorne nestabilnosti.

Zaradi neinvazivnosti se pri uporabi te oblike predihavanja zmanjša poškodba pljučnega tkiva, ki nastane zaradi prepletenega patofiziološkega delovanja treh obremenilnih dejavnikov invazivnega predihavanja, to je kisika, tlaka in trajanja predihavanja (11). Taka poškodba pljučnega tkiva je lahko akutna (angl. *Ventilator Induced Lung Injury*– VILI) ali kronična. Patohistološki vzrok za kronično pljučno bolezen je BPD, obremenilni dejavnik za njen razvoj pa je verjetno prav VILI (12, 13).

Zaradi odsotnosti umetne dihalne poti so redkejši tudi zapleti, kot so poškodba grla, okužba dihal, motnja hranjenja in še nekatere druge. Zaradi ohranjenega spontanega dihanja in odsotnosti umetne ventilacije pa je manj tudi poškodb pljučnega tkiva, ki nastanejo zlasti zaradi tlačne ali volumnske obremenitve pljuč.

Mehanizmi tvorjenja in načini dovajanja stalnega pozitivnega tlaka

Fizikalni princip, na katerem temelji NIV, je v spreminjanju pretoka plina oz. njegove kinetične energije v tlak. Idealen sistem za tvorjenje stalnega pozitivnega tlaka vsebuje nespremenljiv dotok ogretega in navlaženega plina s pretokom, ki je po navadi 2- do 3-krat večji od otrokovega minutnega volumna, generator tlaka in vmesnik, ki povezuje omenjeni sistem z otrokovo dihalno potjo.

Pozitiven tlak v dihalnih poteh se lahko tvori različno. Prvi in najstarejši način je prek mehanskega ventilatorja. Temu načinu so kronološko sledili še drugi načini, preprostejši in zlasti cenejši.

Med temi je bila prva t.i. Benveniste valvula (imenovana po danskem anesteziologu), ki tlak tvori po načelu usmerjenega curka plina določenega pretoka, hkrati pa zaradi svoje oblike omogoča neoviran izdih.

Podvodni CPAP je še preprostejša metoda, ki želeni tlak uravnava glede na globino potopitve dovodne cevi v vodo (5). Poleg preprostosti ima ta metoda tudi dodaten pozitiven oscilatorni učinek na dihala, podoben mehanski visokofrekventni oscilaciji, ki je posledica izhajanja mehurčkov plina iz tekočine (14).

Relativno nova metoda NIV temelji na aerodinamičnem učinku Choanda (imenovan po romunskem letalskem pionirju). Ta učinek se zgodi, ko hiter tok plina zaradi svojega momenta na »robni površini« ustvarja podtlak. Če plin na eni strani naleti na oviro, na tisti strani še poveča svojo hitrost in posledično poveča podtlak. Posebno oblikovan vmesnik generatorja InfantFlow® z izkoriščanjem omenjenega učinka oz. nastalega podtlaka ob izdihu omogoča hipen obrat toka plina iz nosnih nastavkov v ekspiratorno cev, tako da otrok ne izdihuje proti pozitivnemu tlaku.

Vmesniki oz. poti dovajanja stalnega pozitivnega tlaka so različni, npr. kratka dvoroga nosna kanila (dolžine 5–16 mm), dolga dvoroga nosna kanila (dolžine 40–90 mm), nosna maska in čelada oz. »naglavna maska«. Nobena od omenjenih možnosti ne posega v dihalno pot in ohranja otrokovo naravno dihalno pot. Za najučinkovitejši sta se izkazali kratka dvoroga nosna kanila in nosna maska (15).

Načini neinvazivne ventilacije v neonatologiji

Pretok plina, ki tvori tlak, je lahko kontinuiran oz. nespremenljiv in variabilen oz. spremenljiv. Če je pretok plina nespremenljiv oz. v obeh fazah dihanja enak, govorimo o predihavanju s stalnim pozitivnim tlakom. V primeru spremenljivega pretoka, ki se v fazi vdihava še dodatno poveča, pa govorimo o predihavanju z izmeničnim pozitivnim tlakom. Vsaka od teh dveh oblik ima več podoblik.

Oblike NIV z nespremenljivim pretokom plina in posledično s pozitivnim tlakom so: predihavanje s stalnim pozitivnim tlakom prek nosnega nastavka, podvodni CPAP, visokopretočno predihavanje prek nosnega nastavka, visokofrekventno predihavanje prek nosnega nastavka (angl. *Nasal High Frequency Ventilation*) in sinhronizirana neinvazivna ventilacija s pozitivnim tlakom (angl. *Synchronized Non-Invasive Positive Pressure Ventilation*).

Oblike NIV s spremenljivim pretokom plina in posledično izmeničnim tlakom so: neinvazivno predihavanje z izmeničnim pozitivnim tlakom (angl. *Noninvasive Intermittent Positive Pressure Ventilation–NIPPV*), sinhronizirana intermitentna mandatorna ventilacija prek nosnega nastavka (NSIMV) in neinvazivno predihavanje na dveh nivojih pozitivnega tlaka, ki omogoča predihavanje na ravni najvišjega inspiracijskega tlaka (angl. *Peak Inspiratory Pressure–PIP*) in končnega ekspiracijskega tlaka (angl. *Peek End Expitatory Pressure–PEEP*).

Primerjava različnih načinov neinvazivne ventilacije

Glede na široko paleto načinov NIV v neonatologiji se odpira vprašanje, kateri način je najoptimalnejši. Klinične študije potrjujejo, da odgovor ni enoznačen, kar pomeni, da je za izbiro najboljšega načina zdravljenja za vsakega pacienta potreben individualen pristop (16). Ta zahteva poznavanje indikacij in kontraindikacij ter seveda poznavanje prednosti in slabosti vsakega od načinov. V nadaljevanju so predstavljeni nekateri načini NIV in njihova medsebojna primerjava.

Predihavanje s stalnim pozitivnim tlakom prek nosnega nastavka (NCPAP)

Predihavanje s stalnim pozitivnim tlakom prek nosnega nastavka (kanile ali maske) je danes najbolj referenčna metoda NIV, ki ima svojo tradicijo in seveda že zgoraj opisane prednosti pred invazivnim predihavanjem. Je tudi precej zahtevna metoda, saj je za njeno nemoteno delovanje in optimalen učinek potreben stalen nadzor pacienta. Tlak v dihalih namreč ni odvisen samo od pretoka plina, pač pa še zlasti od tesnjenja nosnega nastavka, odprtosti oz. zaprtosti ust in nemira otroka. Zato je ta način primeren le za določene novorojenčke, načeloma bolj nedonošene kot donošene.

Protokol zdravljenja DSN, ki obsega INTubacijo, SURfaktant (profilaktično) in Ekstubacijo (INSURE) ter nato NCPAP, je v primerjavi z intubacijo, surfaktantom (reševalno) in invazivnim predihavanjem uspešnejši, saj izboljša oksigenacijo, posledično zmanjša potrebo po invazivnem predihavanju, zmanjša pojavnost pnevmotoraksa in BPD ter zmanjša umrljivost (17). Kljub temu pa še vedno kar 25–38 % nedonošenih novorojenčkov zaradi neuspešnosti omenjenega zdravljenja naknadno potrebuje invazivno predihavanje (18, 19).

Predihavanje s stalnim pozitivnim tlakom prek obrazne maske s poklopnim ventilom

Po rojstvu večina novorojenčkov nima težav s prehodom in prilagajanjem iz materničnega na zunajmaternično življenje. Kljub temu pa nekateri donošeni in še pogosteje nedonošeni novorojenčki po rojstvu ne vzpostavijo zadostnega spontanega dihanja. Pri teh se najpogosteje uporablja ume taro ročno predihavanje prek obrazne maske in balona, vse pogosteje pa tudi NIV prek posebne obrazne maske s poklopnim ventilom (angl. *Infant T-Piece Resuscitator*, Neopuff™). Ta ob stalnem pretoku plina in odpiranju

ter zapiranjū ventila omogoča neinvazivno predihavanje na dveh tlačnih nivojih, to je najvišjega inspiracijskega tlaka (PIP) in pozitivnega ekspiracijskega tlaka (PEEP) (20). Z omenjenim pripomočkom lahko dosežemo višje in nespremenljive tlake glede na druge pripomočke za oživljanje novorojenčka (21). Poleg boljše učinkovitosti in nespremenljivosti tlaka v dihalih je zaradi zadnjega manjša tudi poškodba pljučnega tkiva. Ta namreč nastane zaradi čezmernih tlakov in /ali volumnov ter ponavljajočega odpiranja in popolnega zapiranja pljučnih mešičkov. Z vzdrževanjem nespremenljivega PEEP in posledičnim vzdrževanjem funkcijske rezidualne kapacitete pljuč se zapiranje mešičkov prepreči, s tem pa zmanjša pljučna prizadetost (22). Tlak, ki ga z omenjeno napravo dosežemo na proksimalnem delu dihalne poti, kjer ga merimo z manometrom, je enak tudi v distalnih delih pljuč; izjemoma je nižji (za približno 1 cm vodnega stolpca) le ob uporabi cevja vlažilca plina, vendar pa naj bi bilo to še vedno v mejah sprejemljivega (23). Poleg te je njegova pomanjkljivost tudi regulator PEEP, za katerega je potrebno precej obratov gumba in s tem časa, da dosežemo želeno spremembo tlaka (21).

Visokopretočno predihavanje prek nosnega nastavka (HFNC)

Mehansko je princip HFNC podoben običajni dvorogi nosni kanili za dovajanje kisika, vendar s pretoki plinov nad 2 l/min (po navadi med 2 in 8 l/min), kar zaradi možnosti podhladitve otroka in izsušitve dihalne poti zahteva dodatno ogrevanje in vlaženje plina, zato tudi natančnejši angl. naziv *Heated Humidified HFNC*–HHFNC. Zaradi preprostosti in majhnosti vmesnika med aparaturo in otrokom je njegova uporaba preprostejša, za otroka pa prijaznejša, saj ne povzroča poškodb nosne sluznice in pretina, ki so znan zaplet NCPAP. Premer kanil je namreč manjši od premera nosnic, zato ni tesnjenja in posledično zaprtega tokokroga plina. Zato z uporabo HFNC in vivo tudi ni mogoče ustvariti zadostnih pozitivnih tlakov v dihalih, ki jih omogoča NCPAP (24). Ob najvišjih možnih pretokih in ob popolnoma zaprtih ustih so izjema le zelo majhni (nedonošeni) novorojenčki, kjer se tlaki lahko približajo klasičnemu NCPAP (25). Pozitiven ventilatorni učinek HFNC je torej rezultat delovanja dveh mehanizmov; nizkotlačnega razpenjanja pljuč in verjetno pomembnejšega funkcionalnega zmanjševanja mrtvega prostora nosnega žrela oz. zmanjšanja razmerja med mrtvim prostorom in dihalnim volumnom.

Kljub zgoraj omenjenim razlikam v doseganju tlakov so kratkoročni izidi zdravljenja nedonošenčkov (čas zdravljenja DSN, potreba po ponovni

intubaciji) s HFNC primerljivi s CPAP (26). Tudi primerjava dolgoročnih izidov (pogostnost BPD) pri otrocih, ki so bili kot nedonošeni zdravljeni s CPAP ali z HFNS, ni pokazala razlik (16).

Vseeno pa še vedno ostajajo odprta številna vprašanja o varnosti te metode NIV, ki se v veliki meri dotikajo kontinuitete tlaka in morebitnega čezmernega porasta tlaka v dihalih, ki se v primeru CPAP ne more zgoditi.

Poleg tega je še izraziteje kot pri NCPAP povečana tudi hrupna obremenitev, ki pri NCPAP znaša med 73,9 in 77,4 dB, pri HFNC pa med 78,8 in 81,2 dB oz. celo med 81,2 in 91,4 dB (odvisno od proizvajalca naprave), kar pomembno presega dovoljene standarde za otroke (27). Zlasti zaradi nevarnosti poškodbe dihal s čezmernim tlakom se širša uporaba HFNC za zdravljenje DSN za zdaj ne priporoča (28, 29).

Podvodni CPAP (Bubble CPAP)

Pri uporabi podvodnega CPAP nastajajo vibracije oz. oscilacije, ki jih povzročajo izhajanje mehurčkov plina iz tekočine. Te oscilacije se prenašajo v dihala in to naj bi bil razlog za boljšo učinkovitost od klasičnega CPAP, vendar si zaključki različnih študij glede tega niso enotni (30).

Neinvazivno predihavanje na dveh nivojih pozitivnega tlaka (BIPAP)

Nesinhronizirani BIPAP v primerjavi s CPAP ne zagotavlja optimalnejše rekrutacije pljuč in ne izboljša dihalnega volumna (31). V primeru sinhroniziranosti s spontanim dihanjem pa BIPAP učinkoviteje kot CPAP poveča dihalni volumen in volumen pljuč ob koncu izdiha (angl. *End-Expiratory Lung Volume*). BIPAP se je tako izkazal za učinkovito metodo NIV pri nedonošenih novorojenčkih z DSN po neuspešni intervenciji INSURE, ki ji je nemudoma sledil CPAP (32). Kljub temu pa je dobro sinhronizacijo s spontanim dihanjem težko doseči.

Primerjava CPAP in BIPAP pri nedonošenih novorojenčkih je pokazala, da se metodi glede dolgoročnih učinkov, to je umrljivosti in pojavnosti BPD, ne razlikujeta (16).

Indikacije, kontraindikacije, stranski učinki in zapleti neinvazivne ventilacije

Indikacije za NIV v neonatologiji so bolezenska stanja z zmanjšano funkcijsko rezidualno pljučno kapaciteto (bolezen hialinih membran, prehodna tahipneja novorojenčka, sindrom mekonijske aspiracije, infiltrati, atelektaze, pljučni edem, odprt botallov vod, kronična pljučna insuficienca nedonošenčka itn.), primarni in mešani dihalni premori nedonošenčka, boleznizapiranja dihal (bolezen hialinih membran, akutni bronhiolitis itn.), traheomalacija, delna pareza diafragme, mišična hipotonija, dihalna podpora po ekstubaciji in še nekateri drugi.

Kontraindikacije za NIV so agonalno dihanje, sekundarni ali dolgotrajni premori dihanja, boleznizapiranja zraka (pnevmotoraks, pnevmoperikard, pnevmomediastinum), dolgotrajna srčno-žilna nestabilnost, povišan znotrajlobanjski tlak, nekatere prirojene nepravilnosti (atrezija hoan, razcep ustnic in neba, traheoezofagealna fistula, diafragmalna kila) ter seveda poglobljanje dihalne stiske (slabšanje oksigenacije, naraščanje hiperkarbije in respiratorne acidoze).

Stranski učinki in zapleti so slabo toleriranje nosne kanile ali maske, poškodba nosne sluznice in nosnega pretina, kopičenje plina v črevesju, okužba, otežena zdravstvena nega in hranjenje ter zaradi mehanskega vmesnika otežena povezava otroka in matere.

Sklep

Način zdravljenja DSN in še nekaterih drugih boleznizapiranja se je s prihodom NIV drastično spremenil. V primerjavi z invazivnim predihavanjem ima NIV namreč pomembne prednosti, saj omogoča predihavanje ob ohranjenem spontanem dihanju in naravni dihalni poti, zmanjšuje potrebo po ponovni intubaciji in dolgotrajnem invazivnem predihavanju ter tako zmanjšuje tudi pojavnost pomembnih zapletov med tem posegom.

Obstaja veliko različnih načinov NIV, od katerih ima vsak svoje prednosti in slabosti, zato je izbor načina NIV za vsakega bolnika individualen. V prihodnosti bo teh načinov še več, tako da se bodo indikacije za to obliko predihavanja v neonatologiji zagotovo še razširile. Potrebne pa bodo dodatne klinične študije, ki bodo za vsako od teh indikacij določile najoptimalnejšo in obenem najvarnejšo metodo NIV za najranljivejšo populacijo bolnikov.

Literatura

1. Delivoria-Papadopoulos M, Sweyer PR. Assisted ventilation in terminal hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1964;39:481–84.
2. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–68.
3. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284: 1333–40.
4. Benveniste D, Berg O, Pedersen JE. A technique for delivery of continuous positive airway pressure to the neonate. *J Pediatr* 1976; 88: 1015–59.
5. Wung JT, Driscoll JM, Epstein RA, Hyman AI. A new device for CPAP by nasal route. *Crit Care Med* 1975; 3: 76–8.
6. Primožič J, Derganc M. Uporaba stalnega pozitivnega pritiska v respiratorni stiski otrok. *Zdravstveni vestnik*; 1977; 303–5.
7. Babnik J, Žgur L. Benveniste valve: A technique for delivery CPAP to the neonate. *First Alps-Adria Symposium on intensive care of children, Abstracts.1995*; Ljubljana: 85.
8. Janžekovič S. Primerjava predihavanja novorojenčkov v blagi dihalni stiski s stalnim pozitivnim tlakom in izmeničnim pozitivnim tlakom preko nosnih kanil [Diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Visoka šola za zdravstvo, Oddelek za fizioterapijo; 2005.
9. Wiswell T, Srinivasan P. Continuous positive airway pressure. In: Goldsmith J, Karotkin E, eds. *Assisted Ventilation of the Neonate*. Philadelphia: Saunders; 2003: 127.
10. Diblasi RM. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. *Respir Care* 2009; 54: 1209–1035.
11. Philip AG. Oxygen plus pressure plus time: the etiology of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1975; 55: 44–50.
12. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26–30.
13. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics* 2000; 105: 1194–1201.
14. Pillow JJ, Hillman N, Moss TJ, Polglase G, Bold G, Beaumont C, et al. Bubble continuous positive airway pressure enhances lung volume and gas exchange in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 63–9.

15. De Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CJ. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1): CD002977.
16. Kirpalani H, Millar D, Lemyre B, Yoder BA, Chiu A, Roberts RS, et al. A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *N Engl J Med* 2013; 369: 611–20.
17. Leone F, Trevisanuto D, Cavallin F, Parotto M, Zanardo V. Efficacy of INSURE during nasal CPAP in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Minerva Pediatr* 2013; 65: 187–92.
18. Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, Fuloria M, Morgan TM, Aschner JL. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112: 1031–38.
19. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103: E24.
20. Leone TA, Finer NN, Rich W. Delivery room respiratory management of the term and preterm infant. *Clin Perinatol* 2012; 39: 431–40.
21. Bennett S, Finer NN, Rich W, Vaucher Y. A comparison of three neonatal resuscitation devices. *Resuscitation* 2005; 67: 113–18.
22. Siew ML, Te Pas AB, Wallace MJ, Kitchen MJ, Lewis RA, Fouras A, et al. Positive end-expiratory pressure enhances development of a functional residual capacity in preterm rabbits ventilated from birth. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1487–93.
23. Roegholt E, van Vonderen JJ, Walther FJ, Roehr CC, te Pas AB. Do we deliver the pressures we intend to when using a T-piece resuscitator? *PLoS One* 2013; 8: e64706.
24. Sivieri EM, Gerdes JS, Abbasi S. Effect of HFNC flow rate, cannula size, and nares diameter on generated airway pressures: an in vitro study. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 506–14.
25. Volsko TA, Fedor K, Amadei J, Chatburn RL. High flow through a nasal cannula and CPAP effect in a simulated infant model. *Respir Care* 2011; 56: 1893–1900.
26. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dirnberger DR, Abbasi S. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics* 2013; 131: e1482–90.
27. König K, Stock EL, Jarvis M. Noise levels of neonatal high-flow nasal cannula devices--an in-vitro study. *Neonatology* 2013; 103: 264–67.
28. Manley BJ, Dold SK, Davis PG, Roehr CC. High-flow nasal cannulae for respiratory support of preterm infants: a review of the evidence. *Neonatology* 2012; 102: 300–8.

29. Mosca F, Colnaghi M, Agosti M, Fumagalli M. High-flow nasal cannula: transient fashion or new method of non-invasive ventilatory assistance? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25, Suppl 4: 68–9.
30. Bahman-Bijari B, Malekiyan A, Niknafs P, Baneshi MR. Bubble-CPAP vs. ventilatory-CPAP in preterm infants with respiratory distress. *Iran J Pediatr* 2011; 21: 151–58.
31. Miedema M, van der Burg PS, Beuger S, de Jongh FH, Frerichs I, van Kaam AH. Effect of nasal continuous and biphasic positive airway pressure on lung volume in preterm infants. *J Pediatr* 2013; 162: 691–97.
32. Ancora G, Maranella E, Grandi S, Pierantoni L, Guglielmi M, Faldella G. Role of bilevel positive airway pressure in the management of preterm newborns who have received surfactant. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1807–11.



Celostna obravnava novorojenčkov z nevrološko motnjo

*Management of Newborns
with Neurological Disorders*

Aneta Soltirovska Šalamon

Izvleček

Celostna nevrološka obravnava novorojenčka je multidisciplinarni diagnostični in terapevtski pristop k obravnavi novorojenčka, pri katerem na podlagi anamnestičnih podatkov ali ob kliničnih znakih, odkritih medrutinskim pregledom novorojenčka, posumimo na nepravilnosti. Kljub razvoju različnih sofisticiranih diagnostičnih preiskav je nevrološki pregled osnova, iz katere izhajajo in na kateri se gradijo vsi drugi načini preiskovanja. Sodobne slikovne in nefrofiziološke preiskave omogočajo ocenjevanje celovitosti delovanja in vpogled v strukturo osrednjega živčevja ter pojasnjujejo kontinuum prenatalnega in postnatalnega razvoja. Poleg usmerjenega zdravljenja morebitnih nepravilnosti pri novorojenčku z motnjo v delovanju osrednjega živčevja celostna individualizirana razvojna obravnava dodatno pripomore k vzpostavitvi prijaznejšega in občutljivejšega odnosa med novorojenčkom in njegovimi starši ter osebjem v bolnišnicah.

KLJUČNE BESEDE: novorojenček, nevrološka obravnava, nevrološki pregled, slikovna diagnostika

Abstract

Comprehensive neurological assessment should be performed in any newborn suspected to have neurological abnormalities either based on medical history or clinical findings detected during a routine neonatal examination. Despite the development of various diagnostic tests, neurological examination is the basis from which all other methods of investigation originate and follow up. Modern neuroimaging and neurophysiological tests allow

the assessment of the integrity of the structure and functioning of the central nervous system and explain the continuum of prenatal and postnatal development. Comprehensive insight into the individualized treatment of a newborn enables us to assess the individuality of the child's development, and to create a more humane and sensitive relationship between the newborns and their parents, and hospital staff.

🔑 **KEY WORDS:** newborn infant, neurological assessment, neurological examination, neuroimaging

Uvod

Pri novorojenčkih, ki so hospitalizirani v neonatalnih enotah, je motnja v delovanju osrednjega živčevja (OŽ) pogosta. Največkrat je vzrok zanjo prehodni, včasih pa se že v obdobju novorojenčka izrazi bolezen, ki ima posledice za vse življenje. Zelo pomembno je, da motnjo v delovanju OŽ pravočasno prepoznamo in z usmerjenimi in/ ali splošnimi ukrepi čimprej zagotovimo optimalne pogoje za razvoj.

Na Kliničnem oddelku za neonatologijo posebno pozornost neonatalni nevrologiji posvečamo že od samih začetkov te stroke, ki sega v šestdeseta leta prejšnjega stoletja. Nadaljujemo t.i. francosko šolo nevrološkega pregledovanja, ki smo jo v zadnjih dveh desetletjih izpopolnili in nadgradili s sodobnimi preiskavami OŽ. Z leti izkušenj in rezultati lastnih raziskav smo zgradili stopenjska načela v celostni obravnavi novorojenčka z nevrološko motnjo.

V nadaljevanju prispevka opisujemo stopenjski pristop pri obravnavi novorojenčka z nevrološko motnjo: klinične možnosti za prepoznavo možganske okvare, slikovne in nevrofunkcijske diagnostične metode ter koncept celostne individualizirane razvojne obravnave novorojenčka.

Nevrološki pregled novorojenčka

Klinični nevrološki pregled je osnova, iz katere izhajamo in na kateri gradimo vse druge načine preiskovanja novorojenčkov. Biti mora del kliničnega pregleda vsakega novorojenčka in zasnovan tako, da poleg prepoznave nenormalnosti omogoča tudi oceno zrelosti osrednjega živčevja. Ocena nevrološkega stanja novorojenčka naj vsebuje elemente, s pomočjo katerih lahko prepoznamo optimalno delovanje OŽ, opredelimo vrsto in izraženost morebitnih nenormalnih nevroloških znakov, se

usmerimo k opredelitvi vzroka za ugotovljene nenormalnosti ter k ustreznemu ukrepanju. Obstajajo različni načini nevrološkega pregledovanja novorojenčkov. Nevrološki pregled po Amiel-Tisonovi, ki ga na našem oddelku največ uporabljamo, temelji na razumevanju anatomskih osnov nastajajočih motoričnih vzorcev in njihove funkcije ter na prepoznavanju časa in smeri mielinizacije v osrednjem živčevju. Iz določenih elementov tovrstnega pregleda je moč tudi sklepati o vrsti okvare in času, ko je ta nastala, ter napovedati izid glede nevrološkega razvoja (1, 2). Prepoznavna nekaterih nenormalnih znakov v prvih dneh po rojstvu je pomembna za odkrivanje časa nastanka možganske okvare. Znaki, na podlagi katerih sklepamo, da je možganska okvara nastala že prenatalno, so: prekrivanje stičišč lobanjskih kosti (predvsem v področju skvamoznega šiva), visoko obokano (gotsko) nebo in addukcija palca na roki. Prisotnost teh kazalcev prenatalne okvare je bila visoko specifična za odkrivanje otrok s slabim nevrološkim izidom (3).

Cilj pregledovanja je pridobiti vpogled v delovanje osrednjega in perifernega živčevja: pridobiti vpogled, ali je delovanje optimalno in ali so prisotna določena odstopanja. V primeru odstopanj moramo opredeliti vrsto in stopnjo nenormalnosti ter postaviti hipoteze o možnih vzrokih. Pregled po navadi začnemo z oceno stanj čuječnosti, kar je izhodišče celotnega pregleda. Zdrav novorojenček ima pet stanj čuječnosti, skozi katera prehaja gladko, v ponavljajočih se ciklih. V fazi mirne budnosti opredelimo otrokovo sposobnost vidne in slušne komunikacije. Pri pregledu pozornost posvetimo tudi pregledu oblike in velikosti lobanje, saj njena rast sledi rasti možganov: obseg glave, velikost in napetost velike in majhne mečave ter stičišča med lobanjskimi kostmi. Natančno moramo pregledati ustno votlino, saj motene funkcije jezika posledično vodijo v spremenjeno obliko trdega neba. Pregledamo vseh 12 možganskih živcev in opredelimo njihovo funkcijo. Položaj novorojenčka v mirovanju in spontana motorična aktivnost dajeta pomembno informacijo o mišični napetosti in gestacijski starosti otroka. S pregledom aktivnega in pasivnega mišičnega tonusa ter neonatalnih refleksov (refleks sesanja in oprijemanja ter navzkrižna reakcija) namreč dobimo vpogled v oceno dozorevanja funkcij OŽ ali ocenimo gestacijsko starost otroka. Natančen nevrološki pregled novorojenca je opisan v publikaciji Paro-Panjan in Neubauer (4).

Številne študije so pokazale povezavo med klinično oceno nevrološkega stanja in različnimi slikovnimi ter nefiziološkimi metodami preiskovanja OŽ; skupaj dajejo vpogled v vrsto možganske okvare. Raziskava

Paro-Panjan in sodelavcev je pokazala, da je rezultat nevrološkega pregleda po Amiel-Tisonovi (občutljiva metoda za odkrivanje otrok z nenormalnostmi), ob ultrazvočnih in nevrofizioloških preiskavah, neonatologu lahko v pomoč pri odločanju o dodatnih preiskavah (3).

Dokazano je tudi, da ima nevrološki pregled tudi napovedno vrednost za izid na področju nevrološkega, umskega in gibalnega razvoja. V sklopu neonatalne encefalopatije se je najbolj izkazala povezanost med stopnjo hipoksično-ishemične encefalopatije in izidom (5). V že omenjeni raziskavi, ki je potekala na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike in v katero so bili vključeni otroci s heterogeno etiologijo okvare OŽ, je bilo ugotovljeno ujemanje med stopnjo nenormalnih nevroloških znakov ob pregledu po Amiel-Tisonovi z rezultati izida na področju umskega in gibalnega razvoja pri letu dni starosti. Tako je bilo dokazano, da ima razvrščanje po stopnjah izraženosti nevroloških znakov napovedni pomen tudi pri otrocih, pri katerih okvara OŽ ni izključno hipoksično-ishemične etiologije (3).

Slikovna diagnostika

Ultrazvok možganov (UZ) je odlično rutinsko orodje za serijsko preiskavo OŽ pri novorojenčkih. Ta slikovna preiskava je neinvazivna in poceni, opravimo jo ob novorojenčkovi postelji. Vzadnjem času, ko pri svojem delu uporabljamo tudi visoko frekvenčne sonde in dodatna akustična okna, pridobimo zanesljiv prikaz ne samo ventrikelnega sistema in periventrikelne bele možganovine, temveč prikažemo tudi subkortikalno belo možganovino, možgansko skorjo in globoko sivo možganovino ter male možgane (6, 7).

Pri novorojenčkih, ki so rojeni prezgodaj, s serijsko ultrazvočno preiskavo možganov pridobimo večjo povednost te preiskave. Takšen protokol omogoča pravočasno ugotavljanje možganskih okvar, ki nastanejo tipično pri nedonošenčkih: peri- in intraventrikelne krvavitve, periventrikelno levkomalacijo, okvaro malih možganov; tako tudi sledimo evolucijo že ugotovljene lezije in spremljamo zorenje osrednjega živčevja. Proces zorenja OŽ, ki v zadnjem trimesečju nosečnosti poteka normalno in zajema giracijo, mielinizacijo, migracijo celic glije in spremembe v globoki sivi možganovini, je s ponavljanjem ultrazvočnih preiskav mogoče zaznati in pomembno je, da normalen fiziološki proces ločimo od morebitne patologije (6, 8). V zadnjih letih je z uporabo dodatnih akustičnih oken vse bolj mogoče

prepoznati patološke spremembe v malih možganih, tako krvavitve kot tudi infarkte. Raziskave kažejo, da se te lezije pogosto pridružijo intraventrikelni in supratentorijalni krvavitvi ter so pogostejše pri nedonošenčkih z gestacijsko starostjo pod 30 tednov (9). Z UZ je mogoče prikazati spremembe, ki so večje od 4 mm; prav tako z ultrazvočnim spremljanjem pozneje lahko ugotovimo zmanjšanje volumna hemisfer malih možganov (10).

Pri donošenih novorojenčkih ultrazvočna preiskava možganov daje informacije o anatomiji in zorenju OŽ. S to preiskavo pridobimo koristne informacije o vrsti in stopnji prizadetosti. Zato se priporoča vsaj enkratna rutinska ultrazvočna preiskava možganov pri bolnih novorojenčkih in serijsko ponavljanje pri tistih, ki imajo okvaro OŽ ali zaznano odstopanje ob nevrološkem pregledu (6, 8).

Medtem ko je ultrazvočna preiskava koristna kot prva metoda za opredelitev patološkega procesa in omogoča spremljanje evolucije lezije, pa slikanje z magnetno resonanco (MRI) daje natančnejše informacije glede obsega in lege lezije ter je superiorna pri ugotavljanju dodatnih subtilnih lezij v beli možganovini in malih možganih, pri oceni stopnje mielinizacije, pri oceni struktur v zadnji kotanji in možganskem deblu ter ima večjo napovedno vrednost. Z MRI lahko ugotovimo lezije, ki so na površini korteksa ali so zunaj vidnega polja, dosegljivega z UZ (8). V naši raziskavi, v katero so bili vključeni novorojenčki s periventrikelnimi hemoragičnimi infarkti v temporalnem in frontalnem lobusu, smo (za razliko od ultrazvočne preiskave) z MRI ugotovili sočasno prisotnost dodatnih pridruženih lezij v beli možganovini in zadnji kotanji ter trombozo venskih sinusov. Izsledki preiskave z MRI z oceno prisotnosti ali odsotnosti mielinizacije posteriornega kraka kapsule interne so bili v pomoč tudi pri napovedovanju razvoja cerebralne paralize in zaostanka v grobem motoričnem razvoju. Lokalizacija lezije pa se je izkazala kot pomemben napovedni kazalec glede umskega in vedenjskega izida ter pri ugotavljanju motenj razvoja vida (11).

Subtilne lezije v beli možganovini so lahko hemoragičnega ali ishemičnega izvora. Sočasna uporaba sofisticirane tehnologije MRI, kot sta difuzijsko obteženo slikanje (angl. *Diffusion Weighted Imaging*, DTI) in občutljivo oteženo slikanje (angl. *Susceptibility Weighted Imaging*, SWI), je v pomoč pri razlikovanju med hemoragičnimi in ishemičnimi lezijami (12). Sofisticirana kvantitativna tehnologija MRI-DTI omogoča objektivno merjenje volumna različnih delov OŽ, pridobi dodatne informacije o mikrostrukturi in volumnu možganskih prog, opredeli strukturno povezanost v OŽ ter ima

večjo napovedno vrednost glede kognitivnega izida. Funkcionalno MRI pa daje informacije o funkcionalni povezanosti v OŽ (13, 14).

Napovedno vrednost izsledkov MRI sta potrdili dve pred kratkim opravljene raziskavi, ki sta poročali o signifikantni povezavi med izsledkih preiskav z MRI v novorojenčkovem obdobju in izid otrok pri starosti 5 in 9 let. Pokazali sta, da so bile patološke spremembe in lezije v beli možganovini povezane z nižjim verbalnim in celotnim inteligenčnim količnikom, višjo incidenco cerebralne paralize ter večjo potrebo po dodatni iučni pomoči v primerjavi z njihovimi vrstniki (15, 16).

V zadnjih letih so bile indikacije za MRI osrednjega živčevja v novorojenčkovem obdobju, katerim se na Kliničnem oddelku za neonatologijo trudimo slediti, jasno postavljene (8, 17). V sodobni neonatologiji tako skoraj ni več prostora za računalniško tomografijo (CT); ta je po sodobnih smernicah le komplementarna metoda MRI pri oceni kalcinacij v OŽ (17).

Nevrofunkcijske preiskave

Elektrofiziološka testiranja v zgodnjem razvojnem obdobju se ukvarjajo z meritvami aktivnosti v različnih organskih sistemih novorojenčka – možganih, živcih in mišicah – in so namenjena podpora klinične diagnoze motnje funkcioniranja osrednjega ali perifernega živčevja. Ker pa je v zgodnjem obdobju zorenje možganskih funkcij izrazito hitro, z dobro standardizacijo teh nevrofizioloških meritev glede na starost in zrelost lahko določamo tudi zgodnje odklone v delovanju in spremljamo ustreznost zorenja teh struktur (18).

Z elektroencefalografijo (EEG), zlasti videom EEG, in z amplitudno povprečnim EEG (aEEG) pridobimo vpogled v trenutno delovanje OŽ, kar nam pomaga pri terapevtskih odločitvah in ima hkrati tudi prognostični pomen. aEEG je metoda, ki jo vedno lahko uporabimo ob postelji otroka, omogoča dolgotrajni zapis možganskih funkcij in je zlasti uporabna pri nedonošenčkih in hudo bolnih novorojenčkih, kjer dolgotrajni ali prekriti krči niso nobena redkost. Z EEG lahko spremljamo normalno zorenje delovanja OŽ in odkrivamo možgansko okvaro, čeprav so spremembe na zapisu EEG nespecifične. Hude poškodbe so po navadi povezane z obsežnimi spremembami v osnovni možganski aktivnosti (diskontinuiranost, izguba ciklov budnost-spanje, pojav paroksizmalne aktivnosti), ki jih lahko zaznamo tudi z aEEG. Poleg akutnih dogodkov pa s spremljanjem EEG lahko zaznamo tudi spremembe, ki so kazalnik trajne možganske okvare

in se kažejo z dezorganiziranostjo osnovne možganske aktivnosti in heterokronostjo vzorcev (19, 20).

Elektrofiziološko testiranje vidnega sistema je pomemben del ocenjevanja vida in delovanja OŽ pri novorojenčkih. Nenormalnosti v vidnih evociranih potencialih so bili dokumentirani predvsem pri novorojenčkih s posthemoragičnim hidrocefalusom in pri tistih, ki so imeli obporodno asfiksijo. Elektrofiziološke metode omogočajo dokazovanje vidne okvare tudi takrat, ko so spremembe klinično neme (21).

Uporabnost somatosenzornih evociranih potencialov je bila jasno dokazana pri novorojenčkih s poškodbo hrbtenjače in pri mielodisplazijah, pa tudi pri raznih patoloških stanjih, ki vplivajo na delovanje OŽ. Izsledki študij kažejo, da so bile nenormalnosti v somatosenzornih potencialih povezane s slabšim kognitivnim izidom otrok (22).

S preiskavo slušnih vzbujenih potencialov možganskega debla (APMD) vrednotimo motnje sluha in nekatere bolezni OŽ, ki prizadenejo slušne poti novorojenčkov. Metoda je neinvazivno in objektivno merilo ocene funkcionalne celovitosti OŽ, motenj v razvoju in zorenju slušnih poti ter opredeljevanju okvar ob nekaterih bolezenskih stanjih, ki prizadenejo slušne poti v možganskem deblu (encefalopatije novorojenčka, hiperbilirubinemija, poškodbe, okužbe in krvavitve v OŽ) (23).

Merjenje tkivne nasičenosti s kisikom z metodo spektroskopije

V zadnjih dveh desetletjih se v neonatologiji uporabljajo nekatere novejšje neinvazivne metode, s katerimi dobimo vpogled v hemodinamske motnje OŽ (24). V zadnjih letih tudi na našem oddelku izvajamo merjenje tkivne nasičenosti s kisikom s pomočjo spektroskopske metode v bližini infra rdeče barve (angl. *Near-Infrared Spectroscopy*, NIRS) ob določenih kliničnih stanjih, ko pričakujemo hemodinamske spremembe in spremembe v nasičenosti s kisikom v OŽ (akutne in prirojene bolezni, različni posegi, možganski napadi) (25).

Neonatalne konvulzije

Ena od najpogostejših kliničnih slik v celotni neonatalni nevrologiji so neonatalne konvulzije, s katerimi se pogosto srečujemo tudi na našem oddelku. Neonatalne konvulzije so najpogostejši znak motnje v delovanju OŽ (26). V novorojenčkovem obdobju se pojavljajo pogosteje kot pri

večjih otrocih in odraslih, saj so nezreli možgani nagnjeni k paroksizmalni aktivnosti zaradi zmanjšanega delovanja inhibitornih nevrotansmitorjev. GABA, ki je glavni zaviralni nevrotansmitor v zreli možganih, pri nezrelih novorojenčkovih možganih deluje kot depolarizator in kot ekscitatorni nevrotansmitor. Ocenjujejo, da je incidenca neonatalnih konvulzij 2–3 na 1000 donošenih otrok in 10–15 na 1000 nedonošenčkov (27, 28). Pomembno je, da se zavedamo, da so za električno aktivnost, ki proži klinične napade pri novorojenčkih, pogosto odgovorni različni vzorčni dejavniki—v večini primerov so neonatalne konvulzije simptomatske in se pojavljajo ob različnih kliničnih stanjih: hipoksično-ishemična encefalopatija, infarkt, možganska krvavitev, akutna okužba OŽ, hipoglikemija, prirojene malformacije OŽ in motnje v presnovi. Delež kriptogenih konvulzij se pojavlja le v približno 25 odstotkih (26).

Eksperimentalni podatki študij na živalih kažejo, da neonatalne konvulzije lahko povzročijo trajne nevrološke posledice, saj vplivajo na pravilno strukturo kortikalnih nevronske mreže. Poleg tega konvulzivna aktivnost vpliva na proces migracije, mielinizacije, izražanje nevronske receptorjev in delovanje sinaps in tako posredno na nastanek okvare OŽ (29, 30). Čeprav se je stopnja umrljivosti novorojenčkov z neonatalnimi konvulzijami znižala, stopnja obolevnosti ostaja visoka; epilepsija je pogosta nevrološka posledica. Študije, ki so raziskovale izid otrok s konvulzijami v novorojenčkovem obdobju, so navajale, da 50–85 % otrok razvije cerebralno paralizo, zaostanek v kognitivnem razvoju se pojavi pri 20–79 % otrocih in epilepsija pri 10–50 % otrok (31, 32). V naši raziskavi smo v dvanajstletnem obdobju spremljanja ugotovili pojavnost epilepsije po neonatalnih konvulzijah pri 18,1 % otrok.

Pri polovici otrok je bila diagnoza epilepsije postavljena v prvem letu, nato pa je pojavnost v naslednjih letih spremljanja ostala enaka. V naši kohorti so bili dejavniki tveganja za razvoj epilepsije naslednji: zmerno ali hudo abnormna osnovna možganska aktivnost na EEG-ju, nizka ocena po Apgarjevi lestvici v prvih petih minutah, trajanje krčev v postneonatalnem obdobju, prisotnost dodatnih dejavnikov tveganja (mekonijska aspiracija, patološki CTG) in prisotnost patoloških sprememb na CT/MRI (33). Doslej so bile z namenom opredelitve dejavnikov tveganja za razvoj epilepsije ter motenj v umskem in gibalnem razvoju sestavljene tri lestvice: ena na podlagi kliničnih kriterijev in dve, ki sta upoštevali izvide nevrofizioloških in slikovnih preiskav (34–36). Nobena od njih pa se ni uveljavila pri vsakodnevem kliničnem delu; tudi v naši skupini otrok ni bilo mogoče

implementirati pet točkovne Garfinklove lestvice, ki je bila sestavljena z namenom, da bi lahko napovedali razvoj epilepsije pri otrocih s konvulzijami (33, 35). Ugotovili smo, da pri teh novorojenčkih delujejo različni etiološki dejavniki, ki ob različni postkonceptijski starosti ob prvem napadu, glede na razvojno fazo osrednjega živčevja, različno vplivajo na vrsto in stopnjo okvare na celični, membranski, molekularni in genetski ravni (33, 37). Presoja tveganja za razvoj epilepsije, umske in gibalne oviranosti po neonatalnih konvulzijah tako ostaja na individualni ravni.

Celostna individualizirana razvojna obravnava novorojenčka

Celostna individualizirana razvojna obravnava novorojenčka (angl. *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*, NIDCAP) predstavlja nego in obravnavo otroka glede na njegove razvojne zmogljivosti. Temelji na ideji, da so novorojenčki in njihove družine sodelavci pri razvoju individualiziranih programov podpore z namenom, da bi povečali fizično, mentalno in čustveno rast ter zdravje in izboljšali dolgoročne izide pri novorojenčkih s številnimi dejavniki tveganja za motnje v razvoju (38). Podoben, vendar manj sofisticiran in širši pristop predstavlja t.i. *Developmental Care* – razvojno usmerjena obravnava, ki jo uporabljamo tudi na našem oddelku. Vse več je namreč spoznanj, da različna neprijetna senzorična doživetja novorojenčkov v bolnišničnem okolju, vključno z izpostavljenostjo močnim lučem, hrupu, pogostim stresnim in bolečim posegom ter ob zmanjšanem številu pozitivnih izkušenj, predstavlja nepričakovane izzive za še nezrele možgane v tem občutljivem obdobju rasti in razvoja (39).

Ocenjevanje vedenja

Razumevanje vedenjskih vzorcev novorojenčka v zgodnjem razvoju lahko prispeva k uspešnemu povezovanju matere z otrokom, boljšemu vključevanju očetov in s tem k celovitejšemu razvoju otroka. V zadnjih letih na našem oddelku v sklopu celostne razvojne obravnave uporabljamo ocenjevanje novorojenčkovega vedenja – NBAS (angl. *Neonatal Behavioral Assessment Scale*). Namen opazovanja in ocenjevanja novorojenčkovega vedenja je spodbujanje vzpostavljanja interakcije med starši in otrokom predvsem takrat, kadar je porušena zaradi stanja pri otroku ali materi (40). Z razumevanjem novorojenčkovega vedenja smo na našem oddelku naredili pomemben korak k prijaznejšemu in občutljivejšemu odnosu med novorojenčkom, starši in osebjem. Študije, ki so proučevale učinek

ocenjevanja vedenja z NBAS, so pokazale, da sta se z uporabo te vedenjske lestvice pomembno povečala samozaupanje in odzivnost staršev v interakciji z otrokom. Očetje, ki so sodelovali v tovrstnih raziskavah, so se počutili bolj povezani in bliže otroku, bolj so bili vključeni v nego. Otroci z zelo nizko porodno težo, ki so bili vključeni v intervencijo z NBAS, pa so ob ocenjevanju razvojnih dosežkov dosegli višje rezultate (41, 42). Na našem oddelku glede na presojo zdravnika vedenjsko ocenjevanje izvaja posebej izobrazena ocenjevalka; starše ob ocenjevanju opozori na sposobnosti in pomanjkljivosti otrokovega odzivanja in svetuje glede ravnanja z njim.

Prepoznavna motenj hranjenja pri novorojenčku

Vzorec sesanja in požiranja med hranjenjem omogoča vpogled v novorojenčkove zmožnosti in nevrološki razvoj. Zato so motnje hranjenja v neonatalnem obdobju tudi prvo znamenje nevrološko-vedenjskih motenj, ki se pozneje lahko izrazijo z raznovrstnimi motnjami v razvoju (43). Motnje hranjenja so v neonatalnem obdobju pogoste zlasti pri nedonošenčkih, pri otrocih s kroničnimi obolenji in z nevrološkimi motnjami. Motnje sesanja in požiranja lahko ocenimo z neposrednim opazovanjem otroka med hranjenjem. Lestvica NOMAS (angl. *Neonatal Oral-Motor Assessment Scale*) je uveljavljena metoda, namenjena opazovanju neprehranskega in prehranskega sesanja pri novorojenčkih vse do osmega tedna po terminu rojstva (44). S pomočjo te lestvice na našem oddelku posebej izobrazeno osebje ocenjuje oromotorične sposobnosti novorojenčka ne glede na njegovo gestacijsko starost in vrsto hranjenja. Po dvominutnem usmerjenem opazovanju in točkovanju lahko vzorec oromotorične funkcije opredelimo kot normalen, dezorganiziran ali disfunkcionalen. Dezorganiziran vzorec sesanja je označen z neprimernim ritmom celotne sesalne dejavnosti, medtem ko je disfunkcionalen vzorec posledica neprimerne mišične napetosti obraza in ust, zaradi česar so gibi jezika in spodnje čeljusti nepravilni. Novorojenčki z motnjami hranjenja potrebujejo prilagojeno tehniko hranjenja in ureditev okolja po načelih celostne individualizirane razvojne oskrbe (45).

Pravilno ravnanje

S pravilnim ravnanjem lahko vplivamo na otrokov nadzor drže in gibalnih vzorcev. Na oddelku fizioterapevtka poučuje o pravilnem ravnanju tiste starše, katerih otroci imajo težave pri obvladovanju drže, gibanju in hranjenju, imajo motnje spanja ali so preobčutljivi za zunanje dražljaje (46).

Sklep

Pri obravnavi nedonošenega ali bolnega novorojenčka smo neonatologi dolžni posebno pozornost usmeriti v oceno delovanja OŽ, saj je le-to zaradi razvoja in številnih dejavnikov, ki vplivajo na njegovo strukturo in delovanje, še posebej ranljivo. Kljub sofisticiranim diagnostičnim preiskavam v današnji sodobni neonatologiji ostaja primerno standardiziran nevrološki pregled objektivno, nenadomestljivo in prvo klinično orodje, na katerem se, glede na otrokovo stanje, nadgrajuje dodatna, multidisciplinarna tako diagnostična kot terapevtska obravnava. Vedenjski pristop v sklopu celostne razvojne obravnave pa vodi v vzpostavitev prijaznejšega okolja in občutljivejšega odnosa med bolnim novorojenčkom, njegovimi starši ter osebjem v bolnišnicah.

Literatura

1. Amiel-Tison C. Clinical assessment of the infant nervous system. In: Levene MI, Chervenak FA, Whittle M, eds. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. London: Churchill Livingstone; 2001: 99–120.
2. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol* 2002; 27: 196–212.
3. Paro-Panjan D, Neubauer D, Kodric J, Bratanic B. Amiel-Tison neurological assessment at term age: clinical application, correlation with other methods, and outcome at 12 to 15 months. *Dev Med Clin Neurol* 2005; 47: 19–26.
4. Paro-Panjan D, Neubauer D. *Nevrološki pregled novorojenčka*, 2. izd. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2010.
5. Levene MI. The asphyxiated newborn infant. In: Levene MI, Chervenak FA, Whittle M, eds. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery*. London: Churchill Livingstone; 2002: 471–504.
6. VanWezel-Meijler G, Steggerda SJ, Leijser LM. Cranial ultrasonography in neonates: role and limitations. *Semin Perinatol* 2010; 34: 28–38.
7. Steggerda SJ, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Neonatal cranial ultrasonography: how to optimize its performance. *Early Hum Dev* 2009; 85: 93–99.
8. deVries LS, Benders MJ, Groenendaal F. Imaging the premature brain: ultrasound or MRI? *Neuroradiology* 2013; 55 Suppl 2: 13–22.
9. Steggerda SJ, De Bruïne FT, van den Berg-Huysmans AA, Rijken M, Leijser LM, Walther FJ, van Wezel-Meijler G. Small cerebellar hemorrhage in preterm infants: perinatal and postnatal factors and outcome. *Cerebellum* 2013; 12: 794–801.
10. Tam EW, Miller SP, Studholme C, Chau V, Glidden D, Poskitt KJ, Ferriero DM, Barkovich AJ. Differential effects of intraventricular hemorrhage and white matter injury on preterm cerebellar growth. *J Pediatr* 2011; 158: 366–371.
11. Soltirovska-Salamon A, Groenendaal F, van Haastert IC, Rademaker KJ, Benders MJ, Koopman C, de Vries LS. Neuro-imaging and neurodevelopmental outcome of preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction located in the temporal or frontal lobe. *Dev Med Child Neurol* 2013. [Epub ahead of print]
12. Niwa T, de Vries LS, Benders MJ, Takahara T, Nikkels PG, Groenendaal F. Punctate white matter lesions in infants: new insights using susceptibility-weighted imaging. *Neuroradiology* 2011; 53: 669–79.
13. Setänen S, Haataja L, Parkkola R, Lind A, Lehtonen L. Predictive value of neonatal brain MRI on the neurodevelopmental outcome of preterm infants by 5 years of age. *Acta Paediatr* 2013; 102: 492–97.
14. Iwata S, Nakamura T, Hizume E, Kihara H, Takashima S, Matsuishi T, Iwata O. Qualitative brain MRI at term and cognitive outcomes at 9 years after very preterm birth. *Pediatrics* 2012; 129: 1138–47.
15. DeBruïne FT, Van Wezel-Meijler G, Leijser LM, Steggerda SJ, van den

- Berg-Huysmans AA, Rijken M, Van Buchem MA, Van Der Grond J. Tractography of white-matter tracts in very preterm infants: a 2-year follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 427–33.
16. Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Mangin JF, Le Bihan D, Hüppi PS, Hertz-Pannier L. Brain development of infant and MRI by diffusion tensor imaging. *Neurophysiol Clin* 2012; 42: 1–9.
 17. van Wezel-Meijler Leijser LM, de Bruïne FT, Steggerda SJ, van der Grond J, Walther FJ. Magnetic resonance imaging of the brain in newborn infants: practical aspects. *Early Hum Dev* 2009; 85: 85–92.
 18. Pitt M, Pressler R. Neurophysiological testing in the newborn infant. *Early Hum Dev* 2005; 81: 939–46.
 19. Boyland GB. EEG monitoring in the neonatal intensive care unit: a critical juncture. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1905–7.
 20. Bourez-Swart MD, van Rooij L, Rizzo C, de Vries LS, Toet MC, Gebbink TA, Ezendam AG, van Huffelen AC. Detection of subclinical electroencephalographic seizure patterns with multichannel amplitude-integrated EEG in full-term neonates. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1916–22.
 21. Pike MG, Holmstrom G, de Vries LS, Pennock JM, Drew KJ, Sonksen PM, Dubowitz LM. Patterns of visual impairment associated with lesions of the preterm infant brain. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 849–62.
 22. Vanhatalo S, Lauronen L. Neonatal SEP: Back to the bedside with basic science. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 464–70.
 23. Wilkinson AR, Jiang ZD. Brainstem auditory evoked response in neonatal neurology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 444–51.
 24. VanBel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practise: value and pitfalls. *Neonatology* 2008; 94: 237–44.
 25. Fister P, Paro-Panjan D. Pomen merjenja tkivne nasičenosti s kisikom z metodo spektroskopije v neonatologiji. 25. Derčevidevni – Zbornik predavanj; 2013; Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za pediatrijo; 121–28.
 26. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009.
 27. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 763–69.
 28. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999; 134: 71–5.
 29. Isaeva E, Isaev D, Savrasova A, Khazipov R, Holmes GL. Recurrent neonatal seizures result in long-term increases in neuronal network excitability in the rat neocortex. *Eur J Neurosci* 2010; 31: 1446–55.
 30. Garfinkle J, Shevell MI. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2011; 44: 88–96.

31. Holmes GL. Effects of seizures on brain development: Lessons from laboratory. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 1–11.
32. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology* 2002; 52: 542–48.
33. Soltirovska-Salamon A, Neubauer D, Petrovcic A, Paro-Panjan D. Risk factors and scoring system as a prognostic tool for epilepsy after neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2013. [Epub ahead of print]
34. Ellison PH, Largent JA, Bahr JP. A scoring system to predict outcome following neonatal seizures. *J Pediatrics* 1981; 99: 455–459.
35. Garfinkle J, Shevell MI. Prognostic factors and development of a scoring system for outcome of neonatal seizures in term infants. *Eur J PaediatrNeurol* 2011; 15: 222–29.
36. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics* 2009; 124: 580–558.
37. Holmes GL. The long-term effects of neonatal seizures. *Clin Perinatol* 2009; 36 (4): 901–14.
38. Als HL, Gilkerson FH, Duffy GB, McAnulty DM, Buehler KA, van den Berg, et al. A three-center randomized controlled trial of individualized developmental care for very low birth weight preterm infants: medical, neurodevelopmental, parenting and caregiving effects. *J Dev Behav Pediatr* 2003; 23: 399–408.
39. McAnulty GB, Duffy FH, Butler SC, Bernstein JH, Zurakowski D, Als H. Effects of the newborn individualized developmental care and assessment program (NIDCAP) at age 8 years: preliminary data. *Clinical Pediatrics* 2009; 258–70.
40. Brazelton BT, Nugent KJ. Neonatal behavioural assessment scale, 3rd Ed. London: MAc Keith Press; 2001.
41. Hawthorne J. Promoting development of the early parent-infant relationship using the neonatal behavioural assessment scale. In: Barlow J, Svanberg PO. Keeping the baby in mind: infant mental health in practice. London: Routledge; 2009: 39–51.
42. Nugent JK. The competent newborn and the neonatal behavioral assessment scale: T. Berry Brazelton's legacy. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs* 2013; 26: 173–79.
43. Palmer MM, Heyman MB. Developmental outcome for neonates with dysfunctional and disorganized sucking patterns: preliminary findings. *Inf Todd Interv* 1999; 9: 299–308.
44. Palmer MM, Crawley K, Blanco I. Neonatal oral – motor assessment scale: a reliability study. *J Perinatol* 1993; 13: 28–35.
45. Palmer MM. Recognizing and resolving infant suck difficulties. *J Hum Lact* 2002; 18: 166–67.
46. Berič S. Pravilno rokovanje z otrokom – knjižica za starše. Univerzitetni klinični center, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za neonatologijo, Prvi koraki – Društvo za pomoč bolnim novorojenčkom. Ljubljana: 2012.



Novosti pri obravnavi zlateničnih novorojenčkov

*New Developments in the Management
of Jaundiced Newborns*

Jana Lozar Krivec

Izvleček

Zlatenica novorojenčka je eno najpogostejših kliničnih stanj, s katerim se srečujemo neonatologi. Novosti pri obravnavi zlateničnih novorojenčkov, uvedene na Kliničnem oddelku za neonatologijo v zadnjih letih, prispevajo k boljši obravnavi otrok in temeljijo na izsledkih lastnih in tujih raziskav. Rutinsko uporabljamo transkutano merjenje bilirubina, ki nam omogoča takojšen vpogled v stanje otroka in pomaga pri odločitvi o določitvi bilirubina iz seruma ter s tem prispeva k zmanjšanju števila invazivnih preiskav. Pri sumu na hemolitično bolezen novorojenčka s CO-oksometrom določimo vrednost karboksihemoglobina, ki je dober pokazatelj hemolize. Etiološko nepojasnjena ali prolongirana nekonjugirana hiperbilirubinemija je lahko posledica manjše aktivnosti encima UDP-glukuroniltransferaza 1A1, kar je značilno za Gilbertov sindrom. V tem primeru opravimo genetsko diagnostiko – določitev polimorfizma promotorske regije UDP-glukuroniltransferaze 1A1. Rezultat genetskega testiranja je pomemben pri individualizaciji zdravljenja z nekaterimi zdravili, saj je omenjeni encim udeležen tudi v presnovi nekaterih zdravilnih učinkovin. Pri otrocih z visokimi vrednostmi bilirubina ali znaki akutne bilirubinske encefalopatije lahko poleg že nekaj časa uveljavljenega diagnostičnega merjenja slušnih izvabljenih odzivov možganskega debla opravimo obposteljni presejalni test – avtomatizirani slušni izvabljeni odzivi možganskega debla, ki nam poda takojšnje rezultate in nam je kot tak v pomoč pri terapevtskih odločitvah v primeru nejasnosti kliničnih parametrov. Vse dostopnejše slikanje z magnetno resonanco nam omogoča slikovno potrditev akutne in kronične bilirubinske encefalopatije.

KLJUČNE BESEDE: neonatalna zlatenica, transkutani bilirubin, karboksihemoglobin, genetika zlatenice, slušni izvabljeni odzivi možganskega debla, slikanje z magnetno resonanco

Abstract

Hyperbilirubinaemia is perhaps the most common of all pediatric problems, and while the vast majority of babies are unaffected, hazardous levels of unconjugated bilirubin can cause neurological impairment. New procedures in the management of neonatal jaundice focus on the improvement of care and treatment to prevent bilirubin-induced brain damage. Transcutaneous bilirubin measurements provide a good estimate of total serum bilirubin. Determination of transcutaneous bilirubin offers instantaneous and non-invasive information and is being used with increasing frequency in nurseries and our department. Carboxyhemoglobin is a sensitive index of hemolysis and can be used for confirming hemolysis in newborns with hyperbilirubinemia. Measurements of carboxyhemoglobin in newborns can be performed with CO-oximeter. Etiologically unexplained high or prolonged hyperbilirubinemia can result from reduced uridine diphosphate glucuronosyl transferase enzyme activity due to promotor polymorphisms in UGT1A1 gene, most common finding in Gilbert syndrome. The identification of babies with Gilbert syndrome is important for individualization of treatment with certain drugs that are also metabolized by uridine diphosphate glucuronosyl transferase enzyme. Children with high level of bilirubin and signs of acute bilirubin encephalopathy are evaluated for auditory dysfunction with auditory brainstem responses. Automated auditory brainstem responses are considered to be a quick and easily accessible screening test that can be performed at the child's bedside at any time. It can be used to assess momentary auditory dysfunction which may affect treatment decisions. Magnetic resonance imaging can provide objective evidence of neuropathological lesions in chronic and also acute bilirubin encephalopathy.

KEY WORDS: neonatal jaundice, transcutaneous bilirubin, carboxyhemoglobin, genetics, brain stem auditory responses, magnetic resonance imaging

Uvod

Zlatenica novorojenčka ostaja eno najpogostejših kliničnih stanj, s katerim se srečujemo pediatri in neonatologi. Na Kliničnem oddelku za neonatologijo (KONEO) je bila hiperbilirubinemija vedno pomembna klinična in raziskovalna tema (1–11). Oddelek je bil in je referenčni nacionalni center za izvajanje izmenjalne transfuzije (IT), poleg tega pa smo pod vodstvom Marije Bren-Erjavec prvi uvedli fototerapijo na področju bivše Jugoslavije (12). Tudi danes ostaja zlatenica ena najpogostejših odpustnih diagnoz otrok z našega oddelka. Leta 2012 je bila pri 19,3 % hospitaliziranih novorojenčkov ob odpustu s KONEO ena od diagnoz 'zlatenica novorojenčka', povprečno letno število izmenjalnih transfuzij v zadnjem desetletju pa je 6,5 (13).

Glede nato, da so etiopatogeneza, diagnostika in zdravljenje zlatenice novorojenčka znani že več desetletij, novosti pri obravnavi zlateničnih novorojenčkov, uvedene v zadnjih letih, prispevajo predvsem k večanju kakovosti obravnave, k čemur vsi nenehno stremimo.

Transkutano merjenje bilirubina

Transkutano merjenje bilirubina se v neonatologiji uporablja vse pogosteje, saj nam izvid ponuja takojšen in neinvaziven vpogled v stanje otroka. Veliko raziskav potrjuje, da nam določitev transkutanega bilirubina (TCB) omogoča dobro oceno celotnega serumskega bilirubina (CSB) (14), zato transkutano merjenje bilirubina uporabljamo kot presejalno metodo in pomoč pri odločitvi o odvzemih krvi za določanje bilirubina v serumu tudi na našem oddelku. Tako se bistveno zmanjša število odvzemov krvi pri zlateničnih novorojenčkih (15).

Razpoznava novorojenčkov s povečanim tveganjem za razvoj izrazite zlatenice je zaradi vse-zgodnejšega odpuščanja novorojenčkov iz porodnišnic pomembna. Vse pogosteje se TCB uporablja tudi kot orodje pri njihovi identifikaciji (16), tako sam ali v kombinaciji s kliničnimi dejavniki (17). Raziskovalci so za oceno rizičnosti za razvoj pomembne zlatenice poleg kliničnih dejavnikov oblikovali urno-specifične nomograme CSB, v zadnjih letih pa tudi nomograme TCB (18, 19). Skupina strokovnjakov (20) je zato leta 2009 izdala dopolnitve priporočil Ameriške akademije za pediatrijo (AAP) o obravnavi otrok z zlatenico (21), v katerih svetujejo določitev CSB ali TCB pri vsakem novorojenčku vsaj 18 ur po rojstvu ali pred odpustom iz porodnišnice. Glede na vrednost CSB ali TCB se novorojenčka uvrsti v eno od štirih skupin, glede na pripadnost skupini v kombinaciji z

drugimi rizičnimi dejavniki pa so predlagali različna priporočila spremljanja in nadzora otrok po odpustu iz porodnišnice.

Vloga karboksihemoglobina pri diagnozi hemolize

Bilirubin je pigment, ki nastane ob razgradnji hema. S pomočjo encima hem-oksigenaza se hemski obroč razpre, ob tem se sprostita ogljikov monoksid (CO) in železov ion (Fe^{2+}), nastane pa zeleni pigment biliverdin, ki se s pomočjo biliverdin reduktaze reducira v bilirubin. Endogeno nastali CO iz hema je zaradi zanemarljivih alternativnih endogenih virov CO znan pokazatelj razgradnje hemoglobina in nastajanja bilirubina (22). Določanje deleža CO ob koncu izdiha (ETCO – angl. *End Tidal Breath*) ali koncentracije COHb v krvi zato velja za neposreden pokazatelj hemolize.

Meritev ETCO pri novorojenčkih se je izkazala kot zanesljiva in dobra metoda za oceno nastajanja bilirubina in s tem hemolize (23–25) in je predlagana kot dodatna diagnostična metoda pri obravnavi novorojenčkov s pomembno hiperbilirubinemijo (21).

Podobno velja tudi za COHb v krvi, saj številne raziskave dokazujejo, da je koncentracija COHb povišana pri stanjih s hemolizo (26). Najnatančnejša metoda za določanje COHb je plinska kromatografija (PK), ki pa je zamudna in zahtevna ter kot taka neuporabna pri kliničnem delu. COHb se v klinične namene določa s CO-oksimetri, ki uporabljajo spektrofotometrično laboratorijsko analizo (avtomatizirano simultano merjenje absorpcije pri različnih valovnih dolžinah). Zaradi podobnega absorpcijskega spektra fetalnega hemoglobina (HbF) in COHb (27) je spektrofotometrična metoda v preteklosti veljala za nenatančno pri določanju COHb v neonatalnem obdobju (28). Novejši oksimetri pa meritve prilagodijo vrednostim HbF (29).

Na KONEO smo v letih 2008–2010 izvedli raziskavo, s katero smo želeli ugotoviti klinični pomen določanja COHb s CO-oksimetrom pri zlateničnih novorojenčkih z in brez hemolize (30). V raziskavo je bilo prospektivno vključenih 86 donošenih novorojenčkov: 18 zaporedno hospitaliziranih novorojenčkov z ABO hemolitično boleznijo novorojenčka (ABO HBN) in pozitivnim direktnim Coombsovim testom (DCT) ali eluatom (skupina HBN), 21 zlateničnih novorojenčkov brez znakov hemolize, ki so potrebovali fototerapijo (skupina Z) in 47 zdravih novorojenčkov – kontrolna skupina (skupina Ko).

Skupina HBN je imela značilno višje vrednosti COHb v primerjavi s

skupinama Z in Ko. Dobljeni rezultati pri novorojenčkih s hemolizo potrjujejo povečano nastajanje CO in posledično tudi bilirubina. Naši rezultati so v skladu z izsledki drugih raziskovalcev, ki so dokazali večje nastajanje CO pri zlateničnih ABO-heterospecifičnih novorojenčkih z uporabo PK (merjenje COHb) (31–33) ali naprav za merjenje ETCO (34, 35).

V raziskavi smo poskusili opredeliti tudi pomen COHb, izmerjenega s CO-oksometrom, kot test za potrditev hemolize. Glede na krivuljo ROC je optimalna mejna (»cutoff«) vrednost COHb za potrditev hude hemolize, ki se kaže s spremembami v hemogramu in z zlatenico, pri ABO-neskladnih novorojenčkih 1,7 %.

Meritev COHb s CO-oksometrom pri novorojenčkih z ABO HBN se ponuja kot zanimiva pomoč pri diagnosticiranju hemolize. Zaradi majhnega števila preiskovancev v naši raziskavi in številnih dejavnikov, ki lahko vplivajo na izmerjene vrednosti COHb, pa so potrebne nadaljnje, obširnejše raziskave.

Genetsko ozadje zlatenice

K razvoju patološke zlatenice pomembno prispevajo genetski dejavniki, kar potrjujejo epidemiološke študije dvojčkov in sorojencev ter pogostejša pojavnost patološke zlatenice v nekaterih etničnih skupinah in rasah (36). Znanje o genetskih dejavnih za razvoj zlatenice je z razvojem molekularne genetike pomembno napredovalo.

Pri odstranjevanju bilirubina iz telesa sodeluje več molekul. Bilirubin prehaja v hepatocite s pomočjo anionskih membranskih proteinov (SLCO1B1 – angl. *Solute Carrier Organic Transporter 1B1*) ali s procesom difuzije. V hepatocitih na endoplazemskem retikulumu poteka reakcija esterifikacije z glukuronsko kislino, ki jo katalizira UDP-glukuronil transferaza 1A1 (UGT1A1). Konjugiran vodotopni bilirubin se nato z aktivnim transportom izloča v žolčevode in od tam v črevo.

Na področju presnove bilirubina je največ genetskih raziskav opravljenih na genu, ki kodira UGT1A1. V eksonu A1, njegovi promotorski regiji ter eksonih 2–5 genskega kompleksa UGT1A so odkrili že več kot 113 sprememb nukleotidnega zaporedja, ki povzročajo različne stopnje nekonjugirane hiperbilirubinemije, od Gilbertovega sindroma (GS) do Crigler-Najjarjevega sindroma (37). Pri Kavkazcih je GS posledica polimorfizma ponovitev dinukleotida TA v promotorski regiji gena UGT1A1 v območju

TATA, kar zmanjša vezavo transkripcijskega faktorja in s tem zniža ekspresijo gena na 20–30 % (38). Frekvenca genotipa (TA7/7) je pri Slovencih 13 % (39).

V sodelovanju s Fakulteto za farmacijo je bila opravljena raziskava na zdravih donošenih novorojenčkih, s katero so ugotovili višjo pojavnost GS (in sicer 20 %) v proučevani populaciji in statistično pomembno pogostejši genotip TA7/7 v skupini s patološko zlatenico v primerjavi s skupino s fiziološko zlatenico (40).

Izsledki nekaterih raziskav ponujajo kot možen dejavnik v patogenezi GS tudi spremembe nukleotidnega zaporedja gena SLCO1B1 (38). Raziskava na populaciji novorojenčkov z zlatenico je na genu SLCO1B1 zelo malo, pričakujemo pa izsledke raziskave na slovenski populaciji.

V primeru etiološko nepojasnjene visoke hiperbilirubinemije ali dolgotrajne hiperbilirubinemije je smiselna genetska diagnostika GS, saj so poleg bilirubina substrat za UGT1A1 tudi številne zdravilne učinkovine. Dokaz polimorfizma promotorske regije UGT1A1 je tako pomemben pri individualizaciji zdravljenja z nekaterimi zdravili.

Slušni izvajljeni odzivi možganskega debla

Škodljivo delovanje bilirubina na osrednje živčevje se lahko kaže z okvaro sluha. Ta je lahko izolirana ali v sklopu širše nevrološke okvare, prehodna ali trajna. Zaznamo lahko različne stopnje izgube sluha in gluhosti ter motnje v slušnem procesiranju, ki so posledica poškodb jeder možganskega debla; sprednjega in zadnjega kohlearnega jedra, zgornjega olivarnega kompleksa, jedra lateralnega lemniskusa in spodnjega kolikula; brez pomembnih nepravilnosti osmega možganskega živca ali struktur notranjega ušesa (41).

Spremembe v slušni funkciji lahko ocenimo s pomočjo merjenja slušnih izvajljenih odzivov možganskega debla (SIOMD), akustičnih refleksov in otoakustične emisije (OAE).

SIOMD predstavljajo nevronska aktivnost v slušnem živcu (proksimalen val I), kohlearnem jedru in ponsu (val III), vlaknih lateralnega lemniskusa in spodnjega kolikula (val V). Pri otrocih z bilirubinsko encefalopatijo so pri merjenju SIOMD zaznali podaljšane medpotencialne čase in zmanjšanje amplitud valov N I–III in I–V (3, 42), zato je omenjena diagnostika lahko v pomoč pri objektiviziranju bilirubinske encefalopatije.

Doslej še ni znana povsem varna mejna vrednost bilirubina v serumu, pri kateri ne pričakujemo škodljivih učinkov na osrednje živčevje. Poleg tega na nastanek morebitne okvare poleg vrednosti bilirubina in trajanja izpostavljenosti vplivajo še drugi dejavniki (42). Merjenje SIOMD omogoča vpogled v trenutno delovanje živčnih poti ter jeder, ki so najbolj izpostavljene toksičnemu učinku bilirubina, in s tem pripomore k optimizaciji kliničnih odločitev.

Na žalost diagnostični SIOMD zaradi zamudnosti metode (otroka je treba uspavati, preiskava traja 1–2 uri) ni primeren za akutno spremljanje novorojenčkovega stanja. Uvedba preprostejšega testa – avtomatizirani slušni izvajbljeni odzivi možganskega debla (avtomatizirani SIOMD), ki se izvede ob postelji s prenosno napravo, se zato ponuja kot dobra metoda za spremljanje zlateničnega novorojenčka v smislu ototoksičnosti bilirubina.

Na KONEO smo izvedli raziskavo 'Primerjava presejalnih testov in diagnostičnega preizkusa sluha pri novorojenčkih', v katero so bili vključeni tudi otroci s hiperbilirubinemijo (bilirubin med 214 in 556 mikromol/l). Občutljivost in specifičnost avtomatiziranega SIOMD sta bili zelo dobri, ujemanje z diagnostičnim SIOMD pa 100-odstotna. Statistično pomembne povezave med najvišjo izmerjeno vrednostjo bilirubina in okvaro sluha pa v naši raziskavi nismo našli (43).

Slikanje z magnetno resonanco

Z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) dokazane nepravilnosti v globus palidus z ali brez sprememb v subtalamičnih jedrih in brez drugih pomembnih nepravilnosti osrednjega živčevja so skoraj patognomonična najdba pri kernikerusu (41), medtem ko normalen izvid MRI diagnoze ne izključuje (44). Pri akutni bilirubinski encefalopatiji se vidi hiperintenzivnost signala prizadetih struktur na T1-poudarjenih slikah, tedne in mesece pozneje pa postanejo prizadete strukture hiperintenzivne na T2- poudarjenih slikah, medtem ko se spremembe na T1-poudarjenih slikah normalizirajo ali postanejo hipointenzivne (45).

Vse več je tudi podatkov o spremembah v sklopu bilirubinske encefalopatije, vidnih na difuzijsko poudarjenih slikah (DWI) in z MR-spektroskopijo (45, 46).

MRI je predlagano kot eden od diagnostičnih kriterijev za potrditev kernikerusa pri otrocih, starih od 3 do 18 mesecev (47). Z vse dostopnejšim

MRI pa to slikanje postaja tudi ena od diagnostičnih preiskav, ki jih uporabljamo za opredelitev poškodbe v akutnem stanju, predvsem takrat, ko so prisotni zmerni do hudi klinični znaki akutne bilirubinske encefalopatije.

Sklep

Obsežno znanje iz etiopatogeneze, kliničnih značilnosti ter diagnostičnih in terapevtskih možnosti zlatenice novorojenčka je plod nenehnega znanstvenega raziskovanja na tem področju. Pridobljena znanja o zlatenici novorojenčka nam omogočajo vse boljše oskrbo in optimizacijo obravnave zlateničnih novorojenčkov, k čemur stremimo tudi neonatologi na našem oddelku.

Literatura:

1. Erjavec M, Kusturin M, Bratanič B. Utjecaj fototerapije na stepen vezivanja bilirubina na albumine u plazmi neonatusa. *Jug Pediatr* 1975; 18: pril.: 328.
2. Bratanič B, Lukač-Bajalo J. Klinični pomen določanja na eritrocite vezanega bilirubina pri ikteričnih novorojencih. In: Peče H, eds. 11. Derčevi pediatrični dnevi. Zbornik. Univerzitetna pediatrična klinika, Ljubljana: 1989: 283–90.
3. Kopač Š, Bratanič B, Sever M. Slušni vzbujeni potencial možganskega debla pri neonatalni hiperbilirubinemiji. In: Peče H, eds. 11. Derčevi pediatrični dnevi. Zbornik. Univerzitetna pediatrična klinika, Ljubljana: 1989: 291–300.
4. Bratanič B, Lukač-Bajalo J. Erythrocyte bound and total bilirubin in preterm and term jaundiced newborns. *J Perinat Med* 1992; 20 suppl 1: 285.
5. Bratanič B, Nemeč M, Schara M. Interdependent binding properties of albumin, free fatty acids and bilirubin. In: Lifesciences, International conference, Gozd Martuljek 10.–15. 09. 1994; Ljubljana: Slovenian biophysical society, Abstracts; 1994: 45.
6. Batista U, Bratanič B, Nemeč M, Schara M. Toxic effects of bilirubin on V-79 cells. I. Bilirubin cytotoxicity in vitro. In: Lifesciences, International conference, Gozd Martuljek 23.–28. 09. 1995; Ljubljana: Physiological society of Slovenia, Book of Abstracts; 1995: 73.
7. Bratanič B, Žuvič-Butorac M, Batista U, Nemeč M, Schara M. Toxic effects of bilirubin on V-79 cells. II. EPR study of membrane structuring. In: Lifesciences, International conference, Gozd Martuljek 23.–28. 09. 1995. Ljubljana: Physiological society of Slovenia, Book of Abstracts; 1995: 72.
8. Bratanič B, Batista U, Nemeč M, Schara M. Fibroblast radical scavenge inhibition by bilirubin. *Prenatal Neonat Med* 1996; 1 (suppl 1): 206.
9. Bratanič B, Žuvič-Butorac M, Batista U, Nemeč M, Schara M. The effect of bilirubin on membrane lateral domain structure of mouse neuroblastoma cells. In: Spectroscopy in theory and practice, 10th International symposium, Bled 14. –17. April 1997. Bled: Slovenian chemical society, Book of Abstracts; 1997: 239.

10. Bratanič B, Žuvič-Butorac M, Pečar S, Nemec M, Batista U, Schara M, Derganc M. Effect of bilirubin on cell membrane structure and function. In: Vidmar I, eds. Union of Middle Eastern and Mediterranean Paediatric Societies Congress 26, Programme, Book of abstracts; 2000; Portorož: 57.
11. Furlan D, Bratanič B, Lukač-Bajalo J. Proučevanje izomerizacije bilirubina med fototerapijo. In: Bratanič B, Felc Z, Ilijaš Trofenik A, eds. Drugi simpozij: Na stičiščih neonatologije; Zlatenica v neonatalnem in otroškem obdobju; 2002, 13.–14. september; Laško, Celje: SB Celje, Ginekološko porodniški oddelek, Odsek za neonatalno pediatrijo; 2002: 35–42.
12. Bratanič B. Ob življenjskem jubileju Marije Bren-Erjavec, dr. med. Zdrav Vestn 1999; 68 (12): 758.
13. Bratanič B. Poročilo o delu 2012, Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana; 2013.
14. el-Beshbishi SN, Shattuck KE, Mohammad AA, Petersen JR. Hyperbilirubinemia and transcutaneous bilirubinometry. Clin Chem 2009; 55: 1280–87.
15. Mishra S, Chawla D, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK, Bhutani VK. Transcutaneous bilirubinometry reduces the need for blood sampling in neonates with visible jaundice. Acta Paediatr 2009; 98: 1916–19.
16. Maisels MJ. Screening and early postnatal management strategies to prevent hazardous hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation. Semin Fetal Neonatal Med 2010; 15: 129–35.
17. Maisels MJ, Deridder JM, Kring EA, Balasubramaniam M. Routine transcutaneous bilirubin measurements combined with clinical risk factors improve the prediction of subsequent hyperbilirubinemia. J Perinatol 2009; 29: 612–17.
18. Fouzas S, Mantagou L, Skylogianni E, Mantagos S, Varvarigou A. Transcutaneous bilirubin levels for the first 120 postnatal hours in healthy neonates. Pediatrics 2010; 125: e52–57.
19. De Luca D, Romagnoli C, Tiberi E, Zuppa AA, Zecca E. Skin bilirubin nomogram for the first 96 h of life in a European normal healthy newborn population, obtained with multi wavelength transcutaneous bilirubinometry. Acta Paediatr 2008; 97: 146–50.
20. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant \geq 35 weeks' gestation: an update with clarifications. Pediatrics 2009; 124: 1193–98.
21. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114: 1138.
22. Ostrander CR, Cohen RS, Hopper AO, Cowan BE, Stevens GB, Stevenson DK. Paired determinations of blood carboxyhemoglobin concentration and carbon monoxide excretion rate in term and preterm infants. J Lab Clin Med 1982; 100: 745–55.

23. Stevenson DK, Vreman HJ. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics* 1997; 100: 252–54.
24. Stevenson DK, Vreman HJ, Oh W, et al. Bilirubin production in healthy term infants as measured by carbon monoxide in breath. *Clin Chem* 1994; 40: 1934–39.
25. Bartoletti AL, Stevenson DK, Ostrander CR, Johnson JD. Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infant as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational and postnatal age and some common neonatal abnormalities. *J Pediatr* 1979; 94: 952–55.
26. Mahoney JJ, Vreman HJ, Stevenson DK, Van Kessel AL. Measurement of carboxyhemoglobin and total hemoglobin by five specialized spectrophotometers (CO-oximeters) in comparison with reference methods. *Clin Chem* 1993; 39: 1693–1700.
27. Wimberly PD, Siggaard-Anderson O, Fogh-Anderson N. Accurate measurement of hemoglobin oxygen saturation, and fraction of carboxy hemoglobin and methemoglobin in fetal blood using Radiometer OSM3: corrections for fetal hemoglobin fraction and pH. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 235–39.
28. Vreman HJ, Ronquillo RB, Ariagno RL, Schwartz HC, Stevenson DK. Interference of fetal hemoglobin with the spectrophotometric measurement of carboxyhemoglobin. *Clin Chem* 1988; 34: 975–77.
29. Krzeminski A. How is fetal hemoglobin determined and corrected for in the OSM3, the ABL 510, and the ABL 520? Radiometer. Copenhagen 1992: No. 1992–1994; 1–4.
30. Lozar Krivec J, Bratanič B. Hemolitična bolezen novorojenčka: diagnostična vrednost meritve karboksihemoglobina v krvi. In: *Izbrana poglavja iz pediatrije*: 25. Derčevi dnevi. 2013; Ljubljana: 93–101.
31. Hammerman C, Kaplan M, Vreman HJ, Stevenson DK. Intravenous immune globulin in neonatal ABO isoimmunization: factors associated with clinical efficacy. *Biol Neonate* 1996; 70: 69–74.
32. Kaplan M, Na'amad M, Kenan A, Rudensky B, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Failure to predict hemolysis and hyperbilirubinemia by IgG subclass in bloodgroup A or B infants born to group O mothers. *Pediatrics* 2009; 123: e132–37.
33. Kaplan M, Cathy Hammerman, Vreman H, Wong RJ, Stevenson DK. Hemolysis and hyperbilirubinemia in antiglobulin positive, direct ABO blood group heterospecific neonates. *Journal of Pediatrics* 2010; 157: 772–77.
34. Javier MC, Krauss A, Nesin M. Corrected end-tidal carbon monoxide closely correlates with the corrected reticulocyte count in coombs' test-positive term neonates. *Pediatrics* 2003; 112: 1333–37.
35. Herschel M, Karrison T, Wen M, et al. Isoimmunization is unlikely to be the cause of hemolysis in ABO-incompatible but direct antigen test-negative neonates. *Pediatrics* 2002; 110: 127–30.

36. Stevenson DK, Maisels JM, Watchko JF. Care of the jaundice neonate. McGrawHill; 2012.
37. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 703–15.
38. Ostanek B, Furlan D, Mavec T, Lukac-Bajalo J. Genetika in farmakogenetika Gilbertovega sindroma. *Farm Vestn* 2009; 60: 3–7.
39. Ostanek B, Furlan D, Mavec T, Lukac-Bajalo J. UGT1A1(TA)_n promoter polymorphism—a new case of a (TA)₈ allele in Caucasians. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 38: 78–82.
40. Furlan D, Ilijaš-Trofenik A, Ostanek B, Felc Z, Bratanič B, Lukač-Bajalo J. Patološka zlatenica novorojenčkov in Gilbertov sindrom. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 188–93.
41. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 157–63.
42. Jiang ZD, Chen C, Liu TT, Wilkinson AR. Changes in brainstem auditory evoked response latencies in term neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 35–41.
43. Zorko N, Paro-Panjan D, Kržan M. Primerjava presejalnih testov in diagnostičnega preizkusa sluha pri novorojenčkih [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2009.
44. Katar S, Akay HO, Taskesen M, Devocioglu C. Clinical and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings of 21 patients with serious hyperbilirubinemia. *J Child Neurol* 2008; 23: 415–17.
45. Cece H, Abuhandan M, Cakmak A, Yildiz S, Calik M, Karakas E, Karakas O. Diffusion-weighted imaging of patients with neonatal bilirubin encephalopathy. *Jpn J Radiol* 2013; 31: 179–185.
46. Wang X, Wu W, Hou BL, Zhang P, Chineah A, Liu F, Liao W. Studying neonatal bilirubin encephalopathy with conventional MRI, MRS, and DWI. *Neuroradiology* 2008; 50: 885–93.
47. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54–9.

Naslovi avtorjev prispevkov

Darja Paro-Panjan

- ✉ *Klinični oddelek za neonatologijo*, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana
- @ darja.paro@kclj.si

Borut Bratanič

- ✉ *Klinični oddelek za neonatologijo*, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana
- @ borut.bratanic@kclj.si

Zora Konjajev

- ✉ Valvasorjeva 10, 1000 Ljubljana

Aneta Soltirovska Šalamon, dr.med

- ✉ *Klinični oddelek za neonatologijo*, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana
- @ aneta.soltirovska@kclj.si

Gregor Nosan, dr. med.

- ✉ *Klinični oddelek za neonatologijo*, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana
- @ gregor.nosan@kclj.si

Jana Lozar Krivec, dr.med., spec.pediatr.

- ✉ *Klinični oddelek za neonatologijo*, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana
- @ jana.lozarkrivec@kclj.si

Asist. dr. Petja Fister, dr. med.

- ✉ *Klinični oddelek za neonatologijo*, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana
- @ petja.fister@kclj.si

Zahvala

Za finančno pomoč pri izdaji monografije se zahvaljujemo:

Gorenje GTI, d.o.o.

Dräger Slovenija d.o.o.

SPES d.o.o., Stegne 21, 1000 Ljubljana

SPES 

