

NJEGA NOVOROĐENČETA LIJEČENOG INDUCIRANOM HIPOTERMIJOM

DRAGICA GAZDEK*

Terapijska hipotermija postala je standard liječenja asfiktične novorođenčadi u zadnjih deset godina. Porodajna asfiksija kategorizira se kao oštećenje fetusa ili novorođenčeta koje se javlja kao nemogućnost disanja ili slabo disanje. Ovo stanje dovodi do smanjenog dotoka kisika u organe. Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da se oko četiri milijuna neonatalnih smrti godišnje dogodi uzrokovano asfiksijom. Kod novorođenčadi koja prežive asfiksiju velika je mogućnost razvoja neuroloških komplikacija koje uključuju epilepsiju, cerebralnu paralizu i zaostajanje u razvoju. Liječenje novorođenčadi s asfiksijom isprva je uključivalo isključivo intenzivnu njegu koja nije davala dobre rezultate kad je riječ o smanjenju moždanih oštećenja. Nakon razvoja pouzdanih kliničkih i parakliničkih studija, danas se ishod može predvidjeti već u prvih nekoliko dana liječenja koristeći elektroencefalografiju (EEG), amplitudno-integrirani EEG (aEEG) i magnetsku rezonancu (MRI) mozga. Terapijska hipotermija je metoda liječenja koja je vremenski determinirana, aktivna je intervencija u prvim danima života, a za cilj ima smanjiti smrtnost i prevenirati ili ublažiti razinu neurodeficita u novorođenčeta. Ako se započne unutar 6 sati od poroda, umjerena hipotermija smanjuje smrtnost i neurološki hendikep za oko 25-30%. Kod trećeg stupnja hipoksično ishemijske encefalopatije (HIE) koji je ujedno i najteži kad je riječ o oštećenju, nije zabilježeno statistički značajno poboljšanje, kroz sve studije. Kod drugog stupnja HIE postiže se poboljšanje u prvom danu. Povoljni ishod se javlja u gotovo 70% slučajeva (35% uz standardno liječenje). Terapijska hipotermija novorođenčeta odvija se pomoću Criticool uređaja gdje se dijete stavlja u omotač koji se napuni vodom. Prilikom njege potrebno je voditi računa o mijenjanju položaja djeteta kako bi se izbjegli edemi i očuvao integritet kože, te paziti na moguću pojavu tahikardije. U ovom preglednom članku dajemo kratki pregled dokaza učinkovitosti terapijske hipotermije i trenutni protokol zbrinjavanja asfiktičnog novorođenčeta koji je kreiran kao rezultat protokola korištenih u randomiziranim kontroliranim studijama.

Deskriptori: PERINATALNA ASFIKSIJA, HIPOKSIČNO-ISHEMIČNA ENCEFALOPATIJA, NEUROPROTEKCIJA, TERAPIJSKA HIPOTERMIJA - KRITERIJI

*KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode
Zavod za neonatologiju

Adresa za dopisivanje:
Dragica Gazdek

*KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode
Zavod za neonatologiju
10000 Zagreb, Petrova 13
E-mail: dragica.gazdek@kbc-zagreb.hr

UVOD

Ovaj pregledni članak ima za cilj staviti naglasak na efektivnost terapijske hipotermije kao metode liječenja perinatalne asfiksije. Danas je u svijetu stopa incidencije perinatalne asfiksije 3-5 novorođenčadi na 1000 živorođenih. Kod djece

koja su imala perinatalnu asfiksiju kasnije često nalazimo neke deficite ili bolesti poput cerebralne paralize, poremećaja fine motorike, sljepoće, gluhoće, epilepsije, mentalne retardacije, autizma te poremećaja ponašanja. Zbog toga je naš cilj dati sažeti, ali kompletni pregled postupka liječenja perinatalne asfiksije koristeći se literaturom koja uključuje niz kliničkih studija i radova na temu perinatalne asfiksije i terapijske hipotermije. Perinatalna asfiksija ima velik javnozdravstveni značaj i to najviše u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama koje se suočavaju sa 10 do 20 puta više slučajeva perinatalne asfiksije. Najveći razlog veće pojavnosti perinatalne asfiksije je socioekonomska situacija i razina medicinske usluge. S obzirom da se terapijska hipotermija još uvijek smatra novom metodom i s obzirom da su dobri rezultati kliničkih studija objavljeni tek u zadnjih deset godina, pregledni članci poput ovog mogu pospješiti popularizaciju ove metode i ohrabriti daljnje izučavanje problema. Danas se terapijska hipotermija smatra glavnom metodom liječenja i predstavlja standard zbrinjavanja asfiktične novorođenčadi.

Porod i asfiksija

Porodajna asfiksija je poremećaj izmjene respiracijskih plinova u placenti fetusa tijekom poroda ili u plućima novorođenčeta nakon poroda što za posljedicu ima smanjen dotoka kisika u organe. Studija Svjetske zdravstvene organizacije pokazala je da je asfiksija jedan od glavnih uzroka neonatalnih smrti u prvom tjednu života (2). Asfiksija se povezuje s više od 1.1 milijuna mrtvorodenčadi, a ukoliko dijete preživi porođaj asfiksija je odgovorna za dugotrajna neurološka oštećenja (3). Prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije ICD10, teška porodajna asfiksija javlja se kad je APGAR mjerenje između 0 i 3, umjerena asfiksija javlja se kada je APGAR između 4 i 7 (4). U četverogodišnjem razdoblju između 2000. i 2003. godi-

ne, glavni razlozi koji su uzrokovali 73% od ukupno 10.6 milijuna smrtnih slučajeva u djece mlađe od 5 godina su slijedeći: upala pluća (19%), proljev (18%), malarija (8%), neonatalna upala pluća ili sepsa (10%), prerani porod (10%) i porodajna asfiksija (8%) (2). Kod novorođenčadi koja prežive asfiksiju velika je vjerojatnost razvoja neuroloških komplikacija koje uključuju epilepsiju, cerebralnu paralizu i zaostajanje u razvoju (5). Čimbenici rizika kod asfiksije u novorođenčadi podijeljeni su u antepartalne, intrapartalne i fetalne rizike, a u navedene spadaju: dvostruka i višestruka trudnoća, novorođenče sa smanjenom tjelesnom masom, poslijeporođajno krvarenje, teška eklampsija i preeklampsija, loše stanje majke pri porodu. Težina slučaja i prognoza ishoda za novorođenče sa porodajnom asfiksijom ovisi o čimbenicima rizika i uspješnosti liječenja (4). Posljedice su u većini slučajeva vrlo teške: 10-40% djece umre u ranoj dobi. Od preživjele djece, njih 10-15% razvije cerebralnu paralizu, a njih 30-40% razvije drugi hendikep/bolest (sljepoća, gluhoća, epilepsija, mentalna retardacija, autizam, poremećaji fine motorike i poremećaji ponašanja) (6). Najviše slučajeva javlja se u nerazvijenim zemljama gdje se učestalost povećava 10 do 20 puta. Razlog tome najviše je nedovoljan stupanj antenatalne i opstetričke skrbi kao i slabija ekonomska razvijenost. Liječenje novorođenčadi s asfiksijom isprva je uključivalo isključivo intenzivnu njegu koja nije davala gotovo nikakve rezultate kad je riječ o smanjenju moždanih oštećenja. Danas se ishod kod porodajne asfiksije može predvidjeti već u prvih nekoliko dana liječenja koristeći elektroencefalografiju (EEG), amplitudno-integrirani EEG (aEEG) i magnetsku rezonancu (MRI) mozga (7).

Patofiziologija asfiksije i liječenje hipotermijom

Kliničko liječenje asfiktične novorođenčadi bazira se na dugogodišnjim istraživanjima na modelima hipoksijske-ishemije

koja su dizajnirana da targetiraju odgođeno neuronalno oštećenje (8, 9). Proces koji dovodi do disfunkcije i gubitaka neurona može se podijeliti u tri faze. Primarna faza se razvija za vrijeme aktualnog asfikičnog inzulta koji vodi do abruptnog sloma energetskeg metabolizma i proizvodnje ATP-a. Nakon uspješne reanimacije i uspostave cirkulacije, može se dogoditi kratak period reaktivne cerebralne hiperperfuzije i normalizacije energetskeg metabolizma, što je popraćeno sekundarnom hipoperfuzijom. Ova faza se još naziva i latentna faza koja ponekad donosi oporavak tonusa, refleksa i aktivnosti. Nakon otprilike 6 sati javlja se ponovno energetske zatajenje kojim počinje sekundarna faza, koja može trajati i do nekoliko dana i koju se može dokazati MRI spektroskopijom. Sekundarna faza se može očitovati pojavom konvulzija, a i opće stanje djeteta se ponovno pogoršava. Razlog sekundarnog kraha jest mitohondrijska disfunkcija (11, 12). Nakon što je istraživanjem ustanovljena patogeneza hipoksično-ishemične encefalopatije (HIE), bilo je moguće utvrditi ulogu hipotermije u neuroprotekciji. Liječenje koje ima za cilj spriječiti napredovanje neuronskog propadanja potrebno je započeti u latentnoj fazi. Neuroprotektivni mehanizam hipotermije najprije djeluje tako da smanjuje metaboličke potrebe neurona (7-9%/°C), a nakon toga sprječava energetske depleciju. Hipotermija aktivira mehanizam koji omogućuje sprječavanje zatajenja mitochondrija kao i sprječavanje gubitka membranskog potencijala. Nadalje, smanjuje se broj i trajanje konvulzija. Učinkovitost hipotermije pada što se duže odgađa njena indukcija, a potpuno se gubi nakon pojave konvulzija (15).

Protokol za hipotermijsku terapiju

Reanimaciju treba provoditi prema preporukama (ERC 2010, AHA/AAP 2010), s posebnim naglaskom na djecu koja ispunjavaju određene kriterije (dalje u tekstu referirani kao kriteriji A) (16):

- Sušenje novorođenčeta
- Ventiliranje sobnim zrakom (21% O₂) 90 sekundi. Ukoliko se boja ili saturacija O₂ ne popravi, povećati FiO₂ na 30% ili više, prema potrebi
- Ukoliko novorođenče ispuni kriterij A do 10. minute, isključiti grijač na reanimacijskom stoliću da bi se izbjegla hipertermija
- Dozvoliti pasivnu hipotermiju kako se dijete ne bi aktivno grijalo (isključivanje grijača, sušenje djeteta, izbjegavanje kape, isključivanje grijanja u transportnom inkubatoru)
- Pregled posteljice i uočavanje znakova infekcije ili bilo kakve abnormalnosti
- Analiza plinova u krvi pupkovine

Kriteriji uključivanja:

Kriterij A: Novorođenčad s 36 ili više tjedana gestacije, a koja ima bar jedan od slijedećih parametara:

- Apgar ≤ 5 u 10. minuti nakon poroda
- Potreba za reanimacijom
- Acidoza manja od 7 unutar prvih sat vremena od poroda (iz pH pupkovine ili bilo kojeg uzorka arterijske, venske ili kapilarne krvi).
- Deficit baza veći ili jednak od 16 u uzorku krvi pupkovine ili u bilo kojem drugom uzorku unutar prvih sat vremena nakon poroda

Kriterij B: Ukoliko novorođenče zadovoljava kriterij A, nastavlja se s neurološkom evaluacijom. Potrebno je utvrditi da postoji poremećaj stanja svijesti (letargija, stupor ili koma) te barem jedan od slijedećih elemenata:

- Hipotonija koja se javlja i prije i nakon uspješne reanimacije

- Abnormalni refleksi (okulomotorne i pupilarne abnormalnosti)
- Odsutan ili slab refleks sisanja
- Kliničke konvulzije

Kriterij C: Ukoliko novorođenče zadovoljava kriterije A i B, nastavlja se s evaluacijom elemenata u kriteriju C pomoću amplitudno integriranog EEG-a (aEEG):

Pasivno pothlađivanje je preporučeno započeti u ovoj fazi. Elementi kriterija C uključuju minimalno 30 minuta zapisa aEEG-a koji ukazuje na patološku voltažu ili konvulzije te barem još jedan od slijedećih elemenata koji se javlja u prvih šest sati nakon poroda:

- uredna voltaža eeg aktivnosti, sa abnormalnim električnim izbijanjem (gornji rub $>10 \mu\text{V}$, donji rub $>5 \mu\text{V}$)
- umjereno odstupanje mjerene voltaže (gornji rub zapisa $>10 \mu\text{V}$, donji rub $<5 \mu\text{V}$)
- deprimirana aktivnost (gornji rub zapisa $<10 \mu\text{V}$, donji rub $<5 \mu\text{V}$)
- ponavljajuće konvulzije (16)

Tijekom terapijske hipotermije poželjno je postići:

- Rektalnu temperaturu: $33,5^{\circ}\text{C} \pm 0,2^{\circ}\text{C}$.
- MABP (srednji krvni tlak): 45 mmHg naviše
- SaO₂ 93-98%.
- pO₂ 8-12 kPa
- vrijednosti elektrolita unutar referentnih vrijednosti, sa Mg oko 1 mmol/L** (ukoliko je Mg nizak, dati 100 mg/kg infuzijom kroz 10 minuta)
- GUK 3,5-8 mmol/L

- Acidotična novorođenčad koja spontano diše doći će vlastitim ritmom disanja do normalnog pCO₂. Kod reklaksiranog i ventiliranog djeteta, pCO₂ 6-7,5 kPa (kada se uzorak analizira na 37°C)* je ciljana temperatura.

Pri svemu ovome potrebno je:

- Provjeravati vrijednosti laktata jer hipotermija ne smije utjecati na njihove vrijednosti
- Ne koristiti bikarbonate za liječenje acidoze (16).

Prvi korak u identifikaciji djeteta koje se treba podvrgnuti liječenju hipotermijom je pronalazak dokaza hipoksije. Nakon toga, prate se kriteriji definirani od strane ACOG i AAP (17). Kod kriterija je bitno napomenuti da je za nastavak procedure potreban jedan od navedenih kriterija. Npr., ako je novorođenče reanimirano (Apgar <5 u 10 minuta, uključujući ventilaciju preko maske ili endotrahealnog tubusa) te je prvi uzorkovani pH $>7,0$ (npr. 7,01-7,15) i dalje se evaluira prema daljnjem postupku i ne grije aktivno. Također, moguća je i obrnuta situacija: kratkotrajan, reverzibilan asfiktični inzult prije poroda koji zahtijeva manje ekscesivnu reanimaciju, ali vidljiv trag hipoksije u metaboličkoj acidozi. Terapijska hipotermija namijenjena je novorođenčadi s umjerenom i teškom HIE. Koristeći jednu od objavljenih skala strukturiranog pregleda, npr. Sarnat&Sarnat ili Thompson HIE score, moguće je kroz aspekte neurološkog funkcioniranja jednostavno kategorizirati asfiktičnu novorođenčad (18). Kada je riječ o preporučenom vremenu kliničke evaluacije, ono nije striktno definirano, ali je bitno da se učini odmah u prvim satima dok se obavlja inicijalna stabilizacija. Na što treba obratiti pažnju kod novorođenčadi s umjerenom HIE, s obzirom da se kod njih očekuje najveći benefit od hipotermije? Takva djeca imaju slijedeće simptome: ne imponiraju nužno kao vitalno ugrožena, manje

su reducirane svijesti (letargična), umjerno hipotonična, sa slabim Moro refleksom, slabim ili nikakvim sisanjem, bradikardna, miotičnih zjenica, češće i ranije imaju konvulzije (19). Jedan od najpouzdanijih ranih identifikatora asfiktične novorođenčadi jest amplitudno-integrirani EEG (aEEG) koji se obavlja 3-6 sati nakon poroda.

Indukciju hipotermije treba započeti već na reanimacijskom stoliću, kada se isključi aktivni izvor grijanja nakon uspostave stabilne cirkulacije. Asfiktično novorođenče će se, zbog odsutne termogeneze, pothladiti brže od zdravog te će doći na centralnu temperaturu od 34-35°C unutar 30 minuta do 2 sata (ovisno o težini asfiksije). Zbog toga je potrebno što prije krenuti s mjerenjem centralne (rektalne) temperature (21). Kada se provodi evaluacija ciljna rektalna temperatura je 34-34,5°C i obično se postiže pasivno, uz uključivanje grijачa ili pokrivanje, ako se dijete pretjerano pothladi. U studiji TOBY, novorođenčad kod koje je započeto pothlađivanje unutar prva 4 sata nakon poroda imala su najbolji ishod (22). Kod terapijske hipotermije, temperatura se održava servokontroliranim uređajima (23). Trajanje intervencije je 72 sata. Nakon toga se dijete utopljava brzinom 0,1-0,4°C/h. U svakom se trenutku treba izbjegavati hipertermija (25).

Dodatne napomene vezane za hipotermiju (26, 27):

- Obavezna je adekvatna sedacija i analgezija, koja se može uočiti prema brzini pulsa (marker stresa) jer stres poništava neuroprotekciju hipotermijom.
- Treba očekivati relativnu bradikardiju (pad pulsa za 12-14/min/°C) i hipotenziju koja se češće javlja tijekom utopljavaanja. Zbog toga je potrebno kontinuirano mjeriti tlak.
- Smanjuje se produkcija i povećava topljivost CO₂, zbog čega je potrebna kontinuirana prilagodba parametara

kod mehanički ventiliranog djeteta, zbog rizika hiperkapnije koja pogoršava neurološki ishod (28).

- Novorođenče se parenteralno hrani, uz kontrolu glikemije, elektrolitskog statusa i koagulograma i trombocita.
- Koagulacijski parametri se očekuju da će biti produljeni hipotermijom. Uz to se često javlja trombocitopenija.
- Usporena biotransformacija opijata i sedativa, što zahtijeva laboratorijsko praćenje njihove serumske koncentracije.
- Konvulzije su često isključivo elektrografske (zbog sedacije). Studije su dokazale da, neovisno o terapijskoj hipotermiji, utječu na neurološki ishod (29, 30).
- Potreban je kontinuirani aEEG.

Kliničke studije

Postoje tri najveće studije (CoolCap, NICHD i TOBY) koje su uključile ukupno 767 ispitanika i pokazale da je pothlađivanje na centralnu temperaturu od 31-34°C sigurno, odnosno da nema kliničkih relativnih nuspojava.

Prva studija koja je za cilj imala ispitivanje učinka terapijske hipotermije kod novorođenčadi s hipoksičnom ishemičkom encefalopatijom (HIE) koja se javlja kao posljedica asfiksije (CoolCap studija) koristila je metodu selektivnog pothlađivanja glave (31). U tijeku studije nisu se uočile značajne razlike u najgorem ishodu (smrt i teški hendikep) između promatranih skupina koje su bile u dobi od 18 mjeseci (55% pothlađivani, 65% standardna njega - normotermija). Studija je pokazala mnogo bolji ishod kada su se isključila djeca koja imaju 3. stupanj HIE. Primarni zaključak studije je bio da su djeca koja imaju najteži stupanj encefalopatije rezistentna na ovu metodu liječenja. Nakon toga, NICHD stu-

dija pokazala je redukciju najgoreg ishoda s 62% (zabilježeno u kontrolnoj grupi) na 44% kod pothlađivane novorođenčadi (32). TOBY studija je zabilježila slijedeće rezultate: pothlađena novorođenčad je u 44% slučajeva kasnije bila bez neurološkog deficita, dok je kontrolna skupina zabilježila tek u 28% djece neurološki deficit. Trenutno je dostupno više od 13 studija koje su uključile više od 1400 novorođenčadi. Sveukupni zaključak jest da je hipotermija s potrebnim brojem tretmana (NNT, number needed to treat), učinkovita u smanjivanju postotka smrtnosti i neurorazvojnog deficita (RR: 0,74; 95% CI: 0,65-0,83). Kao u smanjenju stope smrtnosti, terapijska hipotermija smanjuje i broj djece sa neurorazvojnim odstupanjima (33). Rezultati studija nisu pokazali razlike u ishodu kada je riječ o dvije metode liječenja koje se koriste - selektivno pothlađivanje glave i pothlađivanje cijelog tijela.

Zadaće medicinske sestre

Njega novorođenčeta izvodi se u babytherm krevetiću ili u intenzivnom inkubatoru sa isključenim izvorima grijanja. Prije početka postupka njege potrebno je pripremiti Criticoool uređaj, dokumentacijsku mapu i jastuk te pripremiti sve za monitoring rektalne i kožne temperature kao i za centralni monitoring (EKG, krvni tlak, srčanu akciju i saturaciju kisikom).

Postupak s Criticoool uređajem odvija se slijedećim redom:

- Rezervoar se puni s 2 L vode iz slavine te se cijevi koje idu od aparata priključuju na madrac (tako da budu na gornjem kraju inkubatora / košuljica za hipotermiju). Cijevi ne smiju biti presa vijene. Košuljica se stavlja na inkubator tako da je glatka strana okrenuta prema podlozi.
- Criticoool uređaj se pušta u rad te se podešava set point na 33,5 °C koristeći gumb sa strelicama prema gore i dolje.

- Novorođenče se omata tek kada je košuljica u potpunosti ispunjena vodom. Potrebno ga je odjenuti u pelenu manjeg broja kako bi se povećala kontaktna površina za hlađenje.
- Jastuk koji se postavlja između glave djeteta i gornjeg dijela košuljice, napravljen je od izolatora, te ga je zbog toga potrebno omotati pelenom. Jastuk služi za zaštitu glave od temperaturnih oscilacija.
- Košuljicu je potrebno učvrstiti okolo nogu i trupa te je potrebno ostaviti prostor debljine jednog prsta između djeteta i košuljice. Donja ploha košuljice se ostavlja slobodnom kako bi imali omogućen nadzor nad umbilikalnim kateterima. Dijete je potrebno repositionirati svakih 6 do 8 sati, lijevi bok-leđa-desni bok. Potrebno je voditi računa o respiratornoj drenaži, prevenciji atelektaze, dekubitusa i skleredema.
- Criticoool uređaj isplahne vodu iz omotača svakih 10 minuta što dovodi do smanjenja pritiska (prevencija dekubitusa).
- Prilikom pozicioniranja osigurati da je nos poravnat sa središnjom linijom tijela. Dijete može ležati na leđima, na lijevoj i desnoj strani uz blago uzdignut (ili ravan) krevetić (inkubator).
- Vođenje i pisanje sestrinske liste i bilježenje u dokumentacijsku mapu svih traženih podataka, uključujući vrijeme početka pothlađivanja, praćenje vitalnih parametara te primjedbe tijekom cijelog postupka.
- Dijete na terapijskoj hipotermiji nalazi se na mehaničkoj ventilaciji te ga je potrebno redovito aspirirati jer je sekret obično ljepljiviji nego inače.
- Mjeriti diurezu i uzimati urin za laboratorijske pretrage.

- Paziti na poziciju rektalne sonde (koristiti vrpču kao marker). Manipulaciju treba svesti na minimum kako bi se izbjeglo izlaganje stresu.
- Pothlađivanje izaziva neugodan osjećaj te treba pratiti znakove neugode. Ukoliko je srčana akcija veća od 110 u minuti, treba obavijestiti pedijatra koji će razmotriti mogućnost povećanja doze sedativa.
- Pothlađeno novorođenče je pod rizikom za nastanak konvulzija te je stoga potrebno pratiti prirodu i trajanje abnormalnih pokreta i ponašanja (štucanje, desaturacija, plažjenje jezika i slično) te obavijestiti pedijatra.
- Enteralno hranjenje je kontraindicirano kod pothlađene djece te stoga treba osigurati totalnu parenteralnu prehranu sa dovoljnim unosom nutrijenata.
- Terapijska hipotermija je veoma stresan događaj za roditelje, stoga ih treba obavijestiti o stanju djeteta, te educirati o samoj metodi liječenja i o mogućim komplikacijama.

POSTUPAK UTOPLJAVANJA

Terapijska hipotermija traje 72 sata. Dijete se utopljava brzinom od 0,4°C/h. Utopljavanje je spor proces koji traje barem 6-8 sati i tijekom kojeg se često razvija hipotenzija i konvulzije. Postupak je potrebno prekinuti ukoliko je novorođenče nestabilno, a savjetuje se manja brzina podizanja centralne temperature 0,1-0,2°C/h. Potreban je i EEG monitoring tijekom izvođenja hipotermije.

RASPRAVA

Kada se radi o uvođenju novog oblika liječenja koje ima potencijalne teške nuspojave, tipično je za postupak da se izdvoji grupa bolesnika koji bi bez liječenja bili suočeni s lošom prognozom. Kad je

riječ o HIE, umjerena i teška HIE vezane su za ozbiljne slučajeve koji uz sebe nose visoki rizik za ranu smrt ili trajno neurološko oštećenje. Dosad je obavljeno preko 13 kliničkih studija koje mjere utjecaj hipotermije na postasfiktivne HIE. Studije su pokazale neskladnost rezultata. Kada je riječ o ranim ishodima, ukoliko je pružena standardna njega, najviši relativni rizik po novorođenčad nose niski Apgari, težina metaboličke acidoze i stupanj encefalopatije. Nakon 5. dana života kada je obavljena stabilizacija, rani EEG, aEEG i MRI mozga dat će predikcije u vezi daljnjeg oporavka. Pouzdanija predviđanja mogu se ustanoviti nakon praćenja dinamike neuroloških i neurofizioloških pokazatelja koji se uspoređuju sa stanjem koje je bilo neposredno pri porodu.

Iako se u studijama ovo jasno ne izražava, velika većina teških slučajeva završava tako da roditelji potpišu informirani pristanak te prekinu intenzivno liječenje nakon što im je objašnjen loš neurološki ishod. Manji dio težih slučajeva završi smrtnim ishodom kao posljedicom multiorganskog zatajenja. Kod trećeg stupnja HIE, koji je ujedno i najteži kad je riječ o oštećenju, nije zabilježeno statistički značajno poboljšanje kroz sve studije. Drugi stupanj dovodi do rezultata u prvom danu. Povoljni ishod se javlja u gotovo 70% slučajeva (u 35% slučajeva uz standardno liječenje) (34).

Jedno od glavnih ograničenja primjene ovog tretmana je nemogućnost primjenjivosti hipotermije u nerazvijenim zemljama i u zemljama u razvoju gdje se očekuje se da će zbog loše opremljenosti bolnica, više stope infekcija i zaraza, lošijih ishoda trudnoće, pothranjenosti i perinatalnih infekcija, rezultati kliničkih studija biti neusporedivi s onima koji su dobiveni u razvijenim zemljama (35).

LITERATURA

1. Hafiz MA, Shafaq S, Rafia A, Umair I, Sehrish MS, Muhammad WAS, Nazish S. Risk factors of birth asphyxia. *Italian Journal of Pediatrics* doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0094-2>.
2. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005; 365 (9465): 1147-52. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71877-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71877-8).
3. Lawn JE, Manandhar A, Haws RA, Darmstadt GL. Reducing one million child deaths from birth asphyxia-a survey of health systems gaps and priorities. *Health Res Policy Syst* doi: <https://doi.org/10.1186/1478-4505-5-4>.
4. Made KI. Risk Factors of Perinatal Asphyxia in The Term Newborn at Sanglah General Hospital, Bali-Indonesia. *Bali Medical Journal* doi: [10.15562/bmj.v5i1.312](https://doi.org/10.15562/bmj.v5i1.312).
5. Haider BA, Bhutta ZA. Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* doi: [10.1016/j.cppeds.2005.11.002](https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2005.11.002).
6. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* doi: [10.1136/adc.2003.047985](https://doi.org/10.1136/adc.2003.047985).
7. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. PMID: 9432172, assessed at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9432172>.
8. Johnston MV, Nakajima W, Hagberg H. Mechanisms of hypoxic neurodegeneration in the developing brain. *Neuroscientist* doi: [10.1177/1073858402008003007](https://doi.org/10.1177/1073858402008003007).
9. Azzopardi D, Wyatt JS, Cady EB et al. Prognosis of newborn infants with hypoxic-ischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1989; 25 (5): 445-51.
10. Hagberg H, Andersson P, Kjellmer I, Thiringer K, Thordstein M. Extracellular overflow of glutamate, aspartate, GABA and taurine in the cortex and basal ganglia of fetal lambs during hypoxia-ischemia. *Neurosci Lett*. 1987; 78 (3): 311-7.
11. Blomgren K, Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic Biol Med*. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.040](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.040).
12. Hagberg H. Mitochondrial impairment in the developing brain after hypoxia-ischemia. *J Bioenerg Biomembr*. doi: [10.1023/B:JOB.0000041770.005674.f](https://doi.org/10.1023/B:JOB.0000041770.005674.f).
13. Jensen A et al. Perinatal Brain Injury-from Pathophysiology to Prevention. *Eur. J. Obstet & Gyn* doi: [10.1016/S0301-2115\(03\)00175-1](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00175-1).
14. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med*. doi: [10.1016/j.siny.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.05.005).
15. Gunn AJ, Bennet L, Gunning MI, Gluckman PD, Gunn TR. Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after postischemic seizures in fetal sheep. *Pediatr. Res*. doi: [10.1203/00006450-199909000-00005](https://doi.org/10.1203/00006450-199909000-00005).
16. Thoresen M. Hypothermia after perinatal asphyxia: selection for treatment and cooling protocol. *J Pediatr* doi: [10.1016/j.jpeds.2010.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.013).
17. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Neonatal encephalopathy and cerebral palsy: defining the pathogenesis and pathophysiology doi: [10.1016/S0029-7844\(03\)00574-X](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00574-X).
18. Thompson CM, Puterman AS, Linley LL et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome doi: [10.1111/j.1651-2227.1997.tb08581.x](https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08581.x).
19. Maoulainine FMR, Elbaz M, Elfaiq S, et al. Therapeutic Hypothermia in Asphyxiated Neonates: Experience from Neonatal Intensive Care Unit of University Hospital of Marrakech. *International Journal of Pediatrics* doi: [10.1155/2017/3674140](https://doi.org/10.1155/2017/3674140).
20. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy doi: <http://dx.doi.org/10.1136/fn.81.1.F19>.
21. Shankaran S et al. Evaluation of Systemic Hypothermia Initiated After 6 Hours of Age in Infants ≥36 Weeks Gestation With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Bayesian Evaluation doi: [10.1007/s11940-012-0200-y](https://doi.org/10.1007/s11940-012-0200-y).
22. Burnard EE, Cross KW. Rectal temperature in the newborn after birth asphyxia. *BMJ* 1958; 1197-9.
23. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD et al.; TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy doi: [10.1056/NEJMoa0900854](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900854).
24. Liu X, Chakkarapani E, Hoque N, Thoresen M. Environmental cooling of the newborn pig brain

- during whole-body cooling. *Acta Paediatr.* doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01956.x.
25. Compagnoni G, Bottura C, Cavallaro G, Cristofori G, Lista G, Mosca F. Safety of deep hypothermia in treating neonatal asphyxia. *Neonatology* <https://doi.org/10.1159/000111101>.
26. Thoresen M. Supportive care during neuroprotective hypothermia in the term newborn: adverse effects and their prevention. *Clin Perinatol* doi: 10.1016/j.clp.2008.07.018.
27. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* doi: 10.1016/j.siny.2010.02.001.
28. Groenendaal F, De Vooght KM, van Bel F. Blood gas values during hypothermia in asphyxiated term neonates. *Pediatrics* doi: 10.1542/peds.2008-1955.
29. Scher MS. Neonatal seizures and brain damage. *Pediatr Neurol* doi: [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(03\)00399-0](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(03)00399-0).
30. Wusthoff CJ, Dlugos DJ, Gutierrez-Colina A et al. Electrographic seizures during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol.* doi: 10.1177/0883073810390036.
31. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet.* Doi: 10.1016/S0140-6736(05)17946-X.
32. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz Ra et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMcp050929.
33. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c363>.
34. Wintermark P, Hansen A, Soul J, Labrecque M, Robertson RL, Warfield SK. Early versus late MRI in asphyxiated newborns treated with hypothermia doi: 10.1136/adc.2010.184291.
35. Wilkinson DJ, Thayyil S, Robertson NJ. Ethical and practical issues relating to the global use of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* doi: 10.1136/adc.2010.184689.