

Večorganska okvara novorojenčka po obporodni asfiksiji

Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia

Hana Umek, Gregor Nosan

Izvleček

Asfiksija je kombinacija hipoksije in hipoperfuzije, ki ovira izmenjavo plinov in dovajanje energetskih substratov in s tem povzroči tkivno acidozo. Obporodna asfiksija je kljub napredku perinatalne medicine še vedno pogosto stanje, ki ima lahko pomembne dolgotrajne posledice. Najpogostejša je okvara možganov oz. hipoksično-ishemična encefalopatija. Lahko pa so pomembno prizadeti tudi drugi organski sistemi. Zato novorojenček po obporodni asfiksiji potrebuje celostno obravnavo.

Ključne besede: asfiksija novorojenčka, večorganska odpoved, hipoksično-ishemična encefalopatija, ledvica, jetra, srce, prebavila.

Abstract

Asphyxia is a combination of hypoxia and hypoperfusion that impairs gas exchange and the availability of energy substrates in tissues, causing tissue acidosis. Despite advances in perinatal care perinatal asphyxia remains a common condition that can have significant long-term consequences. The most serious consequence is brain damage or hypoxic-ischemic encephalopathy, but other organ systems can also be significantly affected, requiring a multidisciplinary approach to the management of newborns following birth asphyxia.

Keywords: asphyxia neonatorum, multiple organ failure, hypoxic-ischemic encephalopathy, kidney, liver, heart, gastrointestinal tract.

Uvod

Asfiksija je kombinacija hipoksije in hipoperfuzije, ki ovira izmenjavo plinov in dovajanje energetskih substratov, zato povzroči tkivno acidozo. Med normalnim porodom se ob krčenju maternice pojavijo epizode prehodne hipoksemije, ki pa jih zdrav plod dobro prenese, saj je opremljen z vrsto prilagoditvenih strategij za zaščito vitalnih organov med asfiksijo. Do akutne okvare organov pride, ko resnost asfiksije preseže sposobnost sistema, da ohranja zadostno celično presnovo (1).

Pojavnost obporodne asfiksije (OA) je pri živorojenih še vedno razmeroma visoka (1 do 6 na 1.000 živorojenih otrok). Glavni in najhujši možni zaplet je razvoj hipoksično-ishemične encefalopatije (HIE), ki je povezana z visoko obolevnostjo in umrljivostjo (2). OA je lahko posledica raznolikih stanj, ki so lahko akutna (npr. abrupcija posteljice, vozal popkovnice, izpad popkovnice, distocija ramen) ali kronična (npr. preeklampsija, kronična hipoksija matere) (3).

Med OA se za ohranjanje ustrezne perfuzije in oksigenacije vitalnih organov (možgani, srce in nadledvični žlezi) minutni volumen srca prerazporedi na račun zmanjšane oskrbe drugih organov, kar lahko privede do sekundarne okvare slednjih. To je eden glavnih razlogov za nastanek večorganske okvare oz. odpovedi po OA. Če zmanjšanje krvnega pretoka traja dalj časa, lahko lokalna vazokonstrikcija povzroči okvaro celic in neustrezno delovanje tkiv, kar vodi v postnatalno disfunkcijo (4). Shah in sod. so pri vseh novorojenčkih s HIE, ki je bila posledica hude OA, poleg okvare osrednjega živčevja ugotavljali motnje v delovanju vsaj še enega organa ali organskega sistema (5). OA lahko poškoduje vse organske sisteme, najbolj pa so občutljivi organi z velikimi energijskimi potrebami in visoko stopnjo presnove; to so osrednje živčevje, srce in jetra (6, 7). OA in okvara organov zaradi nje so povezane z velikim tveganjem za hude dolgo-

ročne posledice, kar je treba upoštevati pri celostni obravnavi. V prispevku so opisane okvare v posameznih organih po OA ter predlagane laboratorijske, slikovne in funkcionalne preiskave, s katerimi lahko ocenimo in spremljamo stopnjo prizadetosti posameznih organov (Tabela 1).

Možgani

Plodovi možgani potrebujejo stalno oskrbo z energijo v obliki adenozin trifosfata (ATP), ki jo pridobivajo s presnovo laktata, ketonov in glukoze. V primerjavi z možgani odraslih imajo plodovi možgani večjo sposobnost prenašanja hipoksije in ishemije, saj so sposobni varčevati z energijo, ko je to potrebno. Vendar postanejo tudi plodovi možgani v primeru kritične porabe zaloga ATP dovzetni za okvaro (8).

HIE je izraz, ki opisuje kompleks fizioloških, celičnih in molekularnih sprememb, ki so posledica hude hipoksično-ishemične okvare možganov v perinatalnem obdobju. To lahko privede do zgodnje umrljivosti, različnih akutnih stanj, kot so konvulzije, motnja zavesti, dihanja in presnove, ali kroničnih stanj, kot so mišična hipotonija, cerebralna paraliza, epilepsija, intelektualna manjzmožnost in vedenjske motnje.

Incidenca HIE je približno 1,5 primera na 1.000 živorojenih otrok v razvitih državah in 10 do 20 na 1.000 živorojenih otrok v državah v razvoju. HIE ni enkratni dogodek, temveč proces, ki v trajanju od nekaj ur do enega dneva povzroči smrt živčnih celic (3).

Na celični ravni se okvara možganov po OA pojavi v dveh fazah. Prva faza se pojavi med asfiksijo in takoj po njej in je povezana z globalno hipoksijo. Porod in oživljanje privedeta do stabiliziranja, ta t. i. latentna faza traja približno 6 ur. Približno 6 do 15 ur po rojstvu se pojavi drugi val okvar, ki je povezan s posthipoksično ali postishemično hiperemijo (9). Mehanizmi, ki delujejo v tej fazi,

vključujejo ekscitotoksičnost, apoptozo in aktivacijo mikroglije (3).

HIE se razlikuje po jakosti okvare in jo je mogoče razvrstiti v eno od 3 stopenj (blaga, zmerna in huda) z uporabo Sarnatove klasifikacije, ki temelji na opazovanju stanja novorojenčkovega živčniomišičnega sistema, avtonomnega živčevja, stopnje motnje zavesti, prisotnosti konvulzij in izvida elektroencefalografije (EEG) (10).

Terapevtska hipotermija (TH) je trenutni standard oskrbe za novorojenčke s HIE, pri kateri telo ohladimo na temperaturo jedra 33, 5 °C za 72 ur (3). Z ohlajanjem je treba pričeti čim hitreje, saj je raziskava Thoresenove pokazala boljši izid zdravljenja, če se je ohlajanje začelo že v prvih 3 urah (11), pri čemer pa je ključnega pomena, da se prične v prvih 6 urah po rojstvu (3, 9). TH zavi- ra ključne korake v ekscito-oksidativni kaskadi, zato je njen namen zmanjšati ali preprečiti drugi val okvar možganov (3, 9). TH ne zagotavlja popolne zaščite živčevja in je torej le delno učinkovita. Tudi po TH je namreč prisotna visoka stopnja nevrološke obolevnosti, ki se, odvisno od stopnje okvare, razvije pri 40–50 % novorojenčkov, zdravljenih s TH (3). Zdravljenje z eritropoetinom je obetalo varno možnost preprečevanja možganske okvare v sklopu HIE (12), vendar so kasnejše raziskave pokazale nasprotujoče si rezultate, zlasti v kombinaciji s TH (13).

Za odlične napovednike dolgoročnega nevrološkega izida pri ohlajanih novorojenčkih so se izkazali magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave, opravljeno v prvem tednu po hipoksičnem dogodku, izvid elektroencefalografije (EEG) ter nevrološki pregled po Amiel-Tisonovi, opravljen v 2. ali 3. tednu po rojstvu (14).

Sluh

Ena od znanih posledic OA je senzori-nevralna okvara sluha. Podatki o pogostosti okvare sluha med dojenčki z OA so različni: od odsotnosti okvare pa vse

Organ	Klinična ocena	Laboratorijska ocena	Slikovna in funkcionalna diagnostika
Možgani	Ocena encefalopatije po Sarnatovi Nevrološki pregled po Amiel-Tisonovi Razvojno sledenje	NSE Protein S100B	UZ glave in doplerska preiskava možganskega žilja MR glave aEEG EEG NIRS
Sluh	Odzivnost na zvok Audiološka ocena		APMD z avdiometrijo
Vid	Vzpostavitev očesnega kontakta Sledenje s pogledom Oftalmološka ocena		VEP ERG
Ledvice	Diureza Krvni tlak Edemi	Dušični retenti Elektroliti GFR Mikroalbuminurija	UZ ledvic MR ledvic NIRS
Jetra	Zlatenica Hepatomegalija	Jetrni encimi Bilirubin LDH Koagulogram	UZ jeter
Kri	Bledica Pletora Krvavitev	Hemogram DKS Koagulogram	
Pljuča	Predihanost pljuč Zvočni fenomeni Potreba po dodatku kisika Dihalna odpoved	Hemogram PAAK	RTG prsnega koša ECHO za oceno PPHN Ocena pljučne funkcije
Srce	Srčni šum Aritmija Srčno popuščanje Pridobivanje telesne mase	Troponin CK-MB ProBNP	EKG ECHO
Črevesje	Meteorizem Neprebavljanje hrane Bruhanje Odvajanje blata Hematohezija	Hemogram PAAK Laktat	UZ trebuha RTG trebuha NIRS

Legenda: aEEG – amplitudno povprečen elektroencefalogram; APMD – akustični potenciali možganskega debla; CK-MB – kreatin kinaza-MB; DKS – diferencialna krvna slika; ECHO – ehokardiogram; EEG – elektroencefalogram; EKG – elektrokardiogram; ERG – elektroretinogram; GFR – glomerulna filtracija; LDH – laktatna dehidrogenaza; MR – magnetna resonanca; NIRS – *angl. near-infrared spectroscopy* (tkivna oksigenacija); NSE – nevronska specifična enolaza; PAAK – plinska analiza arterijske krvi; PPHN – perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčka; RTG – rentgen; UZ – ultrazvok; VEP – vidni evocirani potenciali

TABELA 1. SPREMLJANJE OKVARE ORGANOV NOVOROJENČKA PO OBPORODNI ASFIKSIJI – KLINIČNA IN LABORATORIJSKA OCENA TER SLIKOVNA IN FUNKCIONALNA DIAGNOSTIKA

TABLE 1. MONITORING OF NEONATAL ORGAN FAILURE AFTER PERINATAL ASPHYXIA – CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION AND IMAGING AND FUNCTIONAL DIAGNOSTICS

do 60-odstotne okvare sluha. Razlikujejo se tudi glede na stopnjo OA; večina raziskav vključuje dojenčke s hudo OA (15). Ustrezna oksigenacija in perfuzija sta bistvenega pomena za delovanje notranjega ušesa (15). Natančni patofiziološki mehanizmi okvare sluha zaradi OA so še nejasni. Hipoksija lahko poškoduje lasne celice polža in vpliva na retrokohlearno slušno funkcijo (16). Zaradi spremenjene pretvorbe mehanskih zvočnih valov v elektrokemično energijo ter okvare vlaken slušnega živca se slušni signali ne morejo posredovati v možgansko deblo. Na hipoksijo je zelo občutljivo tudi slušno jedro v možganskem deblu (15). Pomembno vlogo v patogenezi imajo sinergijski učinki asfiksije in drugih stanj, kot je npr. zlatenica (16). Pomembni dejavniki tveganja za okvaro sluha so visoka stopnja HIE, konvulzije in mehansko predihavanje (15).

Zaenkrat so mnenja o tem, ali je okvara sluha po OA prehodna ali trajna, še raznolika. Kljub temu je zavedanje o tveganju za poznejšo okvaro sluha pomembno; v tej luči zgodnja obravnava ter sledenje stanja sluha omogočata tudi zgodnejšo prepoznavo okvare in zato uspešnejšo rehabilitacijo sluha in govora (16).

Vid

Okvara vidnih poti po OA je v razvitih državah eden najpogostejših vzrokov za izgubo vida pri otrocih. Ta okvara se večinoma pripisuje okvari znotrajmožganskih vidnih poti, vendar nekatere raziskave poročajo tudi o okvari mrežnice (17).

Mrežnica je organ z največjo porabo kisika glede na prostornino v telesu. Poleg tega je razvijajoča se mrežnica, podobno kot možgani, zelo občutljiva na spremembe v ravni kisika, kar dokazuje obširna strokovna literatura o retinopatiji nedonošenčkov. V eni od raziskav so ugotovili funkcionalne in strukturne nepravilnosti v mrežnici po

hipoksično-ishemični okvari z možgansko okvaro (17). Te okvare so bile omejene na notranjo mrežnico, medtem ko so bili fotoreceptorji relativno ohranjeni. Ugotovitve kažejo, da lahko okvara mrežnice poleg možganske okvare ali neodvisno od nje prispeva k okvari vida pri novorojenčkih. Pri načrtovanju optimalnega načina zdravljenja teh novorojenčkov je pomembno, da se ugotovi, ali gre za okvaro mrežnice ali možgansko okvaro.

Ledvice

Akutna ledvična odpoved (ALO) je sindrom, za katerega je značilna kratkotrajna izguba izločevalne funkcije ledvic, ki vodi do zmanjšane sposobnosti filtriranja krvi, vzdrževanja volumna krvi, ravni elektrolitov in kislinско-bazičnega ravnovesja (9).

OA je pri novorojenčku najpogostejši vzrok za ALO. Po takšnem dogodku je pojavnost okvare velika, po podatkih znaša do 72 % (9, 18). Pred rojstvom sta ledvici zaradi visoke žilne upornosti, visoke plazemske aktivnosti renina in nizke glomerulne filtracije (GFR) posebej občutljivi na hipoperfuzijo. Ledvične parenhimske celice imajo omejeno sposobnost anaerobnega dihanja in so zato zelo dovzetne tudi za reperfuzijsko okvaro (9). Glavna vrsta okvare ledvic je akutna tubulna nekroza (ATN), v skrajnih primerih pa difuzna nekroza ledvične skorje.

Zaradi pomanjkanja primernih kliničnih ali laboratorijskih meril ni enotnih meril za postavitev diagnoze ALO. Zato je opredelitev okvare pri novorojenčku težavna (19). Klinični znak ALO je oligurija, vendar lahko pri novorojenčkih v več kot polovici primerov pride do ledvične odpovedi brez pojava oligurije. Serumski kreatinin (sCr) na splošno ni optimalni označevalec ledvične disfunkcije, zlasti v prvih dneh starosti, saj 72 ur po rojstvu vrednost sCr kaže materino raven kreatinina (20). Po rojstvu se GFR in tubulna funkcija hitro

razvijata in postopoma povečujeta, kar v prvih tednih privede do upada ravni sCr (19). Toda hitre spremembe GFR ne korelirajo natančno s spremembami kreatinina (20). Poleg tega lahko povečanje sCr velikokrat zaznamo šele po 25–50 % upadu ledvične funkcije (19). Zato je potrebno vsako vrednost sCr v prvih nekaj dneh življenja obravnavati previdno (20).

V Sloveniji se kot vodilo v klinični praksi pri obravnavi novorojenčkov z ALO priporoča uporaba modificiranih meril definicije KDIGO (*angl.* Kidney Disease Improving Global Outcomes). Zvečanje koncentracije sCr za $> 26,5 \mu\text{mol/l}$ v 48 urah opredeljujemo kot ALO stopnje I, ob dvigu sCr za 150–200 % glede na predhodno vrednost, govorimo o stopnji II, ob povečanju za 200–300 % ali sCr $> 221 \mu\text{mol/l}$ pa gre za stopnjo III (21).

V porastu je zanimanje za uporabo novih bioloških označevalcev za napovedovanje ledvične okvare in disfunkcije. Med največkrat omenjanimi označevalci za zgodnejše odkrivanje ALO so urinski $\beta 2$ -mikroglobulin, interleukin-18 ter z nevtrofilno želatinazo povezani lipokalin in cistatin C. Večina teh preiskav se za zdaj uporablja v raziskovalne namene (19).

Zdravljenje ALO je zaenkrat omejeno na podporne ukrepe, vključno z dializo (20). Glede učinka TH na okvaro ledvic so podatki različni. Po nekaterih raziskavah ne zmanjša stopnje ali resnosti ALO (22), druge raziskave pa kažejo 35–40 % upad pojavnosti ALO po pojavu TH. Mehanizmi, preko katerih TH ščiti ledvice, niso dobro poznani (19).

Obetavne rezultate za preprečevanje napredovanja ALO ob OA kaže uporaba teofilina v prvi uri po rojstvu, vendar so zaradi ozkega terapevtskega okna ter številnih neželenih učinkov, ki jih lahko povzroči, pred široko uveljavitvijo tega zdravljenja potrebne še dodatne raziskave (9).

ALO po OA je povezana s povečanim tveganjem za umrljivost in razvoj kro-

nične ledvične bolezni (KLB). V raziskavi, ki so jo opravili Mammen in sod., so ugotovili, da se je pri 10,3 % bolnikov v 1–3 letih po ALO pojavila KLB, opredeljena z albuminurijo in/ali zmanjšano GFR. Ne glede na resnost ALO pri novorojenčkih in otrocih je zato potrebno redno spremljanje znakov dolgotrajne okvare in disfunkcije ledvic, kajti zgodnja KLB je pogosto klinično nema (23).

Z vidika napovedi izida je pomembno razlikovanje med ATN in kortikalno nekrozo, saj se pri ATN delovanje ledvic skoraj popolnoma obnovi, kortikalna nekroza pa povzroči izgubo več nefronov in poveča tveganje za razvoj KLB pozneje v življenju. Glede na pomanjkanje novih urinskih bioloških označevalcev, ki bi napovedovali KLB, ter na nevarnost uporabe kontrastnih sredstev, je zaenkrat za napoved dolgoročnega izida najbolj povedna preiskava magnetnoresonančno slikanje (MRI) ledvic (24).

Elektrolitsko neravnovesje

Poleg podpornih ukrepov za zaščito samih ledvic je mogoče uvesti vrsto podpornega zdravljenja, ki zagotavlja, da slabo delujoča ledvica ne poslabša okvare drugih organov, zlasti možganov (9).

Pri novorojenčkih po OA obstaja veliko tveganje za zadrževanje tekočine in razvoj hiponatriemije zaradi zmanjšanja reabsorpcije natrija v proksimalnih tubulih. Razvije se lahko tudi sindrom neustreznega izločanja anti-diuretičnega hormona, ki dodatno prispeva k razvoju hiponatremije. Pri teh novorojenčkih se zato priporoča omejitev vnosa tekočin. Pomembno pa je natančno vzdrževanje ravnovesja telesnih tekočin, saj čezmerna omejitev vodi v dehidracijo, ki je še dodaten dejavnik tveganja za ALO. Zaradi slabe sposobnosti tvorbe urina in s tem odstranjevanja odvečnega kalija iz krvi lahko tudi nastane hiperka-

liemija. Zato je priporočljivo omejiti zdravljenje s tekočinami, ki vsebujejo kalij. Ob tem je pomembno elektrokardiografsko (EKG) spremljanje zaradi povečane srčne vzdražljivosti (9). Dodatno lahko k slednjemu prispeva še hipokalcimija ter spremenjena raven magnezija, ki sta prav tako lahko posledici ALO. Zato je pomembno spremljanje ter ustrezno nadomeščanje vseh elektrolitov.

Jetra

Jetra sodelujejo v številnih presnovnih procesih, zato je prizadetost jeter po OA pogosta (6, 7). Podatki o pogostosti jetrne prizadetosti ob OA se sicer precej razlikujejo in gibljejo v razponu 22–80 %. To je najverjetneje posledica različnih opredelitev jetrne okvare in različnih vključitvenih meril v posamezne raziskave. Okvara jeter se ob uporabi zgolj jetrnih označevalcev lahko prezre. Obstaja sicer povezava med serumsko koncentracijo jetrnih encimov in okvaro jeter, vendar normalne serumske koncentracije jetrnih transaminaz ali laktatne dehidrogenaze (LDH) okvare jeter ne izključujejo (2).

Raziskave kažejo, da je za okvaro jeter bolj pomembna hipoperfuzija zaradi sekundarne prerazporeditve krvnega pretoka kot sama hipoksija. Stanje imenujemo ishemični hepatitis oz. hipoksična hepatopatija (6, 7). Gre za okvaro hepatocitov, ob čemer kmalu po hipoksičnem inzulatu pride do nenadnega prehodnega dviga serumskih koncentracij aspartatne transaminaze (AST), alanin transaminaze (ALT) ter LDH (7, 25). Ta vzorec jetrne okvare se ujema z vzorcem jetrne ishemične okvare, ki nastane po srčnem zastoju (26). Barnett s sod. je pri patološkem pregledu dojenčkov, ki so umrli zaradi HIE, odkril različne jetrne spremembe: holestazo, maščobne spremembe, krvavitve, centrilobulno nekrozo ter druge nekrotične in ishemične spremembe (27).

Kazalnika hepatocelularne okvare sta AST in ALT, pokazatelja okvare hepatobiliarnega sistema inolestaze pa sta bilirubin in alkalna fosfataza (AF) (25). Raziskave novorojenčkov z OA in jetrno disfunkcijo so pokazale znaten porast serumske koncentracije ALT in AST že 1. dan po rojstvu, z vrhom 3. dne življenja, nato pa so se ob stabiliziranju novorojenčkovega stanja in normaliziranju jetrnih funkcij 7.–10. dan življenja močno znižale (6, 7, 25). Porast transaminaz je bodisi posledica nekroze hepatocitov bodisi sprememb v prepustnosti celic (7). Povprečne vrednosti transaminaz pri novorojenčku brez OA so sicer že v osnovi višje od referenčnih vrednosti za odrasle (7, 25). Povišana raven LDH, ki v prvih dneh življenja kaže na jetrno okvaro, prav tako doseže najvišjo vrednost 3. dan življenja, nato pa se zniža do normalnih vrednosti (6). V različnih raziskavah so ugotovili, da jetrni encimi AST, ALT in LDH ne korelirajo s stopnjo asfiksije glede na oceno po Apgarjevi, korelirajo pa s stopnjo HIE po Sarnatovi (6, 7, 25, 28, 29).

AF pride v krvni obtok s prepuščanjem iz žolčnih kanalov v jetrne sinusoide. Raven AF lahko tako kaže na kakršno koli okvaro jeter (6), najbolj pa nakazuje na holestazo. Huda OA novorojenčka se lahko v približno 10 % primerov zaplete s holestazo (25). Jetra so odgovorna za izločanje bilirubina, ki je razgradni produkt hemoglobina. Celokupni serumski bilirubin pri novorojenčkih z OA je lahko znatno povišan; višji je zlasti pri tistih z zmerno in hudo OA (6).

Pri novorojenčkih z OA so lahko pomembno znižane serumske koncentracije beljakovin in albumina, čeprav hipoproteinemija ni natančen kazalnik resnosti okvare jeter zaradi dolge razpolovne dobe serumskih beljakovin, kapilarne prepustnosti in nezrelosti jeter (6).

C-reaktivni protein (CRP) nastaja v jetrih kot odgovor na vnetni citokin interlevkin-6 in je test za ugotavljanje akutne faze sistemskega vnetja (26). Povišan CRP je pogosta najdba v 1.

tednu starosti pri novorojenčkih s HIE, zlasti tistih z zmerno in hudo HIE (30).

Čeprav je napredovanje do popolne jetrne odpovedi redko (7), je prizadetost jeter povezana z visoko umrljivostjo (2). Specifičnega zdravljenja ni, učinek TH na jetrno okvaro pa ni znan. TH naj bi uravnavala jetrno okvaro in vplivala na jetrne biološke označevalce (6). V eni od raziskav so poročali, da so bile najvišje koncentracije ALT pri novorojenčkih po TH znatno nižje (30). Hipotermija celega telesa pri novorojenčkih z OA ni pomembno vplivala na najvišje vrednosti CRP, pač pa na njegov zapozneli porast (26, 30).

Motnja koagulacije in krvne spremembe

Jetra so glavno mesto sinteze koagulacijskih faktorjev. Do motenj koagulacije pride, ko se sposobnost jeter za njihovo sintezo zmanjša. Zato je motnja koagulacije tudi merilo za jetrno disfunkcijo. Po OA pride v starosti 1. dne do pomembnega porasta INR glede na izhodiščno vrednost, nato pa do znižanja v starosti 3–6 (oz. 12) dni. V eni od raziskav je bilo dokazano, da se je protrombinski indeks, to je protrombinski čas, izražen v odstotkih, zmanjšal pri vseh stopnjah OA (7). Po OA so pogoste tudi druge krvne spremembe, kot so povečano število eritroblastov, levkocitoza in trombocitopenija (31).

Pljuča

Okvara pljuč se po podatkih pojavi pri 25 % vseh novorojenčkov z OA, razpon okvar se lahko kaže zelo različno, od blage dihalne stiske do težke dihalne odpovedi (32).

Učinki asfiksije na pljuča oz. dihalni sistem vključujejo povečan pljučni žilni upor, pljučno krvavitev, pljučni edem in verjetno neuspešno tvorbo surfaktanta s sekundarno boleznijo hialinih mem-

bran oz. sindrom akutne dihalne stiske (ARDS). Če je ob OA prisotna še aspiracija mekonija, lahko to dihalne težave še poveča (33).

Alveolni edem je zgodnji dejavnik pri razvoju ARDS-a, ki je posledica povečane prepustnosti alveolne epitelne pregrade. Gonilni mehanizmi za porušitev epitelne pregrade so infiltracija nevtrofilcev, vnetje, okvara epitelnih in endotelnih celic ter prekinitev tesnih povezav med alveolnimi epitelnimi celicami. ARDS pri novorojenčkih običajno zahteva mehansko predihavanje, ki je povezano z zapleti, kot so pnevmotoraks, pljučni intersticijski emfizem in pnevmoperikard. Poleg tega vnetje v razvijajočih se pljuči škodljivo vpliva na alveolarizacijo po rojstvu, kar lahko vodi v razvoj kasnejših pljučnih bolezni (32).

Pri novorojenčkih z OA hipoksija in acidoza povečata pljučni žilni upor, vztrajanje povišanega pljučnega žilnega upora pa ima klinične posledice, vključno s srčno disfunkcijo in hipoksijo, kar imenujemo perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčka (PPHN). Ta je lahko povezana s preusmerjanjem deoksigenirane krvi skozi foramen ovale in duktus arteriosus. Lahko gre za pravi desno-levi spoj, ki povzroča sistemsko desaturacijo, pogostejše pa je hipoksija posledica večjega neskladja med ventilacijo in perfuzijo. Funkcionalna ehokardiografija je postala bistveno orodje pri diagnostiki in zdravljenju dojenčkov s PPHN. Disfunkcija desnega prekata, ki jo povzroča prevelika tlačna obremenitev, je najverjetneje glavni dejavnik tveganja za slab izid pri novorojenčkih s pljučno hipertenzijo. Majhen minutni volumen srca kot posledica okvare desnega prekata zmanjša prenos kisika na periferijo in povzroča acidozo ter tako dodatno vodi v okvaro drugih organskih sistemov (34). Blaga oblika PPHN se odzove na zdravljenje z dodatkom kisika v vdihani zrak (35), sicer pa zdravljenje PPHN vključuje ukrepe za zmanjšanje pljučne žilne upornosti z mehanskim predihavanjem in farmakološkimi ukre-

pi. Na tak način nudimo podporo delovanju srca in dvignemo sistemski krvni tlak nad tlak v pljučni arteriji s ciljem, da izboljšamo sistemsko oskrbo s kisikom za boljše preživetje in dolgoročni izid (34).

Mekonijski aspiracijski sindrom (MAS) se najpogostejše razvije pri donošenih ali prenošenih novorojenčkih z OA. Hipoksija namreč povzroči odvajanje mekonija v plodovnico. Med podaljšanim ali težkim porodom začne plod v maternici ob slabi preskrbi s kisikom intenzivno izvajati dihalne gibe. To lahko povzroči aspiriranje plodovnice, mekonija, krvi ali drugih izločkov v porodni poti. Klinična slika MAS je odvisna od količine mekonija, ki je zašel v dihalo. Delna zavora vodi do prenaplinitosti pljuč, zaradi dražčega delovanja mekonija do kemičnega pnevmonitisa in sekundarno do bakterijskega pnevmonitisa. Mekonij tudi inaktivira surfaktant v pljučnih alveolih. Popolna zavora vodi v zadušitev. Zdravljenje MAS v primeru težke dihalne stiske poteka z umetnim predihavanjem, nadomeščanjem surfaktanta in inhalacijami dušikovega oksida (36). Če je zaradi dihalne stiske potrebna dihalna podpora, je cilj vzdrževanje kisika in ogljikovega dioksida v mejah normale. Tako hipoksija kot hiperoksija lahko namreč povzročita nadaljnjo okvaro nevronov. Hiperkarbija lahko povzroči širitev možganskih žil in krvavitev, hipokarbija pa zmanjšan možganski krvni pretok (33).

Diafragma

Kljub temu da igrajo dihalne mišice ključno vlogo pri prvih vdihih in oblikovanju funkcionalne preostale zmogljivosti, so njihovo vlogo pri OA v glavnem prezrli (9). Prepona je zelo občutljiva na hipoksijo, verjetno zaradi visokih energijskih potreb. Hipoksija naj bi pomembno zmanjšala njeno odpornost proti utrujanju, mehanizmi, ki do tega privedejo, pa so slabo poznani. Znano je, da acidoza zmanjša spo-

sobnost skeletnih mišic za izkoristek in ponovno zapolnitev zaloga ATP. Poleg tega povzroči strukturne poškodbe in disfunkcijo razgradnje beljakovin v različnih skeletnih mišicah; podobne spremembe povzročata tudi hiperkapnija ter oksidativni stres, ki sledita hipoksiji (37). Raziskave na odraslih osebah kažejo, da mehansko predihavanje, ki je pogosto potrebno po OA, povzroči atrofijo podobne spremembe dihalnih mišic (38).

Srce

Kljub temu, da srce spada med vitalne organe, ki so deležni večjega krvnega obtoka na račun prerazporeditve pretoka ob hipoksiji, se ta organ ob OA prav tako okvari. Različne raziskave kažejo, da je okvara srca odvisna od stopnje OA; utrpi jo 78 % novorojenčkov s hudo OA oz. 25–82 % novorojenčkov z blago, zmerno ali hudo OA (39).

Po OA se lahko razvije prehodna miokardna ishemija, znana kot hipoksična kardiomiopatija (2). Poleg te lahko OA privede tudi do drugih patoloških stanj srca, npr. kardiomegalije, nepravilnosti elektrokardiograma, aritmije, trajne sinusne bradikardije, disfunkcije atrioventrikularnih zaklopk ter zmanjšane krčljivosti prekatov (9). Hochwald in sod. so primerjali minutni volumen srca levega prekata pri novorojenčkih s HIE in zdravih novorojenčkih ter ugotovili, da se je pri prvih zmanjšal za približno 42 % (40). Pogosta težava je tudi arterijska hipotenzija, ki velikokrat zahteva tekočinsko ali inotropno zdravljenje. Kljub sorazmerno pogostim funkcionalnim kardiovaskularnim težavam so kratko- in dolgoročne strukturne posledice OA na srčno-žilni sistem slabo raziskane (9).

Kot najboljši kazalnik okvare srčne mišice se je zaenkrat izkazal tropoin T. Najvišjo serumsko koncentracijo doseže 12–24 ur po hipoksičnem dogodku, nato pa se postopno normalizira. Dokazano je, da je serumska

koncentracija troponina T povezana s stopnjo HIE (41). Za oceno okvare miokarda se uporablja tudi izoencim kreatin kinaza MB (CK-MB), ki pa je precej nespecifičen kazalnik. Izražanje CK-MB v skeletnih mišicah je v obdobju novorojenčka namreč visoko, serumska koncentracija pa se poviša že zgolj zaradi prisotnosti poškodb mehkih tkiv pri normalno potekajočem rojstvu (41). Druga kazalnika sta še troponin-I in možganski natriuretični peptid. Uporaba teh označevalcev in nekaterih drugih diagnostičnih metod, kot sta elektrokardiografija (EKG) in ehokardiografija (UZ srca), omogoča zgodnje odkrivanje okvare miokarda (2).

Zgodnja prepoznavna kardiovaskularne okvare je izredno pomembna, saj pomaga pri usmerjanju zdravljenja in tako izboljša izid zdravljenja. Motnje v delovanju srčno-žilnega sistema so povezane s slabšim izidom pri novorojenčkih po OA. Hankins in sod. so poročali, da je bila HIE pri 70 % novorojenčkov po OA vsaj delno sekundarna posledica večorganske disfunkcije (42), predvsem srčno-dihalne, in ne le posledica slabe oksigenacije. Zato je potrebno za zaščito možganov spremljati tudi funkcijo drugih organov, ki lahko ob disfunkciji okvarijo tudi živčni sistem. Terapevtski cilji bi se lahko v prihodnosti usmerili k ponovni vzpostavitvi normalnega krvnega obtoka in s tem k preprečevanju posledic zaradi okvare srca in ožilja (39).

Črevesje

Ker OA lahko zmanjša prekrvitev črevesja, so novorojenčki z OA izpostavljeni večjemu tveganju za črevesno ishemijo in nekrotizirajoči enterokolitis (NEK). Črevo je eden najbolj občutljivih organov na ishemijo, zlasti v področjih, ki jih oskrbujejo najbolj oddaljene veje dveh glavnih mezenteričnih arterij. Okvare črevesja ne povzroča le ishemija, temveč tudi perfuzija. Pojavnost teh dogodkov

je pri novorojenčkih z OA ocenjena na 29 % (43). Poleg nerazvitega sistema za uravnavanje žilne upornosti ima nezrelo črevo tudi večje presnovne potrebe. Ob dodatnih srčno-žilnih zapletih telo težje zagotavlja povečan črevesni pretok krvi, presnovne zahteve pa lahko presežejo sposobnost novorojenčka za povečanje izrabe kisika. Posledica je pomanjkljivo samouravnavanje pretoka ob hipotenziji, kar vodi v hipoksijo tkiva (2). Balyemez in sod. so na živalskem modelu ugotovili, da so mikroskopske spremembe črevesne sluznice po OA praktično enake kot pri klasičnem neonatalnem NEK, saj so zelo uničene črevesne resice in kripte (44). Okvare prebavil lahko vključujejo poškodbo črevesne stene v obsegu od sluznice do celotne debeline stene, kar lahko vodi do perforacije. Obseg okvare vpliva na prehransko obravnavo, zlasti na to, v kateri fazi okrevanja pričnemo s hranjenjem (13).

Klinična slika prizadetosti prebavil po OA je zelo raznolika. Običajno je eden prvih in najbolj pogostih kliničnih znakov meteorizem, sledijo krvavo blato, driska in bruhanje, zastajanje želodčne vsebine zaradi upočasnjene praznjenja želodca, apneja, bradikardija, letargija in šok. Med črevesno ishemijo se lahko razvijejo trombocitopenija, nevtropenija in presnovna acidoza.

Hranjenje novorojenčka z OA poveča tveganje za nastanek neonatalnega NEK. Zato se po hipoksičnem dogodku svetuje obdobje posta (karence) prvih 5 dni do 2 tedna po rojstvu. V tem času novorojenček običajno prejema parenteralno prehrano, ki mu omogoča dovolj časa za obnovo črevesne sluznice in celjenje črevesja. Enteralno hranjenje uvajamo počasi, pričnemo s hranjenjem po kapljicah ter postopno povečujemo količino. Ob prvih znakov meteorizma, povečanju želodčnih zaostankov, regurgitaciji ali prisotnosti krvi v blatu enteralno hranjenje prekinemo in ga ponovno uvedemo šele po več dneh ali tednih. Ta praksa temelji na izsledkih raziskav o sposobnosti celične proliferacije in migracije po OA

pri mladih različnih sesalcev. Obnova črevesne sluznice pri 10 dni starih sesalcih namreč poteka dvakrat dlje kot pri odraslih živalih, pri 2–3 tri dni starih mladih pa je ta čas še daljši (45).

Dolgotrajni post lahko zaustavi zorenje črevesja, vendar se le-to nadaljuje, ko ponovno pride v stik s hranili. Pri tem ima prednost humano mleko, ki ima poleg hranilne tudi pomembno zaščitno vlogo. Pri zelo dolgotrajni parenteralni prehrani pa lahko pride do atrofije črevesja in s tem do povečane prepustnosti črevesja za bakterije (45).

Kadar konzervativno zdravljenje ne zadošča oz. se kljub agresivnemu podpornemu zdravljenju stanje še vedno slabša, je potrebno kirurško zdravljenje. Absolutna indikacija za kirurško zdravljenje pa je perforacija črevesja (46).

Skeletne mišice

Skoraj 40 % telesa sestavljajo skeletne mišice, ki niso bistvene le za gibanje, temveč igrajo pomembno vlogo tudi pri presnovi beljakovin in aminokislin za različne organske sisteme. Za skeletne mišice odraslih je znano, da hipoksija poveča tvorbo reaktivnih kisikovih spojin, kar vodi v pospešeno razgradnjo miofibrilarnih strukturnih beljakovin in atrofijo ter s tem zmanjša mišično moč in vzdržljivost (9).

Čeprav na splošno menijo, da večina mišičnih okvar pri novorojenčkih po OA nastane sekundarno zaradi okvare osrednjega živčevja, ki uravnava motorično aktivnost, pa so raziskave na živalskih modelih potrdile tudi neposreden vpliv hipoksije na skeletne mišice. Po 24 urah od rojstva se namreč zmanjšujeta velikost mišičnih vlaken ter mišične vzdržljivosti. Prizadetost skeletnih mišic je najbolj izrazita v obdobju novorojenčka in nato vztraja vsaj do zgodnje odraslosti (47). Glede na očitno občutljivost skeletnih mišic na hipoksično okvaro, zato obstaja

možnost, da disfunkcija skeletnih mišic prispeva k funkcionalnemu motoričnemu primanjkljaju pri bolnikih s cerebralno paralizo po OA (9).

Zaključek

OA primarno okvari organe, ki imajo največje energetske potrebe in so tako najbolj odvisni od kisika. Zaradi patofiziološkega mehanizma, ki se ob tem sproži z namenom ohraniti ustrezno prekrvitev in oksigenacijo vitalnih organov, se zmanjša oskrba drugih organov, kar lahko privede do okvare slednjih. Prav zato so lahko prizadeti vsi organski sistemi. Zato mora biti obravnava novorojenčka z OA celostna, še posebej ob zavedanju, da lahko okvara katerega koli organskega sistema dodatno poslabša delovanje drugega.

V Sloveniji imamo protokol za dolgočasno obravnavo vseh otrok po OA in TH, ki obsega spremljanje razvojnonevrološkega stanja, stanja sluha, vida in sečil. Glede na obseg možnih okvar ob OA bi ti otroci potrebovali še dodatno spremljanje stanja srca, prebavil, pljuč in drugih organov, zlasti v primeru, kadar je prisotna njihova akutna okvara.

Literatura

1. Singer D. Neonatal tolerance to hypoxia: a comparative-physiological approach. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 1999; 123(3): 221–34.
2. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr* 2022; 97(4): 280.e1–e8.
3. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta CA, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg* 2020; 120: 277–88.
4. Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 84(2): 155–72.
5. Shah P, Riphagen S, Beyene J, Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2004; 89: F152–5.
6. Elsadek AE, FathyBarseem N, Suliman HA, Elshorbagy HH, Kamal NM, Talaat IM, et al. Hepatic injury in neonates with perinatal asphyxia. *Glob Pediatr Health*. 2021; 8: 2333794X20987781.
7. El-Kabbany ZA, Hamza RT, Toaima NN. Early hepatic dysfunction in asphyxiated full term newborns. *J Gastroenterol* 2017; 3(2): 1008s1.
8. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol* 2016; 594: 1215–30.
9. LaRosa DA, Ellery SJ, Walker DW, Dickinson H. Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia. *Front Pediatr* 2017; 5: 16.
10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976; 33: 696–705.
11. Derganc M, Pajek M, Silič K. Terapevtska hipotermija pri novorojenčku. In: Grosek Š, Lučovnik M, Smrkolj Š. Oskrba ploda med porodom in novorojenčka v porodnišnici. 1. izd. Ljubljana: Društvo za pomoč prezgodaj rojenim otrokom, 2022: 617–22.
12. Panjan M, Soltirovska Šalamon A. Nevroprotektivni učinki eritropoetina v neonatologiji. *Med Razgl* 2021; 60(1): 25–33.
13. Wu YW, Comstock BA, Gonzalez FF, Mayock DE, Goodman AM, Maitre NL, et al. Trial of erythropoietin for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *N Engl J Med* 2022; 387: 148–59.
14. Troha Gergeli A, Škofljanec A, Neubauer D, Paro-Panjan D, Kodrič J, Osredkar D. Prognostični pomen nekaterih diagnostičnih metod za dolgoročni razvojno-nevrološki izid zdravljenja z ohlajanjem pri novorojenčkih s hipoksično-ischemično encefalopatijo. *Slovenska pediatrija* 2022; 29: 65–6.
15. Pawar R, Illalu S, Fattepur SR. A study on prevalence of hearing impairment in newborns with birth asphyxia admitted to neonatal intensive care unit. *Int J Pediatr Res* 2019; 6(1): 42–9.
16. Hemmingsen D, Moster D, Engdahl B, Klingenberg C. Hearing impairment after asphyxia and neonatal encephalopathy: a Norwegian population-based study. Published online November 22, 2023.
17. Jung S, Polosa A, Lachapelle P, Wintermark P. Visual impairments following term neonatal encephalopathy: do retinal impairments also play a role? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(9): 5182–93.
18. Gallo D, de Bijl-Marcus KA, Alderliesten T, Lilien M, Groenendaal F. Early acute kidney injury in preterm and term neonates: incidence, outcome, and associated clinical features. *Neonatology* 2021; 118(2): 174–9.
19. Bozkurt O, Yucesoy E. Acute kidney injury in neonates with perinatal asphyxia receiving therapeutic hypothermia. *Am J Perinatol* 2020; 38(09): 922929.
20. Durkan AM, Alexander RT. Acute kidney injury post neonatal asphyxia. *J Pediatr* 2011; 158(2): e29–33.
21. Kopač M, Fister P. Akutna ledvična okvara – definicija, razdelitev, prepoznavanje. In: Fister P, Levart T, Vidmar I, Vuličević I. Kritično bolan otrok: reanimacija in transport otroka, sepsa in bolnišnične okužbe pri otroku, akutna ledvična okvara pri otroku. Ljubljana: Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani: KO za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika, UKC Ljubljana, 2022: 129–37.
22. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2013; 162(4): 725–9.e1.
23. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP, et al. Long-term risk of ckd in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(4): 523–30.
24. Nishijima T, Kawasaki Y, Ueno K, Inomata S, Yoshida T. Renal impairment following perinatal asphyxia. *Pediatr Neonatol* 2021; 62(4): 451–2.
25. Kariya V, Jain M, Jategaonkar S. Study of hepatic enzymes in term neonates with perinatal asphyxia. *J Clin Neonatol* 2020; 9(2): 125–31.
26. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Pawletz A, Vayalakad A, Chee YH, et al. Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr* 2017; 176(10): 1295–303.
27. Barnett CP, Perlman M, Ekert PG. Clinicopathological correlations in postasphyxial organ damage: a donor organ prospective. *Pediatrics* 1997; 99(6): 797–9.
28. Prasad R, Vaghela V, Iyer R, Verma S, Anadkat J. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: a prospective case: control study. *Int J Contemp Pediatrics* 2021; 8(10): 1695–9.
29. Karlsson M, Blennow M, Nemeth A, Winbladh B. Dynamics of hepatic enzyme activity following birth asphyxia. *Acta Paediatr* 2006; 95(11): 1405–11.
30. Sanka S, Muniraman H, Gardner D, Pawletz A, Jennings C, Vayalakad A, et al. 1100 C-reactive protein concentrations in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy and effect of total body hypothermia. *Arch Dis Child* 2012; 97(2): A315.
31. Isweisi E, Moore CM, Hurley T, Sola-Visner M, McCallion N, Ainle FN, et al. Haematological issues in neonates with neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2021; 26(4): 101270.
32. Weber B, Mendler MR, Lackner I, von Zelewski A, Höfler S, Baur M, et al. Lung injury after asphyxia and hemorrhagic shock in newborn piglets: Analysis of structural and inflammatory changes. *PLoS One* 2019; 14(7): e0219211.
33. Rohit V, Vivek S, Minakshi B, Divyank P. Respiratory and gastrointestinal involvement in birth asphyxia. *Acad J Ped Neonatol* 2018; 6(4): 555751.
34. Lapointe A, Barrington KJ. Pulmonary hypertension and the asphyxiated newborn. *J Pediatr* 2011; 158(2): e19e24.
35. Perme T. Prilaganje in motnje prilaganja novorojenčka na zunajmaternično življenje. In: Grosek Š, Lučovnik M, Smrkolj Š. Oskrba ploda med porodom in novorojenčka v porodnišnici. 1. izd. Ljubljana: Društvo za pomoč prezgodaj rojenim otrokom, 2022: 61–8.
36. Grosek Š. Dihalna stiska pri novorojenčku. In: Grosek Š, Lučovnik M, Smrkolj Š. Oskrba ploda med porodom in novorojenčka v porodnišnici. 1. izd. Ljubljana: Društvo za pomoč prezgodaj rojenim otrokom, 2022: 405–12.
37. Shiota S, Okada T, Naitoh H, Ochi R, Fukuchi Y. Hypoxia and hypercapnia affect contractile and histological properties of rat diaphragm and hind limb muscles. *Pathophysiology* 2004; 11(1): 23–30.
38. Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, Koesterer TJ, McKenzie M, Van Gammeren D, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol* 2002; 92(5): 1851–8.
39. Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system. *Front Pediatr* 2020; 8: 68.
40. Hochwald O, Jabr M, Osiovič H, Miller SP, McNamara PJ, Lavoie PM. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2014; 164(5): 999–1004.e1.
41. Yildirim A, Ozgen F, Ucar B, Alatas O, Tekin N, Kilic Z. The diagnostic value of troponin T level in the determination of cardiac damage in perinatal asphyxia newborns. *Fetal Pediatr Pathol* 2015; 35(1): 29–36.
42. Hankins GDV, Koen S, Gei AF, Lopez SM, Van Hook JW, Anderson GD. Neonatal organ system injury in acute birth asphyxia sufficient to result in neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2002; 99(5): 688–91.
43. Martín-Ancel A, García-Alix A, Cabañas FGF, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1995; 127(5): 786–93.
44. Balyemez G, Sivasli E, Ceylan H, Tutar E, Ekiz S, Tarakcioglu M, et al. Protective effects of Y-27632 on hypoxia/reoxygenation-induced intestinal injury in newborn rats. *J Pediatr Surg* 2011; 46(8): 1490–4.
45. Kerner JA, Haas K. Nutritional support of the asphyxiated infant. In: Stevenson DK, Benitz WE, Sun-

shine P, Hintz SR, Druzin ML. Fetal and Neonatal Brain Injury. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2017: 682–705.

46. Križnar T. Nekrotizirajoči enterokolitis. In: Grosek Š, Lučovnik M, Smrkolj Š. Oskrba ploda med porodom in novorojenčka v porodnišnici. 1. izd. Ljubljana: Društvo za pomoč prezgodaj rojenim otrokom, 2022: 437–43.

47. LaRosa DA, Ellery SJ, Snow RJ, Walker DW, Dickinson H. Maternal creatine supplementation during pregnancy prevents acute and long-term deficits in skeletal muscle after birth asphyxia: a study of structure and function of hind limb muscle in the spiny mouse. *Pediatr Res* 2016; 80: 852–60.

Hana Umek, dr. med.

Splošna bolnišnica Brežice, Brežice,
Slovenija

doc. dr. Gregor Nosan, dr. med.

(kontaktna oseba / *contact person*)

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

prispelo / *received*: 4. 3. 2024
sprejeto / *accepted*: 11. 3. 2024

Umek H, Nosan G. Večorganska okvara novorojenčka po obporodni asfiksiji. *Slov Pediatr* 2024; 31(1): 9–17.
<https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2024-1-02>.