

# Rizični čimbenici za neurorazvojni ishod u dojenačkoj dobi

---

**Bucić, Dora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:173203>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Dora Bucić**

**RIZIČNI ČIMBENICI ZA  
NEURORAZVOJNI ISHOD U  
DOJENAČKOJ DOBI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Dora Bucić**

**RIZIČNI ČIMBENICI ZA  
NEURORAZVOJNI ISHOD U  
DOJENAČKOJ DOBI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2017.**

Rad je ostvaren u Općoj županijskoj bolnici Požega.

Mentor rada: doc.prim.dr.sc. Andrea Šimić-Klarić, specijalist pedijatrije

Rad sadrži 23 lista i 6 tablica.

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Osobitosti zdravog novorođenčeta.....	1
1.2. Neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi.....	3
1.2.1. Spastični sindrom.....	4
1.2.2. Sindrom hipotonije.....	4
1.3. Ultrazvučni prikaz mozga djece s neurorazvojnim odstupanjima.....	5
1.4. Neurorizična djeca.....	5
1.5. Čimbenici rizika za neurorazvojna odstupanja.....	6
2. CILJ RADA.....	8
3. MATERIJALI I METODE.....	9
3.1. Ustroj studije.....	9
3.2. Ispitanici.....	9
3.3. Metode.....	9
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI.....	10
5. RASPRAVA.....	14
6. ZAKLJUČAK.....	17
7. SAŽETAK.....	18
8. SUMMARY.....	19
9. LITERATURA.....	21
10. ŽIVOTOPIS.....	23

## POPIS KRATICA

CMV	citomegalovirus
HIC	intrakranijalno krvarenje
IUGR	intrauterini zastoj rasta
PVE	periventrikularna ehogenost
PVL	periventrikularna leukomalacija
RDS	sindrom respiratornog distresa
RVP	prijevremeno prsnuće vodenjaka
SIAI	sindrom intraamnijske infekcije
UZV	ultrazvuk

## 1. UVOD

Živčani sustav počinje se razvijati već u trećem tjednu embrionalnog života i mnogi teški neurološki poremećaji događaju se za vrijeme intrauterinog razvoja. Postojanje intraneuralnih i neuromuskularnih veza nužno je za početak fetalnih kretnji. Razvoj mišićnih vlakana i inervacija te nastanak najranijih sinapsi događa se između petog i sedmog tjedna gestacijskog razvoja. Poslije šestog tjedna gestacijskog razvoja dolazi do razvoja moždanog debla koji će do poroda regulirati fetalne obrasce ponašanja (1).

Prvi spontani pokreti fetusa događaju se u sedmom tjednu gestacijskog razvoja i sastoje se od izmjeničnih pokreta fleksije i ekstenzije uz pasivne pokrete ekstremiteta koji se događaju u nepravilnim sekvencama (2).

S pojavom pasivnih pokreta može se promatrati i motorička aktivnost fetusa. U početku su pokreti masovni, no već u devetom tjednu trudnoće, porastom broja aksodendritičkih sinapsi, zamjenjuju se lokalnim. Između 14. i 19. tjedna gestacijskog razvoja, kada je prisutna potpuna fetalna aktivnost, najduže razdoblje između pokreta je pet do šest minuta.

Standarnim dvodimenzionalnim (2D) ultrazvukom grube fetalne kretnje mogu se primijetiti u osmom tjednu gestacijskog razvoja, a četverodimenzionalnim (4D) ultrazvukom pokreti ekstremiteta poput fleksije i ekstenzije mogu se zabilježiti već u sedmom tjednu trudnoće. Osim ranijeg bilježenja fetalnih pokreta s pomoću 4D ultrazvuka moguće je bilježiti rotaciju fetusa i promjene u smjeru pokreta što značajno doprinosi perinatalnoj dijagnostici (1).

Promatranje kvalitativnih pokreta ima visoku prediktivnu vrijednost za procjenu moždane funkcije. Razni vanjski stimulansi i patološka stanja dovode do promjene fetalne aktivnosti. Dijabetes melitus majke, anomalije središnjeg živčanog sustava i intrauterini zastoj rasta (IUGR, engl. *Intrauterine growth restriction*) dovode do promjene kvalitete fetalne aktivnosti (3).

### 1.1 Osobitosti zdravog novorođenčeta

Prva četiri tjedna života djeteta obilježena su promjenama kojima se novorođenče prilagođava na ekstrauterine uvjete života. Nekoliko sekundi ili minuta nakon rođenja tekućina iz pluća se odstranjuje, alveole se ispunjavaju zrakom i dolazi do prvog udaha. Unutar 24 sata dolazi do uspostave krvotoka, a za određene metaboličke i imunološke funkcije potrebno je i nekoliko mjeseci.

Zdravo doneseno novorođenče rađa se s prosječnom težinom 3400 grama, dok se duljina kreće između 49 i 51 cm. Tjelesna težina i duljina procjenjuju se pomoću centilnih krivulja. Novorođenčad koja u svojoj gestacijskoj dobi imaju težinu između desete i devedesete centile ubrajaju se u eutrofičnu novorođenčad. Ukoliko težina pada ispod desete centile novorođenče je hipotrofično, a djeca kojoj je rodna težina iznad devedesete centile nazivaju se hipertrofičnom novorođenčadi (4).

U novorođenačkoj i dojenačkoj dobi pojavljuju se primitivni refleksi poput refleksa sisanja, traženja usnama, automatskog hoda i Moroov refleks koji nastaju i nestaju kao odraz sazrijevanja središnjeg živčanog sustava. Za pravilan psihomotorni razvoj potreban je gubitak primitivnih refleksa (5).

Pregled psihomotoričkog razvoja dojenčeta obuhvaća promatranje spontane motorike, položajnih reakcija, mišićnog tonusa i refleksa i procjena vitalnosti po Apgaru (6). U prvoj minuti djetetova života bodovanjem po Apgaru procjenjuje se njegova vitalnost. Pri pregledu se promatra boja kože, disanje, tonus mišića, refleksna podražljivost i frekvencija pulsa pupkovine ili srca i boduju se s 0, 1 ili 2 boda. Dobiveni se brojevi zbrajaju i daju konačnu procjenu vitalnosti. Ukoliko je broj bodova između 8 i 10, dijete je urednih vitalnih funkcija. Djeca s 4 - 7 bodova svrstavaju se u umjereno deprimiranih vitalnih funkcija, a djeca s 3 boda i manje teško deprimiranih vitalnih funkcija.

Tijekom prvog mjeseca novorođenče počinje proces kраниокаудалне екстензије. Iz potpune fleksije ekstremiteta postupno dolazi do njihove ekstenzije koja završava u dobi od 6 mjeseci. Tijekom razvoja možemo pratiti usvajanje antigravitacijskih položaja, na primjer u pokusu sjedenja povlačenjem djeteta za podlaktice iz leđnog položaja. U novorođenačkoj dobi glava „tone“ natrag, dok u dobi od 3 mjeseca zatiljak prati razinu leđa. U petom mjesecu dolazi do aktivne fleksije glave, vrata i donjih ekstremiteta tijekom cijelog pokusa sjedenja. Digitopalmarно hvatanje ostvaruje se s 3 - 4 mjeseca, a u dobi od 6 - 7 mjeseci aktivno i ciljano poseže za predmetom (4).

Do kraja drugog mjeseca života prisutan je automatski hod. S pet mjeseci novorođenče se odupire prstima o podlogu. Četveronožni položaj dojenče može zauzeti u 9. mjesecu života, dok se krajem 12. mjeseca života očekuje sigurno puzanje (7). S 11 - 12 mjeseci nekoliko sekundi balansira bez pridržavanja rukama, a samostalan hod očekuje se između 12. i 15. mjeseca.

Razvoj govora djeteta podijeljen je u predjezičnu i jezičnu fazu. Dob od 8 mjeseci označava prijelaz jedne faze u drugu. U trećem mjesecu počinje gukati, dok u 8. mjesecu



povezuje samoglasnike i suglasnike u slogove, ali bez određenog značenja, a u 12. mjesecu života dijete počinje govoriti (4).

## 1.2. Neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi

Neurorazvojna odstupanja možemo podijeliti u blaga i teška. Blaga su odstupanja poremećaji komunikacije, smetnje govora i ponašanja te usporen neuromotorni razvoj, dok se metalna retardacija, epilepsije, poremećaji vida i sluha ubrajaju u teška odstupanja (2).

Neki od simptoma koji ukazuju na odstupanja već u rano dojenačko doba su zaostajanje glave kada se dijete pomiče iz ležećeg položaja, nemogućnost odizanja glavice od podloge i oslobađanja dišnih putova, čvrsto zatvoreni palčevi u šakama, nemogućnost oslanjanja na laktove u dobi od 3 mjeseca te nemogućnost rotacije iz leđnog u potrbušni položaj i obrnuto u dobi od 5 do 6 mjeseci (8).

Procjenom kvalitete općih pokreta (engl. *gerenal movements*) razvijen je oblik procjene neuromotornog razvoja dojenčadi. Opći su pokreti spontani pokreti gornjih i donjih ekstremiteta. Evaluacija pokreta dva do četiri mjeseca nakon rođena ima visoku prediktivnu vrijednost za neurorazvojni ishod novorođenčeta. Pokreti dojenčeta mogu biti normalni, blago abnormalni ili definitivno abnormalni. Prisutnost definitivno abnormalnih pokreta u prva četiri mjeseca života nosi visok rizik za kasniji nastanak cerebralne paralize (5).

Od 70 do 90 % perinatalnih moždanih oštećenja nastaje tijekom trudnoće, 5-10 % tijekom poroda, dok ih nakon poroda nastaje oko 10 %. Neurorazvojni poremećaji često su uzrokovani hipoksično-ishemičnom encefalopatijom, peri- i intraventrikularno krvarenjima te perinatalnom infekcijom. Zahvaljujući plastičnosti i maturaciji mozga, oštećenja se mogu kompenzirati neurobiološkim procesima te je neurološki i kognitivni ishod dojenčeta varijabilan uz mogućnost potpunog oporavka (2).

Plastično svojstvo neurona znači da imaju sposobnost mijenjati se funkcionalno i strukturalno. Razvojna plastičnost fiziološka je osobitost fetalnih neurona. Učenje i pamćenje dovode do promjena sinaptičkih odnosa koji nastaju zbog strukturalnih promjena ili promjena unutarstaničnih biokemijskih procesa te dolazi do trajnih promjena učinkovitosti sinapsi (9).

*Subplate* zona pojavljuje se u fetalnom mozgu između 12. i 15. tjedna trudnoće. Ta zona sadrži zrele i za sinaptogenezu spremne neurone koji su sposobni sintetizirati neurotransmitere i neuropeptide. Aferentni aksoni, tražeći put do privremene moždane kore, uspostavljaju sinapse sa *subplate* neuronima. Te privremene sinapse traju od oko 24. do 28. tjedna gestacije kada glavni aksoni počnu urastati u samu kortikalnu ploču (9). Sama *subplate*

zona naziva se čekaonicom za spomenute aferentne aksone (10). Pri kraju perinatalnog perioda zona počinje nestajati te potpuno iščezne nekoliko mjeseci nakon rođenja.

Kliničke slike sindroma odstupanja u neurološkom razvoju djeteta su spastični sindrom, sindrom hipotonije i distoni sindrom. Ukoliko se ne prepoznaju i ne liječe, mogu prijeći u kasniju kliničku sliku cerebralne paralize.

### **1.2.1. Spastični sindrom**

Spastičnost je motorni poremećaj karakteriziran pojačanim mišićnim tonusom. Mišići postaju ukočeni i tvrdi te dolazi do pojačanog mišićnog tonusa, hiperefleksije i izvijanja tijela u vidu opistotonusa. Prekomjerna razdražljivost, poremećaji sna i hranjenja, stridor i usporen motorički razvoj prisutni su kod ove dojenčadi (6). Konstantni spasticitet mišića onemogućuje daljnji razvoj i rast kostiju i može dovesti do pojave jake boli uz kontrakture i deformaciju kosti i zglobova. Spontana motorika je oskudna, a produljeno je trajanje primitivnih ekstenzornih refleksa. Galantov refleks (refleks savijanja djeteta ovisno o mjestu podražaja) i refleks hvatanja stopala ne mogu se izazvati (11).

### **1.2.2. Sindrom hipotonije**

Hipotonija je stanje smanjenog tonusa mišića, a može biti uzrokovana poremećajima središnjeg živčanog sustava (oštećenje donjeg motoneurona), različitim endokrinim, metaboličkim i genetskim bolestima. Do hipotonije muskulature mogu dovesti i stanja hipoksije, sepsa ili intrakranijalno krvarenje (12). U dojenačkoj dobi prezentira se oskudnom spontanom motorikom i nemogućnošću održavanja glave iznad podloge. Pri izvođenju pasivnih pokreta dojenče ne pruža otpor i prisutna je prekomjerna pokretljivost zglobova, a primitivni refleksi su oslabljeni ili ne postoje. Zbog slabosti muskulature, disanje i hranjenje mogu biti otežani (13).

### **1.2.3. Distoni sindrom**

Distoni sindrom jedan je od najučestalijih motoričkih poremećaja kod djece. U novorođenačkoj dobi očituje se prekomjernom razdražljivošću i obilnom spontanom motorikom. Naglom promjenom položaja tijela ili bukom dolazi do neprikladnog motoričkog odgovora uz prisutna distona izvijanja trupa i ekstremiteta (11). Uz masovne kružne pokrete ruku u dojenčadi s distonim sindromom prisutno je širenje prstiju (14). Reakcija uspravljanja i funkcija šake su poremećeni, a tonus mišića promjenjiv uz najčešći nalaz hipotonije mišića.

Postojanje primitivnih refleksa poremećeno je tako da su Galantov refleks, refleks automatskog hoda i refleks hvatanja stopala pojačani, dok je Moroov refleks produljen (11).

### 1.3. Ultrazvučni prikaz mozga djece s neurorazvojnim odstupanjima

U procjeni rizika za neurorazvojna odstupanja visoku prediktivnu vrijednost ima ultrazvučni prikaz mozga novorođenčeta. Uredan nalaz znak je povoljnog ishoda, a nalaz strukturalnih lezija poput periventrikularne leukomalacije (PVL), periventrikularne i intraventrikularne hemoragije nosi veliki rizik za mnogobrojne neurorazvojne poremećaje. PVL je oštećenje bijele moždane tvari koje nastaje zbog hipoksično-ishemijskog oštećenja mozga, najčešće arterijske hipotenzije (15).

Kako se središnji živčani sustav razvija za vrijeme cijele trudnoće, hipoksično-ishemijska oštećenja ovise o razvojnom stupnju živčane stanice. Oštećenje kasnih progenitorskih stanica oligodendroglije rezultirat će nastajanjem PVL-a. Ona se može javiti u obliku cističnih tvorbi ili mikroskopskih promjena i u konačnici može dovesti do hipomijelinizacije bijele tvari i ventrikulomegalije (16). Kod nedonoščadi s manje od 32 tjedna gestacije učestalost PVL-a je 4 - 9 %, dok je kod donešene djece 0,9 - 2 %. Neurorazvojni ishod ovisi o opsegu zahvaćenog područja moždanog parenhima, ali oštećenje ostavlja trajne posljedice u 35 – 90 % slučajeva. PVL se može javiti kao samostalno oštećenje ili može biti udruženo s intrakranijalnim krvarenjem (15).

Intrakranijalno krvarenje drugi je najčešći razlog nastajanja neuroloških oštećenja i nepovoljnog psihomotornog razvoja novorođenčeta. Ono je uzrokovano mehaničkom ozljedom pri prolasku kroz porođajni kanal ili hipoksijom koja dovodi do venske kongestije mozga i oštećuje endotel kapilara. Peri-intraventrikularna krvarenja čest su nalaz u nedonoščadi zbog nezrelosti krvnih žila mozga i mehanizma regulacija protoka krvi kroz mozak. Ukoliko je krvarenje ograničeno na germinativni matriks, neće ostaviti trajne posljedice. Zahvaćenost i dilatacija komora rezultirat će nastankom posthemoragičnog hidrocefalusa, a najteži je oblik intraparenhimno krvarenje koje kod preživjele djece ostavlja trajne posljedice (15).

### 1.4. Neurorizična djeca

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, 6 - 7 % djece rođeno je s rizikom za neurorazvojna odstupanja. Istraživanje iz 2011. godine pokazalo je da u Hrvatskoj godišnje možemo očekivati oko 1200 visokoneurorizične djece. Kako se ranim prepoznavanjem i intervencijom može popraviti oštećenje funkcije, u drugoj polovici 20. stoljeća stvoren je i

registar neurorizične djece. Anamnestičko postojanje komplikacija ili bolesti tijekom trudnoće, bolesti nakon poroda koje se klinički očituju kao spasticitet, hipotonija ili distoni sindrom ukazuju na neurorizično dijete. Ukoliko postoji dva ili više anamnestičkih čimbenika, novorođenče pripada u visoko neurorizičnu skupinu (15).

U rodilištu se vrši probir djece s neuromotoričkim odstupanjima. Pregledava se tonus mišićne mase, pasivni pokreti i spontana motorika. Neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi ne moraju biti trajna ukoliko se na vrijeme počne provoditi odgovarajuća terapija. Metode po Bobathu i Vojti koriste se u fizikalnoj terapiji. Metodom po Bobathu inhibira se abnormalni lokomotorni obrazac uz poticanje i stvaranje normalnih, svjesnih i automatskih pokreta. Metodom po Vojti postiže se cilju usmjerena, voljna motorika terapijskim pritiskom, zoni podraživanja i tako se aktiviraju mišići cijeloga tijela (6).

### **1.5. Čimbenici rizika za neurorazvojna odstupanja**

Neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi nastaju zbog oštećenja mozga fetusa, najčešće uzrokovanih fetalnom hipoksijom ili infekcijom (16). Sindrom intraamnijske infekcije patološko je stanje koje dovodi do infekcije plodove vode, ovoja i posteljice. Od 20 do 40 % slučajeva neonatalnih sepsi i pneumonija te oko 50 % prijevremenih poroda nastaje zbog intraamnijske infekcije.

Najčešći je uzrok nastajanja infekcije ascendentnim širenjem uzročnika iz rodnice za vrijeme trudnoće ili porođaja, no terapijsko-dijagnostički postupci poput amniocenteze, kordocenteze, biopsije korionskih resica te postavljanje intrauterinih katetera za vrijeme porođaja također mogu biti način unosa patogenih mikroorganizama (17).

Infekcija dovodi do otpuštanja citokina i medijatora upale koji uzrokuju disfunkciju i apoptozu neurona i dovode do neuroloških poremećaja. Citokini također uzrokuju oštećenje bijele moždane tvari, oštećuju endotel i posljedično mogu dovesti do intraventrikularnog krvarenja (18).

Neometan razvoj i funkcija posteljice preduvjet su za opskrbu fetusa kisikom i hranjivim tvarima. Kronične bolesti majke koje utječu na normalan razvoj posteljice poput anemija, koagulopatija, imunoloških, endokrinih i metaboličkih bolesti, kao i akutni poremećaji za vrijeme trudnoće (kardiovaskularni šok, eklampsije, epileptički napadi, anafilaksija) mogu biti uzrok insuficijencije posteljice (16).

Prijevremeno rođena djeca rizična su skupina za nastanak neurorazvojnih odstupanja (18). Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije označavaju porod prije navršanih 37. tjedana gestacije prijevremenim. Niska porođajna masa pokazatelj je intrauterinog rasta i

razvoja djeteta. Nedonoščad s porođajnom težinom manjom od 1000 grama i gestacijske dobi ispod 28 tjedana ubrajaju se u najrizičniju skupinu djece za neurorazvojna odstupanja jer nedovoljna zrelost imunoloških, metaboličkih, plućnih, bubrežnih i hematoloških mehanizama može dovesti do oštećenja motoričkih i intelektualnih funkcija.

Perinatalni su čimbenici rizika, osim prijevremenog poroda, i perinatalna asfiksija i perinatalna infekcija. Novorođenčad s perinatalnom infekcijom visoko su rizična skupina. Prodorom mikroorganizama i njihovih toksina u krvni optok dolazi do novorođenačke sepse. Infekcija može nastati prije poroda, za vrijeme i nakon poroda. Najčešći su uzročnici novorođenačke sepse streptokoki grupe B i E. Coli. Dugotrajan i težak porod, prerano prsnuće vodenjaka i nedonešenost rizični su faktori za nastanak novorođenačke sepse (4).

Infekcija citomegalovirusom javlja se u 0,6 - 2 % novorođenčadi i najčešće se očituje simptomima sepse, mikrocefalije i intrauterinim zastojem u rastu. Neurorazvojna odstupanja koja mogu biti uzrokovana citomegalovirusom su ataksija, hipotonija, poremećaji ponašanja i autistični poremećaj (15).

Pod maternalne čimbenike rizika ubrajamo rupturu uterusa, poremećaje placente poput abrupcije placente ili placente previae. Postnatalni čimbenici rizika su novorođenačke konvulzije, meningitis, sepsa, intracerebralno krvarenje, hiperbilirubinemija, acidoza i trauma.

## 2. CILJ RADA

Cilj je ove presječne studije:

- procijeniti potencijalne rizične čimbenike za neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi
- odrediti učestalost potencijalnih rizičnih čimbenika za neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi.

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija (19).

#### **3.2. Ispitanici**

Presječnom studijom obuhvaćeno je 115 djece s odstupanjima u neurološkom razvoju u dojenačkoj dobi u Općoj županijskoj bolnici Požega na Odjelu za pedijatriju. Djeca su rođena između 1.1.2012. i 1.1.2017. godine. Uveden je sustav šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su anamnestički podatci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja.

#### **3.3. Metode**

Svoj dojenčadi s prisutnim neurorazvojnim odstupanjima u prvoj godini života analizirat će se pregledom medicinske dokumentacije mogući rizični čimbenici za neurorazvojna odstupanja. Iz medicinske dokumentacije izdvojeni su podaci o obiteljskoj anamnezi, komplikacijama u trudnoći i porodu, načinu poroda, porođajnoj masi i duljini, Apgar indeksu, bolesti u novorođenačkoj dobi, ultrazvuku mozga i pridruženim kroničnim bolestima.

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podaci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike i povezanosti testirane su  $\chi^2$  testom. Odabrana razina značajnosti je  $\alpha = 0,05$ . Statistička analiza obavljena je korištenjem statističkog programa R (inačica 3.1.2., [www.r-project.org](http://www.r-project.org)) (20).

#### 4. REZULTATI

Istraživanjem provedenim na Odjelu za pedijatriju u Općoj županijskoj bolnici Požega obuhvaćeno je 115-ero djece s neurorazvojnim odstupanjima. Djeca su rođena između 1.1.2012 i 1.1.2017. godine.

Unutar istraživane skupine iz medicinske dokumentacije izdvojeni su opći podaci o ispitanicima (gestacijska dob, rodna masa i duljina i Apgar u prvoj minuti života) te obiteljska anamneza, komplikacije u trudnoći i porodu i način poroda.

Medijan rodne mase novorođenčadi iznosio je 3160 grama, rodne dužine 49 cm, a Apgara 10. Statistički značajna razlika pronađena je u gestacijskoj dobi i rodnoj masi ( $p < 0,001$ ). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti patološkog ultrazvuka (UZV) mozga koji je činio 53.77 % (Tablica 1.).

**Tablica 1. Opći podaci o ispitanicima**

		n (%)	p*
Gestacijska dob	28-32	3 (2,63)	<0,001
	32-36	25 (21,93)	
	<28 tjedana	4 (3,51)	
	terminski	82 (71,93)	
	Ukupno	114 (100,0)	
Rodna masa	< 1000g	1 (0,87)	<0,001
	1000 g-1500 g	5 (4,35)	
	1500 g-2500 g	29 (25,22)	
	>2500 g	80 (69,57)	
	Ukupno	115 (100,0)	
UZV mozga	Izmijenjen	57 (53,77)	0,347
	Uredan	49 (46,23)	
	Ukupno	106 (100,0)	
		Mdn (25 % - 75 %)	
Apgar		10 (9 - 10)	
Rodna masa		3160 (2370 - 3460)	
Rodna dužina		49 (46 - 51)	

\* $\chi^2$  test, mdn – medijan

Vidljiva je statistički značajna razlika u učestalosti patoloških promjena na UZV nalazu mozga. Najviše je ispitanika oboljelih od HIC (55,36 %). PVE (5,36 %) i SEH (3,57



%) nađeni su u manjem broju, dok su ostale dijagnoze rariteti. Sva su krvarenja prvog i drugog stupnja. Promatrajući lokalizaciju promjena u najvećem slučaju riječ je o obostranim promjenama (70,21 %) (Tablica 2.).

<b>Tablica 2. Prikaz najčešćih patoloških UZV nalaza u novorođenčadi</b>			
		n (%)	p*
Nalaz	HIC	44 (78,57)	<0,001
	PVE	3 (5,36)	
	SEH	2 (3,57)	
	cistična tvorba u plexusu	1 (1,79)	
	nezreo parenhim	3 (5,36)	
	proširene lateralne komore	2 (3,57)	
	prošireni subarahnoidalni prostori	1 (1,79)	
	Lokalizacija	Jednostrano	
	Obostrano	33 (70,21)	

\* $\chi^2$  test

Najveći udio ispitanika rođen je vaginalnim porodom (72,17 %). U trudnoći je 41.61 % ispitanica imalo komplikacije ( $p = 0,137$ ), a tijekom poroda njih 21,74 %. (Tablica 3.).

<b>Tablica 3. Rizični faktori u trudnoći i perinatalnom razdoblju kod ispitivane skupine</b>			
		n (%)	p*
Komplikacije u trudnoći	Ne	65 (56,52)	0,137
	Da	50 (43,48)	
Komplikacije u porodu	Ne	90 (78,26)	<0,001
	Da	25 (21,74)	
Način poroda	Vaginalni	83 (72,17)	<0,001
	Carski rez	32 (27,83)	
	Ukupno	115 (100,0)	

\* $\chi^2$  test

Promatrajući najčešća oboljenja novorođenčadi, najveći udio oboljenja činili su sindrom hipotonije (33,65 %) i distoni sindrom (31,73 %). Zatim slijede infekcije, dok je najmanje ispitanika imalo hidrocefalus (5,77 %) (Tablica 4.).

**Tablica 4. Prikaz najčešćih oboljenja novorođenčadi uključenih u studiju**

	n (%)	p*
Sindrom hipotonije	35 (33,65)	<0,001
Distoni sindrom	33 (31,73)	
Spastični sindrom	13 (12,5)	
Infekcije	28 (26,92)	
Hidrocefalus	6 (5,77)	
Žutica	13 (12,5)	
Bez bolesti	11 (9,57)	

\* $\chi^2$  test

Od ostalih bolesti najzastupljeniji su respiratorni distres sindrom (RDS) i konvulzije novorođenačke dobi, za čim slijede anemija i bronhitis. Od rariteta, zabilježeni su po jedan slučaj malrotacije crijeva, kraniosinostoza, subkortikalne malacije, spine bifide i displazije bubrega (Tablica 5.).

**Tablica 5. Prikaz ostalih bolesti novorođenčadi uključenih u studiju**

	n (%)	p*
RDS	8 (23,53)	0,011
Konvulzije	5 (14,71)	
Bronhitis	4 (11,76)	
Anemija	4 (11,76)	
Nistagmus	2 (5,88)	
Policitemija	1 (2,94)	
Malrotacija crijeva	1 (2,94)	
Spina bifida	1 (2,94)	
Displazija bubrega	1 (2,94)	
Pneumonija	1 (2,94)	
Trombocitopenija	1 (2,94)	
Kraniosinostoza	1 (2,94)	
Subkortikalna malacija	1 (2,94)	
Gastroenteritis	1 (2,94)	
GEM	1 (2,94)	

\* $\chi^2$  test

Statistički su značajno najčešća oboljenja majke činile infekcije (29,79 %), hipertenzija (14,89 %) i krvarenja (14,89 %), a od fetalnih bolesti najčešći je bio IUGR (14,89 %) (Tablica 6.).

**Tablica 6. Rizični faktori majke i fetusa uključenih u studiju**

	n( %)	p*
Hipertenzija	7 (14,89 %)	<0.001
Hidronefroza	2 (4,26 %)	

---

Infekcija	14 (29,79 %)
IUGR	7 (14,89 %)
RVP	1 (2,13 %)
Septum uterusa	1 (2,13 %)
Prenešenost	1 (2,13 %)
Krvarenje	7 (14,89 %)
SIAI	1 (2,13 %)
Gestacijski dijabetes	1 (2,13 %)
Placenta previa	2 (4,26 %)
Retroplacentarni hematoma	1 (2,13 %)
Eklampsija	1 (2,13 %)
Bol u trbuhu	1 (2,13 %)

---

\* $\chi^2$  test

## 5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju na Odjelu za pedijatriju u Općoj županijskoj bolnici Požega ispitivani su mogući rizični čimbenici za neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi u djece rođene između 1.1.2012. i 1.1.2017. godine.

Cilj ovoga rada bio je prepoznati čimbenike rizika za odstupanja u psihomotornom razvoju dojenčeta kako bi se ranom dijagnostikom i pravovremenim liječenjem pospješio proces plastičnosti mozga i očuvao psihomotorni razvoj.

Neurorazvojni ishod prijevremeno rođene djece u većini slučajeva rezultira manjim ili većim odstupanjima u psihomotornom razvoju. Naše istraživanje pokazuje da je 20,07 % djece s neurorazvojnim odstupanjima rođeno prije navršenih 37 tjedana gestacije.

Prema podacima za Hrvatsku, do 1999. godine preživljavalo je 50 % djece rođene prije 32. tjedna trudnoće s porođajnom masom manjom od 1500 grama. Od navedene skupine, 10 % razvilo je klinički sliku cerebralne paralize, dok je 50 % imalo lakša neurorazvojna odstupanja (15).

Svoj djeci s odstupanjima u neurološkom razvoju potrebno je učiniti rutinski ultrazvuk mozga. Nezrelost germinativnog matriksa, nedostatak strukturalne potpore i nezrelost regulacije protoka krvi kroz mozak dovode do pojave abnormalnosti u ultrazvučnom nalazu (21). Istraživanje je pokazalo da je ultrazvučni prikaz mozga izmijenjen u 53,77 % ispitanika, a od toga je intrakranijalno krvarenje bilo prisutno u 44 (78,57 %) novorođenčeta.

Psihomotorni razvoj djece rođene s intrakranijalnim krvarenjem ovisi o gestacijskoj dobi i stupnju krvarenja. Lošiji ishod očekuje se u prijevremeno rođene djece, a poteškoće u neurološkom razvoju izravno su proporcionalne stupnju krvarenja. U ovom istraživanju sva su krvarenja prvog i drugog stupnja i u 70,21 % obostrane lokalizacije.

U posljednjih 20 godina ultrazvuk mozga je metoda izbora za dijagnostiku perinatalnog oštećenja mozga. Zahvaljujući ovoj dijagnostičkoj metodi moguće je postnatalno uočiti znakove hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga, posebice periventrikulatne leukomacije. Neurološki ishod ovisi o lokalizaciji, veličini i vrsti lezije. Nalaz cistične obostrane frontalne i okcipitalne lezije ima vrlo nepovoljan ishod dok je necistična tvorba povezana s blažim neurorazvojnim odstupanjima.

Fokalna ishemična oštećenja arterija jedan su od češćih uzroka nastanka neuroloških oštećenja, a ishod ovisi o stupnju krvarenja i zahvaćenosti moždanog parenhima. Blaži oblici subependimalnog krvarenja (prvi stupanj) i intraventrikularno krvarenje drugog stupnja ne ostavljaju trajne posljedice i neurorazvojni ishod u većini slučajeva je povoljan, dok treći i

četvrti stupanj krvarenja uzrokuju strukturalna oštećenja i dovode do nastanka ventrikulomegalije ili poshemoragičnog hidrocefalusa (11).

Mnogobrojni su čimbenici rizika za pojavu intrakranijalnog krvarenja u novorođenačkoj dobi poput genetskih i perinatalnih čimbenika, faktora poroda te čimbenika u neonatalnom razdoblju (22). Nastanak intrakranijalnog krvarenja povezuje se i s korioamnionitisom u trudnoći. Multicentrična studija provedena na 3094 prijevremeno rođene djece (<33 tjedna gestacije) pokazala je 1,6 puta veći rizik za nastanak intrakranijalnog krvarenja u trudnica koje su imale korioamnionitis (23, 24).

Komplikacije u trudnoći poput infekcija, u ovom istraživanju prisutnih u 29,79 % trudnica, posrednim ili neposrednim putem dovode do odstupanja u neurorazvoju. Produkti i endotoksini mikroorganizama u fetusu potiču lučenje citokina i sistemni upalni odgovor koji dovodi do prijevremenog porođaja (15). Pronađeno istraživanje pokazuje da infekcija u trudnoći povećava rizik od nastanka moždanih oštećenja i neurorazvojnih odstupanja. Razina citokina u amnionskoj tekućini i krvi djece bila je značajno povišena u novorođenčadi rođene iz trudnoće komplicirane infekcijom (25).

Hipertenzijom komplicirana trudnoća ima nepovoljan utjecaj na majku i plod zbog smanjenja uteroplacentarnog protoka. U ovom je istraživanju hipertenzija bila zastupljena u 14,89 % trudnica što je stavlja na drugo mjesto po učestalosti komplikacija u trudnoći u ispitivanoj skupini. Retrospektivna kohortna studija provedena na trudnicama koje su bolovale od hipertenzije na početku trudnoće, na kraju i s kronično prisutnom hipertenzijom dokazala je povećan rizik za nepovoljan ishod trudnoće (26).

Neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi očituju se sindromom hipotonije, spastičnim i distonim sindromom. Promatrajući najčešća oboljenja u ispitivanoj skupini, najzastupljeniji je bio sindrom hipotonije, distoni sindrom, intracerebralno krvarenje i infekcije.

Infekciju često prati perinatalno oštećenje mozga i tu djecu potrebno je svrstati u visoko rizičnu skupinu za neurorazvojna odstupanja. Teža odstupanja povezuju se s TORCH (toksoplazma, rubeola, citomegalovirus i herpes simpleks tipa 1) infekcijom.

Na odjelu za pedijatriju i ginekologiju i opstetriciju u Tuzli provedeno je istraživanje u trajanju od jedne godine o ishodu trudnoće komplicirane TORCH infekcijom. Bilo je 5028 poroda, od kojih je 10,8 % prijevremeno rođene djece i 4,8 % hipertrofične novorođenčadi. TORCH infekcija bila je prisutna u samo nekoliko slučajeva. U istom periodu za odjelu za pedijatriju liječeno je 3457 djece od kojih je njih 20 bilo inficirano. U 15 % inficiranih bila su

prisutna teška oštećenja poput mikrocefacije, abnormalnosti cerebrospinalnog likvora i epileptičkih napadaja (27).

Infekcija CMV virusom uzrokuje mnogobrojne neurološke poremećaje. Prijenos infekcije moguć je transplacentarno, za vrijeme porođaja ili preko zaraženog majčinog mlijeka (28, 29). Infekcija je simptomatska u 10 % inficirane djece i očituje se mikrocefalijom, intrauterinim zastojem rasta i simptomima novorođenačke sepse (29, 30). Teža neurorazvojna odstupanja uzrokovana CMV infekcijom su mentalna retardacija, poremećaji vida i cerebralna paraliza (31). Neurološki ishod inficirane djece ovisi o vremenu primoinfekcije majke. Istraživanje pokazuje da je djeca koja su rođena iz trudnoće koja je bila inficirana virusom u prvom trimestru imaju značajno više (32 %) neuroloških poremećaja nego djeca onih majki koje su inficirane pri kraju trudnoće (32).

Neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi česta su, ali pravovaljanom dijagnostikom, prepoznavanjem rizičnih čimbenika i ranom intervencijom mogu biti prevladana.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti da su majke djece s neurorazvojnim odstupanjima u najvećem broju slučajeva imale trudnoću kompliciranu infekcijom i hipertenzijom. Najčešće oboljenje novorođenčadi bio je sindrom hipotonije. Abnormalnosti ultrazvučnog nalaza u novorođenčadi s odstupanjem u neurorazvoju u najvećem broju slučajeva bilo je obostrano intrakranijsko krvarenje. Pravovremenim prepoznavanjem djece s rizikom za razvoj neuroloških oštećenja može se smanjiti ili spriječiti nastanak poteškoća u psihomotornom razvoju, čime se može postići bolja kvaliteta života.



## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA.** Cilj je studije procijeniti potencijalne rizične čimbenike za neurorazvojna odstupanja u dojenačkoj dobi te odrediti njihovu učestalost.

**USTROJ STUDIJE.** Presječna studija u koju su uključena djeca s neurorazvojnim poremećajima liječena na Odjelu za pedijatriju u Općoj županijskoj bolnici Požega.

**ISPITANICI I METODE.** Ovom studijom obuhvaćeno je 115 djece s neurorazvojnim odstupanjima rođenih između 1.1.2012. i 1.1.2017. godine. Iz medicinske dokumentacije izdvojeni su podaci o obiteljskoj anamnezi, komplikacijama u trudnoći i porodu, načinu poroda, porođajnoj masi i duljini, Apgar indeksu, bolesti u novorođenačkoj dobi, nalazu UZV mozga i pridruženim kroničnim bolestima.

**REZULTATI.** Sindrom hipotonije bio je prisutan u 33,65 %, distoni sindrom u 31,73 %, a intracerebralna krvarenja u 30,77 % novorođenčadi.

Infekcije su bile prisutne u 26,92 % slučajeva, dok je najmanje ispitanika imalo hidrocefalus (5,77 %). Od rizičnih čimbenika statistički su značajne infekcije (29,79 %) i hipertenzija (14,89 %) majke te krvarenja u trudnoći (14,89 %), a od fetalnih bolesti najčešći je bio IUGR (14,89 %). U novorođenčadi čija je obiteljska anamneza bila pozitivna najzastupljenije su epilepsija (35,29 %) i kardiovaskularne bolesti (29,41 %). U trudnoći je 43,48 % ispitanica imalo komplikacije, a tijekom poroda njih 21,74 %. Medijan rodne mase novorođenčadi iznosio je 3160 grama, rodne dužine 49 centimetara Apgara 10.

**ZAKLJUČAK.** Majke djece s neurorazvojnim odstupanjima u najvećem broju slučajeva imale su trudnoću kompliciranu infekcijom i hipertenzijom. Najčešće oboljenje novorođenčadi bio je sindrom hipotonije. Abnormalnosti ultrazvučnog nalaza u novorođenčadi s odstupanjem u neurorazvoju u najvećem broju slučajeva bilo je obostrano intrakranijsko krvarenje.

**KLJUČNE RIJEČI.** Rizični čimbenici; neurorazvojna odstupanja; novorođenče



## 8. SUMMARY

### RISK FACTORS FOR NEURODEVELOPMENT OUTCOME IN INFANTS

**OBJECTIVES.** The goal of the study is to evaluate potential risk factors for neurological aberrations during the infantile age, as well as to determine the rate of potential risk factors for these aberrations

**STUDY DESIGN.** A cross study that involves children with neurodevelopmental aberrations who are treated at the Pediatrics ward of the Požega County General Hospital.

**PARTICIPANTS AND METHODS.** The study involves 115 children with neurodevelopmental aberrations born between 1/1/2002 and 1/1/2017. The data is extracted from the medical documentation, and it involves: family medical history, complications during pregnancy and birth, the method of birth, the length and the weight of the newborn, Apgar index, potential diseases during infancy, and any associated chronic diseases

**RESULTS.** Hypotonic syndrome was present in 33.65 %, dystonic syndrome in 31.73 %, and intracerebral hemorrhage in 30.77 % of the newborns. Infections were present in 26.92 % of the cases, while the fewest infants had hydrocephalus (5.77 %). Out of all the risk factors involved, the most statistically significant ones are infections (29.79 %) and hypertension (14.89 %) of the mother and vaginal bleeding during pregnancy (14.89 %), and out of diseases during the fetal period, the most common was IUGR (14.89 %). The family history showed that the most common risk factor is epilepsy (35.29 %) and cardiovascular diseases (29.41 %). During the pregnancy, 41.61 % of the tested mothers had complications, and complications during the birth were present in 21.74 %. The median of birth mass of the newborns was 3160 grams, and the length was set at 49 centimeter. The median of the APGAR score was 10.

**CONCLUSION.** Mothers with neurodevelopmental abnormalities in most cases had a pregnancy complicated by infection and hypertension. The most common illness in newborns was hypotension syndrome. Out of abnormalities found on ultrasound in neonatal infants with deviation to neurodevelopment, bilateral intracranial bleeding was found in most cases.

**KEYWORDS.** risk factor, neurodevelopmental aberration, infant

**9. LITERATURA**

1. Milenković D, Kurjak A. Četverodimenzionalni ultrazvuk u procjeni funkcionalnog razvoja središnjeg živčanog sustava i obrazaca fetalnog ponašanja. 2006;15(1):3–14.
2. Zaputović S, Stanojević M, Mišković B. Od fetalne do neonatalne neurologie. *Gynaecol Perinatol*. 2010;19(1):16–24.
3. Prechtel HFR, Einspieler C. Is neurological assessment of the fetus possible? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;75(1):81–4.
4. Mardešić D. *Pedijatrija*. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003.
5. Hadders-Algra M, Klip-van den Nieuwendijk AW, Martijn A, van Eyken LA. Assessment of general movements : towards a better evaluate brain function in young infants. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:89–99.
6. Šimić Klarić A. Odstupanje u neurološkom razvoju dojenčeta. In: *Tajne i nedoumice u pedijatriji*. 1. izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2014.
7. Mejaški-Bošnjak V. Dijagnostički pristup ranom otkrivanju neurorazvojnih odstupanja. *Paediatr Croat Suppl*. 2007;51(1):105–10.
8. Tomasović S, Predojević M. NEURORAZVOJNI POREMEĆAJI I MOGUĆNOST NJIHOVOG. *Acta medica Croat*. 2016;69:415–20.
9. Judaš M, Kostović I. *Temelji neuroznanosti*. 1. izd. Zagreb: MD; 1997.
10. Tica J. Povijest otkrića “subplate” zone. *Gyrus*. 2014;4(1):168–70.
11. Mejaški-Bošnjak V. Neurološki sindromi dojenačke dobi i cerebralna paraliza. *Paediatr Croat Suppl*. 2007;51(1):120–9.
12. Barišić N. *Pedijatrijska neurologija*. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
13. Bodensteiner JB. The Evaluation of the Hypotonic Infant. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(1):10–20.
14. Einspieler C, Cioni G, Paolicelli PB, Bos AF, Dressler A, Ferrari F, et al. The early markers for later dyskinetic cerebral palsy are different from those for spastic cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2002;33(2):73–8.
15. Ljutić T. Najčešći čimbenici perinatalnog oštećenja središnjeg živčanog sustava. *Hrvat Rev za Rehabil istraživanja*. 2014;49(1):158–71.
16. Matijević V, Marunica Karšaj J. Smjernice (re)habilitacije djece s neurorazvojnim poremećajima. *Fiz i Rehabil Med*. 2016;27(3–4):302–29.
17. Kurjak A, Kuvačić I, Đelmiš J. *Porodništvo*. Izd. 2009. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.

18. Huleihel M, Golan H, Hallak M. Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damages: Possible mechanisms involved. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2(1):17.
19. Vorko-Jović A, Kolčić I. *Epidemiologija.* 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
20. Marušić M. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
21. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1–8.
22. Bhandari V, Bizzaro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and Genetic Susceptibility to Major Neonatal Morbidities in Preterm Twins. *Pediatrics.* 2006;117(6):1901–6.
23. Been J V., Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJI. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: A meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(2):113–22.
24. Furukawa S, Sameshima H, Ikenoue T. Circulatory disturbances during the first postnatal 24 hours in extremely premature infants 25 weeks or less of gestation with histological fetal inflammation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;34(1):27–33.
25. Schnedel DE. Infection in pregnancy and cerebral palsy. *J Am Med Womens Assoc.* 2001;56(3):105–8.
26. Rosner J, Gutizzer M, Dziadosz M, Bennet T-A, Dolin C, Pham A. Prehypertension in early versus late pregnancy. *J Matern Neonatal Med.* 2017;0(0,0):1–5.
27. Mladina N, Mehikić G, Pasić A. TORCH infections in mothers as a cause of neonatal morbidity. *Med Arh.* 2000;54(5–6):273–6.
28. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol.* 2006;35(2):216–20.
29. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2004;29(2):71–83.
30. Malm G, Engman M-L. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(3):154–9.
31. Mejaški-Bošnjak V. Congenital CMV infection: common cause of childhood disability. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(6):403.
32. Pugel EP, Cekinović Đ. Prirođena citomegalovirusna infekcija Congenital Cytomegalovirus Infection. *Med Flum.* 2012;48(1):23–9.

## 10. ŽIVOTOPIS

Dora Bucić, studentica 6. godine	Datum i mjesto rođenja:
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku	25. 3. 1993. Požega
Medicinski fakultet Osijek	Kućna adresa:
Studij medicine	Eugena Kvaternika 27, 34 000 Požega
Cara Hadrijana 10 E	Tel. +385-98-161-0226
Tel. +385-31-51-28-00	E-mail: bucic.dora@gmail.com

## OBRAZOVANJE

1999. – 2007. Osnovna škola „Dobriša Cesarić“ Požega

2001. – 2007. Osnovna glazbena škola Požega

2007. – 2011. Gimnazija Požega

2011. – 2017. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera