

## PRESEJALNI TESTI NOVOROJENČKOV

### 4. ZNANSTVENI SIMPOZIJ OB SVETOVNEM DNEVU PREZGODAJ ROJENIH OTROK IN STROKOVNO SREČANJE NEONATALNE SEKCIJE SLOVENIJE

Kraj: Predavalnica Ginekološke klinike, Univerzitetni klinični center Ljubljana; splet

Organizatorji srečanja so bili Neonatalna sekcija, Združenje za pediatrijo Slovenskega zdravniškega društva, Klinični oddelek za neonatologijo Pediatrične klinike UKC Ljubljana, Klinični oddelek za perinatologijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana v sodelovanju z Združenjem za perinatalno medicino Slovenije.

Zapisala: Sandra Cerar

### Presejanje novorojenčkov na prirojeno okvaro sluha v Sloveniji

Tomaž Križnar, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana

Eden na 1000 novorojenčkov se rodi z okvaro sluha. Okvara sluha je v 60-80 % prirojena, v 20-40 % pa pridobljena. Vzrok za prirojeno okvaro sluha je v 70 % genetski. Na pridobljeno okvaro sluha vpliva vrsta različnih dejavnikov, od okužb, toksinov do pretiranih mehanskih dražljajev, in na mnogo od njih lahko vplivamo. Okvara sluha vpliva na slabši jezikovno-govorni razvoj, učni uspeh, osebnostni razvoj, socializacijo in samopodobo. Glede na kriterije, ki morajo biti izpolnjeni, da je presejalni test smislen, je presejanje na okvare sluha nedvomno upravičeno. Univerzalno presejanje sluha se je pričela konec 90. let v ZDA. V Sloveniji so bili pionirji presejanja v Mariboru (l. 1999), od l. 2005 je presejanje zakonjeno za vse novorojenčke v Sloveniji.

Presejemo na 2 načina: TEOAE (tranzitorna evocirana otoakustična emisija; angl. *transitory evoked otoacoustic emissions*) temelji na zaznavanju otoakustične emisije. To je zvok, ki ga oddajajo dlačnice polža. Ta zvok je lahko prisoten že spontano, lahko pa z dražljajem izzovemo emisijo s čistim tonom.

AABR (avtomatizirani akustični potenciali možganskega debla; angl. *automated auditory brainstem response*) je električna aktivnost slušnega korteksa možganov, posneta z elektrodami na lasišču. Elektrode se nalepijo na novorojenčkovo glavo (na lice in retroavrikularno) in na vhod v sluhovod vstavimo mikrofona, ki sprošča klike. Avtomatiziran test daje binarne rezultate (je uspelo ali ni uspelo).

Razlika med preiskavama se nanaša na zajetost slušne poti. TEOAE ocenjuje le funkcijo zunanjih dlačnic, ABR pa celotno slušno pot. Nedavne objave raziskav o prednostih obeh metod navajajo, da je TEOAE stroškovno in časovno učinkovitejša in enostavnejša za uporabo. Izvedljiv je tudi pri budnih novorojenčkih, medtem ko AABR zahteva, da so novorojenčki mirni ali spijo. AABR ima večjo specifičnost in občutljivost. AABR kot prvi edini test ima manj neodzivnih izvidov in zato boljše specifičnost od TEOAE. TEOAE ima večjo stopnjo lažno neodzivnih rezultatov zaradi preostalega detritusa ali tekočine v sluhovodu po rojstvu.

Kombinacija uporabe obeh metod zmanjša delež lažno pozitivnih rezultatov in posledičnih napotitev k avdiologu. Avtorji raziskav zaključujejo, da je pri rizičnih novorojenčkih AABR prednostna metoda. Večina univerzalnih presejalnih protokolov vse pogosteje priporoča dvostopenjski pristop.

V UKC Maribor testirajo dvofazno: vsi novorojenčki z neodzivnim sluhom, testiranim s TEOAE, imajo tudi testiranje z AABR. V Ljubljani sluh dvofazno preverjajo od letošnjega leta.

V Sloveniji je bilo leta 2024 rojenih 16 852 otrok. Presejanje sluha je bilo opravljeno pri 96,14 %. Pri 1,9 % testiranih je bil sluh neodziven. To je tudi delež otrok, ki so napoteni k avdiologu. Avdivestibuloška centra sta 2: v Ljubljani in v Mariboru. Na ORL kliniko UKC Ljubljana je bilo leta 2022 napoteni 181 novorojenčkov in pri 9,39 % od napoteni je bila potrjena okvara sluha. V Mb napotijo 0,5 % novorojenčkov (zmanjšan delež, ker delajo dvofazni test). Povprečna starost ob prvem obisku avdiologa je bila 5,3 mesece.

Letos v Ljubljani izvajajo dvofazno testiranje in delež poslanih k avdiologu se je zmanjšal na 0,2 %. Nespremenjena ostaja starost ob 1. pregledu pri avdiologu - 5 mesecev, kar je več od priporočenega.

V primeru poenotnega dvostopenjskega testiranja v Sloveniji bo potrebno poenotiti vnašanje rezultatov 2 testov v Perinatalni informacijski sistem.

### **Audiološka obravnava otrok s patološkim izvidom presejalnega testa sluha v obdobju novorojenčka**

Saba Battelino, KO za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, UKC Ljubljana

Z nedavno opravljeno raziskavo v Sloveniji pri nobenem od 300 testiranih otrok z okvaro sluha niso potrdili prisotnosti mitohondrijske mutacije, ki predisponira k okvari sluha ob uporabi aminoglikozidnih antibiotikov. V ljubljanskem avdiocentru sledijo 200 oseb z okvaro sluha, med njimi je 109 sindromov.

Nobeno presejalno testiranje ne testira korteksa, saj ne izzove kortikalnih odgovorov.

Preiskave za ocenjevanje sluha so natančno opisane v učbeniku Zgodnje odkrivanje in začetna obravnava otrok z izgubo sluha.

Najpogostejši razlog za enostransko neodziven TEOAE je neprehoden sluhovod zaradi zgoščenega suhega ušesnega masla, zato na ORL kliniki pred testiranjem naprej očistijo sluhovod. Za čiščenje sluhovoda je močno odsvetovana uporaba vatiranih palčk v domačem okolju. Poudari načela pravilnega izpiranja nosu: ne leže in ne pod pritiskom.

Pred vsakim testiranjem sluha najprej napravijo timpanometrijo, ki meri podajnost bobniča v odvisnosti od spremembe tlaka v sluhovodu. Če ima patološki timpanogram (»B«), uporabijo ukrepe za odpiranje Evstahijeve tube in preiskavo ponovijo čez nekaj tednov. Če dobijo ugoden timpanogram (»A«), naredijo otoakustično emisijo.

ASSR (angl. *auditory steady-state response*) deluje po principu ABR in meri le do zgornjega dela podaljšane hrbtenjače. ASSR v primerjavi z ABR natančneje locira, katere slušne frekvence posameznik pomanjkljivo zaznava. ASSR je dovolj natančna preiskava, da bolniku po frekvencah nastavijo slušni aparat. Za uporabo in interpretacijo pri ASSR so potrebne izkušnje in čas, naprava pa je tudi dražja. ABR uporabi le klik in ni specifičen. Če tudi preko ASSR ne dokaže odziva, ga pošljejo k nevrofiziologu na APMD.

Od rojstva do četrtega meseca starosti odziv na zvok spremljajo tako, da v zelo tihem okolju opazujejo zazrtje z očmi in spremembo dihanja ali sesanja, a odgovori niso standardizirani. Edini specifičen odgovor je stres ali mežik z očmi pri glasnih zvočilih. Od četrtega do sedmega meseca starosti otrok začne postopno in sprva nezanesljivo obračati glavo k izvoru zvoka, pri sedmih pa kaže neposreden obrat proti zvoku in ob prekinitvi zvoka le-tega išče. Naslednja preiskava je pupilometrija, ki temelji na zaznavanju povečanja zenice ob zaznavi slušnega dražljaja.

Terciarnim centrom bi prof. Battelino priporočila ASSR, ki ga sicer na ORL uporabljajo že 15 let.

Genetska terapija (primer je terapija v obliki vnosa pravilno delujočega gena za otoferlin s pomočjo virusnega markerja) je že bil opravljena in odpira nove možnosti zdravljenja.

Sluh je povezan z ravnotežjem, zato ga je ob okvari sluha potrebno tudi testirati. Vestibularni organ je težje rehabilitirati kot sluh.

Otrok, ki ima vstavljen polžev vsadek, ima vse pravice invalidov. Lahko gre v običajno osnovno šolo brez specifične pomoči.

Beleženje presejalnega testa sluha v PERIS ni poenoteno. V primeru, da je bil sluh ob prvi meritvi neodziven, ob drugi (opravljeni po odpustu iz porodnišnice) pa odziven, v Porodnišnici Brežice izvid naknadno vnašajo. V Kranju in Ljubljani tega ne delajo, ker mora biti v odpustnici vpisan status ob odpustu. Spreminjati ne bi smeli, ker je bila druga meritev v resnici dodaten test. Po podatkih iz PERIS-a v posameznem letu nekaj novorojenčkov ni testiranih (najverjetneje so to tisti, ki niso imeli opravljenega testa, bili pa so premeščeni ali so morda naknadno umrli).

Dvostopejsko testiranje je glede na rezultate raziskav trend v razvitem svetu. Stroškovna učinkovitost enostopenjskega ali dvostopenjskega testiranja v Sloveniji še ni na voljo. Aparat za ABR je približno dvakrat dražji od aparata za TEOAE. Pomemben je tudi organizacijski problem, ko ima osebje zdaj več dela z opravljanjem 2 meritev. Napotitev otroka na avdiometrijo pa pomeni tudi strošek za družbo.

Razlog za zakasnjeno obravnavo otrok (prvič pri 5 mesecih) je napotnica, ki je ustvarjena na zdravstveno zavarovanje matere. Neonatolog ob izhodu iz porodnišnice lahko napotnico napiše edino na mater. Trenutni problem na ORL kliniki je, da otrok še ni subjekt, dokler nima svoje kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ). Starši imajo 1 mesec časa, da uredijo KZZ. Preden otrok pridobi svojo napotnico, mine precej časa in odtod tudi zakasnitev za prvo obravnavo na ORL. ZZS bdi nad preskakovanjem vrste. Novorojenček ne more preskočiti čakalne vrste v 1 mesecu, ker ostali čakajo še dlje. Težave z napotnicami se bo rešil ob vzpostavitvi e-kartona (ga. Truden Dobrin, NIJZ), kjer se bo sistem gradil okrog otroka. Doc. Nosan bo odgovorno osebo na ZZS opozoril na anomalijo, da se lahko takemu otroku izda napotnico pod zelo hitro.

## **Presejanje novorojenčkov na cistično fibrozo**

### Jasna Rodman Berlot, Služba za pulmologijo

Obravnava otrok s CF je v Sloveniji centralizirana in trenutno se v CF timu na Pediatrični kliniki obravnava 72 otrok. Pojavnost je v Sloveniji 1/4500 živorojenih. Z vzpostavitvijo presejanja bomo pojavnost v Sloveniji ocenili ponovno, je pa trenutno ocenjena nižja kot v nekaterih drugih državah; najverjetneje zaradi možnosti odločitev ob opravljeni predrojstveni diagnostiki. CF je fenotipsko raznolika bolezen, saj je kloridni kanalček različno okvarjen.

Bolezen pri bolniku napreduje in povzroča vnetne spremembe na dihalih, rodilih in trebušni slinavki. Ker klinična slika sprva še ni izražena, je pomembno aktivno presejanje. Prej, kot je pri bolniku uvedeno zdravljenje, boljša je njegova prehranjenost, manjša stopnja vnetnih poškodb dihal in boljša pljučna funkcija. Zaradi pojava novih zdravil CFTR modulatorjev, ki izboljšajo delovanje okvarjenega proteina, zdravljenje ni več le simptomatsko, temveč tudi vzročno.

Presejalni program ni 100 %. Presejalni programi v Evropi niso vsi enaki. Osnova pri presejanju je določanje imunoreaktivnega tripsinogena (IRT), nato nekateri določajo dodaten biokemični faktor, nekateri pa opravljajo genetske preiskave. V Sloveniji delamo po sistemu, da ob povišanem IRT določimo iz izste suhe kaplje krvi

PAP. Zmnožek vrednosti IRT in PAP nas usmeri, ali genetsko določamo 50 najpogostejših mutacij na CF. Če je izhodiščno IRT zelo visok ali ima otrok mekonijski ileus, opravimo takoj na genetsko testiranje.

Ob pozitivnem izvidu presejanja je obveščen CF tim, ki otroka vabi v pulmološko ambulanto. Naredijo osnovni znojni test in če je negativen, označijo test kot lažno pozitiven. Če pa je rezultat vmesen, morajo test ponoviti in opravijo WES. Otroke je potrebno spremljati. Če je bolezen potrjena pri novorojenčku, je napoten na KO za neonatologijo. Začetek presejanja v Sloveniji je 1. 12. 2025. Po zagonu presejalnih testov je pričakovati določene zaplete.

#### Sandra Cerar, KO za neonatologijo, UKC Ljubljana

Ker patofiziološki mehanizmi ob okvari kloridnega kanalčka delujejo že pri plodu, so znaki na prebavilih, dihalih in rodilih že izraženi kljub odsotnosti klinične slike. Novorojenček ima tveganja za slabšo prehranjenost zaradi neustrezne absorpcije hranil ob pomanjkanju encimov trebušne slinavke in neješčnosti. Tveganje ima tudi za podaljšano zlatenico, mekonijski ileus in težje potekajoče okužbe dihal. Družina novorojenčka s CF je bolj obremenjena zaradi kronične bolezni. Novorojenčka s CF obravnavamo na KO za neonatologijo, kjer opravimo klinični pregled z antropometrijo, iontoforezo, določitev količine pankreatične elastaze, opravimo laboratorijske preiskave, UZ trebuha, oftalmološki pregled, RTG prsnega koša, meritev pljučne funkcije, meritev sestave telesa in meritev mineralne kostne gostote. Starši se spoznajo z respiratorno fizioterapijo in s CF timom.

Pri novorojenčku vzpodbujamo dojenje, ob neustreznem pridobivanju telesne mase pa hrano kalorično obogatimo. Nadomeščamo pankreatične encime in lipidotopne vitamine.

Ženske s CF imajo zaradi uvedbe novih možnosti zdravljenja s CFTR modulatorji zmožnost zanositi in pogosto nadaljujejo s terapijo tudi v nosečnosti. Posebna obravnava je načrtovana za zdrave novorojenčke, ki so bili kot plodovi izpostavljeni CFTR modulatorjem, in pri katerih se izpostavljenost po rojstvu nadaljuje zaradi izločanja teh zdravil v materino mleko. Pri novorojenčku, ki ima CF in je bil izpostavljen CFTR modulatorjem pred rojstvom, lahko dobimo lažno negativen presejalni test. Obetajoča so poročila o zdravljenju plodov s CF že pred rojstvom s CFTR modulatorji.

Novorojenček, ki je odvajal mekonijski čep in nima drugih težav, ne potrebuje posebne obravnave.

#### **Posebnosti presejanja nedonošenčkov**

##### Urh Grošelj, KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni

Nedonošenček ima nezrelo delovanje encimskih sistemov jeter in nadledvičnice, osi hipotalamus-hipofiza-ščitnica/nadledvičnica, nezrela ledvična funkcija pa vpliva na izločanje metabolitov. Pri presejanju nedonošenčkov standardne mejne vrednosti za donošene otroke niso primerne, hkrati je veliko lažno pozitivnih rezultatov in tveganje za lažno negativne rezultate. Vplivi na odstopanja so: transfuzije in vnos tujih snovi, parenteralna prehrana, kortikosteroidi, dopamin in antibiotiki. Pogosta je prehodna hipotiroza nedonošenčka.

Pri nedonošenčku gestacijske starosti pod 32 tednov mora biti prvi vzorec odvzet ne glede na stanje 48 ur po rojstvu, drugi vzorec v starosti dveh tednov in tretji vzorec v starosti štirih tednov ali pred odpustom domov, kar pride prej.

V kratkem bomo določali kongenitalno adrenalno hiperplazijo. Stresno stanje lahko dvigne stresne hormone. Interpretacija gre povsem glede na gestacijsko starost.

Če otrok ni bil ustrezno hranjen, lahko zgrešimo motnjo v oksidaciji maščobnih kislin.

### Gašper Markelj, KO za alergologijo, revmatologijo in klinično imunologijo

Posamezne težke prirojene okvare imunosti so zelo redke. V Sloveniji pričakujemo 1-2 primerna na leto. Ob prepoznavanju jih znamo pozdraviti z menjavo kostnega mozga. S TREC merimo, koliko limfocitov T nastaja v timusu. Z 1 testom lahko dobimo podatek za 25 različnih bolezni ali kako drugo sindromsko obolenje. S KREC merimo število sposobnih limfocitov B. Imunost dozoreva iz tedna v teden (merljivo) in število TRECK-ov se po tednih spreminja.

V 1,5 leta v Sloveniji nismo našli nikogar brez limfocitov. Dvignili smo meje (prisotnih mora biti več limfocitov v enoti vzorca krvi).

Informacij za KREC je malo, saj se na svetu izvaja šele 5 let. KREC smo našli pri 14 otrocih. Večino so bili to otroci mater na imunosupresivni terapiji ali so prebolevali pomembne virusne okužbe v nosečnosti.

Predstavljen je bil primer, ko so s presejanjem na metabolne bolezni odkrili povišan ADO (metabolni razlog motnje imunosti). Pomanjkanje adenzin deaminaze (ADA) vpliva na kopičenje toksičnih produktov v limfocitih. Če je encimska aktivnost po 1 %, se izrazi SCID (SCID povzroča 13 genetskih bolezni). Bila je prva genetsko zdravljen bolezen.

### Tina Perme, KO za perinatologijo, UKC Ljubljana

Ker se imunsko obolenje testira skupaj s presnovnim presejanjem, ki pa se ponavlja, se namenoma ponavlja tudi imunsko testiranje. V drugem vzorcu so pri nedonošenčkih beležili odstopanja v ADA (povišana vrednost). V letu 2024 se je v Porodnišnici Ljubljana rodilo 118 otrok pred 32. tednom gestacije. 11 (10 %) jih je bilo obravnavanih na SARKI.

Adenzin je povišan zaradi nedelovanja adenzin deaminaze. Vpliv na visoke vrednosti je oksidativni stres, hipoksija ali vnetje. Prezgodnja izpostavljenost nedonošenčka atmosferskemu kisiku poviša vrednosti adenzina in je obratno-sorazmerno s telesno maso. Vrednosti ADA s časom naraščajo. Nedonošenčki z BPD imajo višje vrednosti adenzina zaradi kroničnega vnetja. Potrebno bo prilagoditi referenčne vrednosti za te otroke. V laboratorij, kjer opravljajo presejanje, se vedno sporoči gestacijska starost.

MS-MS je ustrezno, da se opravi po 48 urah in pred odpustom ali po 4 tednih. Po 2 tednih je smiselno ponoviti le TSH, po 4 tednih pa pri nedonošenčkih ponovno vse.

### **Obravnavanje novorojenčka po obporodni asfiksiji**

#### Aneta Soltirovska Šalamon, KO za neonatologijo

Zaradi razlik v vrednotenju hipoksično-ishemične encefalopatije in razlik v obravnavi novorojenčkov po obporodni hipoksiji med regijami želimo vrednotenje standardizirati in obravnavo poenotiti. Študije poročajo o slabši obravnavi otrok ob nepoenoteni doktrini.

Poškodba osrednjega živčevja poteka v več fazah po akutnem dogodku in s številnimi dejavniki lahko vplivamo na dolgoročni nevrološko-razvojni izhod. Znano je, da imajo otroci po obporodni hipoksiji med drugimi slabši kognitivni izvid, socialne spretnosti, hiperaktivnost in čustvene težave v primerjavi z vrstniki. Terapevtska hipotermija je nedvomno koristna pri zmernih oziroma hudih hipoksijah. Tudi novorojenčki z blago okvaro imajo tveganje za neugodne nevrološke izide. Nova študija o terapevtski hipotermiji pri nedonošenih (33-35

tednov) je pokazala, da ta skupina po hipotermiji nima koristi. Ob kasnejšem pričetku zdravljenja (po 6 urah) možnosti izboljšanja obstajajo, vendar je zelo malo koristi za novorojenčka.

Prikazani so bili kriteriji za vključitev. Potrebna je opredelitev stopnje encefalopatije s kliničnim nevrološkim pregledom (ocenjevanje po Sarnat&Sarnat). Encefalopatija je dinamičen proces, zato je zanesljivo ocenjevanje čimprej po stabilizaciji (1. ura po rojstvu in ponavljati na 1 uro). Amplitudno povprečni EEG (aEEG) ni podrejen, temveč dodaten kriterij za terapevtsko hipotermijo.

Kriteriji, ki jih uporabljamo za lažje preznpoznavanje, natančno oceno nevrološkega stanja in pomagajo pri odločitvah in ukrepanju, so vključeni v spletno orodje (»spletni kalkulator«). Objavljen je na spletni strani Neonatalne sekcije.

V Sloveniji bi potrebovali register otrok, ki so bili zdravljeni s terapevtsko hipotermijo z namenom poenotenja in izboljšane izzida.

#### Petja Fister, KO za intenzivno terapijo otrok, UKC

Predstavitev zdravniškega transporta in našteje indikacije za tovrstni transport. Pričetek terapevtske hipotermije je že na terenu s pasivnim ohlajanjem. Predstavljeni so bili postopki med hipotermijo, ob segrevanju, časovni potek sledenja nevrološkega izhoda. V letu 2026 bomo praznovali 20. obletnico zdravljenja s terapevtsko hipotermijo.

#### Zaključne besede doc. dr. Gregor Nosan:

Predstavitev strokovnih priporočil, ki smo jih obravnavali na Neonatalni sekciji (NS) in so objavljena na spletni strani NS: kriteriji za terapevtsko hipotermijo, spletni kalkulator, obravnava novorojenčka s poškodbo brahialnega pleteža, presejanje na kritične prirojene srčne napake, preprečevanje in zdravljenje neonatalne oftalmije in cepljenje proti tuberkulozi po prejemu presejalnega testa na težke prirojene okvare imunosti.

Pričelo se je prejetanje imunoprofilakse RSV. Po novih kriterijih je zaščita indicirana za novorojenčke, ki so bili rojeni med 32. in 35. tednom gestacije; ti prejmejo 3 odmerke palivizumaba.

V upravnem odboru NS je prišlo do menjave članstva: namesto pokojne Mirjane Miksić je postala članica Teja Senekovič Kojc. Namesto Mojce Mihelak je postala članica Vita Čas.