

TERAPIJSKA HIPOTERMIJA

Ariana Lorencin, mag.obs.

e-mail: ariana.rabac@gmail.com

SAŽETAK

Cerebralno oštećenje uzrokovano asfiksijom predstavlja medicinski i društveno-gospodarski problem. Asfiksija je prepartalno, intrapartalno ili postpartalno nastali poremećaj koji se manifestira kao poremećaj u izmjeni plinova u posteljici i fetalnim plućima. Postoji blaga i teška asfiksija. Asfiksija ima veliki perinatalni mortalitet. Može uzrokovati razna oštećenja i stanja poput epilepsije, cerebralne paralize, ataksije, poremećaja vida, poremećaja sluha, mentalne retardacije, zaostajanje u motoričkom razvoju i druga stanja. Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija (HIE) je lezija mozga. Razvija se radi manjka kisika i poremećaja cirkulacije kao posljedica teške porođajne asfiksije. Ima dva stadija, a to su primarni i sekundarni stadij. Klinička slika sekundarnog stadija su novorođenačke konvulzije. Između primarnog i sekundarnog stadija postoji tzv. latentna faza (do šestog sata života). U toj fazi trebali bi započeti s terapijskom hipotermijom kao metodom liječenja. Terapijska hipotermija je indukcija pothlađivanja asfiktičnog novorođenčeta. Trebala bi biti započeta prije nastanka sekundarnog stadija oštećenja mozga, u latentnoj fazi. Taj period je do šestog sata života novorođenčeta. Postoje dvije metode terapijske hipotermije, a to su selektivno pothlađivanje glave i pothlađivanje cijeloga tijela. Selektivno pothlađivanje glave provodi se na 34 do 34,5 stupnjeva Celzijusa, a pothlađivanje cijelog tijela na 33 do 33,5 stupnjeva Celzijusa. Traje do 72 sata. Prilikom i nakon provođenja terapijske hipotermije potreban je intenzivan nadzor vitalnih parametara, primjena analgezije i sedacije, praćenje biokemijskih parametara i električne aktivnosti mozga. Nakon provođenja terapijske hipotermije provodi se postepeno zagrijavanje organizma na fiziološku temperaturu. Nakon dokaza učinkovitosti ovaj oblik liječenja ušao je u preporuku ILCOR smjernica za reanimaciju novorođenčadi.

Ključne riječi: asfiksija, hipoksijsko-ishemijska encefalopatija, terapijska hipotermija

1. UVOD

Cerebralno oštećenje uzrokovano asfiksijom predstavlja medicinski i društveno-gospodarski problem. Pravodobna dijagnostika i liječenje predstavlja veliki izazov. Teškoće u procjeni težine porođajne asfiksije stvaraju nesigurnost u procjeni rizika oštećenja te uzročne veze s kasnijim oštećenjima u životu te novorođenčadi. Takvu novorođenčad smatramo neurorizičnom novorođenčadi. Uslijed porođajne asfiksije najčešće dolazi do hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. Važno je na vrijeme dijagnosticirati porođajnu asfiksiju i hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju te pravovremeno započeti s liječenjem u jedinicama neonatološkog intenzivnog liječenja da bi se spriječili rizici za nastanak tih oštećenja. Razumijevanje etiologije i patogeneze hipoksijsko-ishemijske encefalopatije na molekularnoj i staničnoj razini omogućilo je nove pristupe u postupku liječenja takvog stanja. Uz konzervativno liječenje lijekovima i nadomještanje tekućine, primjenjuje se terapijska hipotermija kao metoda liječenja hipoksijsko-ishemijske encefalopatije te je postala standard u kliničkoj praksi (1).

2. RAZRADA

2.1. Asfiksija i hipoksijsko-ishemijska encefalopatija

Asfiksija je prepartalno, intrapartalno ili postpartalno nastali poremećaj koji se manifestira kao poremećaj u izmjeni plinova u posteljici i fetalnim plućima. Dovodi do smanjenja perfuzije kisika kroz fetalne organe. Asfiksija dovodi do hipoksije (smanjena količina kisika), hipoksemije (smanjenje arterijskog tlaka), hipokapnije (porast ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi) i acidoze fetusa. Asfiksija ima veliki perinatalni mortalitet. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije godišnje 4 milijuna djece diljem svijeta umire radi porođajne asfiksije, a 38 posto njih umire do pete godina svog života radi posljedica nastalih uslijed porođajne asfiksije. Rizici nastanka mogu biti prolongiran (dug) i precipitirajući (brz) porod, dugotrajno curenje plodove vode, mekonijalna plodova voda, visoka dob majke, višeploidne trudnoće, slabo kontrolirane trudnoće, zastoj u rastu fetusa (IUGR), uporaba oksitocina u porodu, preeklampsija, anemija majke i fetusa, prijevremeno odljuštenje posteljice i predležeca posteljica. Porođajna asfiksija može uzrokovati razna oštećenja i stanja poput epilepsije, cerebralne paralize, ataksije, poremećaja vida, poremećaja sluha, mentalne retardacije, zaostajanje u motoričkom razvoju i druga stanja. Porođajna asfiksija dijeli se na blagu i na tešku (2, 3).

Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija (HIE) je lezija mozga. Razvija se radi manjka kisika i poremećaja cirkulacije kao posljedica teške porođajne asfiksije. Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija se dijagnosticira kod 1-8/1.000 živorođene djece u razvijenim zemljama. Rizici nastanka su prije spomenuti rizici nastanka same asfiksije poput dugog ili brzog poroda, mekonijalne plodove vode, preeklampsije, zastoja u rastu fetusa (IUGR), poremećaja posteljice (predležuća posteljica, abrupcija), starost majke, multiple trudnoće i dr. Često je rizik nastanka idiopatski. Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija predstavlja akutnu ozljedu mozga i nekrozu neurona što rezultira smrtnim ishodima i nastanku brojnih oštećenja. Hipoksijsko-ishemijska encefalopatija ima svoja dva stadija, a to su primarni i sekundarni stadij. Između primarnog i sekundarnog stadija postoji tzv. latentna faza gdje je cerebralni oksidativni metabolizam blizu granice normale i splasnuo je edem mozga (do šestog sata života). U toj fazi trebali bi započeti s terapijskom hipotermijom kao metodom liječenja. Dugo se hipoksijsko-ishemijska encefalopatija liječila samo suporativno. Zadnjih godina primjenjuje se terapijska hipotermija kao metoda ranog liječenja. Terapijska hipotermija pokazala je dobre rezultate i postala je standard u kliničkoj praksi diljem svijeta (1, 4, 5, 6).

2.2. Terapijska hipotermija

Liječenje asfiktične novorođenčadi obuhvaća reanimaciju, opće systemske mjere i neuroprotektivne mjere odnosno postupke. Neruprotekcija je skup mjera liječenja, a cilj joj je očuvanje integriteta središnjeg živčanog sustava te sprječavanje oštećenja središnjeg živčanog sustava. Trenutno jedina klinički usvojena metoda liječenja je umjerena terapijska hipotermija. Terapijska hipotermija je indukcija pothlađivanja asfiktičnog novorođenčeta. Terapijska hipotermija trebala bi biti započeta prije nastanka sekundarnog stadija oštećenja mozga, u latentnoj fazi. Taj period je do šestog sata života novorođenčeta (1).

Da bismo započeli s terapijskom hipotermijom moramo upotpuniti sve kriterije. Prvo moramo dokazati porođajnu asfiksiju. Zatim moramo klinički dokazati hipoksijsko-ishemijsku encefalopatiju te napraviti EEG. Nakon dokazivanja porođajne asfiksije i hipoksijsko-ishemijske encefalopatije započinjemo s terapijskom hipotermijom. Postoje dvije metode terapijske hipotermije, a to su selektivno pothlađivanje glave i pothlađivanje cijeloga tijela. Selektivno pothlađivanje glave provodi se na 34 do 34,5

stupnjeva Celzijusa, a pothlađivanje cijelog tijela na 33 do 33,5 stupnjeva Celzijusa. Za provođenje terapijske hipotermije postoje posebni servokontrolirani uređaji. Sadrže kapu ili omotač s rashladnom tekućinom. Trajanje terapijske hipotermije obično traje do 72 sata. Nakon provođenja terapijske hipotermije provodi se postepeno zagrijavanje organizma na fiziološku temperaturu. Prilikom i nakon provođenja terapijske hipotermije potreban je intenzivan nadzor vitalnih parametara, primjena analgezije i sedacije, praćenje biokemijskih parametara i električne aktivnosti mozga (1).

Neuroprotektivni mehanizam terapijske hipotermije uključuje depresiju metabolizma neurona te se tako održava razina ATP-a i inhibira se sekundarna energijska kriza. Reduciraju se upalni odgovori, konvulzije (broj i trajanje) te stvaranje slobodnih radikala kisika. Međutim u konačnici neuroprotektivni mehanizam terapijske hipotermije nije dokazan (1).

2.2.1. Dokaz učinkovitosti

Brojne randomizirane studije dokazale su statistički značajnu redukciju mortaliteta i neurorazvojnog odstupanja. Rezultati su bolji kod liječenja nego kod liječenja teškog oblika hipoksijsko-ishemijske encefalopatije. Nakon dokaza učinkovitosti ovaj oblik liječenja ušao je u preporuku ILCOR smjernica za reanimaciju novorođenčadi. Važno je znati da već tijekom reanimacije treba predvidjeti i započeti terapijsku hipotermiju u smislu da treba isključiti izvor topline na reanimacijskom stoliću. Na taj način asfiktično se novorođenče počinje pasivno pothlađivati prirodnim mehanizmom. Tijekom evaluacije trebalo bi održavati nižu razinu tjelesne temperature sve do odluke o daljnjem liječenju. Hipertermija može pogoršati stupanj oštećenja i povećati mortalitet, pa se tako čak i febrilnost majke u porođaju povezuje s neurološkim oštećenjem djeteta (7).

2.2.2. Primjena

Kada smo definirali kriterije za provođenje terapijske hipotermije novorođenče mora biti intubirano, sedirano, na respiratoru, monitorirano te mora imati postavljeni umbilikalni kateter, rektalnu sondu, urinarni kateter i orogastričnu sondu. Prilikom svih tih intervencija moramo paziti da nam grijač na reanimacijskom stoliću bude ugašen radi postizanja pasivnog pothlađivanja novorođenčeta. Moramo napraviti ultrazvuk

mozga i srca, RTG obradu novorođenčeta. Zatim moramo učiniti laboratorijske nalaze (KKS, biokemija, koagulogram, ABS, kontrola urina), mikrobiološku obradu (obris pazuha, aspirat traheje i obris umbilikalnog katetera). Kada smo sve to napravili započinjemo s terapijskom hipotermijom. Postavimo novorođenče na napunjen madrac rashladnom tekućinom na stolić za hipotermiju. Postavljamo rektalnu sondu za mjerenje temperature na dubinu od 5 centimetara. Postavljamo kožnu sondu na prsište novorođenčeta. Novorođenče je postavljeno na kontinuirani monitoring gdje tijekom cijelog postupka pratimo vitalne funkcije (krvni tlak, saturaciju, udisaje). Svakih sat vremena. Kontrolira se prohodnost i visina tubusa. Enteralno unosimo elektrolite, hidraciju i majčino mlijeko te narkotike protiv bolova. Najčešće je to primjena morfija. Enteralno unosimo antikonvulzive i ordiniranu antibiotsku terapiju. Pratimo diurezu putem urinarnog katetera, kontroliramo KKS, ABS, elektrolite, laktate i GUK. Prilikom procesa terapijske hipotermije aktivnost mozga pratimo kontinuiranim EEG zapisom. Nadzor novorođenčeta na terapijskoj hipotermiji je kontinuiran i konstantan. Provodimo zdravstvenu njegu (presvlačenje, okretanje) i sestrinsku dokumentaciju. Nakon terapijske hipotermije (traje 72 sata) slijedi postepeno zagrijavanje novorođenčeta (14 sati).

3. ZAKLJUČAK

Može se zaključiti da je u razvijenim zemljama incidencija teške porođajne asfiksije relativno niska (1 do 8 na tisuću živorođene djece) no da su njezine posljedice vrlo zabrinjavajuće radi visokoga mortaliteta i raznih odstupanja u razvoju. Cerebralno oštećenje uzrokovano asfiksijom predstavlja medicinski i društveno-gospodarski problem. Pravodobna dijagnostika i liječenje predstavlja veliki izazov perinatologa i pedijataru. Teškoće u procjeni težine porođajne asfiksije stvaraju nesigurnost u procjeni rizika oštećenja te uzročne veze s kasnijim oštećenjima u životu te novorođenčadi. Prognoza neurorazvojnog izvora temelji se na kliničkoj slici srednje teške ili teške hipoksijsko-ishemijske encefalopatije koja se mora evaluirati u neposrednom neonatalnom razdoblju, zatim na brojnim biokemijskim biljezima, morfološkim promjenama mozga i rezultatima neurofizioloških pretraga.

Razumijevanje patofiziologije oštećenja mozga, odredilo je i prognostičko značenje za upotrebu terapijske hipotermije. Bitno je razumijevanje patofiziologije u praćenju bolesnika koji se podvrgavaju neuroprotektivnom liječenju da bi se u latentnoj fazi,

nakon uspješne primarne reanimacije, zaustavio proces sekundarne neuronalne degradacije. Za sada je umjerena kontrolirana hipotermija pokazala najbolje rezultate u kliničkoj praksi i postala je standard u kliničkom liječenju.

LITERATURA

1. JURETIĆ, Emilja; LONČAREVIĆ, Damir. Perinatalna asfiksija. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*, 2013, 19.104/105: 163-171.
2. ASLAM, Hafiz Muhammad, et al. Risk factors of birth asphyxia. *Italian journal of pediatrics*, 2014, 40.1: 1-9.
3. MCGUIRE, William. Perinatal asphyxia. *BMJ clinical evidence*, 2007, 2007.
4. VANNUCCI, Robert C. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *American journal of perinatology*, 2000, 17.03: 113-120.
5. . Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, i sur. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574-84.
6. Cornette L. Therapeutic hypothermia in neonatal asphyxia. *Faxts Views Vis Obgyn*. 2012;4(2):133-139.
7. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al.; Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S516-38
8. FINDER, Mikael, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes after mild hypoxic ischemic encephalopathy in the era of therapeutic hypothermia. *JAMA pediatrics*, 2020, 174.1: 48-55.
9. ABATE, Biruk Beletew, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PloS one*, 2021, 16.2: e0247229.
10. BAKER, Turner S., et al. Therapeutic hypothermia for intracerebral hemorrhage: Systematic review and meta-analysis of the experimental and clinical literature. *International Journal of Stroke*, 2022, 17.5: 506-516.

