



# Klinička slika kasne novorođenačke sepsa – i dalje ozbiljan diferencijalnodijagnostički problem

## Clinical manifestation of late neonatal sepsis – continuous differential diagnostic dilemma

Matej Katavić<sup>1</sup>, Andrea Dasović Buljević<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice

<sup>2</sup>Zavod za neonatologiju i neonatalno intenzivno liječenje, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

### Deskriptori

NOVOROĐENAČKA SEPSA – dijagnoza, etiologija, liječenje; SEPTIČKI ŠOK – dijagnoza, liječenje; DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA; NOVOROĐENAČKE BOLESTI – dijagnoza, liječenje

### Descriptors

NEONATAL SEPSIS – diagnosis, etiology, therapy; DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL; SHOCK, SEPTIC – diagnosis, therapy; INFANT, NEWBORN, DISEASES – diagnosis, therapy

**SAŽETAK.** Novorođenačka sepsa kao klinički sindrom jedan je od najčešćih dijagnostičko-terapijskih izazova u novorođenačkoj dobi s relativno visokom stopom smrtnosti. Prema dobi manifestacije, dijeli se na ranu i kasnu sepsu, ovisno o izvorima i mišljenjima raznih stručnjaka. Može se očitovati poremećajem svih organskih sustava i brojnim kasnim komplikacijama te znatnim morbiditetom i mortalitetom. Razdoblje od drugog tjedna života primarni je interes ovog rada jer je u tom periodu (dotad prividno zdrava) novorođenčad otpuštena kući iz rođilišta, adaptirana na svakodnevne zahtjeve ekstrauterinož života, s mogućnošću razvoja niza neinfektivnih stanja i bolesti koji klinički izgledaju kao septičko stanje. Široka diferencijalna dijagnoza takvog stanja može biti ozbiljan problem koji nalaže hitnu reakciju, pravilno i pravodobno liječenje te, naposljetku, zbrinjavanje u adekvatnoj ustanovi ovisno o osnovnoj bolesti. Cilj je ovog pregleda upozoriti na niz neinfektivnih stanja koja se mogu prezentirati kliničkom slikom kasne novorođenačke sepsa.

**SUMMARY.** Neonatal sepsis as a clinical syndrome is one of the most common challenges in neonatal medicine with a relatively high mortality rate. At the time of clinical manifestation it can be distinguished into early onset and late onset sepsis, highly depending on sources and medical experts opinions. Its multiorgan affection can be associated with major complications and high late morbidity and mortality. The period of the second week of life is the primary interest of this paper, because children who were thought to be healthy are discharged home from the maternity ward, more or less successfully adapted to extrauterine life with the possibility of developing serial noninfectious conditions and diseases that clinically impress as sepsis. Such state can make serious differential diagnostic difficulty and requires quick reaction with timely and appropriate therapy that could be crucial in the management of these patients. Definitive care should be continued in an adequate institution, depending on diagnosis. The aim of this review is pointing out the wide range of noninfectious conditions that can present as late onset neonatal sepsis.

Kasna novorođenačka sepsa kao klinički entitet i stanja koja se doimaju kao kasna novorođenačka sepsa oduvijek su diferencijalnodijagnostički i terapijski izazov neonatolozima i pedijatrima. Zasad nema sustavnih pregleda koji ujedinjuju dijagnostičko-terapijski protokol, no aktualno ispisani prikaz mogao bi biti poticaj pedijatrijskim i neonatološkim društvima da zajedničkim snagama donesu preporuke o zbrinjavanju bolesnika koji se prezentiraju kliničkom slikom kasne novorođenačke sepsa. Podaci u ovom tekstu preuzeti su iz brojnih neonatoloških, pedijatrijskih i infektoloških udžbenika, zatim pretraživanjem *PubMeda*, *UpToDatea*, *Medscapea* i ostalih medicinski važnih baza podataka te raznih smjernica, preporuka i preglednih radova. Dodatan kritički osvrt na cjelokupnu problematiku rezultirao je spajanjem svih podataka u složenu cjelinu. Zaključno, ovaj bi prikaz za specijalizante i specijaliste pedijatrije i neonatologije mogao

biti dobar podsjetnik na široku lepezu bolesti i stanja, a radi kvalitetnijeg liječenja i zbrinjavanja vitalno ugrožene novorođenčadi.

### Novorođenačka sepsa

Učestalost novorođenačke sepsa procjenjuje se na 0,5 do 8 na 1000 živorođene djece. Prema početku javljanja, dijeli se na vrlo ranu sepsu, koja se očituje već pri rođenju, u prvim satima, odnosno do 24 sata postnatalno, zatim na ranu sepsu, s javljanjem u prva tri, pet odnosno sedam dana, ovisno o izvorima te na kasnu sepsu (do 28. dana), tj. prema nekim autorima,

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Matej Katavić, dr. med., Klinika za pedijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska cesta 29, 10000 Zagreb; e-mail: [katavicmatej@gmail.com](mailto:katavicmatej@gmail.com)

Primljeno 11. svibnja 2018., prihvaćeno 5. ožujka 2019.

vrlo kasnu sepsu (do 90. dana). Češće se javlja u nedonoščadi (10 – 30/1000), muške djece (s incidencijom većom i do šest puta), a sama incidencija i prevalencija te mortalitet i morbiditet obrnuto su proporcionalni gestacijskoj dobi. Uzročnici rane sepse prenose se vertikalno s majke na plod, dok prijenos uzročnika kasne sepse može biti vertikalni ili horizontalni i manifestira se septikemijom s razvojem meningitisa ili bez njega.

Kasna sepsa najčešće je uzrokovana bakterijama kao što su *Streptococcus* grupe B (BHS-B), *E. coli*, *Enterobacter*, *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, koagulaza-negativan *Staphylococcus*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Serratia* te anaerobi. Moguća je i infekcija virusima i uzročnicima gljivnih infekcija, ponajprije *Candidom albicans* (tablica 1.).

TABLICA 1. NAJČEŠĆI UZROČNICI KASNE SEPSE (MODIFICIRANO PREMA REFERENCIJI 13. I KOMBINACIJOM REF. 1. – 20. I 25.)

TABLE 1. MOST COMMON CAUSATIVE AGENTS OF LOS (MODIFIED AFTER REF 13 AND 1-20 AND 25 COMBINED)

Bakterije/Bacteria
BHS-B ( $\beta$ -hemolitički streptokok grupe B)/ BHS-B ( $\beta$ -haemolytic streptococcus group B)
<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Enterobacteriaceae
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
koagulaza-negativan stafilokok (KNS) /coagulase negative staphylococcus (CNS)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Salmonella</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
Virusi/Viruses
HSV
CMV
Enterovirusi/Enteroviruses – Coxsackie B
Adenovirusi/Adenoviruses
RSV
Influenca/Influenza virus
Gljive/Fungi – <i>Candida</i> spp.

Faktori rizika od nastanka sepse jesu infekcije kože djeteta ili pupčane rane, infekcija mokraćnog sustava, aspiracija mlijeka, aspiracija povraćenog ili drugog sadržaja, infekcija kože na majčinim bradavicama, majčina aktivna bolest ili bolesni članovi obitelji, loš socioekonomski status obitelji i nepažljivo ponašanje posjetitelja u domu.<sup>1–19,22</sup> Uz navedeno, novorođence je dodatno osjetljivo za infekcije zbog nezrelog imunskog sustava, osobito nespecifične imunosti, posebno kod infekcija *E. coli* i BHS-B-om te sustava fagocitoze (izraženog kod infekcije gram-negativnim bakterijama).<sup>3,4,21,22,25,26</sup>

Bolest se očituje u rasponu od blagih i nespecifičnih znakova do stanja septičkog šoka. To su ponajprije letargija, oslabljeno sisanje, odbijanje hrane, hipotonus/hipertonus, slab ili visokofrekventan plač, termonestabilnost (tjelesna temperatura < 36 °C ili > 37,9 °C), tahikardija, produljeno vrijeme kapilarnog punjenja, promjena boje kože (bljedilo ili cijanoza), tahipneja. Poslije su mogući i bradipneja s povremenim ili stalnim apnejama te stenjanje, uporaba pomoćne respiratorne muskulature i/ili desaturacija krvi kisikom, intolerancija glukoze (glukoza u krvi > 10 mmol/L) ili hipoglikemija. Klasični meningitički znakovi u toj dobi obvezatno izostaju.<sup>1–16,22</sup>

Za potvrdu dijagnoze potrebna je ograničena laboratorijska obrada (CRP, PCT, KKS s diferencijalnom krvnom slikom, pretraga urina te uzimanje mikrobioloških uzoraka). Ovisno o težini kliničke slike i djetetovu stanju, indicirano je i proširenje dijagnostičke obrade (PV, APTV, fibrinogen, D-dimeri, AST, ALT, GGT, ALP, CK, bilirubin, ureja, kreatinin, ionogram, acidobazni status, laktat, amonijak), a za isključenje infekcije središnjega živčanog sustava nužna je i lumbalna punkcija.<sup>3–6,22</sup> Nakon uzimanja mikrobioloških uzoraka (hemokultura, urinokultura, obrisak pupka ili promjene na koži, uzorak likvora te, prema potrebi, stolica) indicirano je što prije započeti dvojni empirijski antimikrobnu terapiju ampicilinom (100 – 150 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze) i gentamicinom (4 mg/kg/dan u jednoj dozi).<sup>1–20,22–25</sup> Nema li drugih komplikacija, za izlječenje je dovoljno 10 – 14 dana terapije. Pri razvoju meningitisa doza ampicilina povisuje se do 300 mg/kg/dan podijeljeno u 3 – 4 doze (između ostalih uzročnika za pokrivanje BHS-B-a), a terapija, ovisno o težini kliničke slike, traje 14 – 21 dan.<sup>3–6,13,21–25</sup> Pri visokoj suspektnoj gram-negativnoj septikemiji uz terapiju ampicilinom dodaje se cefalosporin treće generacije (cefotaksim ili ceftriakson), s gentamicinom ili bez njega.<sup>4–6,8,10,22–25</sup>

Prema nekim autorima,<sup>23–25</sup> primjena terapije karbapenemima (meropenem, imipenem) djeluje povoljno na teške infekcije uzrokovane gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama, uključujući sojeve ESBL-a, koji su sve učestaliji u općoj populaciji. Vankomicin se, pak, uvodi u terapiju ako u općoj populaciji postoji visoka prevalencija soja MRSA. Nakon prispjeća negativnih mikrobioloških nalaza terapija vankomicinom trebala bi se ukinuti.<sup>23–25</sup>

Antimikrobna terapija mijenja se ovisno o etiološkom uzročniku, pristiglom nalazu antibiograma, epidemiološkoj situaciji na određenom odjelu ili u bolnici te stajalištu ustanove u kojoj se dijete liječi, i prekida pri kontinuirano dobrom općem stanju djeteta, bez kliničkih i hematološko-biokemijskih znakova upale te uz višekratno negativne nalaze kontrolnih mikrobioloških uzoraka.<sup>3,5,6,8,13,22–25</sup>

Za dijagnozu sepsa u novorođenačeta karakteristične su leukocitoza  $> 20 (30) \times 10^9/L$  ili leukopenija  $< 4 - 5 \times 10^9/L$ , povišena vrijednost nesegmentiranih granulocita viša od 10 (20)%, a visoku osjetljivost (90%) i visoku negativnu prediktivnu vrijednost (98%) ima omjer nesegmentiranih neutrofila/ukupan broj neutrofila  $> 0,2$ . Nadalje, na sepsu upućuje vrijednost trombocita niža od  $100 \times 10^9/L$ , a moguć je i poremećen sustav koagulacije.<sup>1–16,22</sup> Povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina ( $> 10 - 12 \text{ mg/L}$ ) imaju prosječnu senzitivnost od 45%, 95%-tnu specifičnost, 30%-tnu pozitivnu prediktivnu vrijednost i negativnu prediktivnu vrijednost od 30%. Više je autora suglasno da vrijednost prokalcitonina (PCT-a) viša od  $2 \text{ ng/mL}$  ima osjetljivost i specifičnost od 80 do 100%, PPV do 80% i NPV do 100%. Općenito govoreći, vrijednost PCT-a od 0,5 do  $2 \text{ ng/mL}$  nosi (relativno) nizak rizik od sepsa,  $2 - 10 \text{ ng/mL}$  srednji rizik, dok vrijednost viša od  $10 \text{ ng/mL}$  donosi visok rizik od neonatalne sepsa.<sup>27–29</sup> Veliki nesklad između (arbitrarne) gornje granice patoloških nalaza zasigurno utječe na odluku o započinjanju liječenja, broju hospitalizacija, duljini bolničkog liječenja i samoj epidemiologiji novorođenačke sepsa. Međutim, indikativno je da klinička slika, pozitivan odgovor na primijenjenu antimikrobnu terapiju i pozitivan nalaz uzetih mikrobioloških uzoraka zajednički mogu s velikom vjerojatnošću upozoriti na novorođenačku sepsu.

Pri razvoju septičkog šoka uz boluse tekućine lijek izbora za inotropnu potporu jest noradrenalin, alfa i beta-agonist koji, ovisno o primijenjenoj dozi ( $0,05$  do  $2 \mu\text{g/kg/min}$ ), svojim vazokonstriktornim djelovanjem povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju. Naime, istraživanja su pokazala da se noradrenalinom postižu viši srednji arterijski tlak (engl. *Mean arterial pressure* – MAP), viši središnji venski tlak (engl. *Central venous pressure* – CVP), bolja diureza uz niži rizik od intrakranijalnog krvarenja. Niže vrijednosti laktata kao posljedica navedenog djelovanja usko su povezane s nižom stopom mortaliteta i kraćom hospitalizacijom. Primjena dopamina u djece se ne preporučuje zbog proaritmogenog djelovanja, povišenog rizika od intrakranijalnog krvarenja i većeg mortaliteta. Ipak, u navedenim radovima zaključeno je da su potrebna dodatna istraživanja i na pedijatrijskoj populaciji s naglaskom na neonatalnu dob.<sup>30–42</sup>

Nekoliko je istraživanja u kojima je vidljivo da u stanju sepsa novorođenačad, kao i djeca i odrasli, može oboljeti od relativne i apsolutne adrenalne insuficijencije zbog pojačane rezistencije na kortizol i općenito smanjenih zaliha adrenalnih hormona. Stoga je kod šoka rezistentnog na primjenu bolusa tekućine i katekolamina indicirana primjena hidrokortizona ( $30 - 50 \text{ mg/m}^2$ ) jer on svojim djelovanjem smanjuje razgradnju katekolamina, povisuje koncentraciju intracelular-

nog kalcija u stanicama miokarda i mijenja (engl. *upregulation*, tj. povećava osjetljivost na) adrenergičke receptore.<sup>30–33,43–44</sup> Vazopresin se također rabi u liječenju hipotenzije neosjetljive na primjenu katekolamina povisujući krvni tlak i snizujući plućnu hipertenziju.<sup>30–32,38</sup> Indikativno je da davanje inotropne terapije nalaže kontinuirano mjerenje vitalnih funkcija, središnjega venskog tlaka, diureze i ostalih parametara u jedinicama intenzivnog liječenja specijaliziranim za liječenje novorođenačadi.

### Stanja koja mogu oponašati kliničku sliku kasne novorođenačke sepsa

Dalje u tekstu navedena su stanja koja mogu izgledati kao novorođenačka sepsa.

#### Bronhiolitis (teška klinička slika)

Bronhiolitis je jedna od najčešćih infekcija novorođenačke i dojenačke dobi koja najčešće iziskuje bolničko liječenje u prva tri mjeseca života. Etiološki uzročnici koji dominiraju ponajprije su respiratorni sincicijski virus (RSV), zatim virus parainfluence, metapneumovirusi (hMPV), bokavirusi (BoV) te adenovirusi i rinovirusi.<sup>21,45–48</sup> Javlja se u kasnu jesen i u zimskim mjesecima, a najčešće se prenosi s prehladenih ukućana dodirnom i kapljičnim putem. Bolest počinje respiratornim katarom, najčešće bez febriliteta, da bi za nekoliko dana zahvatila donje dišne putove u kojima zbog upalnih procesa nastaje opstrukcija na razini malih dišnih putova. Klinički se očituje sekrecijom iz nosa, tahidispnejom (širenjem nosnica, klimanjem glave, stenjanjem), pjenušavim sekretom u usnoj šupljini i oslabljenim apetitom s teškoćama hranjenja zbog zakašljavanja tijekom obroka. Auskultatorno se nad plućima čuje difuzno produljen ekspirij sa sipnjom i krepitacijama. U težih bolesnika moguće su bradipneja ili čak apnoičke krize, superinfekcija s upalom pluća, dehidracija zbog oslabljenoga peroralnog unosa, a zbog otežanog hranjenja može nastati i aspiracijska pneumonija. Rezultati nužne hematološko-biokemijske obrade neupadljivi su, a radiografskom snimkom pluća registrira se hiperinflacija s mogućim atelektazama. U bakterijskoj superinfekciji karakteristični su povišeni upalni parametri, dok se radiografski može registrirati formirani upalni infiltrat, koji je kod aspiracijske pneumonije tipično smješten u apikalnim dijelovima desnoga plućnog krila.<sup>13,21,45–48</sup>

Bronhiolitis se, prema najnovijim smjernicama, liječi simptomatski – obilnim ispiranjem nosa fiziološkom otopinom te inhalacijama fiziološkom i hipertoničkom otopinom (najčešće 3%-tni NaCl). Unatoč prijašnjim preporukama terapija racemičnim epinefrinom, sistemskim kortikosteroidima i  $\beta$ -agonistima (salbutamol) nema dokazan klinički učinak. Ne pre-

poručuje se ni fizikalna terapija. Terapija kisikom daje se sukladno vrijednostima  $SO_2$  (kad su vrijednosti niže od 90%), dok je kontinuirana uporaba pulsne oksimetrije nužna.<sup>13,21</sup> U težih bolesnika preporučuje se primjena kisika preko nosne kanile velikog protoka (engl. *High-Flow Nasal Cannula* – HFNC), rjeđe i invazivna mehanička ventilacija. Bakterijska superinfekcija liječi se antimikrobnom terapijom za upalu pluća, kao i u djece bez bronhiolitisa.<sup>21,23,24,26,45–47</sup> Novorođence s teškom kliničkom slikom i/ili aspiracijskom pneumonijom doima se septično, no kvalitetno uzeta anamneza i klinički status s radiološkom potvrdom bolesti ili bez nje može nas navesti na konačnu dijagnozu, a do tada se prema djetetu postupa kao bolesniku s kasnom novorođenačkom sepsom.

### Hripavac (*pertusis*, „magareći kašalj“)

Hripavac je respiratorna bolest uzrokovana bakterijama *Bordetella pertussis* ili *Bordetella parapertussis* koja se – za razliku od bronhiolitisa – javlja u ljetnim mjesecima. Recidivirajuće apneje, letargija, tahikardija i u terminalnim stadijima bradikardija s kardiopulmonalnim zatajenjem znakovi su hripavca koji mogu oponašati kliničku sliku kasne novorođenačke sepse, stoga je i hripavac, iako rijedak, ipak jedna od tema ovog rada. U odraslih i veće djece pertusis je većinom blaga respiratorna bolest koja se nakon inkubacije od 7 do 21-og dana razvija tijekom tri stadija. Kataralni stadij traje tjedan dana i prezentacijom potpuno odgovara virusnim infekcijama gornjega dišnog sustava. Paroksizmalni stadij traje 3 – 4 tjedna i karakteriziran je napadajima intenzivnog kašlja tijekom ekspirija nakon čega slijedi grčevit udisaj poput hripanja ili kašlja nalik glasanju magarca (po čemu je bolest i dobila ime). Napadaji su često praćeni crvenilom lica, protruzijom jezika, katkad cijanozom. Mogu se javiti i neurološke komplikacije (konvulzije, gluhoća, sljepoća). Treći je stadij rekonvalescentni stadij, koji može trajati i nekoliko mjeseci.<sup>49–53</sup> Novorođenčad i mlada dojenčad mogu se prezentirati atipičnom kliničkom slikom: u toj populaciji kataralni stadij često izostaje ili je izrazito kratak, a karakteristični napadaji hripanja gotovo redovito izostaju. Moguće komplikacije hripavca jesu teška pneumonija, respiratorna insuficijencija, pertusična encefalopatija i kardijalna dekompenzacija.<sup>52–53</sup> Zbog težine stanja i mogućih komplikacija djeca s hripavcem nerijetko trebaju skrb u jedinicama intenzivnog liječenja. Laboratorijski se registrira znatna leukocitoza (više od  $20 \times 10^9/L$ , katkad i viša od  $50 \times 10^9/L$ ) uz apsolutnu limfocitozu, čime se hripavac razlikuje od infekcije uzrokovane drugim bakterijskim uzročnicima. Više vrijednosti leukocita direktno su proporcionalne sa smrtnošću. Radiografski nalaz često je nespecifičan, ali mogu se vidjeti infiltrati u donjem ili srednjem režnju desnoga plućnog krila.<sup>49–51</sup>

Uzročnik se dokazuje ponajprije PCR-om, dok je kultura na hranilištu gotovo napuštena. Bolest se liječi primjenom azitromicina u dozi od 10 do 12 mg/kg tijekom tri do pet dana uz ostalu suportivnu terapiju. Primjena kortikosteroida i salbutamola nije se pokazala učinkovitom.<sup>49–53</sup> Iako je aktivna imunizacija acelularnim cjepivom znatno reducirala broj oboljelih, hripavac i dalje ostaje mogući uzrok pobola i smrtnosti novorođenčadi i mlade dojenčadi koji se mogu prezentirati kliničkom slikom kasne novorođenačke sepse. Stoga se preporučuje docjepljivanje svih ukućana (strategija *cocooning*), pa i trudnica u trećem tromjesečju (maternalna strategija) ili barem postpartalno kako bi se aktivnom imunizacijom smanjila incidencija bolesti u najugroženijih skupina bolesnika.<sup>49,51,54</sup>

### Supraventrikularna tahikardija

Supraventrikularna tahikardija (SVT) najčešća je aritmija u pedijatrijskoj i neonatološkoj populaciji, s incidencijom 1 : 250 novorođenčadi. Nužno je primarno isključiti sinusnu tahikardiju koja se javlja u sklopu infekcije s febrilitetom uz bol, djetetovu uznemirenost, anemiju, hipovolemiju, zatajenje srca te nakon primjene nekih lijekova.<sup>5–8,58–63</sup> Stanje sepse također uzrokuje sinusnu tahikardiju, dok određene supraventrikularne tahikardije mogu stvarati diferencijalnodijagnostičku dilemu zbog slične prezentacije. Za sinusnu tahikardiju karakteristično je da nastane postupno i prestane polagano nakon liječenja osnovnog uzroka. Njezina je frekvencija ispod 220/min, u EKG-u su P-valovi prisutni, pozitivno usmjereni u I. i aVF-odvodu, prethode QRS-kompleksu, PR-intervali su jednaki, a postoji i određena R-R-varijabilnost. SVT je karakteriziran frekvencijom iznad 220/min, P-valovi su odsutni ili neprepoznatljivi, mogu biti invertirani u II., III. i aVF-odvodu, s nevarijabilnošću R-R-intervalu te (u odsutnosti bloka grane ili preekscitacije) uskim QRS-kompleksima. SVT redovito brzo nastane i prekine se iznenadno (spontano ili nakon intervencije). Može se podijeliti u atrijsku tahikardiju (ektopičnu atrijsku tahikardiju, multifokalni AT, fibrilaciju ili undulaciju atrijske), atrioventrikularnu nodalnu kružnu tahikardiju (engl. *Atrioventricular nodal reentrant tachycardia* – AVNRT) te atrioventrikularnu kružnu tahikardiju (engl. *Atrioventricular reentrant tachycardia* – AVRT). Atrioventrikularna nodalna kružna tahikardija (AVNRT) nastaje kruženjem u području AV-čvora (*nodusa*) i rijetka je u novorođenačkoj dobi. Pri pojavi AVRT-a s ortodromnim provođenjem val depolarizacije širi se u ventrikul redovitim provodnim putem i vraća akcesornim provodnim putem retrogradno, dok u antedromnom provođenju val iz atrijske ventrikul putuje akcesornim putem (anterogradnim tokom) i vraća se preko normalnoga provodnog puta. Ortodromni AVRT najčešći je SVT, javlja se u oko 90%

TABLICA 2. PODJELA PRIROĐENIH SRČANIH GREŠAKA PREMA PATOFIZIOLOGIJI (MODIFICIRANO PREMA REFERENCIJI 71.)  
 TABLE 2. PATHOPHYSIOLOGIC CLASSIFICATION OF CONGENITAL HEART DISEASE (MODIFIED AFTER REFERENCE 71)

Ljevostrane opstruktivne lezije/Left-sided obstructive lesions – kritična koarktacija aorte/critical coarctation of aorta (CoA) <ul style="list-style-type: none"> <li>– prekid luka aorte/interruption of aortic arch</li> <li>– kritična aortalna stenoza bez ventrikularnoga septalnog defekta (VSD)/critical aortic stenosis with intact ventricular septum</li> <li>– sindrom hipoplastičnoga lijevog srca/hypoplastic left heart syndrome (HLHS)</li> </ul>
Desnostrane opstruktivne lezije/Right-sided obstructive lesions <ul style="list-style-type: none"> <li>– pulmonalna atrezija bez VSD-a/pulmonary atresia with intact ventricular septum</li> <li>– kritična pulmonalna stenoza bez VSD-a/critical pulmonary stenosis with intact ventricular septum</li> <li>– ekstreman oblik Fallotove tetralogije (TOF)/extreme form of tetralogy of Fallot</li> <li>– trikuspidalna atrezija/tricuspid atresia</li> <li>– teška Ebsteinova anomalija/severe Ebstein's anomaly</li> <li>– sindrom hipoplastičnoga desnog srca/hypoplastic right heart syndrome (HRHS)</li> </ul>
Srčane greške s potpunim miješanjem krvi/CHD with complete mixing of blood – truncus arteriosus (TA) <ul style="list-style-type: none"> <li>– aortopulmonalni prozor/aortopulmonary window</li> <li>– totalni anomalni utok plućnih vena u desni atrij (TAUPV)/total anomalous pulmonary venous return (TAPVR)</li> </ul>
Srčane greške s paralelnom cirkulacijom/CHD with parallel circulation <ul style="list-style-type: none"> <li>– transpozicija velikih krvnih žila/transposition of great arteries (d-TGA)</li> </ul>

djece i najčešće se manifestira u sklopu Wolff-Parkinson-Whiteova (WPW) sindroma.<sup>5–8,58–63,68</sup> Daljnje podjele i elektrofiziološki mehanizmi nastanka prelaze okvire ovog pregleda.

Klinički se SVT koji traje određeno vrijeme manifestira gotovo jednako kao sepsa – novorođeno je letargično, slabo jede, oznojeno, blijede boje kože, oslabljenih perifernih pulzacija s produljenim kapilarnim punjenjem. Ako aritmija perzistira, srčana dekompenzacija može nastati u roku od 24 do 48 sati pa je brzo prepoznavanje i liječenje veoma važno. Kod hemodinamske nestabilnosti ili nemogućnosti postavljanja venskog puta radi se sinkronizirana kardioverzija inicijalnom energijom od 1 J/kg pa se, dođe li do neuspjeha, navedena energija udvostručuje na 2 J/kg.<sup>55–64</sup> Ako je dijete cirkulatorno stabilno, prekid aritmije treba započeti stavljanjem leda ili hladnog obloga na lice novorođenčeta.

Osim navedenoga, vagalni manevri koji dolaze u obzir jesu i povišenje intraabdominalnog i intratorakalnog tlaka (savijanjem nogu u kukovima uz lagano pritiskanje trbuha, tj. položaj „žabe“). Kompresija očnih bulbusa zbog mogućnosti ozljede nije dopuštena, kao ni masaža karotidnog sinusa jer kompromitira dišni put i pogoršava cerebralni protok.<sup>5–8,60–64</sup> Ne postigne li se uspjeh, uz nužno kontinuirano snimanje EKG-a, primjenjuje se brzi bolus adenzina u dozi od 0,1 mg/kg (maks. 6 mg). Iduća bi doza trebala biti dvaput viša – 0,2 mg/kg (maks. 12 mg). Pri ponovnom neuspjehu, u dogovoru s kardiologom daju se propafenon u dozi od 1 do 2 mg/kg inicijalno, amiodaron 5 mg/kg (maks. 15 mg/kg/dan) ili bilo koji dostupan intravenski  $\beta$ -blokator. Beta-blokatori i amiodaron ne smiju se kombinirati zbog nastanka hipotenzije.<sup>59–63</sup> Ca blokatori (npr., verapamil) ne daju se dojenčadi

zbog visokog rizika od ekstremne bradikardije i refraktorne hipotenzije, a kontraindicirani su u primjeni kod WPW sindroma. Prije široko primjenjivan digoksin kontraindiciran je zbog proaritmogenog djelovanja.<sup>60–64</sup> Elektrofiziološka ispitivanja s ablacijom proaritmogenog supstrata prijašnjih su godina bila odgađana za djecu koja su starija od 18 mjeseci i/ili tjelesnom masom iznad 15 kg. Unatoč ograničenim radovima novije spoznaje upućuju na to da je takvo invazivno liječenje (radiofrekventna ablacija i krioblacija) moguće i za manju djecu bez znatnih komplikacija (osobito u obliku razvoja perzistentnog AV-bloka), s naglaskom da su desnostrani akcesorni provodni putovi ipak udruženi s nešto većim neuspjehom same dijagnostičko-terapijske intervencije od ljevostranih.<sup>62–67</sup> Čini se da su jedini ograničavajući čimbenici iskustvo i stajalište interventnoga dječjeg kardiologa. Zahvati kod male djece, tek nakon pognog odmjerenja rizika i koristi, provode se u malobrojnim europskim centrima izvrsnosti s posebnim iskustvom u pedijatrijskoj elektrofiziologiji. Odnedavno se takva djeca mogu liječiti i u našoj državi u sklopu Referentnog centra za aritmije i elektrofiziologiju srca.

#### Srčane greške ovisne o arterijskom (Botallovu) duktusu

Prevalencija prirođenih srčanih grešaka jest 7 – 8‰; od toga ih 60% otpada na VSD (ventrikularni septalni defekt), ASD (atrijski septalni defekt) i PDA (perzistentni arterijski duktus).<sup>60,61,68–71</sup> Dio srčanih grešaka ovisnih o otvorenosti arterijskog kanala, osim cijanozom, primarno se prezentira kliničkom slikom sepse, a neprepoznate i/ili neadekvatno liječene imaju visoku stopu smrtnosti pa su zato predmet ovog rada.<sup>60,61,68–71</sup>

Osim Clarkove klasifikacije prema patogenezi,<sup>72</sup> srčane greške mogu se podijeliti i prema patofiziologiji.<sup>71</sup> Općenito se dijele na ljevostrane opstruktivne lezije, koje imaju pojačan protok krvi kroz plućnu cirkulaciju, a nedostatan u sistemskoj cirkulaciji, zatim desnostrane opstruktivne lezije, tj. one sa smanjenim protokom kroz pluća, srčane greške s paralelnom cirkulacijom te greške s potpunim miješanjem krvi (tablica 2.). Neke srčane greške očituju se (u većini slučajeva) već u prvim satima ili danima života s kliničkim znakovima šoka zbog kompromitacije krvotoka. U njih se ubrajaju sindromi hipoplastičnoga lijevog i desnog srca te trikuspidalna i pulmonalna atrezija bez VSD-a. Druge (transpozicija velikih krvnih žila bez VSD-a, trunkus arteriozus, aortopulmonalni prozor, ekstremni oblik Fallotove tetralogije (TOF), totalni anomalni utok plućnih vena (TAUPV)) prezentiraju se već u prvom tjednu respiratornim distresom uz izraženu cijanozu pa se vrlo brzo postavlja sumnja na prirođenu srčanu grešku.

Za ovaj su prikaz važni: prekid luka aorte, kritična aortalna stenoza i koarktacija aorte. Njih karakterizira prisutnost srčanog šuma pa se nerijetko dijagnoza postavlja u samom rodilištu nakon ehokardiografske procjene konzultiranoga pedijatrijskog kardiologa. Ako se djeca neprepoznata otpuste kući, medijan kliničke manifestacije trenutak je zatvaranja Botallova duktusa na prijelazu iz prvog u drugi tjedan života. Novorođenčad se prezentira tahikardijom, tahipnejom bez dispneje, prvotno blijedo-sivkastim koloritom, poslije cijanozom uz snižene vrijednosti  $SO_2$ .<sup>60,61,68</sup> Test hiperoksije može pomoći pri razlučivanju srčanog od plućnog uzroka cijanoze. On se izvodi davanjem 100%-tnog kisika preko maske sa spremnikom, na što se u cijanozi kardijalne geneze ne bilježi poboljšanje ili normalizacija  $SO_2$ , tj. izostaje porast  $pO_2$  koji ne prelazi 1,5 – 4 kPa. Nužni su i radiografska obrada toraksa radi isključenja intrapulmonalnih zbivanja te ultrazvuk srca koji je ujedno i zlatni standard za postavljanje dijagnoze srčane greške. Pri osnovanoj sumnji u sve cijanotične novorođenčadi do ehokardiografske potvrde dijagnoze daje se Prostin VR (aloprostadil, prostaglandin  $E_1$  – PGE) u dozi od 0,05 do 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  iv. (maksimalna doza 0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Doza se može postupno snižavati, ali uz ehokardiografski nadzor prohodnosti Botallova duktusa. Osim febriliteta, hipotenzije i proljeva, glavna nuspojava Prostina VR jest apneja pa se, ako je indicirano, može dati aminofilin u dozi od 5  $\text{mg}/\text{kg}$  iv. inicijalno tijekom 20 min, a zatim kontinuirano 0,2  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ .<sup>60,61,68,70,73–76</sup> Za konačnu dijagnozu u odgovarajućem centru izvrsnosti kod nekih prirođenih srčanih grešaka radi se kateterizacija srca kako bi se upotpunio dijagnostički slijed i stvorila kompletna slika o srčanoj grešci. Ako je indicirano, kateterizacija srca u istom aktu može postati i terapij-

ska jer se nakon vizualizacije srčanih struktura može napraviti balonska atrioseptostomija kojom se rasterećuje desni atrij, omogućava miješanje venske i arterijske krvi i povećava priljev krvi u sistemski krvni optok.<sup>77</sup> Navedeni postupci odgađaju konačnu kardio-kiruršku intervenciju do potpune kardiopulmonalne stabilizacije i mirne pripreme za kirurški zahvat. Pri razvoju kardijalnog zatajenja s kardijalnim šokom, prema novim spoznajama, dobutamin je lijek izbora. Dobutamin putem alfa, beta i dopaminergičkih receptora djeluje na smanjenje sistemske vaskularne rezistencije istodobno smanjujući zaopterećenje uz pozitivno inotropno i kronotropno djelovanje te stimulaciju diureze preko vazodilatacije bubrežnih arterija, bez znatnog učinka na krvni tlak. Primjenjuje se u dozi od 2 do 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , a kao i pri ostaloj inotropnoj terapiji, njegova je primjena rezervirana za jedinice intenzivnog liječenja uz kontinuirano praćenje vitalnih funkcija. Dopamin više nije lijek izbora jer osim proaritmogenog djelovanja povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju i time direktno opterećuje ionako oslabljen miokard. U praksi je polako i sigurno svoje mjesto našao i milrinon, inhibitor fosfodiesteraze koji odlično djeluje na kontraktilnost miokarda – poboljšava sistoličku i dijastoličku funkciju miokarda, smanjuje potrebu za kisikom i ne utječe znatnije na vazokonstrikciju i sistemski vaskularni otpor, smanjujući time srčano zaopterećenje. Usto, dobro djeluje na smanjenje plućne vaskularne rezistencije uzrokujući dilataciju plućnog krvožilja putem dušikova oksida. Međutim, njegova primjena indicirana je samo u odsutnosti hipotenzije zbog mogućeg smanjenja koronarne perfuzije. Levosimendan povisuje unutarstaničnu koncentraciju kalcija i time ima pozitivno inotropno djelovanje, ali bez aritmogenog učinka.<sup>78–82</sup> Sve se češće indicira njegova primjena u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi. U našoj zemlji već se niz godina u nekoliko centara izvodi ehokardiografski probir na prirodene srčane greške. Time se omogućavaju rana (prenatalna) dijagnoza srčane greške i pravodobno davanje kontinuirane infuzije prostaglandina neposredno nakon rođenja te zbrinjavanje bolesnika u odgovarajućem centru izvrsnosti. Navedenim postupcima smanjuju se broj komplikacija te ukupni mortalitet i morbiditet novorođenčadi sa srčanim anomalijama i, naposljetku, snižava ukupan trošak liječenja.<sup>73,83,84</sup> Zbog ograničene osjetljivosti te metode (60 – 80%)<sup>83,84</sup> u brojnim je zemljama uveden i postnatalni probir na hemodinamski znatne srčane greške pulsnom oksimetrijom kako bi se u ranoj fazi, prije zatvaranja Botallova duktusa, takva srčana greška otkrila, dijete uputilo u odgovarajuću ustanovu i na vrijeme učinio spasonosni kirurški zahvat sa što manje perioperativnih komplikacija. Iako su studije i dalje u tijeku, zasad je poznato da je specifičnost takvog testa, ovisno o

centru i metodi probira, oko 95%, a osjetljivost ispod 75%.<sup>100–104</sup> Stoga je potrebno daljnje praćenje probira kako bi se napravila visokokvalitetna metoda sa što manje lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata.<sup>85–89</sup>

### Hipoglikemija

Snižena vrijednost glukoze u krvi u prvih 48 sati života javlja se u sklopu neprimjerenoga peroralnog unosa odnosno odgođenog hranjenja, tj. gladovanja novorođenađi. Razlozi tomu jesu što novorođenađ ima smanjene rezerve i oslabljenu mobilizaciju energije iz masnog tkiva s posljedično smanjenom sposobnošću prikladne korekcije nižih vrijednosti glikemije. Ostali su uzroci tranzitorna hipoglikemija novorođenađeta, hiperinzulinizam bilo koje etiologije i hipopituitarizam. Nakon 48 sati hipoglikemija može biti inicijalni znak niza metaboličkih bolesti (npr., neketotičke hipoglikemije, poremećaja oksidacije masnih kiselina, defekata glukoneogeneze, poremećaja metabolizma ugljikohidrata...). Prema današnjim spoznajama i stajalištima, hipoglikemijom se smatra vrijednost glikemije ispod 2,6 mmol/L, dok se prije pretpostavljene vrijednosti (asimptomatskih hipoglikemija) u rasponu od 2,5 do 1,67 mmol/L zbog patoloških somatosenzornih potencijala više ne uzimaju kao euglikemičke. Klinički se simptomatska hipoglikemija očituje adrenergičkim simptomima: tahikardijom, tahipnejom, bljedilom, tremorom, intenzivnim plaćem i iritabilnošću, zatim kolinergičkim simptomima: oznojenošću te neuroglikopeničkim znakovima: letargijom, hipotonijom, poremećajem svijesti, konvulzijama i komom. Nije rijedak ni nastanak generalizirane cijanoze zbog čega niska vrijednost glikemije potpuno oponaša gore navedena klinička stanja. Uz nužno uzimanje dodatnih biokemijskih nalaza (ketoni, inzulin, C-peptid, hormon rasta, ACTH, kortizol, amonijak), za pravovaganu procjenu etiologije obvezatna je potvrda hipoglikemije i venskim uzorkovanjem krvi. Nakon verifikacije niskih vrijednosti šećera u krvi odmah se primjenjuje bolus 10%-tne glukoze 2 – 5 mL/kg, koji se može u nekoliko navrata ponoviti, a zatim se daje kontinuirana infuzija 5 – 8 pa sve do 10 mg/kg/min. Uporaba glukagona rezervirana je za hiperinzulinizam i poremećaje svijesti bez mogućnosti uspostave venskog puta, a daje se u dozi od 0,025 do 0,3 mg/kg im.<sup>90–93,95</sup> U dijagnostičkom slijedu potrebno je isključiti ostala klinička stanja koja u podlozi imaju hipoglikemiju kao što su kongenitalna adrenalna hiperplazija, razne genske bolesti, sepsa, prirodene srćane greške.

### Kongenitalna adrenalna hiperplazija (s gubitkom soli)

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) monogenska je bolest koja se nasljeđuje autosomno recesiv-

no (gen CYP21A2 na kromosomu 6p21).<sup>94–96</sup> Muška i ženska djeca podjednako su zahvaćena. U 90% slučajeva uzrokovana je manjkom 21-hidroksilaze, enzima koji sudjeluje u sintezi kortizola s posljedičnim smanjenim stvaranjem tog hormona. S obzirom na to da je kortizol glavni regulator sekrecije ACTH, pojačano se izlučuju CRF (faktor izlučivanja kortikotropina) i ACTH (adrenokortikotropni hormon), što rezultira ubrzanim stvaranjem intermedijarnih steroida uz hiperplaziju nadbubrežne žlijezde. Postoje četiri oblika KAH-a uzrokovano manjkom 21-hidroksilaze: potpuni defekt sa sindromom gubitka soli i nepotpuni ili parcijalni bez gubitka soli (klasični oblici) te neklasični simptomatski – koji se javlja u kasnijoj dobi u obliku preuranjenog puberteta i neklasični asimptomatski oblik koji nema kliničke znakove poremećaja. Deficiti potonjih enzima manifestiraju se drugačijom kliničkom slikom i nakon novorođenačke dobi pa oni neće biti predmetom ovog razmatranja. Budući da se djevojčice rode s dvosmislenim spolovilom zbog intrauterinog djelovanja virilizirajućih hormona, dijagnoza se može postaviti već u rodilištu, iako ima slučajeva da se određen broj djevojčica proglašuje dječacima sa slabije razvijenim spolovilom i neprepoznati se otpuste kući. Dječaci nerijetko imaju samo tamnije pigmentiran skrotum, bez ostalih znakova i simptoma. Klinička manifestacija bolesti javlja se najčešće u drugom tjednu života u obliku adrenalne krize s dehidracijom, hipotenzijom, bljedilom, cijanozom, hladnom kožom orošenom znojem, s acidozom, hipoglikemijom i poremećajem elektrolita – hiponatremijom i hiperkalemijom. Zbog kasno postavljene dijagnoze djeca nerijetko umru od šoka i kardiocirkulatornog zatajenja. Za dijagnozu je zapravo najvažnije inicijalno postavljanje sumnje kako bi se brzo biokemijskom analizom (registriranim poremećajem acidobaznog statusa i elektrolita) sumnja potvrdila i pravodobno započelo liječenje. Ono se sastoji u nadoknadi volumena, korekciji elektrolita i acidobaznog statusa te nadoknadi glukokortikoida.<sup>90,94–99</sup> Definitivna dijagnoza postavlja se hormonalnom obradom, tj. verifikiranjem povišenih vrijednosti 17-hidroksiprogesterona (17-OHP), pregnantriola, ACTH i renina u plazmi uz uredne ili snižene vrijednosti kortizola te povišene razine adrenalnih androgena i 17-ketosteroida u urinu.<sup>99–103</sup> Supstitucijskim liječenjem glukokortikoidima (hidrokortizon u dozi od 10 do 20 mg/m<sup>2</sup> u 3 doze, a u akutnoj krizi u triput višoj dozi, tj. 30 – 50 mg/m<sup>2</sup>) te mineralokortikoidima (fludrokortizon – Florinef u dozi od 0,05 do 0,3 mg/dan) uz korekciju hipoglikemije i dehidracije te peroralnu nadoknadu NaCl 1 – 3 g/dan (podijeljeno u tri doze) dolazi do normalizacije adrenalnih hormona, acidobazne i elektrolitske ravnoteže.<sup>94–99</sup> Time se postižu uredan rast i razvoj te prevenira nastanak

preuranjenog puberteta sa svim somatskim i psihičkim posljedicama.

### Metaboličke bolesti

Bolesti metabolizma oduvijek su liječnicima bile diferencijalnodijagnostički i terapijski problem jer se s njima rijetko susrećemo, o njima malo znamo, a medicinske su spoznaje o tim bolestima svakodnevno sve veće i šire pa, zapravo, razvojem dodatnih dijagnostičkih metoda postaju najbrže rastućom znanosti u sklopu pedijatrije.

U ovom pregledu primarno su izdvojene bolesti koje se doimaju kao kasna novorođenačka sepsa i javljaju se u tom razdoblju. Metaboličke bolesti manifestiraju se ovisno o osnovnome metaboličkom poremećaju. Neurološkim simptomima (oslabljenim sisanjem i hranjenjem, hipotonijom, letargijom, poremećajima svijesti) uz hiperamoniemiju s acidozom ili bez nje manifestiraju se galaktozemija, nasljedna intolerancija fruktoze, poremećaji ciklusa ureje, leucinoza te organske acidurije zbog poremećaja metabolizma aminokiselina razgranatog lanca (najčešće propionska i metilmalonska acidurija). Slični simptomi vidljivi su tijekom gladovanja djeteta s poremećajem razgradnje masnih kiselina dugih lanaca, što se laboratorijski očituje razvojem neketotičke ili hipoketotičke hipoglikemije. Djeca s poremećajem glukoneogeneze, određenim tipovima glikogenoze, poremećajima beta-oksidacije masnih kiselina, nekim oblicima hiperinzulinizma, poremećajem karnitinskog ciklusa i poremećajem ketogeneze klinički se očituju mišićnom slabošću s otežanim uzimanjem obroka, mioglobinurijom, poremećajima srčanog ritma i koagulopatijom. U njih se može registirati hipoglikemija s laktacidozom ili bez nje, s ketonemijom ili bez nje. Pri poremećaju mitohondrijskog stvaranja energije zbog manjka piruvat dehidrogenaze, poremećaja enzimskih kompleksa respiratornog lanca (koenzim Q, citokrom C...) te nedostatka enzima Krebsova ciklusa osnovni je problem laktacidemija koja uzrokuje hipotoniju, poremećaje svijesti s razvojem srčane i respiratorne insuficijencije ili bez nje. Općenito govoreći, u bolesnika s hiperamoniemijom, laktacidemijom i metaboličkom acidozom s jetrenom lezijom ili bez nje, moguća je kompenzatorna respiratorna alkalozna. U takvim stanjima potreban je poseban oprez da se ne previdi težina stanja.<sup>90,104–111</sup> Terapija je inicijalno simptomatska – ovisno o tipu metaboličke bolesti prekida se peroralni unos i daje se infuzija glukoze u visokoj koncentraciji (7 – 10 mg/kg/min) kako bi se na vrijeme suzbio katabolizam. Uz navedeno mjerama detoksikacije prekida se dodatni priljev toksičnih spojeva. Prema potrebi, indicirane su i mehanička ventilacija te hemodijaliza. Specifična terapija („kokteli“) prelazi okvire ovog teksta i nije

dostupna većini ambulanta i bolnica.<sup>105–109</sup> Pri sumnji na takvo stanje preporučuju se vrlo brza uspostava kontakta s liječnicima Referentnog centra za medicinsku genetiku i metaboličke bolesti djece i upućivanje djeteta na prikladno zbrinjavanje.

### Zaključak

Novorođene septičnog izgleda liječi se kao i ostala hitna stanja, prema strukturiranom pristupu ABCDE, radi pravodobne stabilizacije prije konačnog zbrinjavanja i definitivne dijagnoze. Primjerenim osiguravanjem dišnog puta uz primjenu kisika i manualnu ili (prema potrebi) mehaničku ventilaciju te kontroliranu analgesiaciju (ako je indicirana), prevenira se kardiopulmonalno zatajenje uzrokovano respiratornom nedostatnošću. Rana uspostava venskog puta, nadoknada cirkulirajućeg volumena uz korekciju acidobaznog statusa i elektrolitskog disbalansa iznimno su važne za sprječavanje kardiocirkulatornog zatajenja u inicijalnoj fazi. Također, uzimanje hematološko-bio-kemijskih uzoraka i uzoraka za mikrobiološku obradu te započinjanje dvojne antimikrobne terapije zlatni su standard radi rane prevencije razvoja septičkog šoka. Dijagnostičko-terapijska intervencija mora se upotpuniti kvalitetnim uzimanjem ciljanih anamnestičkih podataka i kliničkim pregledom svih organskih sustava. Spasonosna je primjena prostaglandina radi održavanja arterijskog duktusa, očuvanja sistemskog krvotoka i prevencije krvotočnog urušaja do konačnog ehokardiografskog isključenja srčane greške. U uznapredovaloj fazi bolesti katkad je nužna i kontrolirana inotropna potpora. Pri teškom općem stanju davanjem kortikosteroida mogu se liječiti šok neosjetljiv na primjenu inotropne terapije, ali i adrenalna kriza u sklopu kongenitalne adrenalne hiperplazije. Hipoglikemija i elektrolitski disbalans mogu se registrirati i promptno liječiti u sklopu kongenitalne adrenalne hiperplazije, ali i niza metaboličkih bolesti i stanja. Zasad nema sustavnih pregleda koji ujedinjuju dijagnostičko-terapijski protokol, no aktualno ispisani prikaz mogao bi biti poticaj pedijatrijskim i neonatološkim društvima da zajedničkim snagama donesu preporuke o zbrinjavanju bolesnika koji se prezentiraju kliničkom slikom kasne novorođenačke sepse.

### LITERATURA

1. Nemsadze K. Early Detection and Prevention of Neonatal Sepsis. U: Resch B. (ur.). Neonatal Bacterial Infection. InTech; 2013. Dostupno na: <https://www.intechopen.com/books/neonatal-bacterial-infection/early-detection-and-prevention-of-neonatal-sepsis>. Pristupljeno: 10. 6. 2016.
2. Salem SY, Sheiner E, Zmora E, Vardi H, Shoham-Vardi I, Mazor M. Risk factors for early neonatal sepsis. Arch Gynecol Obstetr 2006;274(4):198–202.



3. *Sass L, Karlowitz MG.* Healthcare-associated infections in the Neonate. U: Long SS, Prober CG, Fischer M (ur.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 2769–76.
4. *Stefanovic IM.* Neonatal sepsis. *Biochem Med* 2011;21(3): 276–81.
5. *Puopolo KM.* Bacterial and Fungal Infections. U: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (ur.). Manual of Neonatal Care. 6. izd. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010, str. 274–300.
6. *Gomella TL, Eyal FG, Zenk KE (ur.).* Infectious diseases, Neonatal sepsis. U: Neonatology Clinical Manual. 7. izd. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2014, str. 434–41.
7. *Stoll BJ.* Infection in the neonatal infant. U: Kliegman RM, Stanton BMD, St. Geme J i sur. (ur.). Nelson Textbook of Pediatrics. 19. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016, str. 629–48.
8. *Sinha S, Miall L, Jardine L (ur.).* Infection in the newborn. U: Essential Neonatal Medicine. 6. izd. New York: Wiley Blackwell; 2018, str. 121–36.
9. *Edwards MS.* Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate; 2019. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and%20late-preterm-infants&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants?search=clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and%20late-preterm-infants&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Pristupljeno: 27. 5. 2019.
10. *Edwards MS.* Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. UpToDate; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/management-and-outcome-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>. Pristupljeno: 27. 5. 2019.
11. *Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning BL.* Neonatal sepsis. Medscape; 2015. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>. Pristupljeno: 16. 6. 2016.
12. *Meštrović J.* Novorođenačke infekcije: novorođenačka sepsa. U: Ivančević Ž (ur.). MSD Pedijatrija. Priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo; 2014, str 2333–8.
13. *Benjak V.* Novorođene septičnog izgleda. U: Meštrović J i sur. (ur.). Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 316–49.
14. *Victorian Agency for Health Information.* Sepsis in neonate. Victorian Agency for Health Information; 2014. Dostupno na: <https://bettersafecare.vic.gov.au/resources/clinical-guidance/maternity-and-newborn-clinical-network/sepsis-in-neonates>. Pristupljeno: 7. 6. 2016.
15. *de Cássia Silveira R, Giacomini C, Soibelman Procionoy R.* Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intens* 2010;22(3):280–90.
16. *Rožmanić V, Lah-Tomulić K, Gazdik M, Ahel V.* Sepsa i meningitis u novorođenačeta. *Pediatr Croat* 2004;48(Supl. 1): 94–100.
17. *Satenahalli V.* Neonatal sepsis in Slideshare Education. Health and Medicine; 2016. Dostupno na: <https://www.slideshare.net/virajsathenahalli/neonatal-sepsis-29904147>. Pristupljeno: 8. 8. 2016.
18. *Adler LC, DiMaggio J, Zieve D, Conaway B (ur.).* Neonatal sepsis. U.S. National Library of Medicine. MedlinePlus; 2016. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/007303.htm>. Pristupljeno: 11. 8. 2016.
19. *Committee on Infectious Diseases; Committee on Fetus and Newborn, Baker CJ, Byington CL, Polin RA.* Policy Statement – Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal (GBS) disease. *Pediatrics* 2011;128(3):611–6.
20. *Schulman J, Dimand JR, Lee HC, Duenas GV, Bennet MV, Gould JB.* Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *Pediatrics* 2015;135(5):826–33.
21. *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ur.).* Respiratory Syncytial Infections. U: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31. izd. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2018–2021, str. 682–92.
22. *Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ur.).* Group B Streptococcal Infections. U: Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 31. izd. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2018–2021, str. 762–8.
23. *Dong Y, Speer CP.* Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100:F257–63.
24. *Fuchs A, Bielicki A, Mathur S, Sharland M, Van den Anker JN.* Antibiotic Use for Sepsis in Neonates and Children: 2016 Evidence Update. WHO Review; 2016. Dostupno na: [https://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/21/applications/s6\\_paed\\_antibiotics\\_appendix4\\_sepsis.pdf](https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_paed_antibiotics_appendix4_sepsis.pdf). Pristupljeno: 5. 11. 2018.
25. *Meissner HC.* Bronchiolitis. U: Long SS, Prober CG, Fischer M (ur.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 5. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018, str. 1212–23.
26. *Debock I, Flamand V.* Unbalanced neonatal CD4<sup>+</sup> T-cell immunity. *Front Immunol* 2014;5:393.
27. *Adib M i sur.* Procalcitonin: A Reliable Marker for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Iran J Basic Med Sci* 2012;15(2): 777–82.
28. *Pontrelli G i sur.* Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017;17:302.
29. *Hasan F, Khan SA, Maharooof MK, Niyaz M.* Role of procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis. *Int J Contemp Pediatr* 2017;4(2):383–9.
30. *Rhodes A i sur.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486–552.
31. *Levy MM, Evans LE, Rhodes A.* The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 2018;46(6): 997–1000.
32. *Kawasaki T.* Update on Pediatric Sepsis: a review. *J Intensive Care* 2017;5:47.
33. *Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B i sur.* Principles of fluid management and stepwards in septic shock: it is

- time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intens Care* 2018;8:66.
34. Avni T, Larod A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoSOne* 2015;10(8):e0129305.
  35. Pollard S, Edwin SB, Alaniz C. Vasopressor and Inotropic Management Of Patients With Septic Shock. *Pharm and Therap* 2015;40(7):438–42, 449–50.
  36. Lampin ME *i sur.* Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Pediatr* 2012;101(9):e426–30.
  37. Ventura AM *i sur.* Dopamine increases mortality in pediatric septic shock: Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med* 2015;43:2292–302.
  38. Ruos JL, McPherson C, Dinardo J. Inotrope and Vasopressor Support in Neonates. *NeoReviews* 2015;16(6):e351–61.
  39. Houwink AP, Rijkenberg S, Bosman RJ, van der Voort PH. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. *Crit Care* 2016;20:56.
  40. Maconochie IK, Bingham R, Eich C *i sur.*; Paediatric life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Paediatric life support. *Resuscitation* 2015;95:223–48.
  41. Samuels M, Wieteska S (ur.). The child in shock. U: *Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach*. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014., str. 120–32.
  42. Singh Y, Katheria AC, Vora F. Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. *Front Pediatr* 2018;6:2.
  43. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005;33(4):855–9.
  44. Saethi M, Lodha R, Vivekanandhan S, Arora NK. Adrenal status in children with septic shock using low dose stimulation test. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8(1):23–8.
  45. Ralston SL *i sur.* Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2014;134(5):e1474–502.
  46. Lin JA, Madikians A. From bronchiolitis guideline to practice: A critical care perspective. *World J Crit Care* 2015;4(3):152–8.
  47. Baron J *i sur.* Hypertonic Saline for the Treatment of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Critical Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21(1):7–26.
  48. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis* 2015;25:45–52.
  49. Dejanović S, Tešović G, Hripavac. *Pediatr Croat* 2014;8(Supl. 1): 23–8.
  50. Tešović G. Infekcije respiratornog sustava u djece – novosti u primjeni azitromicina. *Medicus* 2008;7(2):21–7.
  51. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (ur.). Pertusis (Whooping Cough). U: *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31. izd. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2018–2021, str. 620–34.
  52. Huang LT, Ho MY, Chen CM. A neonate with Bordetella pertusis pneumonia presenting with cough and cyanosis. *J Pediatr Resp Dis* 2013;9:87–90.
  53. Loniewska B, Kordek A, Michalczyk B, Blazejczak A, Ciechanowska B. A case of undiagnosed Bordetella pertusis infection in a neonate. *Pomeranian J Life Sci* 2016;62(2):63–5.
  54. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infant. *Arch Dis Child* 2013;98:552–5.
  55. Kothari DS, Skinner JR. Neonatal tachycardias: an update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F136–44.
  56. Shaw CK. Paroxysmal Supraventricular Tachycardia in Neonates. *Int J Pharm Bio Scienc* 2012;3(2):140–5.
  57. Salerno JC, Seslar SP. Supraventricular Tachycardia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163(3):268–74.
  58. Killen SAS, Fish FA. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *NeoRev* 2008;9(6):e242–52.
  59. Ji-Eun B. Neonatal arrhythmias: diagnosis, treatment and clinical outcome. *Korean J Pediatr* 2017;60(11):344–52.
  60. Park MK. Cardiac Arrhythmias: Supraventricular Tachycardia. U: Park MK (ur.). *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008, str. 417–29.
  61. Zimmerman F. Supraventricular Tachycardia. U: Koenig P, Hijazi ZM, Zimmermann F (ur.). *Essential Pediatric Cardiology*. Chicago: McGraw-Hill; 2004, str 301–11, 393–7.
  62. Samuels M, Wieteska S (ur.). The child with an abnormal pulse rate or rhythm. U: *Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach*. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014, str. 107–15.
  63. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG *i sur.* European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017;19(3):465–511.
  64. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G *i sur.*; European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPCC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace* 2013;15(9):1337–82.
  65. Backhoff D. Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular Pathways in Infants and Toddlers ≤ 15 kg. *Paediatr Cardiol* 2016;37(5):392–8.
  66. Ozaki N *i sur.* Safety and Efficacy of Radiofrequency Catheter Ablation for Tachyarrhythmia in Children Weighing Less Than 10 kg. *Pediatr Cardiol* 2018;39(2):384–9.
  67. Puljević D. Elektrofiziološko liječenje aritmija u djece. *Pediatr Croat* 2017;61(Supl. 1):107–11.

68. Sinha S, Miall L, Jardine L (ur.). Cardiovascular disorders. U: Essential Neonatal Medicine. 6. izd. New York: Wiley Blackwell; 2018, str. 194–210.
69. Dilber D. Distribucija prirođenih srčanih grešaka u Hrvatskoj, analiza rizičnih čimbenika i ishoda liječenja. Doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu; 2010. Dostupno na: <http://medlib.mef.hr/867>.
70. Rožmanić V. Cijanoza u novorođenačkoj dobi. Paediatr Croat 2009;53(Supl. 1):51–7.
71. Chowdhury D. Pathophysiology of Congenital Heart Diseases. Ann Card Anaesth 2007;10:19–26.
72. Clark EB. Pathogenetic mechanisms of congenital cardiovascular malformations revisited. Semin Perinatol 1996;20:465–72.
73. Ahel V, Čače N, Dessandro S, Rožmanić V. Uloga rane dijagnostike i liječenja prirođenih srčanih grešaka. Paediatr Croat 2004;48(Supl 1):111–6.
74. Samuels M, Wieteska S (ur.). Approach to the infant with a duct-dependent congenital heart disease. U: Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014, str. 135–7.
75. Silove RD. Evaluation of oral and low dose intravenous prostaglandin E<sub>2</sub> in management of ductus dependent congenital heart disease. Arch Dis Child 1985;60(11):1025–30.
76. Lim DS i sur. Aminophylline for the Prevention of Apnea During Prostaglandin E<sub>1</sub> Infusion. Pediatrics 2003;112(1 Pt1):e27–9.
77. Boshoff DE, Gewillig MH. Creating an Interatrial Communication. U: Butera G, Chessa M, Eicken A, Thompson J (ur.). Cardiac Catheterization for Congenital Heart Disease From Fetal Life to Adulthood. Cham: Springer; 2015, str. 571–89.
78. Šarić D. Noviji pristup liječenju zatajenja srca djece. Paediatr Croat 2009;53(Supl. 1):76–81.
79. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T i sur. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. Pediatr Cardiol 2018;39(3):415–36.
80. Brissaud O, Botte A, Cambonie G i sur. Experts' recommendations for the management of cardiogenic shock in children. Ann Intens Care 2016;6(1):14.
81. Masarone D, Valente F, Rubino M i sur. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. Paediatr Neonatol 2017;58(4):303–12.
82. Bistola V, Chioncel O. Inotropes in acute heart failure. Continuing Cardiology Education 2017;3(3):107–16. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cce2.59>, Pristupljeno: 10. 6. 2018.
83. Lulić Jurjević R, Lukanović T, Rakić M. Fetalna ehokardiografija u ranom otkrivanju prirođenih srčanih grešaka. Paediatr Croat 2017;61(Supl. 1):112–7.
84. Levicki R, Sović S, Malčić I. Indikacijske smjernice za fetalnu ehokardiografiju i njihov utjecaj na prenatalnu dijagnostiku srčane bolesti. Liječ Vjesn 2017;139:150–7.
85. Manzoni P, Martin GR, Sanchez Luna M i sur. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects: a European consensus statement. The Lancet Child & Adolescent Health 2017;1(2):88–90.
86. Ewer AK, Martin GR. Newborn Pulse Oximetry Screening: Which Algorithm Is Best? Pediatrics 2016;138(5): e2016 1206.
87. Mawson IE, Babu PL, Simpson JM, Fox GF. Pulse oximetry in newborns with antenatally diagnosed congenital heart disease. Eur J Pediatr 2018;177(5):683–9.
88. Oster M. Newborn screening for critical congenital heart disease using pulse oximetry. UpToDate; 2019. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/newborn-screening-for-critical-congenital-heart-disease-using-pulse-oximetry>. Pristupljeno: 27. 5. 2019.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Congenital Heart Defects (CHDs); 2018. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/ncbddd/heartdefects/hcp.html>. Pristupljeno: 14. 11. 2018.
90. Sinha S, Miall L, Jardine L (ur.). Endocrine and metabolic disorders. U: Essential Neonatal Medicine. 6. izd. New York: Wiley Blackwell; 2018, str. 268–395.
91. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD i sur. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants and Children. J Pediatr 2015;167(2):238–45.
92. Hussain K, Dunne MJ. Hypoglycemia. U: Brook CGD, Brown RS (ur.). Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. 5. izd. Massachusetts Oxford Victoria: Blackwell Publishing; 2005, str. 474–88.
93. Samuels M, Wieteska S (ur.). The child with a decreased conscious level. U: Advanced Paediatric Life Support: The Practical Approach. 5. izd. BMJ Publishing Group. New Jersey: Wiley Blackwell; 2014, str. 161.
94. Wilson T. Congenital Adrenal Hyperplasia. Medscape; 2018. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/919218-overview>. Pristupljeno: 5. 8. 2018.
95. Speiser PW. Rare Disease Database. NORD National Organization for Rare Disorders; 2016. Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/congenital-adrenal-hyperplasia/>. Pristupljeno: 1. 10. 2016.
96. McKusick VA, Hamosh A. Adrenal Hyperplasia, Congenital, due to 21-hydroxylase deficiency #201910. OMIM Entry; 2018. Dostupno na: <http://www.omim.org/entry/201910>. Pristupljeno: 1. 10. 2016.
97. Boia M, Manea A, Mutica N, Micle I, Marginean O. Adrenogenital syndrome: positive diagnosis, evolution and prognosis. Jurnalul Pediatrului 2015;18(71–72):41–3. Dostupno na: <http://www.jurnalulpediatrului.ro/magazines/71-72.pdf>. Pristupljeno: 1. 10. 2016.
98. Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia. Pediatrics 2000;106(6):1511–8.
99. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod Update 2004;10(6):469–85.
100. Kušec V. Mjerenje hormona u kongenitalnoj adrenalnoj hiperplaziji – dijagnostika i novorođenački probir. Paediatr Croat 2010;54(Supl. 1):27–33.

101. *Ille J.* Prenatalna dijagnostika kongenitalne adrenalne hiperplazije zbog manjka enzima 21-hidroksilaze. *Paediatr Croat* 2010;54(Supl. 1):44–8.
102. *Grubić Z.* Molekularna dijagnostika kongenitalne adrenalne hiperplazije (KAH-a) zbog manjka 21-hidroksilaze. *Paediatr Croat* 2010;54(Supl. 1):34–6.
103. *Štingl K.* Molekularna dijagnostika KAH-a zbog manjka 11-hidroksilaze i 17-hidroksilaze/17,20 liaze. *Paediatr Croat* 2010;54(Supl. 1):37–9.
104. *Saudubray JM, Desguerre I, Sedel F, Charpentier C.* A Clinical Approach to Inherited Metabolic Diseases. Inborn Metabolic Diseases; 2019. Dostupno na: <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/223/1%20Part/3-48.pdf>. Pristupljeno: 27. 5. 2019.
105. *Sharma S, Kumar P, Agarwal R, Kabra M, Deorari AK, Paul VK.* Approach to Inborn Errors of Metabolism Presenting in the Neonate. *Indian J Pediatr* 2008;75(3):271–6.
106. *Barić I.* Hitna stanja zbog nasljednih metaboličkih bolesti. U: Meštrović J i sur. (ur.). Hitna stanja u pedijatriji. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 461–75.
107. *Intensive Care Nursery House Staff Manual.* Inborn errors of metabolism. UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center; 2016. Dostupno na: [https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/53\\_Metabolism.pdf](https://www.ucsfbenioffchildrens.org/pdf/manuals/53_Metabolism.pdf). Pristupljeno: 13. 9. 2016.
108. *Barić I.* Kako na vrijeme prepoznati i suzbiti nasljednu metaboličku bolest u novorođenačeta? *Paediatr Croat* 2011; 55(Supl. 1):167–72.
109. *Barić I.* Akutno ugroženi bolesnici – kako prepoznati i suzbiti nasljedni metabolički poremećaj? *Paediatr Croat* 2009; 53(Supl. 1):133–7.
110. *Barić I.* Osnovne metaboličke pretrage: indikacije i evaluacija. *Paediatr Croat* 2004;48(Supl. 1):89–93.
111. *Barić I.* Racionalna dijagnostika nasljednih metaboličkih bolesti. *Paediatr Croat* 2004;48(Supl. 1):155–9.

## Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika  
Hrvatskoga liječničkog zbora  
HDUL HLZ

### Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema



**Pridruži se! Budi naš član!**

Informacije: 098-350 108, 098-71 25 99, 098-457 117

E-mail: [brinarpeter@gmail.com](mailto:brinarpeter@gmail.com), [kaiczvonimir@gmail.com](mailto:kaiczvonimir@gmail.com), [ankica.salamon@gmail.com](mailto:ankica.salamon@gmail.com)

Prim. mr. sc. Peter Brinar, dr. med  
Predsjednik HDUL HLZ