

Neonatalna hiperbilirubinemija kao čimbenik neurorizika za novorođenče- aspekti primaljske skrbi

Mihajlović, Ivona

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:279759>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
PRIMALJSTVO

Ivona Mihajlović

**NEONATALNA HIPERBILIRUBINEMIJA KAO ČIMBENIK
NEURORIZIKA ZA NOVOROĐENČE - ASPEKTI
PRIMALJSKE SKRBI**

Završni rad

Split, 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
Podružnica
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ
PRIMALJSTVO

Ivona Mihajlović

**NEONATALNA HIPERBILIRUBINEMIJA KAO ČIMBENIK
NEURORIZIKA ZA NOVOROĐENČE - ASPEKTI
PRIMALJSKE SKRBI**

**NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA AS A NEURORISK
FACTOR FOR NEWBORNS - ASPECTS OF MIDWIFERY
CARE**

Završni rad / Bachelor's Thesis

Mentor:

doc. dr. sc. Anet Papazovska Cherepnalkovski, dr. med.

Split, 2023.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
Preddiplomski sveučilišni studij primaljstvo

Znanstveno područje: Biomedicina i zdravstvo
Znanstveno polje: Kliničke medicinske znanosti

Mentor: doc. dr. sc. Anet Papazovska Cherepnalkovski, dr. med.

NEONATALNA HIPERBILIRUBINEMIJA KAO ČIMBENIK NEURORIZIKA ZA NOVOROĐENČE - ASPEKTI PRIMALJSKE SKRBI

Ivona Mihajlović, 0346011394

SAŽETAK

Rad se usredotočuje na stanje neonatalne hiperbilirubinemije i njezine implikacije kao rizičnog faktora za neurološki razvoj novorođenčadi. Prikazani su različiti aspekti njege primalja u vezi s upravljanjem i sprječavanjem potencijalnih komplikacija povezanih s ovim stanjem. Osim toga, dokument ističe važnost međustručne suradnje između primalja, neonatologa i drugih zdravstvenih radnika kako bi se optimizirala njega novorođenčadi s hiperbilirubinemijom. Učinkovita komunikacija i koordinacija među zdravstvenim stručnjacima ključne su u implementaciji odgovarajućih strategija liječenja.

Ključne riječi: hiperbilirubinemija; novorođenče; primalja; žutica; neurorizik

Rad sadrži: 31 stranicu, 9 slika, 3 tablice, 53 literaturne reference

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

BACHELOR THESIS

University of Split
University Department for Health Studies
Bachelor of Midwifery

Scientific area: Biomedicine and Healthcare
Scientific field: Clinical medical sciences

Mentor: Assistant professor Anet Papazovska Cherepnalkovski, MD, PhD

**NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA AS A NEURORISK FACTOR FOR NEWBORNS -
ASPECTS OF MIDWIFERY CARE**
Ivona Mihajlović, 0346011394

SUMMARY

The paper focuses on the condition of neonatal hyperbilirubinemia and its implications as a risk factor for the neurological development of newborns. It presents various aspects of midwifery care related to the management and prevention of potential complications associated with this condition. Additionally, the document emphasizes the importance of interdisciplinary collaboration between midwives, neonatologists, and other healthcare professionals to optimize the care of newborns with hyperbilirubinemia. Effective communication and coordination among healthcare professionals are crucial in implementing appropriate treatment strategies.

Keywords: hyperbilirubinemia; newborn; midwife; jaundice; neurorisk

Thesis contains: 31 pages, 9 figures, 3 tables, 53 references

Original in: Croatian

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Incidencija	2
1.2. Patofiziologija.....	3
1.3. Rizični faktori.....	4
1.4. Kernikterus sa niskim bilirubinom	4
1.5. Kliničke manifestacije.....	6
1.5.1. Prolazna bilirubinska encefalopatija.....	6
1.5.2. Neurološka disfunkcija izazvana bilirubinom (BIND).....	6
1.5.3. Akutna bilirubinska encefalopatija (ABE).....	6
1.5.4. Kronična bilirubinska encefalopatija (KBE).....	8
1.6. Dijagnoza	10
1.7. Terapija	12
1.8. Profilaksa.....	13
2. CILJ RADA	14
3. RASPRAVA.....	15
3.1. Nove smjernice	16
3.1.1. Prevencija hiperbilirubinemije povezane s izoimunom hemolitičkom bolešću. 16	
3.1.2. Pružanje podrške pri dojenju.....	16
3.1.2. Identifikacija faktora za hiperbilirubinemiju	17
3.1.3. Prepoznavanje potrebe za terapijom.....	18
3.1.4. Vizualna procjena TSB koncentracije	19

3.1.5. Razina transkutanog bilirubina.....	20
3.1.6. Fototerapija	21
3.1.7. Eskalacija njege i eksangvinoterapija.....	24
3.1.8. Pregled nakon otpusta.....	24
3.1.9. Bolnička politika i postupci	24
4. ZAKLJUČAK.....	26
5. LITERATURA	27
6. ŽIVOTOPIS.....	34

1. UVOD

Hiperbilirubinemija je jedan od najčešćih neonatalnih poremećaja u prvim danima i tjednima života (1). Zakašnjela dijagnoza i liječenje patološke i progresivne neizravne hiperbilirubinemije može uzrokovati trajne neurološke poremećaje, definirane kao bilirubinom inducirana encefalopatija (BIE) (2).

Glavni problemi kod ovog poremećaja su: inzult središnjeg živčanog sustava, slušni, vidni, dentalni, neuromotorni i jezični poremećaji (3). Ovisno o trajanju teške hiperbilirubinemije u novorođenčeta i vremenu početka modaliteta liječenja (fototerapija i eksangvinotransfuzija), štetni učinci hiperbilirubinemije i oštećenja moždanih stanica mogu biti prolazni i minimalni ili trajni i teški. Simptomi ovih poremećaja mogu se podijeliti na akutne i kronične (4). Iako je učestalost žutice visoka u neonatalnoj populaciji, stopa teške hiperbilirubinemije koja dovodi do kronične bilirubinske encefalopatije je niska, a kernikterus je relativno rijedak poremećaj u razvijenim zemljama, međutim, u nerazvijenim područjima svijeta, njegova je pojava relativno česta (5). Visoke razine neizravnog slobodnog bilirubina u krvi koji se nije mogao vezati na albumin može prijeći krvno-moždanu barijeru i taložiti se u moždanim stanicama te poremetiti normalne funkcije središnjeg živčanog sustava (6).

S obzirom na Rh inkompatibilnost između majke i novorođenčeta kao najčešći uzrok teške hiperbilirubinemije, te uvođenje RhoGam (anti Rh antitijela) od početka 1960. godine, majčina osjetljivost na fetalne antigene, tijekom trudnoće i nakon porođaja je smanjena tako da je ABO inkompatibilnost najvažniji uzrok neonatalne hemolitičke žutice (7). Kako je ozbiljnost hiperbilirubinemije kod ABO inkompatibilnosti manja od Rh inkompatibilnosti, opažanje teške i ekstremne hiperbilirubinemije koja dovodi do BIE je rijedak događaj. Ipak, unatoč suvremenim mogućnostima za liječenje neonatalne hiperbilirubinemije, daljnji prikazi slučajeva BIE se događaju i predstavljaju razlog za zabrinutost. Ovaj događaj alarm je zdravstvenim sustavima za planiranje programa probira hiperbilirubinemije tijekom prvih sati života. Najvažnija je pravovremena dijagnoza i rano otkrivanje blage i neznatne

hiperbilirubinemije od strane zdravstvenih djelatnika ili roditelja radi rane intervencije i liječenja hiperbilirubinemije.

Američka pedijatrijska akademija (AAP) preporučila je probir hiperbilirubinemije prije otpusta kod svih zdravih novorođenčadi u rodilištu. Predlaže se da se za ovaj probir koristi transkutani mjerač bilirubina kao neinvazivni alat (8). Ovom metodom probira planiraju se i posjeti novorođenčadi nakon otpusta i rano otkrivanje žutice.

Štetni neuropatogeni i klinički učinak slobodnog neizravnog bilirubina u plazmi na živčani sustav definiran je kao encefalopatija izazvana bilirubinom (BIE). Ova komplikacija može biti prolazna i reverzibilna ili trajna i doživotna (9).

Akutne manifestacije neurotoksičnosti bilirubina u ranim stadijima u neonatalnom razdoblju definiraju se kao akutna bilirubinska encefalopatija (ABE), a trajne i kronične posljedice toksičnosti bilirubina poznate su kao kernikterus.

Ne napreduju svi slučajevi akutne bilirubinske encefalopatije do kernikterusa i nemaju svi pacijenti s kroničnom bilirubinskom encefalopatijom prethodnu povijest očite bilirubinske encefalopatije tijekom prvih dana života.

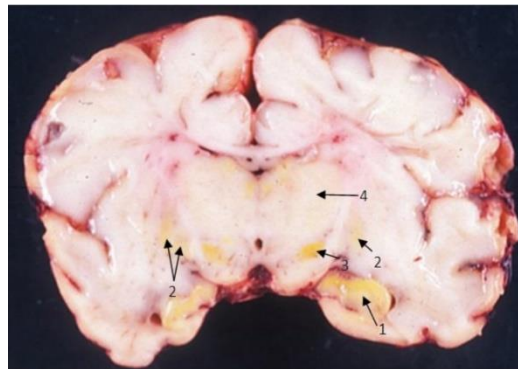
1.1. Incidencija

Unatoč razumijevanju osnovne patofiziologije bilirubinske toksičnosti i dostupnih modaliteta liječenja ovog poremećaja, nažalost, bilirubinska encefalopatija se bilježi u cijelom svijetu, no novih slučajeva bolesti u nerazvijenim zemljama mnogo je više nego u razvijenim. U nedavnom izvješću o Švedskoj, dok je incidencija ekstremne hiperbilirubinemije koja zahtijeva eksangvinotransfuziju 50 na 100 000 živorođene djece, na sreću, incidencija kernikterusa je prijavljena kao 1,3 na 100 000 živorođene djece (10). Što se tiče pojave kernikterusa s niskim bilirubinom u nedonoščadi i preklapanja simptoma bilirubinske toksičnosti s drugim neurološkim posljedicama nedonoščadi, točna incidencija BIE u nedonoščadi nije navedena. U nedavnoj studiji u Japanu u nedonoščadi s gestacijskom dobi nižom od 30 tjedana, prijavljena je incidencija kernikterusa 1,8 na 1000 živorođene djece (11).

1.2. Patofiziologija

Taloženje neizravnog i nekonjugiranog bilirubina u moždanim stanicama temeljni je patofiziološki proces BIE (12).

Globus pallidus, bazalni gangliji, substantia nigra, hipokampus, jezgre talamusa, jezgre putamena, nazubljene, donje olive i mali mozak najosjetljivija su područja mozga na toksičnost izazvanu bilirubinom sa simetričnim uzorkom zahvaćenosti navedenih područja. U ovom poremećaju sudjeluju i kranijalni živci, prvenstveno treći, četvrti i šesti (13). Uključene su i kohlearne jezgre, okulomotorni i vestibularni sustav. Prijavljene su povezane destruktivne lezije u bijeloj tvari i periventrikularni infarkti. Kora velikog mozga je pošteđena (14). Intenzivno žuto obojenje navedenih područja mozga obdukcijom je pokazalo taloženje neizravnog bilirubina na tim mjestima. (Slika 1) U evaluaciji stanične patologije otkriva se oštećenje transportnog sustava glukoze, sinteze DNA, proteina i neurotransmitera te aktivnosti mnogih enzima, transporta željeza i apoptoze. Degeneracija mitohondrija i promjena membrane moždanih stanica uzrokuju ireverzibilne i trajne promjene koje dovode do kronične bilirubinske encefalopatije (15).



Slika 1. Koronarni presjek kroz posteriolateralne polutke; 1 Hippocampus, 2- Bazalne ganglije, 3-Substantia Nigra, 4-Thalamus

(Izvor: Zangen S, et al, fatal kernicterus in a girl deficient in G6PD, a paradigm of synergistic heterozygosity. *J Pediatr.* 2009; 154:616-619)

1.3. Rizični faktori

Iako je u svim neonatalnim populacijama odgođena dijagnoza i liječenje teške hiperbilirubinemije glavni uzrok bilirubinske encefalopatije, postoje mnogi čimbenici rizika za patološko povećanje razine neizravnog bilirubina u središnjem živčanom sustavu (SŽS). S obzirom da ovaj poremećaj ima multifaktorijalnu etiologiju, postoje i drugi čimbenici rizika osim razine bilirubina, koji povećavaju vjerojatnost ove bolesti. Svi osnovni poremećaji za povećanje razine bilirubina u krvi kao što je hemolitička bolest novorođenčadi, sepsa, neonatalni neimuni hemolitički poremećaji kao što je kongenitalna sferocitoza, nedostatak glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD), kongenitalni i genetski utemeljeni poremećaji metabolizma bilirubina kao što su Crigler-Najjar i Lucey-Driscoll sindromi, hipoalbuminemija, acidoza, hipoglikemija poznati su predisponirajući čimbenici za toksičnost bilirubina (1, 16).

S obzirom na nezrelost krvno-moždane barijere (KMB) u neonatalnom razdoblju i nužnost prolaska neizravnog bilirubina kroz KMB-u, za taloženje u moždanoj stanici, svi poremećaji s oštećenjem KMB-e ili povećanjem njene propusnosti, mogu biti faktori rizika za toksičnost bilirubina. Hipoksično-ishemijska encefalopatija, nedonošenost, sepsa i meningitis glavni su temeljni poremećaji koji utječu na ovaj mehanizam (17).

Ostali čimbenici rizika uključuju nisku porođajnu težinu, kefalhematom ili stvaranja modrica, isključivo ili neuspješno dojenje, rani otpusta iz rodilišta (kraće od 24-48 sati života), nedostatak probira hiperbilirubinemije novorođenčadi prije otpusta (18). Nova istraživanja usmjerena su na genetsku sklonost BIE. Utvrđivanje temeljne genetske sklonosti pomaže zdravstvenim djelatnicima da odaberu pacijenta osjetljivog na BIE za agresivnije liječenje neonatalne žutice u usporedbi s drugim pacijentima bez te genetske sklonosti (19).

1.4. Kernikterus sa niskim bilirubinom

Pojava BIE zbog razine bilirubina niže od očekivane razine u plazmi koja je potrebna za eksangvinotransfuziju ili intenzivnu fototerapiju definira se kao kernikterus sa niskim bilirubinom. S obzirom na multifaktorijalne osnove bilirubinske encefalopatije, u ovoj

situaciji, drugi čimbenici osim same razine bilirubina uvjetuju ovaj poremećaj (3, 20). Prijevremeno rođena novorođenčad su najosjetljiviji pacijenti u ovom stanju. Hipoalbuminemija, sepsa, meningitis, hipoksično-ishemijska encefalopatija (HIE), intraventrikularno krvarenje (IVH), periventrikularna leukomalacija (PVL), primjena lijeka koji se natječe s bilirubinom za vezanje s albuminom poput ibuprofena ili ceftriaksona, su najvažniji čimbenici rizika za kernikterus s niskim bilirubinom (21).

Razvojne razlike u propusnosti SŽS-a za bilirubin glavna su patofiziološka osnova ovog defekta. U nedavnom izvješću o kernikterusu u nedonoščadi, stopa ove komplikacije je 2 na 1000 nedonoščadi s gestacijskom dobi nižom od 30 tjedana, dok je incidencija bolesti u terminske novorođenčadi 1 na 40 000 živorođene djece (22).

Neka su istraživanja pokazala da su novorođenčad u terminu s umjereno visokim razinama bilirubina bez prepoznatljive bilirubinske encefalopatije u neonatalnom razdoblju imala kasne blage abnormalne neurološke nedostatke kao što su kašnjenje motoričkog razvoja, kognitivne abnormalnosti, autizam, poremećaj pomanjkanja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD). Iako su ti nedostaci skromnog intenziteta, potrebna su dodatna istraživanja za utvrđivanje točne korelacije između umjerene žutice i ovih kasnih posljedica neonatalne hiperbilirubinemije (23).

1.5. Kliničke manifestacije

1.5.1. Prolazna bilirubinska encefalopatija

U neke novorođenčadi s visokim razinama bilirubina, rana toksičnost bilirubina je reverzibilna i prolazna. Postoji nekoliko izvješća o slučajevima povlačenja akutne bilirubinske encefalopatije u novorođenčadi s umjerenom do teškom hiperbilirubinemijom bez progresije do kernikterusa (3). Kod ovih sretnih pacijenata, unatoč ozbiljnim čimbenicima rizika za ekstremnu hiperbilirubinemiju, pravovremeno i odgovarajuće liječenje žutice intenzivnom fototerapijom i eksangvinotransfuzijom zaustavlja proces toksičnosti bilirubina u mozgu. Reverzibilni i kratkotrajni simptomi kao što su letargija i abnormalni slušni odgovori moždanog debla nakon eksangvinotransfuzije, kliničke su manifestacije ovog stanja (4, 18, 24).

1.5.2. Neurološka disfunkcija izazvana bilirubinom (BIND)

Toksičnost bilirubina manjeg intenziteta od kernikterusa uzrokuje manju neurološku disfunkciju, definiranom kao BIND. Suptilni poremećaji vida, sluha, neuromotorne funkcije, govora, kognicije i jezika te abnormalnosti mišićnog tonusa karakteristike su ovog stanja. Hiper ekscitabilni neonatalni refleksi i niz neurobiheviornalnih manifestacija drugi su simptomi ovog stanja (25).

1.5.3. Akutna bilirubinska encefalopatija (ABE)

Akutni simptomi ove bolesti su podjeljeni u 3 faze:

Rana faza: U prvih 3-5 dana bolesti javljaju se nespecifični simptomi poput blage letargije, slabog hranjenja, slabog sisanja, blage hipotonije i hiperrefleksije, neutješnog plača. Ovi nalazi slični su nekim drugim uobičajenim problemima u neonatalnom razdoblju kao što su sepsa, hipoglikemija, hipotermija i intraventrikularno krvarenje.

Srednja faza: Na kraju prvog tjedna života akutna bilirubinska encefalopatija manifestirana je umjerenim stuporom, razdražljivošću, vrućicom, hipotonijom ili

hipertonijom kao alternativnim simptomom, izvijanjem leđa i hiperekstenzijom mišića ekstenzora (opisthotonos, retrocollis) (Slika 2.) i vriskavim plačom.



Slika 2. *Opisthotonus novorođenčeta s kernikterusom. Kernikterus je sekundaran, Crigler- Najjar sindrom je primaran u ovom slučaju*

(Izvor Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taslimi Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. Bilirubin Induced Encephalopathy. Iran J Child Neurol. 2020 Winter;14(1):7-19. PMID: 32021624; PMCID: PMC6956966.)

Kasna (uznapredovana) faza: U ovoj fazi se primjećuje duboki stupor ili koma, izraženi retrokolis-opisthotonus i izostanak hranjenja.

Abnormalnosti sluha i vida, atetoza i konvulzije (u nekim slučajevima) vidljivi su nakon prvog tjedna života, a hipotonija može biti dominantan simptom bolesti u ovoj fazi (3).

Epileptički napadaj se viđa u <50% bolesnika. Perzistentni napadaj nije čest nalaz u novorođenčadi s kernikterusom i u većine bolesnika napadaji prestaju nekoliko tjedana nakon akutne faze bolesti (18).

Konačni neurološki znakovi akutne bilirubinske encefalopatije vide se u 55-60% bolesnika. Drugi slučajevi mogu biti bez definitivnih simptoma ili sa dvosmislenim neurološkim znakovima.

Što se tiče nezrelosti živčanog sustava u nedonoščadi, simptomi bilirubinske encefalopatije nedonoščadi su suptilni i nespecifični. Promjene ponašanja, kardiorespiratorna nestabilnost, abnormalnost ekstrapiramidnog tonusa klinički su nalazi toksičnosti bilirubina u nedonoščadi (26).

Smrtnost povezana s ozbiljnom toksičnošću bilirubina zabilježena je u 23% neonatalnih smrti i češća je u nedonoščadi (27).

1.5.4. *Kronična bilirubinska encefalopatija (KBE)*

U prvoj godini života prisutna je hipotonija, hiperrefleksija, usporena motorika, postojani tonički vratni refleks i retardacija neurorazvojnih prekretnica. Ekstrapiramidalni pokreti se razvijaju nakon nekoliko godina. Tijekom djetinjstva i kasnog djetinjstva kod pacijenata se pojavljuje tetrada simptoma uključujući vizualne (paraliza pogleda prema gore), slušne (senzorni neuralni gubitak sluha), dentalne (abnormalnosti zubne cakline) i ekstrapiramidalne poremećaje (koreoatetozna, cerebralna paraliza) (28). Intelekt je relativno pošteđen.

Slušna disfunkcija: Auditivni centar moždanog debla je prva i najviše zahvaćena struktura u bolesnika s KBE. Nakon toga je oštećenje slušnog živca, ali su pužnica i dlačice pošteđene (29). Tako je gubitak sluha zbog bilirubinske encefalopatije središnji (moždano deblo), a u manjoj mjeri je perifernog podrijetla. Sensorineuralni gubitak sluha može biti jedini simptom bilirubinske encefalopatije. U većini slučajeva, poremećaj sluha je manifestiran gubitkom visokih frekvencija i obično je bilateralan. Liječenje hiperbilirubinemije dovelo je do značajnog smanjenja incidencije gubitka sluha.

Slušna neuropatija ili slušna dissinkronija jedan je od ostalih problema sa sluhom zbog toksičnosti bilirubina koji se razlikuje od tipičnog gubitka sluha. U ovoj situaciji postoji mali ili nikakav gubitak sluha, ali se vidi abnormalna obrada zvuka. Poremećena lokalizacija zvuka i govorna diskriminacija proizvodi su ovog poremećaja.

Disfunkcija horizontalnog pogleda. Paraliza pogleda prema gore i prazan pogled ili "uplašeni izgled" uzrokovan kombinacijom pareze pogleda prema gore i distonije lica vizualni su učinci bilirubinske encefalopatije. Na temelju izgleda bolesnika definira se kernikterus lica koji uključuje retrakciju kapaka i znak zalazećeg sunca (tj. pareza pogleda prema gore) koji zajedno čine Collierov znak, te distoniju lica. Zbog ovih nalaza dojenče izgleda uplašeno, tjeskobno i zaprepašteno, neka dojenčad mogu imati začuđene ili nesinkrone pokrete očima. Ponekad su pogođeni i vodoravni i okomiti pokreti očiju. Ovaj izgled i lice kernikterusa (Slika 3) perzistiraju najmanje dva do tri tjedna nakon akutne bilirubinske encefalopatije (30).



Slika 3. *Disfunkcija horizontalnog pogleda*

(Izvor: Joseph J. Volpe, Terrie E. Inder, Basil Darras, Linda S. de Vries, Adre du Plessis, Jeffrey Neil, Jeffrey Perlman. Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Elsevier, Philadelphia, PA, 2018.)

Displazija zubne cakline: Zeleni zubi i displazija zubne cakline dodatne su komplikacije bilirubinske encefalopatije (Slika 4). Ova komplikacija je izuzetno rijetka abnormalnost koja može zahvatiti i mliječne i trajne zube. Kod prekomjerne hiperbilirubinemije javlja se reverzibilno bojenje svih tkiva u tijelu osim zuba. Zbog gubitka metaboličke aktivnosti nakon sazrijevanja, žučni pigmenti su trajno zarobljeni. Pigmentacija zuba može varirati od žute do duboke zelene nijanse (31).



Slika 4. *Displazija zubne cakline kao komplikacija BIE*

(Izvor: Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taslimi Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. Bilirubin Induced Encephalopathy. Iran J Child Neurol. 2020 Winter;14(1):7-19. PMID: 32021624; PMCID: PMC6956966.)

Ekstrapiramidalni sindrom: Zahvaćenost bazalnih ganglija, Globusa pallidusa i subtalamičkih jezgri prisutna je s ekstrapiramidalnim disfunkcijama. Distonija i koreoatetoza glavni su simptomi ovog poremećaja (32). Gotovo svi pacijenti s kernikerusom imaju različite stupnjeve ovog poremećaja kretanja. U najtežim slučajevima, koreoatetoza je prisutna sa zahvaćanjem gornjih i donjih ekstremiteta, ali su gornji ekstremiteti zahvaćeni

teže. Pokreti udova manifestiraju se kao koreja (brzi i trzavi pokreti), tremor ili balizam (snažni nevoljni pokretni visoke amplitude). Distoničko držanje je uobičajeno.

Bulbarne i kognitivne disfunkcije, usporeni neuromotorni/psihomotorni razvoj ostale su rijetke komplikacije (33).

Ekstraneuralna toksičnost bilirubina: Taloženje neizravnog bilirubina u drugim organima osim u mozgu, kao što su stanice gušterače, bubrežne tubularne stanice i crijevna sluznica vidi se na obdukciji pacijenata. Dugoročne posljedice toksičnosti bilirubina u ovim organima nisu navedene.

1.6. Dijagnoza

S obzirom na nemogućnost promatranja taloženog bilirubina u moždanim jezgrama, dijagnoza bilirubinske encefalopatije može se postaviti prema kliničkim karakteristikama pacijenata, abnormalnim slikama na magnetskoj rezonanciji mozga (MRI) i abnormalnim nalazima slušnih odgovora moždanog debla. Neki klinički alati koriste abnormalne fizikalne nalaze u ocjenjivanju težine bolesti. BIND (Bilirubinom inducirana neurološka disfunkcija) rezultat je dizajniran za ovu svrhu. BIND rezultat je objektivni alat za procjenu razine neurološke zahvaćenosti pacijenta. Mentalni status, mišićni tonus i karakteristike plača tri su parametra za kategorizaciju pacijenata na tri razine zahvaćenosti: suptilna (ocjena 1-3), umjerena (ocjena 4-6) i napredna (ocjena 7-9) (Tablica 1.). Rezultat 0 označava normalno novorođenče, a nizak rezultat ukazuje na normalan neurološki ishod. Pacijenti s visokim rezultatom se umrli ili imaju rezidualne neurološke disfunkcije (14). U modificiranom BIND skoru s rezultatom od 12 bodova, karakteristike oka pacijenta kao divergentan pogled, paraliza pogleda prema gore, anksiozni izgled i nistagmus dodane su u sustav bodovanja. Ova modifikacija pomaže u razlikovanju bilirubinske encefalopatije od drugih etiologija sa sličnim neurološkim nalazima kao što je na primjer, tetanus.

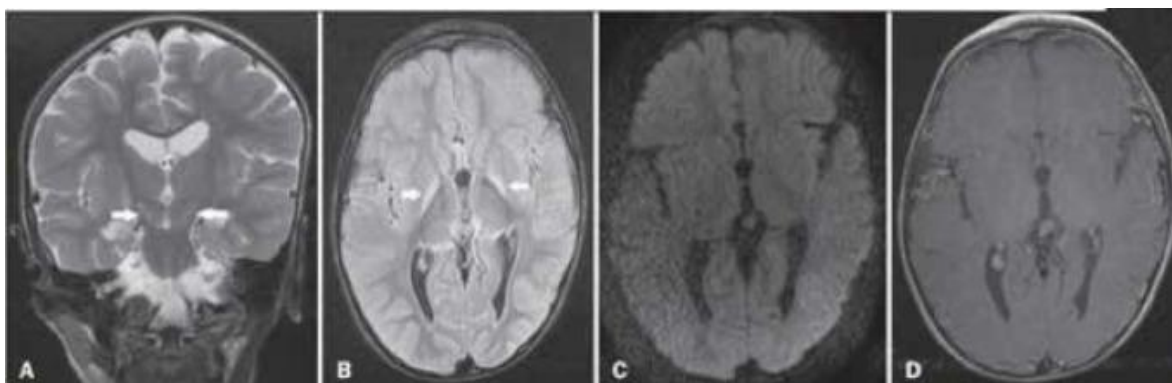
Pozitivna prediktivna vrijednost ovog bodovnog sustava u dijagnozi i stupnjevanju bilirubinske encefalopatije je 88,9%, a negativna prediktivna vrijednost je 98,2% (34).

KLINIČKI PARAMETRI	BIND SKOR
Mentalni status	
Normalan	0
Uspavan, smanjeno sisanje	1
Letargičan, slabo sisanje/nemiran uz snažno sisanje	2
Koma	3
Mišićni tonus	
Normalan	0
Blagi hipotonus	1
Izmjena hipertonije i hipotonije, na podražaje iskrivljuje leđa	2
Perzistentni opistotonus, trzanje ruku i nogu	3
Plač	
Normalan	0
Visokog tona dok je budan	1
Kreštav plač, teško ga smiriti	2
Neprestalni plač/slab plač/nema plača	3
Pokreti očiju	
Normalno	0
Odsutan pogled	1
Paraliza, gledanje prema gore	2
Nistagmus, nervozan izgled	3

Tablica 1. BIND bodovanje novorođenčeta (35)

Audiometrija pomoću evociranih odgovora moždanog debla (BERA - Brainstem Evoked Response Audiometry): S obzirom da je oštećenje sluha jedna od najčešćih komplikacija bilirubinske encefalopatije, slušni odgovor moždanog debla (auditory brainstem response, ABR) je poznat kao neinvazivan i dostupan način rane dijagnoze akutne bilirubinske encefalopatije sa 100% osjetljivošću i 99,4% specifičnošću. ABR se može koristiti kao alat za predviđanje bilirubinske encefalopatije (36). Slušna neuropatija izazvana bilirubinom javlja se usprkos normalnoj kohlearnoj funkciji koja se otkriva u otoakustičkoj emisiji (OAE). Dakle, u svih novorođenčadi s ekstremnom hiperbilirubinemijom BERA je nužan test.

Magnetska rezonancija mozga najvrijedniji je radiološki modalitet za dijagnosticiranje akutnih i kroničnih neuroloških posljedica bilirubinske encefalopatije. Akutne lezije ovog poremećaja su prolazne i kasnije nestaju. Zahvaćenost Globus pallidusa prisutno je u 90% bolesnika, nakon toga slijedi zahvaćenost subtalamičkog područja u 40% slučajeva. U prvih nekoliko tjedana bolesti, tipičan nalaz MRI-om prepoznaje se na T1 – ponderiranim slikama, a kod kronične bilirubinske encefalopatije najbolje su T2 – ponderirane slike (Slika 5). Karakterizirani su generalizirani edem mozga u akutnoj fazi i bilateralni, simetrični hiperintenzitet u T2 sekvenci, u Globus pallidusu i subtalamičnim jezgrama u kroničnoj fazi (37).



Slika 5. A: Koronalna T2-ponderirana MRI sekvenca pokazuje bilateralni, simetrični hiperintenzivni signal u subtalamičkim jezgrama (strelice), bez učinka mase. B: Aksijalni FLAIR MRI slijed koji pokazuje bilateralni, simetrični hiperintenzivni signal u globus pallidusu (strelice). C: MRI sekvenca ponderirana aksijalnom difuzijom koja ne pokazuje ograničenje difuzije. D: Aksijalni T1-ponderirani MRI slijed koji ne pokazuje dokaze povećanja gadolinija

(Izvor: Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taslimi Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. Bilirubin Induced Encephalopathy. *Iran J Child Neurol.* 2020 Winter;14(1):7-19. PMID: 32021624; PMCID: PMC6956966.)

1.7. Terapija

U akutnoj fazi bilirubinske encefalopatije, ranom intervencijom kod teške hiperbilirubinemije s intenzivnom fototerapijom i eksangvinotransfuzijom može se spriječiti napredovanje toksičnosti bilirubina. Do sada nema definitivnih informacija o točnom

vremenu trajanja teške hiperbilirubinemije i početka bilirubinske encefalopatije. Ono što je sigurno, u slučajevima s ekstremnom hiperbilirubinemijom, posebno u bolesne novorođenčadi i nedonoščadi te u novorođenčadi s podležećom hemolitičkom bolešću, odgađanje početka liječenja dulje od nekoliko sati povećava vjerojatnost BIE.

Iako je liječenje hiperbilirubinemije specificirano, nažalost ne postoji siguran lijek za posljedice bilirubinske encefalopatije te je rehabilitacija jedina terapijska strategija. Tako je najbolja terapijska strategija prevencija teške hiperbilirubinemije uz pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje žutice (37). Čini se da djeca sa slušnom neuropatijom i gubitkom sluha povoljno reagiraju na kohlearnu implantaciju (38).

1.8. Profilaksa

Najučinkovitiji način sprječavanja BIE je prevencija prekomjerne hiperbilirubinemije u neonatalnom razdoblju. Zapravo, prevencija toksičnosti bilirubina može započeti od perinatalnog razdoblja probirom visokorizičnih obitelji s Rh-negativnim majkama i Rh-pozitivnim očevima, primjenom RhoGam injekcije za prevenciju fetalnog hidropsa te teške neonatalne hiperbilirubinemije. Nakon rođenja, prije otpusta iz bolnice, otkrivanje visokorizične novorođenčadi za tešku hiperbilirubinemiju i pažljivo planiranje kontrola i praćenja nakon otpusta iz rodilišta može biti uspješno za pravovremenu dijagnozu hiperbilirubinemije u ranoj fazi bolesti. U ovoj situaciji, pravodobno liječenje fototerapijom ili eksangvino transfuzijom može spriječiti BIE čak i kod novorođenčadi s predisponirajućim čimbenicima za ekstremnu hiperbilirubinemiju.

2. CILJ RADA

Cilj ovog rada je proučavanje stanja neonatalne hiperbilirubinemije i njezinih implikacija kao rizičnog faktora za neurološki razvoj novorođenčadi. Posebno se usredotočuje na ulogu njege primalja u upravljanju i sprječavanju potencijalnih komplikacija povezanih s ovim stanjem. Cilj je pružiti uvid u važnosti ranog otkrivanja, procjene rizika, preventivnih mjera i suradnje među zdravstvenim djelatnicima u optimizaciji skrbi za novorođenčad s hiperbilirubinemijom.

3. RASPRAVA

Američka Akademija za Pedijatriju (American Academy of Pediatrics, AAP) 2004. godine je objavila smjernice za žuticu u deset ključnih elemenata. Smjernice iz 2004. usredotočile su se na novorođenčad ≥ 35 tjedana trudnoće. Praćenje ovog raspona gestacijskih dobi u nadležnosti je primarnih pedijatara i liječnika primarne zdravstvene zaštite.

Smjernice iz 2004. dale su preporuke za primarnu prevenciju (npr. Rh tipizacija i liječenje kod majke) i sekundarnu prevenciju (npr. procjena faktora rizika i pažljivo praćenje razvoja hiperbilirubinemije i, kada je potrebno, liječenje). U 2009. godini objavljen je komentar koji opisuje nekoliko pojašnjenja i izmjena smjernica za kliničku praksu iz 2004. godine (39). To uključuje tumačenje razlike između "čimbenika rizika za hiperbilirubinemiju", koji povećavaju rizik od naknadne hiperbilirubinemije, i "čimbenika rizika za neurotoksičnost hiperbilirubinemije", koji povećavaju rizik od neurotoksičnosti bilirubina.

Nova preporuka bila je univerzalni probir bilirubina prije otpusta s mjerenjem ukupnog bilirubina u serumu (TSB) ili transkutanog bilirubina (TcB) povezanih sa specifičnim preporukama za praćenje.

Iako je teško odrediti izravan učinak ovih preporuka, učestalost opasne hiperbilirubinemije, definirane kao TSB ≥ 30 mg/dL, smanjila se nakon usvajanja univerzalnog probira bilirubina prije otpusta s bližim praćenjem nakon otpusta (40, 41).

Na temelju procjene dokaza objavljenih u 2004. godini, Povjerenstvo za hiperbilirubinemiju AAP-a je podiglo pragove fototerapije za uski raspon koji je smatran sigurnim. Povjerenstvo je također upotrijebilo nova otkrića istraživanja kako bi se revidirali pristupi za procjenu rizika na temelju koncentracije bilirubina specifične za sat (a ne za dan) života i brzo rješavanje povišenih koncentracija bilirubina, definiranog kao "eskalacija skrbi".

3.1. Nove smjernice

3.1.1. *Prevenција hiperbilirubinemije povezane s izoimunom hemolitičkom bolešću*

Prevenција hiperbilirubinemije počinje u trudnoći prepoznavanjem i liječenjem žena kod kojih postoji rizik od razvoja protutijela na antigene eritrocita, što može dovesti do hemolitičke bolesti novorođenčeta (tj. izoimune hemolitičke bolesti). Ako majci tijekom trudnoće nisu bila određena anti-eritrocitna protutijela, procjena i liječenje se trebaju obaviti ubrzo nakon poroda. *American College of Obstetricians* preporučuje da se trudnice testiraju kako bi se odredila njihova ABO krvna grupa i Rh(D) tip te da im se odrede protutijela kako bi se utvrdila potreba za primanjem Rh(D) imunoglobulina (RhIG) i procijenila mogućnost pojave izoimune hemolitičke bolesti fetusa ili novorođenčeta (42).

Ako je probir majčinih antitijela pozitivan ili nepoznat jer majka nije imala prenatalni probir antitijela, novorođenčetu treba napraviti izravan antiglobulinski test (DAT) i što je prije moguće odrediti krvnu grupu djeteta iz pupkovine ili iz periferne krvi.

3.1.2. *Pružanje podrške pri dojenju*

Isključivo dojenje i hiperbilirubinemija snažno su povezani (43). Žutica u dojene djece spada u dvije glavne kategorije, ovisno o vremenu početka. Ove vrste žutice moraju se razlikovati kako bi se provelo odgovarajuće liječenje. Suboptimalan unos može dovesti do hiperbilirubinemije, takozvane "žutice dojenja", koja obično doseže vrhunac 3. do 5. dana nakon rođenja i često je povezana s prekomjernim gubitkom težine. Budući da je ova vrsta žutice, osobito kada je pretjerana, gotovo uvijek povezana s neadekvatnim unosom mlijeka, a ne s dojenjem samim po sebi, točnije se opisuje kao "hiperbilirubinemija suboptimalnog unosa." (44). Dojenje manje od 8 puta dnevno povezano je s višim koncentracijama bilirubina (45). Nizak unos mlijeka i nizak kalorijski unos doprinose smanjenoj učestalosti stolice i povećanoj enterohepatičkoj cirkulaciji bilirubina (46). Za razliku od suboptimalnog unosa, hiperbilirubinemija koja traje uz odgovarajući unos majčinog mlijeka i optimalno povećanje tjelesne mase naziva se "žutica majčinog mlijeka" ili "sindrom žutice majčinog mlijeka". Ovaj uzrok produljene nekonjugirane hiperbilirubinemije, koja može trajati do 3 mjeseca,

gotovo je uvijek nepatološki i nije povezan s izravnom ili konjugiranom hiperbilirubinemijom (47). Jedna je studija otkrila da je 28 dana nakon rođenja 34% pretežno dojene djece imalo koncentracije TcB ≥ 5 mg /dL, 9% imalo je koncentracije ≥ 10 mg/dL, a 1% imalo je koncentracije $\geq 12,9$ mg/dL (46).

Adekvatno hranjenje novorođenčeta važna je komponenta prevencije hiperbilirubinemije. AAP preporučuje provedbu prakse skrbi za roditelje koja promiče sveobuhvatnu podršku dojenju i obitelji. Primalje bi trebale promovirati podršku dojenju za sve majke i objasniti dobrobiti dojenja. Neposredno po porodu trebaju staviti dijete majci na prsa u kontaktu „koža na kožu“ i omogućiti dojenje unutar prvog sata nakon poroda. Također, potrebno je promovirati česta hranjenja na zahtjev (50). Primalje prepoznaju i prate znakove adekvatnosti sisanja koji uključuju odgovarajuće izlučivanje urina i prijelaznu stolicu, normalan gubitak tjelesne mase prema satu starosti i metodi poroda, odsutnost majčine nelagode i čujno gutanje kako se volumen majčinog mlijeka povećava. Dojena djeca koja su adekvatno nahranjena i hidrirana ne bi trebala rutinski primati dohranu komercijalno dostupnim formulama za dojenčad, niti piti vodu (51).

Oralni dodatak vode ili vode s dekstrozom je neučinkovit u sprječavanju hiperbilirubinemije ili smanjenju koncentracije bilirubina.

3.1.2. Identifikacija faktora za hiperbilirubinemiju

Novorođenčad s čimbenicima rizika za hiperbilirubinemiju zahtijeva pažljiviji nadzor nego novorođenčad bez čimbenika rizika. Utvrđivanje prisutnosti ovih čimbenika rizika zahtijeva pregled djeteta, procjenu laboratorijskih nalaza i uzimanje obiteljske anamneze (Tablica 2).

Rizični faktori
Niža gestacijska dob (tj. rizik se povećava sa svakim tjednom manje od 40. tjedna)
Žutica u prvih 24 sata nakon rođenja
Koncentracija transkutanog bilirubina (TcB) ili ukupnog serumskog bilirubina (TSB) prije otpusta blizu granice za fototerapiju
Hemoliza iz bilo kojeg razloga, ako je poznata ili se sumnja na temelju brzog povećanja TSB ili TcB za više od 0,3 mg/dL na sat u prvih 24 sata ili više od 0,2 mg/dL na sat nakon toga.
Fototerapija prije otpusta
Roditelj ili braća/sestre koji su trebali fototerapiju ili eksangvinotransfuziju
Obiteljska anamneza ili genetska predispozicija koja upućuje na nasljedne poremećaje crvenih krvnih stanica, uključujući nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD)
Isključivo dojenje s nedovoljnim unosom
Kefalhematom ili značajne modrice
Down-ov sindrom
Makrosomno novorođenče majke s dijabetesom

Tablica 2. Rizični faktori za razvoj ozbiljne hiperbilirubinemije (49)

3.1.3. Prepoznavanje potrebe za terapijom

Iako postoji značajna laboratorijska varijabilnost u mjerenjima TSB-a, gotovo sve studije liječenja temelje se na razinama TSB-a izmjerenim u bolničkim kliničkim laboratorijima (50).

Odluke o započinjanju fototerapije ili eskalaciji skrbi vođene su gestacijskom dobi, TSB-om specifičnim za sat i prisutnošću čimbenika rizika za neurotoksičnost bilirubina (Tablica 3.). Prisutnost rizičnih čimbenika neurotoksičnosti hiperbilirubinemije snižava prag za liječenje fototerapijom i razinu na kojoj treba eskalirati skrb. Važno je da neonatolog koristi svoju prosudbu pri određivanju prisutnosti čimbenika rizika neurotoksičnosti, uključujući kliničku nestabilnost ili sepsu. Iako acidemija može ukazivati na kliničku nestabilnost, nedovoljno je dokaza za određivanje određene razine pH kao prag za povećan rizik od neurotoksičnosti.

Niža gestacijska dob i izoimuna hemolitička bolest čimbenici su rizika kako za razvoj značajne hiperbilirubinemije, tako i za neurotoksičnost bilirubina. Iako nije jasno povećava li hemoliza koja se može pripisati drugim uzrocima osim izoimunizacije također rizik od neurotoksičnosti bilirubina, razumno je pretpostaviti da povećava rizik. Drugi važni čimbenici rizika neurotoksičnosti povezani su s ozbiljnom bolešću novorođenčeta (npr. sepsa). Nizak albumin u serumu može povećati rizik od neurotoksičnosti zbog veće dostupnosti nevezanog bilirubina (tj. bilirubina koji nije vezan za albumin) (51). Većina kliničkih laboratorija ne može izravno mjeriti koncentracije nevezanog bilirubina, a čak i da su te informacije dostupne, nema dovoljno podataka za usmjeravanje kliničke skrbi korištenjem specifičnih koncentracija nevezanog bilirubina. Prema smjernicama smatra se da je koncentracija albumina $<3,0$ g/dL čimbenik rizika za neurotoksičnost hiperbilirubinemije (Tablica 3.). Iako nije bilo dovoljno dokaza da bi povjerenstvo preporučilo mjerenje koncentracije albumina u sve novorođenčadi, mjerenje albumina preporučuje se kao dio eskalacije skrbi. Preporuka je koristiti TSB kao konačan test za usmjeravanje fototerapije i odluku o eskalaciji skrbi, uključujući eksangvinotransfuziju.

Rizični faktori
Gestacijska dob <38 tjedana i rizik se povećava s stupnjem prematuriteta
Albumin $<3,0$ g/dL
Izoimuna hemolitička bolest (tj. pozitivan direktni antiglobulinski test), nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) ili druga hemolitička bolest
Sepsa
Značajna klinička nestabilnost u prethodnih 24 sata

Tablica 3. Čimbenici rizika za neurotoksičnost hiperbilirubinemije (49)

3.1.4. Vizualna procjena TSB koncentracije

Nekoliko je studija ispitalo točnost vizualne procjene žutice, povezujući ili kefalokaudalno napredovanje žutice ili vizualno procijenjenu koncentraciju TSB-a s izmjerenim TSB-om. Iako su korelacije općenito vrlo statistički značajne, uočene su razlike od čak 13 do 15 mg/dL između stvarnih vrijednosti TSB ili TcB i vrijednosti bilirubina

procijenjenih vizualno (52). Dosljedniji nalaz je da ako novorođenče uopće nema žuticu ili je liječnička vizualna procjena bilirubina <4 mg/dL, onda TSB ≥ 12 mg/dL vrlo je malo vjerojatan. Vizualna procjena se rutinski koristi za donošenje odluke o potrebi mjerenja TcB-a ili TSB-a kod terminskih izvanbolničkih pacijenata starih 3 ili više dana, za koje su pragovi liječenja dovoljno visoki da nije važno razlikovati blaže stupnjeve žutice. Međutim, svoj bi novorođenčadi trebalo izmjeriti najmanje jedan TcB ili TSB, kao što je opisano u nastavku.

Svu novorođenčad treba vizualno procijeniti na žuticu najmanje svakih 12 sati nakon poroda do otpusta. TSB ili TcB treba izmjeriti što je prije moguće za novorođenčad za koju je utvrđeno da ima žuticu <24 sata nakon rođenja (53).

3.1.5. Razina transkutanog bilirubina

Razina TSB može se procijeniti na temelju mjerenja transkutanim bilirubinometrima različitih proizvođača. Ovi uređaji mjere žutilo reflektirane svjetlosti koja se prenosi s kože i koriste algoritam za predviđanje razine TSB iz objektivnog mjerenja boje kože. Iako mjerenja TcB ne procjenjuju izravno razine bilirubina, valjana su i pouzdana kada se koriste kao test probira za prepoznavanje djece kojima je potrebno mjerenje TSB. Određivanje TcB je metoda koja se izvodi jednostavno, uz krevet pacijenta, pokazuje zadovoljavajuću korelaciju sa serumskim bilirubinom, može se koristiti i kod tamnije pigmentirane novorođenčadi, također i za nedonoščad. Korištenje TcB mjera na ovaj način može rezultirati smanjenjem učestalosti vađenja krvi (54). Primalja izvodi mjerenje transkutanog bilirubina i upisuje nalaz u novorođenačkoj listi, korelira vrijednost sa starosti djeteta u satima i obavještava neonatologa u slučaju visokih vrijednosti ili upitnog nalaza.

TcB ili TSB treba izmjeriti između 24 i 48 sati nakon rođenja ili prije otpusta ako se to dogodi ranije.



Slika 6. *Dräger, Inc. Transkutani bilirubinometar.*

3.1.6. Fototerapija

Fototerapija smanjuje koncentraciju bilirubina kroz niz fotokemijskih reakcija koje omogućuju lakše izlučivanje bilirubina. Učinkovitost fototerapije ovisi o intenzitetu primijenjene fototerapije i površini novorođenčeta izloženoj fototerapiji Tehnološka dostignuća omogućila su značajne varijacije u opremi za fototerapiju.



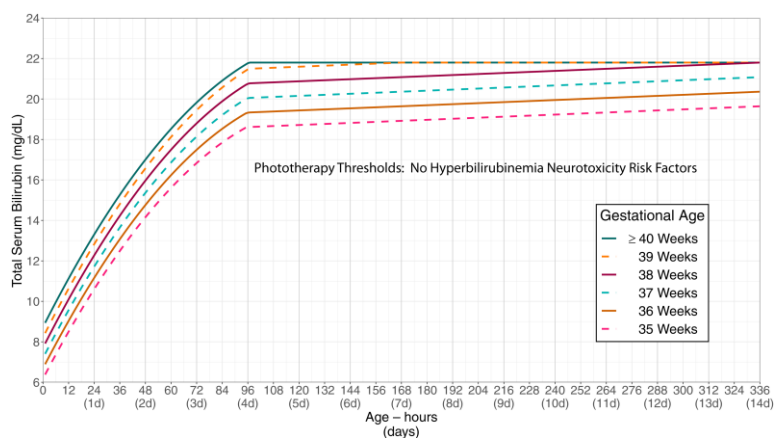
Slika 7. *Novorođenče koje prima fototerapiju*
(Izvor: Marco Verch under Creative Commons 2.0)

Ipak, opći pristup je osigurati intenzivnu fototerapiju na što većem dijelu površine kože novorođenčeta. Intenzivna fototerapija zahtijeva LED plavo svjetlo uskog spektra s zračenjem jačine od najmanje $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ po nm na valnoj duljini od oko 475 nm. Svjetlost

izvan raspona od 460 do 490 nm stvara nepotrebnu toplinu i potencijalno štetne valne duljine (55). Upute proizvođača preporučuju udaljenost svjetla od novorođenčadi, obično 35 cm ili manje.

Prednost intenzivne fototerapije je u tome što može brzo sniziti TSB i trebala bi skratiti trajanje liječenja. Primarni cilj fototerapije je smanjiti vjerojatnost daljnjeg povećanja koncentracije TSB-a što bi dovelo do potrebe za eskalacijom skrbi, uključujući eksangvinotransfuziju (55).

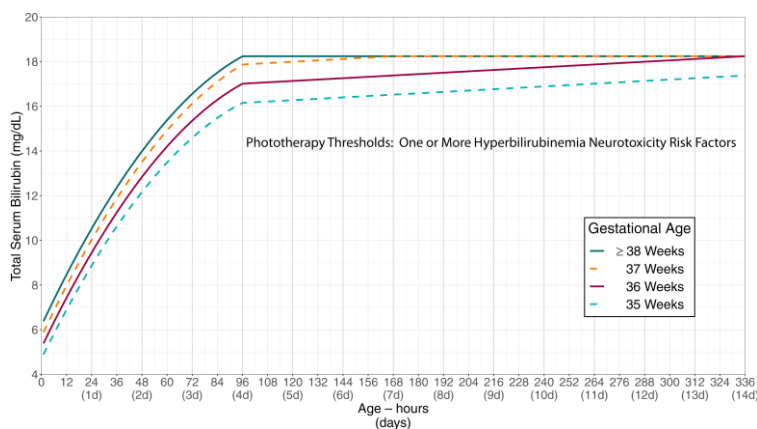
Preporučeni pragovi fototerapije daleko su ispod onih pri kojima dolazi do očite akutne neurotoksičnosti bilirubina ili kernikterusa (Slika 8, Slika 9.).



Slika 8. Pragovi fototerapije prema gestacijskoj dobi i dobi u satima za novorođenčad bez prepoznatih faktora rizika za neurotoksičnost hiperbilirubinemije osim gestacijske dobi. Ti se pragovi temelje na mišljenju stručnjaka, a ne na čvrstim dokazima o tome kada potencijalne dobrobiti fototerapije premašuju njezine potencijalne štete

(Izvor: *Pediatrics*. 2022;150(3). doi:10.1542/peds.2022-058859)

Fototerapija se ne smije koristiti samo s ciljem sprječavanja suptilnih nepovoljnih neurorazvojnih nalaza, jer je literatura koja povezuje suptilne abnormalnosti s bilirubinom proturječna. Nema dokaza da fototerapija poboljšava ili sprječava bilo koji od ovih ishoda, a postoje neki dokazi da fototerapija može dovesti do malog povećanja rizika od naknadne epilepsije u djetinjstvu (56, 57). Povjerenstvo za hiperbilirubinemiju vjeruje da dobrobit fototerapije premašuje mali potencijalni rizik od epilepsije kada je TSB na ili iznad praga fototerapije.



Slika 9. Pragovi fototerapije prema gestacijskoj dobi i dobi u satima za novorođenčad s bilo kojim prepoznatim čimbenikom rizika za neurotoksičnost hiperbilirubinemije osim gestacijske dobi. Ti se pragovi temelje na mišljenju stručnjaka, a ne na čvrstim dokazima o tome kada potencijalne dobrobiti fototerapije premašuju njezine potencijalne štete.

(Izvor: *Pediatrics*. 2022;150(3). doi:10.1542/peds.2022-058859.)

Intenzivna fototerapija preporučuje se pri vrijednostima (pragovima) ukupnog bilirubina u serumu na slici 8 ili slici 9 na temelju gestacijske dobi, čimbenika rizika neurotoksičnosti hiperbilirubinemije i dobi djeteta u satima.

Uloga primalje u vođenju djeteta na fototerapiji je ključna. Primalja daje informacije roditeljima o žutici i fototerapiji. Roditeljima se treba dati jasno objašnjenje žutice, kako djeluje fototerapija, što je potrebno za novorođenčad dok su pod "svjetlima". Majke treba poticati i podržavati ih da nastave s dojenjem dok je dijete na fototerapiji. Novorođenče prilikom ovog postupka treba održavati čisto i suho. Zaštita očiju (maske za fototerapiju) koristi se za svu djecu tretiranu fototerapijom. Primaljska zapažanja prilikom fototerapije su sljedeća: češće praćenje temperature radi mogućeg pregrijavanja, praćenje pulsa, brzine disanja, zasićenja kisikom, monitoring zbog mogućih apneja i desaturacija, bilježenje vremena početka i završetka fototerapije. Primalja također primjećuje komplikacije fototerapije kao npr. loše hranjenje. Djeca s hiperbilirubinemijom koja su na fototerapiji često su pospana i ne bude se zbog prehrane, ponekad je potrebno upotrijebiti izdvojeno majčino mlijeko putem bočice. Treba uočiti znakove poput kožnog osipa zbog pregrijavanja kože, temperaturnu nestabilnost, rijetku stolicu i perianalni osip. Bitno je smanjiti stres kod majke zbog odvajanja majke i novorođenčadi.

Primalja obavještava liječnika o uočenim promjenama, koji zatim propisuje nastavak ili prekid daljnje terapije.

3.1.7. Eskalacija njege i eksangvinoterapija

Eskalacija skrbi odnosi se na intenzivnu terapiju koja je potrebna djeci s povišenim ili brzo rastućim koncentracijama bilirubina kako bi se spriječila potreba za eksangvinotransfuzijom i eventualno spriječio kernikterus.

Skrb treba eskalirati kada TSB djeteta dosegne ili premaši prag za eskalaciju skrbi, definiran kao 2 mg/dL ispod praga za eksangvinotransfuziju.

Pokretanje eskalacije skrbi je hitan medicinski događaj. Ta se novorođenčad optimalno zbrinjava u jedinici neonatalnog intenzivnog liječenja.

Ako je pacijent u ustanovi koja nema mogućnost za hitnu eksangvinotransfuziju, potrebno je posavjetovati se s neonatologom o hitnom premještanju u jedinicu intenzivnog liječenja koja može obaviti eksangvinotransfuziju. Ako je moguće, potrebno je započeti intenzivnu fototerapiju i intravenoznu hidraciju i nastaviti tijekom bolničkog transfera.

3.1.8. Pregled nakon otpusta

Trenutne smjernice preporučuju korištenje razlike između koncentracije bilirubina i praga fototerapije u vrijeme mjerenja za određivanje intervala između otpusta i praćenja te potrebe za dodatnim mjerenjima TSB ili TcB. Ovaj pristup u proces donošenja odluka uključuje i gestacijsku dob i druge čimbenike rizika od neurotoksičnosti hiperbilirubinemije. Za određivanje termina pregleda nakon otpusta također treba uzeti u obzir prisutnost drugih čimbenika rizika za hiperbilirubinemiju.

3.1.9. Bolnička politika i postupci

Bolnice i rodilišta trebale bi imati jasno uspostavljenu politiku i postupke kako bi se pomoglo da sva novorođenčad dobije optimalnu skrb za sprječavanje komplikacija hiperbilirubinemije. Primalje bi trebale dokumentirati aktivnosti koje su povezane s ovim smjericama kliničke prakse u medicinskoj dokumentaciji.

Prije otpusta, sve bi obitelji trebale dobiti pisane i usmene upute o neonatalnoj žutici. Roditeljima treba pružiti pismene informacije kako bi se olakšali postupci nakon otpusta, uključujući vrijeme i mjesto kontrolnog pregleda, eventualno i uputnica za kontrolu TcB ili TSB. Informacije o hospitalizaciji pri rođenju, uključujući zadnji TcB ili TSB i dob u kojoj je izmjeren, te rezultate DAT-a (ako postoje) trebaju se unijeti u otpusno pismo djeteta.

4. ZAKLJUČAK

Neonatalna hiperbilirubinemija često se javlja u neonatalnom razdoblju. Međutim, kronična bilirubinska encefalopatija (kernikterus) rijetka je patologija s teškim posljedicama za obitelj i pacijenta ako se pojavi. Ključno je da kliničari budu svjesni rijetkih slučajeva ekstremne hiperbilirubinemije koji mogu dovesti do neurotoksičnosti bilirubina. Također je važno imati precizan plan liječenja koji uključuje intenzivnu fototerapiju i mogućnost eksangvinotransfuzije ako je potrebno. Primalje su nezamjenjiv i ključan dio medicinskog tima u brizi za novorođenčad. Njihova uloga u prepoznavanju, dijagnosticiranju i liječenju neonatalne žutice iznimno je važna. One su stručnjaci u identificiranju simptoma i znakova povišene razine bilirubina u krvi te su sposobne provesti odgovarajuće terapijske postupke kako bi spriječile razvoj ozbiljnih komplikacija kao što je kronična bilirubinska encefalopatija.

Primalje također igraju ključnu ulogu u prepoznavanju rizičnih faktora koji mogu utjecati na razvoj kronične bilirubinske encefalopatije. Njihova stručnost omogućuje im da identificiraju novorođenčad s visokim rizikom od hiperbilirubinemije te pruže odgovarajuću skrb i terapiju kako bi se smanjio rizik od dugoročnih neuroloških problema.

Uz svoju ulogu u dijagnostici i liječenju hiperbilirubinemije, primalje imaju važnu ulogu i u podršci obitelji. One su često osobe koje uspostavljaju i održavaju komunikaciju s roditeljima, pružajući im informacije o dijagnozi, liječenju i potrebnoj njezi. Njihova empatija, strpljenje i sposobnost komunikacije ključni su za stvaranje povjerenja i olakšavanje tjeskobe i brige roditelja.

U cjelokupnom spektru skrbi o novorođenčadi s ekstremnom žuticom, primalje su neophodne za pravodobno prepoznavanje, pravilno liječenje i sprečavanje potencijalnih dugoročnih komplikacija. Njihov stručne i tehničke kompetencije, kao i njihove osobine kao individua s vlastitim karakterom, odgojem i manirima, ključni su za uspješno obavljanje ovog zahtjevnog i odgovornog posla.

5. LITERATURA

1. Babaei H, Parham S. Risk Factors of Severe Hyperbilirubinemia in Neonates Undergoing Exchange Transfusion in Imam Reza Hospital Kermanshah-Iran, during 2012 to 2016. *International Journal of Pediatrics*. 2018 ;6(8):8061–72. [Google Scholar]
2. Rathore S, Sharashchandra R. A critical review on neonatal hyperbilirubinemia-an ayurvedic perspective. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2019 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Usman F, Diala UM, Shapiro SM, Le Pichon JB, Slusher TM. Acute bilirubin encephalopathy and its progression to kernicterus. current perspectives. 2018 [Google Scholar]
4. Wisnowski JL, Panigrahy A, Painter MJ, Watchko JF. Magnetic resonance imaging of bilirubin encephalopathy: current limitations and future promise. In *Seminars in perinatology*. 2014 Nov;38(7):422–428. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Helal NF, Ghany EA, Abuelhamd WA, Alradem AY. Characteristics and outcome of newborn admitted with acute bilirubin encephalopathy to a tertiary neonatal intensive care unit. *World Journal of Pediatrics*. 2019;15(1):42–8. [PubMed] [Google Scholar]
6. Wennberg RP. The blood–brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cellular and molecular neurobiology*. 2000 ;20(1):97. [PubMed] [Google Scholar]
7. Liumbruno GM, D’Alessandro A, Rea F, Piccinini V, Catalano L, Calizzani G, Pupella S, Grazzini G. The role of antenatal immunoprophylaxis in the prevention of maternal-foetal anti-Rh (D) alloimmunisation. *Blood transfusion*. 2010 ;8(1):8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant ≥ 35 weeks’ gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009;124(4):1193–1198. [PubMed] [Google Scholar]
9. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND) *Journal of perinatology*. 2005 Jan;25(1):54. [PubMed] [Google Scholar]

10. Alkén J, Håkansson S, Ekéus C, Gustafson P, Norman M. Rates of Extreme Neonatal Hyperbilirubinemia and Kernicterus in Children and Adherence to National Guidelines for Screening, Diagnosis, and Treatment in Sweden. *JAMA network open*. 2019 ;2(3):e190858. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Morioka I, Nakamura H, Koda T, Yokota T, Okada H, Katayama Y, Kunikata T, Kondo M, Nakamura M, Hosono S, Yasuda S. Current incidence of clinical kernicterus in preterm infants in Japan. *Pediatrics International*. 2015 ;57(3):494–7. [PubMed] [Google Scholar]
12. Hansen TW. Pathophysiology of kernicterus. *Fetal and neonatal physiology*. 2017;1:1657–1667. [Google Scholar]
13. Ribeiro BN, Lima GD, Ventura N, Gasparetto EL, Marchiori E. Chronic kernicterus: magnetic resonance imaging findings. *Radiologibrasileira*. 2016 ;49(6):407–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Parashari UC, Singh R, Yadav R, Aga P. Changes in the globuspallidus in chronickernicterus. *Journal of pediatric neurosciences*. 2009 ;4(2) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Usman F, Diala UM, Shapiro SM, Le Pichon JB, Slusher TM. Acute bilirubin encephalopathy and its progression to kernicterus. *current perspectives*. 2018:33–44. [Google Scholar]
16. Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Wi S, Liljestrand P, McCulloch C, Newman TB. Risk factors for severe hyperbilirubinemia among infants with borderline bilirubin levels: a nested case-control study. *The Journal of pediatrics*. 2008 ;153(2):234–40. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Saunders NR, Dreifuss JJ, Dziegielewska KM, Johansson PA, Habgood MD, Møllgård K, Bauer HC. The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: a walk through 100 years of history. *Frontiers in neuroscience*. 2014 ;8:404. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Das S, van Landeghem FK. Clinicopathological Spectrum of Bilirubin Encephalopathy/18 Bilirubin Induced Encephalopathy Iran *J Child Neurol*. Kernicterus. *Diagnostics*. 2020;9(1):24. [Google Scholar]

19. Riordan SM, Bittel DC, Le Pichon JB, Gazzin S, Tiribelli C, Watchko JF, Wennberg RP, Shapiro SM. A hypothesis for using pathway genetic load analysis for understanding complex outcomes in bilirubin encephalopathy. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:376. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Hulzebos CV, Dijk PH. Bilirubin–albumin binding, bilirubin/albumin ratios, and free bilirubin levels: Where do we stand? In *Seminars in perinatology*. 2014 Nov;38(7):412–421. [PubMed] [Google Scholar]
21. Amin SB. Bilirubin binding capacity in the preterm neonate. *Clinics in perinatology*. 2016;43(2):241–57. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
22. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in the 21st century: frequently asked questions. *Journal of Perinatology*. 2009 ;29(S1):S20. [PubMed] [Google Scholar]
23. Wusthoff CJ, Loe IM. Impact of bilirubin-induced neurologic dysfunction on neurodevelopmental outcomes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Feb;20(1):52–57. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
24. Amin SB, Charafeddine L, Guillet R. Transient bilirubin encephalopathy and apnea of prematurity in 28 to 32 weeks gestational age infants. *Journal of Perinatology*. 2005 ;25(6):386. [PubMed] [Google Scholar]
25. Bhutani VK, Johnson-Hamerman L. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Feb;20(1):6–13. [PubMed] [Google Scholar]
26. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and revention. *Journal of clinical neonatology*. 2013 ;2(2) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
27. Peter KB, Tolulope O, Temidayo AA, Kehinde KD. Kernicterus in Two Generations: A Need for More Aggressive Preventive Measures. *Iranian Journal of Neonatology IJN*. 2014 ;5(2):33–6. [Google Scholar]
28. Shapiro SM. Chronic bilirubin encephalopathy: diagnosis and outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010 Jun;15(3):157–163. [PubMed] [Google Scholar]
29. Olds C, Oghalai JS. Audiologic impairment associated with bilirubin-induced neurologic damage. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015 Feb;20(1):42–46. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

30. Slusher TM, Owa JA, Painter MJ, Shapiro SM. The kernicteric faces: facial features of acute bilirubin encephalopathy. *Pediatric neurology*. 2011 ;44(2):153–4. [PubMed] [Google Scholar]
31. Barbério GS, Zingra AC, Santos PS, Machado MA. Green Teeth Related to Bilirubin Levels. *ActastomatologicaCroatica*. 2018 ;52(1) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
32. Farouk ZL, Muhammed A, Gambo S, Mukhtar-Yola M, Umar Abdullahi S, Slusher TM. Follow-up of children with kernicterus in kano nigeria. *Journal of tropical pediatrics*. 2017 ;64(3):176–82. [PubMed] [Google Scholar]
33. Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain. *Pediatric research*. 2019;85(2):183–90. [PubMed] [Google Scholar]
34. Radmacher PG, Groves FD, Owa JA, Ofovwe GE, Amuabunos EA, Olusanya BO, Slusher TM. A modified Bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND-M) algorithm is useful in evaluating severity of jaundice in a resourcelimited setting. *BMC pediatrics*. 2015 ;15(1) [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
35. Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taslimi Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. Bilirubin Induced Encephalopathy. *Iran J Child Neurol*. 2020 Winter;14(1):7-19. PMID: 32021624; PMCID: PMC6956966.
36. Nam GS, Kwak SH, Bae SH, Kim SH, Jung J, Choi JY. Hyperbilirubinemia and Bilirubin Induced Encephalopathy Follow-up Auditory Brainstem Responses inPreterm Infants. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2019 ;12(2):163. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
37. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, Poland R, Gourley GR, Kazmierczak S, Meloy L, Burgos AE, Hall JY, Stevenson DK; Initial Clinical Testing Evaluation and Risk Assessment for Universal Screening for Hyperbilirubinemia Study Group. Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):477-482.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.08.022. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23043681.

38. Ribeiro BN, Lima GD, Ventura N, Gasparetto EL, Marchiori E. Chronic kernicterus: magnetic resonance imaging findings. *Radiologia Brasileira*. 2016 ;49(6):407–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
39. Maisels MJ, Bhutani VK, Bogen D, Newman TB, Stark AR, Watchko JF. Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):1193-8. doi: 10.1542/peds.2009-0329. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19786452.
40. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, Yeargin-Allsopp M. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol*. 2004 Oct;24(10):650-62. doi: 10.1038/sj.jp.7211152. PMID: 15254556.
41. Mah MP, Clark SL, Akhigbe E, Englebright J, Frye DK, Meyers JA, Perlin JB, Rodriguez M, Shepard A. Reduction of severe hyperbilirubinemia after institution of predischARGE bilirubin screening. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):e1143-8. doi: 10.1542/peds.2009-1412. Epub 2010 Apr 5. PMID: 20368324.
42. Practice Bulletin No. 181 Summary: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):481-483. doi: 10.1097/AOG.0000000000002226. PMID: 28742667.
43. Flaherman VJ, Maisels MJ; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation-Revised 2017. *Breastfeed Med*. 2017 Jun;12(5):250-257. doi: 10.1089/bfm.2017.29042.vjf. Epub 2017 Apr 10. PMID: 29624434.
44. Flaherman VJ, Maisels MJ; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation-Revised 2017. *Breastfeed Med*. 2017 Jun;12(5):250-257. doi: 10.1089/bfm.2017.29042.vjf. Epub 2017 Apr 10. PMID: 29624434.
45. Chen YJ, Yeh TF, Chen CM. Effect of breast-feeding frequency on hyperbilirubinemia in breast-fed term neonate. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1121-5. doi: 10.1111/ped.12667. Epub 2015 Sep 3. PMID: 25929838.

46. Flaherman VJ, Maisels MJ; Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #22: Guidelines for Management of Jaundice in the Breastfeeding Infant 35 Weeks or More of Gestation-Revised 2017. *Breastfeed Med.* 2017 Jun;12(5):250-257. doi: 10.1089/bfm.2017.29042.vjf. Epub 2017 Apr 10. PMID: 29624434.
47. Maisels MJ, Clune S, Coleman K, Gendelman B, Kendall A, McManus S, Smyth M. The natural history of jaundice in predominantly breastfed infants. *Pediatrics.* 2014 Aug;134(2):e340-5. doi: 10.1542/peds.2013-4299. PMID: 25049352.
48. Meek JY, Noble L. Technical Report: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics.* 2022 Jul 1;150(1):e2022057989. doi: 10.1542/peds.2022-057989. PMID: 35921641.
49. Alex R. Kemper, Thomas B. Newman, Jonathan L. Slaughter, M. Jeffrey Maisels, Jon F. Watchko, Stephen M. Downs, Randall W. Grout, David G. Bundy, Ann R. Stark, Debra L. Bogen, Alison Volpe Holmes, Lori B. Feldman-Winter, Vinod K. Bhutani, Steven R. Brown, Gabriela M. Maradiaga Panayotti, Kymika Okechukwu, Peter D. Rappo, Terri L. Russell; Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. *Pediatrics* August 2022; 150 (3): e2022058859. 10.1542/peds.2022-058859
50. Greene DN, Liang J, Holmes DT, Resch A, Lorey TS. Neonatal total bilirubin measurements: Still room for harmonization. *Clin Biochem.* 2014 Aug;47(12):1112-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.001. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24731789.
51. Ahlfors CE, Parker AE. Bilirubin binding contributes to the increase in total bilirubin concentration in newborns with jaundice. *Pediatrics.* 2010 Sep;126(3):e639-43. doi: 10.1542/peds.2010-0614. Epub 2010 Aug 2. PMID: 20679308.
52. Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 Apr;154(4):391-4. doi: 10.1001/archpedi.154.4.391. PMID: 10768679.
53. Tayaba R, Gribetz D, Gribetz I, Holzman IR. Noninvasive estimation of serum bilirubin. *Pediatrics.* 1998 Sep;102(3):E28. doi: 10.1542/peds.102.3.e28. PMID: 9724676.

54. Engle WD, Jackson GL, Engle NG. Transcutaneous bilirubinometry. *Semin Perinatol.* 2014 Nov;38(7):438-51. doi: 10.1053/j.semperi.2014.08.007. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25282473.
55. Lamola AA. A Pharmacologic View of Phototherapy. *Clin Perinatol.* 2016 Jun;43(2):259-76. doi: 10.1016/j.clp.2016.01.004. Epub 2016 Feb 15. PMID: 27235206.
56. Wu YW, Kuzniewicz MW, Croen L, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Risk of Autism Associated With Hyperbilirubinemia and Phototherapy. *Pediatrics.* 2016 Oct;138(4):e20161813. doi: 10.1542/peds.2016-1813. PMID: 27669736.
57. Newman TB, Wu YW, Kuzniewicz MW, Grimes BA, McCulloch CE. Childhood Seizures After Phototherapy. *Pediatrics.* 2018 Oct;142(4):e20180648. doi: 10.1542/peds.2018-0648. PMID: 30249623.

6. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime	Ivona Mihajlović
Adresa	Zrinsko-frankopanska 57, Makarska
E-mail	ivoonche420@gmail.com
Datum rođenja	20.12.2000.
Mjesto rođenja	Makarska

Obrazovanje

2020. – 2023.	Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Preddiplomski studij Primaljstva, Split
2015. – 2019.	Srednja škola Braća Radić Kaštel Štafilić, Veterinarski tehničar

Postignuća

2023.	Tečaj reanimacije
2022. – 2023.	Državna stipendija

Dodatne informacije

Poznavanje rada na računalu u MS Office
Odlično poznavanje engleskog jezika