

# Hitna stanja u pedijatrijskoj endokrinologiji

---

**Barešić, Lucija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:657585>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-12**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ

MEDICINA

Lucija Barešić

HITNA STANJA U PEDIJATRIJSKOJ ENDOKRINOLOGIJI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ

MEDICINA

Lucija Barešić

HITNA STANJA U PEDIJATRIJSKOJ ENDOKRINOLOGIJI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr. med.

Komentor rada: dr.sc. Ivona Butorac Ahel, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 11. lipnja 2024.g u/na

Katedri za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

2. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.

3. doc. dr. sc. Ana Bosak Veršić, dr. med.

Rad sadrži 47 stranica, 1 sliku, 4 tablice, 45 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Želim zahvaliti svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Bilić Čače, dr.med te komentorici dr. sc. Ivoni Butorac Ahel, dr. med. koje su mi strpljivo pružale svu potrebnu pomoć tijekom odabira teme i pisanja diplomskog rada. Hvala Vam na ukazanom povjerenju, svom uloženom trudu i svakom motivacijskom savjetu.*

*Zahvaljujem svojim prijateljima na potpori, strpljenju i svakom lijepom druženju tijekom svih godina studiranja. Ovo životno razdoblje zbog vas je zaista neizbrisiva uspomena.*

*Beskrajno hvala mojoj obitelji! Hvala mojim roditeljima i sestrama što su koračali uz mene na putu mog školovanja, držali me čvrsto za ruku pri svakom mom usponu, ali i pružali ju još čvršće nakon svakog mog pada. Svaka vaša lijepa riječ, podrška i savjet gurali su me naprijed u najljepšim i najtežim trenucima. Hvala što ste uvijek vjerovali u mene, čak i onda kada ja nisam. Bez vas ne bih uspjela!*

*Hvala mojoj bezuvjetnoj podršci i motivatoru – mom partneru Šimi na ljubavi i razumijevanju.*

*I za kraj, htjela bih zahvaliti svom sinu Luki. Dragi sine, pokazao si mi i dokazao da ništa nije nemoguće za onog tko se trudi i čvrsto vjeruje u sebe. Posljednje tri godine bio si moja nit vodilja, a bez tebe ovo putovanje ne bi bilo ni približno čarobno kao što je!*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	2
<b>3. DIJABETIČKA KETOACIDOZA</b> .....	3
<b>3.1. Definicija</b> .....	3
<b>3.4. Patofiziologija i patogeneza</b> .....	5
<b>3.5. Klinička slika</b> .....	7
3.5.1. Laboratorijski nalazi .....	8
<b>3.6. Dijagnoza</b> .....	9
3.6.1. Diferencijalna dijagnoza.....	10
<b>3.5. Liječenje</b> .....	10
3.5.1. Nadoknada tekućine.....	11
3.5.2. Primjena inzulina .....	12
3.5.3. Nadoknada kalija .....	13
3.5.4. Primjena bikarbonata .....	14
<b>3.6. Komplikacije DKA</b> .....	14
<b>4. TIREOTOKSIČNA KRIZA</b> .....	15
<b>4.1. Definicija</b> .....	15
<b>4.2. Etiologija</b> .....	16
<b>4.3. Patogeneza</b> .....	16
<b>4.4. Klinička slika</b> .....	18
4.4.1. Kardiopulmonalne manifestacije .....	18
4.4.2. Gastrointestinalne manifestacije .....	18
4.4.3. Neurološke manifestacije .....	19
4.4.4. Ostale manifestacije .....	19
<b>4.5. Dijagnoza</b> .....	19
4.5.1. Diferencijalna dijagnoza.....	21
<b>4.6. Liječenje</b> .....	22
4.6.1. Antitiroidni lijekovi.....	22
4.6.2. Jodidi.....	23
4.6.3. Beta blokatori .....	23
4.6.4. Glukokortikoidi.....	23
<b>5. ADRENALNA KRIZA</b> .....	24
<b>5.1. Definicija</b> .....	24
<b>5.2. Epidemiologija</b> .....	24
<b>5.3. Etiologija</b> .....	25

<b>5.4. Patofiziologija</b> .....	25
5.4.1. Kardiovaskularni sustav .....	26
5.4.2. Imunološki sustav .....	26
5.4.3. Intravaskularni volumen .....	26
5.4.4. Metabolizam glukoze.....	27
5.4.5. Poremećaji elektrolita.....	27
<b>5.5. Klinička slika</b> .....	27
5.5.1. Biokemijske abnormalnosti .....	28
<b>5.6. Dijagnoza</b> .....	29
5.6.1. Diferencijalna dijagnoza .....	30
<b>5.7. Liječenje</b> .....	30
5.7.1. Tekućine i elektroliti.....	30
5.7.2. Glukokortikoidi i mineralkortikoidi.....	31
<b>5.8. Prevencija adrenalne krize</b> .....	32
<b>6. RASPRAVA</b> .....	33
<b>7. ZAKLJUČCI</b> .....	35
<b>8. SAŽETAK</b> .....	37
<b>9. SUMMARY</b> .....	38
<b>10. LITERATURA</b> .....	39
<b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....	47

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

Popis i objašnjenje kratica, koje se spominju u tekstu, abecednim redom.

ACTH – adrenokortikotropni hormon

ADH – antidiuretski hormon

AI – adrenalna insuficijencija

APLS – engl. Advanced Paediatric Life Support (Napredne mjere održavanja života djece i novorođenčadi)

ARI – akutna respiratorna infekcija

ATA – engl. American Thyroid Association (Američka udruga za štitnjaču)

$\beta$ -OHB – beta hidroksibutirat

Cl – klor

CNS – engl. Central nervous system (središnji živčani sustav)

DIT - dijodtirozin

DKA – dijabetička ketoacidoza

EKG – elektrokardiogram

ETA – European Thyroid Association (Europsko društvo za štitnjaču)

GUK – glukoza u krvi

HHS – hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

i.j. – internacionalna jedinica

IL - interleukin

ISPAD – engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (Međunarodno društvo za šećernu bolest djece i adolescenata)

JES – engl. Japan Endocrine Society (Japansko endokrinološko društvo)

JTA – engl. Japanese Thyroid Association (Japanska udruga za štitnjaču)

KAH – kongenitalna adrenalna hiperplazija

kg - kilogram

L – litra

m<sup>2</sup> - metar kvadratni

mEq - miliekvivalent

mg – miligram

MIT – monojodtirozin



mL – mililitar

mmol - milimol

Na – natrij

NaCl – natrijev klorid

PAI – primarna adrenalna insuficijencija

PTU – propiltiouracil

ŠB – šećerna bolest

ŠB1 – šećerna bolest tip 1

T3 - trijotironin

T4 – tiroksin

TBG – tiroksin vezujući globulin

TNF – faktor tumorske nekroze

TPO – tireoidna peroksidaza

TRH – tireotropin oslobađajući hormon

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

# 1. UVOD

Endokrinološka hitna stanja su rijetka, a njihovi simptomi su raznoliki i nespecifični pa zbog toga često ostaju neprepoznata ili se dijagnoza postavlja s odgodom. Zakašnjela dijagnoza i odgoda liječenja dodatno pridonose smrtnosti koja je u ovim stanjima ionako visoka. Ova hitna stanja razvijaju se uslijed hipofunkcije ili hiperfunkcije endokrinih žlijezda te zahtijevaju promptno prepoznavanje i zbrinjavanje sa svrhom smanjenja pobola i smrtnosti. Često se endokrinološke hitnoće javljaju kao primarna prezentacija neke podležeće endokrinopatije, a rjeđe su akutna komplikacija kod onih bolesnika s otprije poznatim endokrinim poremećajem. Niz je rizičnih čimbenika kao i precipitirajućih faktora koji pridonose njihovom razvoju, a na koje treba obratiti pozornost prilikom postavljanja radne dijagnoze. U nekim slučajevima, izostanak specifičnih znakova i simptoma može rezultirati odgodom liječenja i kliničkim pogoršanjem. Zakašnjela dijagnoza i odgođen početak liječenja mogu dovesti do ozbiljnih posljedica za svakog bolesnika, osobito onog pedijatrijske populacije. Djeca i adolescenti posebno su osjetljiva na poremećaje endokrinološke homeostaze zbog svog dinamičnog fiziološkog stanja rasta i razvoja. Pristup djetetu ili adolescentu s hitnim endokrinološkim poremećajem uključuje prepoznavanje kliničke slike, početnu stabilizaciju odgovarajućom terapijom i premještanje bolesnika u ustanovu koja može pružiti odgovarajuću konačnu skrb. Dijabetička ketoacidoza jedna je od češćih endokrinoloških hitnoća kod djece, dok se druga hitna endokrinološka stanja, kao što su tireotoksična i adrenalna kriza, mnogo rjeđe susreću.

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog preglednog rada je, temeljeno na dostupnoj znanstveno-medicinskoj literaturi i znanstvenim istraživanjima, istražiti i prikazati dosadašnje spoznaje o etiologiji, epidemiologiji, kliničkoj slici, dijagnostičkom i terapijskom pristupu hitnim endokrinološkim stanjima u pedijatriji koja uključuju dijabetičku ketoacidozu, adrenalnu krizu i tireotoksičnu krizu. Budući da se radi o po život opasnim stanjima, od izuzetne je važnosti za svakog liječnika da konstantno utvrđuje i nadopunjuje svoje znanje iz područja endokrinoloških hitnoća s ciljem pružanja najbolje moguće skrbi svojim bolesnicima. Literatura korištena tijekom pisanja ovog diplomskog rada nađena je u PubMed bazi podataka, sa što većom razinom kvalitete dokaza, a pretraživana po ključnim pojmovima dijabetička ketoacidoza (diabetic ketoacidosis), tireotoksična kriza (thyrotoxic crisis), adrenalna kriza (adrenal crisis) samostalno te u kombinaciji sa pedijatrija (pediatrics), etiologijom (etiology), epidemiologijom (epidemiology), patogenezom (pathogenesis), dijagnostikom (diagnostics), liječenjem (treatment), komplikacijama (complications), i mortalitetom (mortality). Uz to, pretražila sam UpToDate te aktualne smjernice različitih pedijatrijskih i endokrinoloških društava.

## 3. DIJABETIČKA KETOACIDOZA

### 3.1. Definicija

Dijabetička ketoacidoza (DKA) akutna je komplikacija karakteristična šećernoj bolesti tipa 1 (ŠB1), ali se može javiti i kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. To je teška i životno ugrožavajuća endokrinološka hitnoća obilježena hiperglikemijom, ketozom i metaboličkom acidozom (1). Prema Međunarodnom društvu za šećernu bolest djece i adolescenata (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*; ISPAD), DKA se biokemijski definiira prisutnošću svega navedenog u bolesnika sa šećernom bolesti:

- Hiperglikemija – glukoza u krvi  $>11$  mmol/L (200 mg/dL)
- Metabolička acidoza – venski pH  $<7,3$  i/ili serumski bikarbonati  $<18$  mmol/L (15 mEq/L)
- Ketonemija i ketonurija (2)

Poremećaji u ravnoteži tekućine i elektrolita rezultiraju deplecijom volumena i blagom do umjerenom hiperosmolalnošću seruma. Kliničke manifestacije DKA povezane su s hipovolemijom, neravnotežom elektrolita i acidozom (3).

### 3.2. Etiologija

Apsolutni ili relativni nedostatak inzulina uz aktivaciju kontraregulacijskih hormona u podlozi je svih zbivanja u DKA. Apsolutni nedostatak inzulina obično nastaje kod bolesnika s prethodno nedijagnosticiranom ŠB I ili kod onih s dijagnosticiranom ŠB1 kada namjerno ili nenamjerno izostane primjena inzulina, osobito dugodjelujuće komponente bazal-bolus režima, ili kod značajnog smanjenja doze inzulina, na primjer, tijekom interkurentne bolesti kao što je gastroenteritis. Djeca koja koriste inzulinsku pumpu mogu brzo razviti DKA kada isporuka inzulina ne uspije iz bilo kojeg razloga. U stanjima kao što

su sepsa, trauma i febrilitet dolazi do relativnog nedostatka inzulina kada se koncentracije kontraregulacijskih hormona izrazito povećaju, nadjačaju homeostatske mehanizme i dovode do metaboličke dekompenzacije unatoč tome što bolesnik primjenjuje uobičajenu preporučenu dozu inzulina (4). Okidač za nastanak DKA mogu biti lijekovi kao što su kortikosteroidi (5). U adolescenata s ŠB1 zlorporaba droga i alkohola zbog posljedične loše metaboličke kontrole bolesti može precipitirati DKA (6). Bitno je napomenuti kako i adolescentice imaju veći rizik razvoja DKA, a objašnjenje toga je nepravilno uzimanje inzulina u želji da smršave (7). Obzirom na sve veći porast incidencije mentalnih poremećaja (poput depresije, poremećaja hranjenja te obiteljskog i vršnjačkog zlostavljanja) u populaciji djece i adolescenata važno je naglasiti da ti bolesnici lošije reguliraju šećernu bolest i skloni su preskakanju terapije inzulinom zbog čega se češće DKA (8). Sljedeći čimbenici također pridonose razvoju DKA:

- loša metabolička kontrola ŠB
- djevojčice u peripubertetskom i pubertetskom razdoblju
- gastroenteritis s povraćanjem i dehidracijom
- pozitivna anamneza psihijatrijskih poremećaja (uključujući poremećaje prehrane)
- ograničen pristup medicinskoj skrbi (7)

### **3.3.Epidemiologija**

Iako se DKA može pojaviti kod djece s ŠB tipa 2, češća je kod ŠB1 i, uz svoje komplikacije, najčešći je uzrok hospitalizacije, smrtnosti i morbiditeta u djece sa ŠB1. DKA može biti inicijalna prezentacija nedijagnosticirane šećerne bolesti tipa 1 i to u otprilike 15-

70% slučajeva (9). Čimbenici koji povećavaju vjerojatnost DKA kao početne prezentacije ŠB1 u djece su sljedeći:

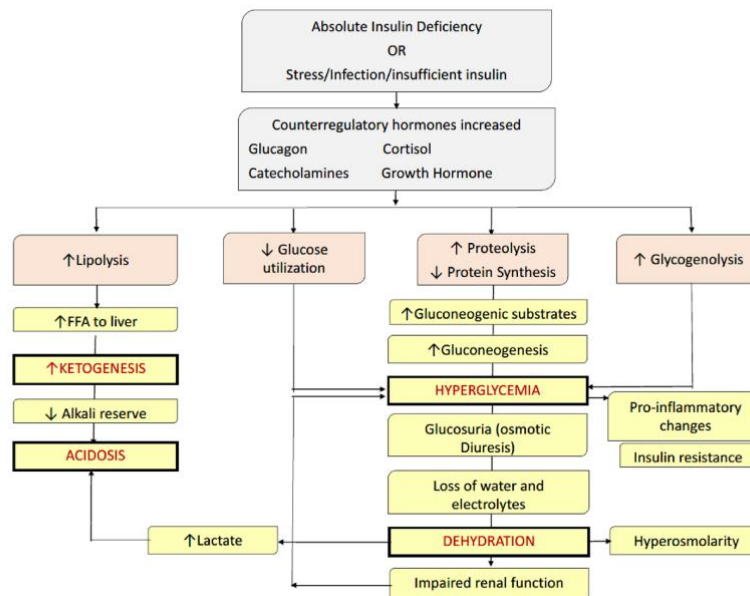
- mlađa dob (<5 godina, a posebno <2 godine)
- etnička manjina
- nizak socioekonomski status
- djeca koja žive u zemljama s niskom prevalencijom šećerne bolesti tipa 1
- odgođena dijagnoza šećerne bolesti

Učestalost pojave DKA obrnuto je proporcionalna s prevalencijom dijagnosticirane šećerne bolesti na određenom zemljopisnom području (2). DKA manje je incidencije od svih ostalih akutnih komplikacija šećerne bolesti, ali je najznačajniji uzrok morbiditeta i mortaliteta u dječjoj i adolescentnoj populaciji (10). U populaciji djece s već ranije utvrđenom dijagnozom šećerne bolesti tipa 1, DKA se javlja godišnjom stopom od 6 do 8%. Stopa smrtnosti je otprilike 0,15-0,31% slučajeva, a najčešći uzrok smrti je edem mozga (2).

### **3.4. Patofiziologija i patogeneza**

Dva su temeljna okidača svih patofizioloških procesa u DKA, a to su nedostatak inzulina (apsolutni ili relativni) i porast koncentracije „kontraregulacijskih“ hormona u krvi. Posljedica toga je ubrzano kataboličko stanje organizma i poticanje glikogenolize, glukoneogeneze i smanjeno iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima što rezultira hiperglikemijom i hiperosmolalnošću plazme (4). Ista patofiziološka podloga također uzrokuje pojačanu lipolizu u masnom tkivu i smanjenje lipogeneze, zbog čega se slobodne masne kiseline u jetri pretvaraju u ketonska tijela:  $\beta$ -hidroksibutirat ( $\beta$ -OHB), acetoacetat i aceton (12). Glavne proizvedene ketokiseline, acetoctena kiselina i beta-hidroksimaslačna kiselina, jake su organske kiseline koje stvaraju metaboličku acidozu. Aceton nastao

metabolizmom acetooctene kiseline nakuplja se u serumu i polako se uklanja disanjem (13). Hiperglikemija koja prelazi uobičajeni bubrežni prag od približno 10 mmol/L (180 mg/dl) zajedno s hiperketonemijom uzrokuje osmotsku diurezu s posljedičnim gubitkom vode i elektrolita (natrij, kalij, fosfat, magnezij) mokraćom što dovodi do dehidracije te kasnije smanjenja glomerularne filtracije (4). Izlučivanje ketona mokraćom posljedično dovodi do izlučivanja natrija i kalija pridonoseći tako elektrolitskom disbalansu (13). S padom bubrežne funkcije, glikozurija se smanjuje, a hiperglikemija i hiperosmolarnost se pogoršavaju. Ove promjene će stimulirati daljnju proizvodnju „kontraregulacijskih“ hormona, što uzrokuje tešku inzulinsku rezistenciju i pogoršava već prisutnu hiperglikemiju i hiperketonemiju (4). Oslabljeno djelovanje inzulina i hiperosmolarnost značajno smanjuju periferno iskorištenje kalija u skeletnim mišićima što dovodi do intracelularne deplecije kalija. Također, kalij se gubi osmotskom diurezom uzrokujući teški nedostatak kalija u cijelom tijelu (12). Unatoč značajnom ukupnom tjelesnom deficitu kalija, početna razina kalija u serumu obično je normalna ili povišena zbog izvanstanične migracije kalija kao odgovora na acidozu. Razine kalija općenito dodatno padaju tijekom liječenja jer inzulinska terapija dovodi kalij u stanice. Ako se kalij u serumu ne prati i ne nadoknadi prema potrebi, može se razviti po život opasna hipokalijemija (13). DKA također karakterizira ozbiljan gubitak vode i elektrolita iz unutarstaničnog i izvanstaničnog odjeljaka. Unatoč znatnoj dehidraciji, djeca općenito imaju normalan krvni tlak ili čak povišen krvni tlak vjerojatno zbog povišenih koncentracija kateholamina u plazmi i povećanog oslobađanja antidiuretskog hormona (ADH) kao odgovor na hiperosmolalnost (4).



Slika 1. Patofiziološki mehanizam nastanka kliničke slike DKA (6)

### 3.5. Klinička slika

Razvoj kliničke slike DKA je postupan, a osim samih simptoma, bitno je i njihovo trajanje, obzirom na to da simptomi duljeg trajanja prethode težoj kliničkoj slici DKA s većim rizikom od razvoja komplikacija. Simptomi i znakovi karakteristični za DKA odraz su patofizioloških abnormalnosti do kojih dolazi – hiperglikemije, ketoacidoze, hiperglikemije, dehidracije i elektrolitskog disbalansa (1). Rani simptomi, koji su uočljiviji kod starije djece, su poliurija i polidispija. Oni mogu biti praćeni nikturijom i mršavljenjem (6). Mučninu i povraćanje koji se javljaju zbog djelovanja ketotijela na produljenu leđnu moždinu te bol u trbuhu neiskusni kliničar može krivo protumačiti kao sliku akutnog abdomena. Uz to, hiperosmolarnost može dovesti do premećaja svijesti različitog stupnja, od pospanosti i somnolencije pa sve do kome. Acidoza podražuje periferne kemoreceptore koji uzrokuju povećanje frekvencije disanja, a ubrzano i duboko disanje prepoznatljivije je kao Kussmaulovo disanje. Osim što ubrzanim disanjem organizam pokušava otplaviti višak kiseline, rješava se i ketonskih tijela izdišući aceton koji daje specifičan zadrž po trulom voću. Simptomi i znakovi dehidracije ovise o stupnju dehidracije (tablica 1) (1). Dehidraciju posljedično prati smanjenje



volumena krvi što podražuje baroreceptore aktivirajući simpatikus, a u kliničkoj slici se to odražava kao refleksna tahikardija te dijaforeza (14). Obzirom da je čest okidač DKA, tijekom kliničkog pregleda može se postaviti sumnja na infekciju (1).

**Tablica 1.** Simptomi i znakovi dehidracije u dojenčadi i starije djece u ovisnosti o veličini aktualnog deficita tekućine (15)

Stupanj dehidracije	Simptomi	Deficit tekućine u mL/kg tjelesne mase	
		Dojenče	Starije dijete
Blaga	podočnjaci, suh jezik, žeđ	do 50	30
Umjerena	halonirane oči, „ušiljen“ nos, suha usta i jezik, oslabljen turgor, oligurija	do 100	do 60
Teška	hiperpneja – kao gore uz znakove hipovolemičnog šoka: bljedilo, hladna akra, sita, frekventan puls, tahikardija, tihi srčani tonovi, snižen pulsni tlak; sopor, koma, anurija	do 150	do 100

### 3.5.1. Laboratorijski nalazi

Karakteristični nalazi u DKA uključuju: hiperglikemiju (GUK > 11 mmol/L), glukozuriju, ketonemiju (vrijednosti beta-bidroksimaslačne kiseline u krvi veće ili jednake 3 mmol/L) i ketonuriju, metaboličku acidozu (venski pH < 7.3) te povećanu koncentraciju lipida u serumu. Ukupna količina natrija i kalija su smanjene, iako koncentracije tih iona mogu biti normalne ili čak povećane (1). Vrijednost anionskog procjepa u DKA je obično 20-30 mmol/L dok je normalna vrijednost 12±2 mmol/L. Anionski procjep razlika je mjerljivih kationa (Na) i mjerljivih aniona (Cl i bikarbonati) u plazmi, a kod DKA povećan je zbog porasta nemjerljivih aniona u koje spadaju i ketokiseline te gubitka bikarbonatnih iona koji su puferi (16). Kao

posljedica dehidracije mogu biti povišeni su ureja, kreatinin, hematokrit i hemoglobin. U krvnoj slici vidljiva je i leukocitoza sa skretanjem ulijevo kao odgovor na stres kao posljedica povišenih vrijednosti kortizola i noradrenalina (1). Međutim, leukocitoza se može javiti i u sklopu ostalih parametara koji ukazuju na infekciju (3).

### 3.6. Dijagnoza

Prema posljednjim smjernicama ISPAD-a za dijagnozu DKA potrebna su sljedeća 3 biokemijska parametra:

- Hiperglikemija (glukoza u krvi  $>11$  mmol/L [200 mg/dl])
- Venski pH  $< 7,3$  ili serumski bikarbonati  $<18$  mmol/L
- Ketonemija ili ketonurija

Beta-hidroksibutirat je glavni ketonski produkt, te je mjerenje njegove vrijednosti u krvi izuzetno važno za dijagnozu. Vrijednost  $\beta$ -OHB  $\geq 3$  mmol/L je osjetljiv pokazatelj DKA, ali nije specifičan kao vrijednost od  $\geq 5,3$  mmol/L koja najprije pobuđuje sumnju na DKA u djece s hiperglikemijom koja dolaze na hitni prijem. Ketoni u urinu su obično  $\geq 2+$ , međutim testiranje ketona u mokraći otkriva acetoacetat i aceton, ali ne  $\beta$ -OHB. Stoga, oslanjanje na testiranje ketona u urinu može podcijeniti težinu ketonemije.

DKA prema težini i ozbiljnosti kliničke slike dijelimo obzirom na stupanj acidoze koji je izražen preko vrijednosti venskog pH i serumskih bikarbonata:

- Blaga: venski pH  $< 7,3$  ili serumski bikarbonati  $<18$  mmol/L
- Umjerena: venski pH  $< 7,2$  ili serumski bikarbonati  $<10$  mmol/L
- Teška: venski pH  $< 7,1$  ili serumski bikarbonati  $<5$  mmol/L (4)

### 3.6.1. Diferencijalna dijagnoza

Klinička slika druge akutne komplikacije šećerne bolesti, hiperglikemijskog hiperosmolarnog stanja (HHS) može se preklapati s nekim simptomima DKA. Međutim, kao što samo ime tog stanja govori, HHS karakterizirano je značajnom hiperglikemijom te izrazito povećanom osmolarnošću seruma bez značajne ketoze i acidoze (4). U kliničkoj slici HHS-a primarni simptom je poremećaj stanja svijesti uzrokovan dehidracijom, a mogu se javiti i konvulzije te prolazne hemiplegije (17). Ostale bolesti i poremećaji na koje možemo diferencijalno dijagnostički posumnjati su:

- gastroenteritis
- ketoza uzrokovana gladovanjem
- pankreatitis
- alkoholna ketoacidoza
- laktacidoza
- sepsa
- intoksikacija (etilen glikol, metanol, paraldehid, salicilat)
- uremija
- respiratorna acidoza
- sindrom respiratornog distresa (2)

### 3.5. Liječenje

Budući da je DKA teška akutna komplikacija šećerne bolesti, a za svako treće dijete u Hrvatskoj je to inicijalna prezentacija dotad neotkrivene šećerne bolesti, izuzetno je važno poznavati smjernice za liječenje DKA u pedijatrijskoj populaciji. Prema najnovijim ISPAD smjernicama iz 2022.g, temelj liječenja i zbrinjavanja DKA čine intravenska nadoknada tekućine, korekcijaa hiperglikemije primjenom inzulina te korekcija elektrolitskog disbalansa.

Uz to, potrebno je na vrijeme prepoznati i liječiti mogući razvoj neke od komplikacija DKA te identificirati i liječiti bilo koje precipitirajuće stanje (4).

### **3.5.1. Nadoknada tekućine**

Ključna komponenta liječenja DKA je nadoknada tekućine. U DKA postoji nedostatak tekućine u intravaskularnom, intersticijskom i interstaničnom prostoru. Općenito, kod djece u DKA deficit ekstracelularnog volumena iznosi otprilike 7% njihove tjelesne mase. Klinička procjena gubitka tekućine i stupnja dehidracije (tablica 1) temeljena na fizikalnom pregledu i vitalnim parametrima poprilično je subjektivna i time nedovoljno precizna. Objašnjenje toga je što je u DKA hiperosmolarna i intracelularna te samim time i nedovoljno klinički izražena za procjenu. Iz tog razloga, prema posljednjim ISPAD-ovim smjernicama deficit tekućine kod blage DKA se procjenjuje na 5%, kod umjerene na 7%, a kod teške na 10%. Najbitniji odgovori koje kliničar treba znati kod rehidracije u DKA jesu koju tekućinu treba nadoknaditi, za koju vrstu tekućine se treba odlučiti, u kojoj količini i u kojem vremenskom razdoblju. U nadoknadu volumena spada primjena bolusa tekućine, nadoknada dnevnih potreba i nadoknada procijenjenog gubitka tekućine. Ukoliko dijete ne pokazuje znakove šoka, kao početnu nadoknadu volumena koristi se izotonična fiziološka otopina (0,9% NaCl) 10 mL/kg tjelesne mase djeteta kroz 20 do 30 minuta. Ukoliko postoje klinički znakovi šoka u djeteta, tada se pak prema smjernicama za Napredno održavanje života djece (*Advanced Paediatric Life Support*, APLS) daju bolusi izotonične otopine što je brže moguće. Početnom nadoknadom tekućine oporavlja se cirkulirajući volumen krvi što direktno poboljšava protok krvi kroz sva tkiva i organe, a među ostalima i bubreg što pozitivno utječe na izlučivanje glukoze i ketonskih tijela urinom, a time se smanjuje njihova koncentracija u krvi. Dnevne potrebe za tekućinom u pedijatrijskoj populaciji se izražavaju preko Holliday-Segarove formule koja je temeljena na djetetovoj tjelesnoj masi (tablica 2). Tekućina se treba nadoknađivati sporo i ravnomjerno kroz 24 do 48 sati jer je DKA hiperosmolarno stanje pa se time i ispravlja hiperglikemija i pada

osmolarnost. Ukoliko dođe do brzog pada osmolarnosti velika je mogućnost razvoja edema mozga, komplikacije koju sporom nadoknadom tekućine upravo želimo izbjeći. Nakon otprilike 4 do 6 sati umjesto 0,9% otopine NaCl, trebalo bi uvesti 0,45% otopinu NaCl prateći osmolarnost seruma odnosno koncentraciju glukoze u plazmi koja pada te koncentraciju natrija koja posljedično raste. (4) Također, prateći pad razine GUK-a dodaje se i 5% otopina glukoze, obično kada razina GUK-a iznosi manje od 17 mmol/L ili razina GUK-a pada za više od 5 mmol/L/h. To omogućuje nastavak primjene inzulina, koji je neophodan za korekciju rezidualne ketoacidoze (3). Oporavak bolesnika pratimo kroz klinički status i laboratorijske parametre te se on postiže unutar 24 h od početka liječenja, što je ranije od planiranog vremenskog okvira nadoknade tekućine (4). Npr. ukoliko imamo dijete od 20 kg s blagom DKA nadoknada tekućine je sljedeća: bolus od 200 mL izotonične 0,9% NaCl kroz 30 min, dnevne potrebe su 1500 mL, a gubici zbog dehidracije su 1000 mL. Dnevne potrebe i gubitke zbog dehidracije nadoknađujemo zajedno i ujednačeno tijekom 24 do 48 sati.

**Tablica 2.** Holliday-Segarova formula za izračun dnevnih potreba za tekućinom (18)

Tjelesna masa	Bazalne potrebe djeteta
<10 kg	100 mL/kg/dan
10 – 20 kg	1000 mL/ dan + 50 mL/kg za svaki kg iznad 10
>20 kg	1500 mL/dan + 20 mL/kg za svaki kg iznad 20

### 3.5.2. Primjena inzulina

S primjenom inzulina se počinje s odmakom od 1 sat nakon početka rehidracije zato što samom nadoknadom tekućine dolazi do smanjenja razine GUK pa se na taj način želi izbjeći ubrzani i veći pad GUK-a i same osmolarnosti odnosno posljedični razvoj edema mozga. Iako i sama rehidracija značajno smanjuje razinu GUK-a, primjena inzulina od izuzetne je važnosti kako bi se normalizirao celularni metabolizam, inhibirala daljnja lipoliza i ketogeneza te

normalizirala razina GUK-a. Koristi se brzodjelujući inzulin u kontinuiranoj infuziji u dozi od 0,05 do 0.1 i.j./kg/h. Niža doza inzulina, od 0,05 i.j./kg/h, se najčešće primjenjuje u djece kod blage DKA čija pH vrijednost iznosi više od 7,15. U djece mlađe od 5 godina, s blagom DKA, dovoljne su doze inzulina od 0,03 i.j./kg/h. Nakon primjene inzulina bitno je mjeriti GUK svakih sat vremena te pratiti trend pada GUK koji bi trebao iznositi 2 do 5 mmol/L/h. Kada razina GUK-a dosegne vrijednosti ispod 17 mmol/L ili ukoliko razina GUK-a pada za više od 5 mmol/L/h u rehidracijsku tekućinu se dodaje otopina 5% glukoze (4). Intravensku primjenu inzulina zamjenjuje supkutana primjena kada ketoacidemija više nije prisutna odnosno kada je vrijednost pH veća od 7,30, bikarbonata veća od 15 mmol/L,  $\beta$ -OHB ispod 1 mmol/L i anionskog zjapa manja od 12 mmol/L. Kada je sve to zadovoljeno, započinje supkutana primjena brzodjelujućeg inzulina, a intravenska primjena se nastavlja još 15 do 30 minuta (19).

### **3.5.3. Nadoknada kalija**

Iako u DKA razina kalija može biti normalna ili čak povišena zbog izlaska kalija iz stanica u intravaskularni prostor što je potaknuto nedostatkom inzulina, acidozom i hiperosmolarnošću, u organizmu postoji značajan deficit kalija. Osim toga, kalij se gubi i povraćanjem te osmotskom diurezom pa se u djece s DKA procjenjuje da je nedostatak kalija od 3 do 6 mmol/kg. Ukoliko imamo normokalemiju, usporedno s primjenom inzulina treba započeti nadoknada kalija jer inzulin potiče ulazak kalija u stanicu što dovodi do pada njegove koncentracije u serumu odnosno potencijalne hipokalijemije. Ako je bolesnik u hiperkalijemiji, primjena kalija kreće tek kada primjenom inzulina postignemo normokalijemiju, uz uvjet da je uspostavljena diureza u djeteta. Hipokalijemija pak zahtjeva nadoknadu kalija usporedno s početkom nadoknade tekućine uz odgodu primjene inzulina. Nadoknada kalija se postiže tako da se u svakih 500 mL tekućine stavi 20 mmol kalija. U tu svrhu koristi se kombinacija kalijevog klorida i kalijeva fosfata odnosno kalijeva acetata kako bi se izbjegla jatrogeno izazvana hiperkloremijska metabolička acidoza ili hipokalcemija. Maksimalna preporučena brzina

nadoknade kalija iznosi 0,5 mmol/kg/h, a ako hipokalijemija perzistira unatoč toj dozi brzina primjen inzulina se može smanjiti (4). Kalij u serumu obično treba pratiti svaka dva do četiri sata, a koncentraciju kalija u intravenskim tekućinama prilagoditi prema potrebi za održavanje normalne razine kalija. Elektrokardiografsko praćenje preporučuje se većini bolesnika s DKA, ali osobito onima s hiperkalijemijom ili hipokalijemijom (3).

#### **3.5.4. Primjena bikarbonata**

Upotreba bikarbonata u liječenju DKA predmet je stalne rasprave među kliničarima. Iako njihova primjena korigira tešku acidozu, rutinska primjena kod DKA se općenito ne preporučuje zbog potencijalnih komplikacija i nedostatka jasne koristi u većini slučajeva. Primjena bikarbonata može uzrokovati hipokalijemiju s posljedičnim aritmijama i mišićnom slabosti te paradoksalnu cerebralnu acidozu koja može pogoršati postojeći edem mozga. Obzirom na moguće lošije kliničke ishode, liječenje bikarbonatima može se razmotriti u određenim situacijama:

- 1) Teška acidoza ( $\text{pH} < 6,9$ ): kada je pH krvi izuzetno nizak, bikarbonati se mogu koristiti za sprječavanje komplikacija teške acidemije, kao što su srčane aritmije i oštećena funkcija miokarda.
- 2) Životnougrožavajuća hiperkalijemija: u slučajevima kada teška acidoza pridonosi opasnim razinama kalija u krvi, bikarbonat može pomoći prebaciti kalij u stanice, snižavajući tako razinu kalija u serumu (20).

#### **3.6. Komplikacije DKA**

Iako rijetka, ali teška komplikacija DKA, edem mozga izuzetno je važno prevenirati tijekom liječenja. Obzirom da je mozak u DKA u ravnoteži s hiperosmolarnim izvanstaničnim prostorom, razborito je izbjegavati brze promjene izvanstanične osmolalnosti kako ne bi došlo

do kretanja tekućine u hiperosmolarni CNS (21). Rizični čimbenici za razvoj edema mozga u DKA uključuju dob (mlađa djeca, osobito ona mlađa od 5 godina), težina DKA (teška DKA - venski pH < 7,1 ili serumski bikarbonati <5 mmol/L), brzina inicijalnog liječenja (brza rehidracija i korekcija hiperglikemije) te novootkriveni DM. Simptomi i znakovi koji bude dijagnostičku sumnju na razvoj edema mozga su glavobolja, poremećaj stanja svijesti, iznenadan nastup povraćanja i Cushingov trijas (bradikardija, hipertenzija i poremećaj disanja). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke sumnje dok neuroslikovna obrada, kao što su CT ili MR mogu potvrditi dijagnozu, ali ne smiju odgoditi liječenje ako postoji visok stupanj kliničke sumnje. U liječenju se koristi manitol u dozi 0.5 – 1 g/kg intravenski tokom 10 – 15 minuta, a izostane li očekivani klinički odgovor manitol se može ponoviti ili se primjenjuje hipertonična (3%) otopina NaCl u dozi od 2.5 – 5 mL/kg tijekom 10 – 15 minuta (3).

Ostale komplikacije uključuju: kognitivni poremećaj, vensku trombozu, pankreatitis, akutnu bubrežnu ozljedu, hipokalijemiju, hipoglikemiju, rabdomiolizu, plućni edem, sindrom višestrukog organskog zatajivanja i srčane aritmije (2).

## **4. TIREOTOKSIČNA KRIZA**

### **4.1. Definicija**

Tireotoksična kriza, također poznata kao tiroidna oluja, akutna je i rijetka, ali po život opasna komplikacija hipertireoze koja napreduje fulminantno zahvaćajući više organskih sustava. Procjenjuje se da je smrtnost povezana s ovom endokrinološkom hitnoćom 8 do 25%, unatoč suvremenom napretku u liječenju i potpornim mjerama. Stoga je vrlo važno rano ju prepoznati i započeti liječenje kako bi se smanjila smrtnost (22). Ova endokrinološka hitnoća može biti inicijalna prezentacija tireotoksikoze u prethodno nedijagnosticirane djece, pogotovo novorođenčadi (23).



## 4.2. Etiologija

Tireotoksična kriza može se javiti kao komplikacija otprije poznate hipertireoze, ali i kao inicijalna prezentacija nedijagnosticirane hipertireoze. Češće se javlja kod djece s Gravesovom bolešću, i to čak 6 puta češće u djevojčica (24). No, može se pojaviti i kod drugih stanja hipertireoze, kao što su tireoiditisi (poglavito Hashimoto tireoiditis), toksična multinodularna struma ili toksični adenom štitnjače. Bez obzira na temeljnu etiologiju tireotoksikoze, za razvoj kliničke slike tiroidne oluje obično je potreban dodatan poticajni čimbenik. Iako u većini slučajeva ne mora postojati predisponirajući čimbenik, dosad je opisano više njih (25). Neki od predisponirajućih čimbenika uključuju:

- nagli prekid uzimanja antitireoidnih lijekova
- infekcija
- operacija štitnjače
- operacije koje nisu vezane uz štitnjaču
- trauma (uključujući i opekline)
- akutna stanja poput DKA, akutnog infarkta miokarda, moždanog udara ili traumatske ozljede mozga
- nedavna uporaba jodnog kontrastnog sredstva
- nuspojave lijekova, npr. amiodaron, anestetici, salicilati (26)

## 4.3. Patogeneza

Normalna funkcija štitnjače kontrolirana je interakcijama između hipotalamusa, adenohipofize i štitnjače. Hipotalamus proizvodi hormon koji oslobađa tireotropin (TRH) koji pak stimulira adenohipofizu na oslobađanje tireotropin stimulirajućeg hormona (TSH). TSH se tada veže na specifične receptore na štitnjači čija aktivacija potiče kaskadu unutarstaničnih procesa za stvaranje tiroksina (T4) i trijodtironina (T3). Ova kaskada počinje transportom

jodidnih iona u folikularne stanice štitnjače. Tireoidna peroksidaza (TPO) zatim jodira ostatke tirozina na tireoglobulinu pri čemu nastaju molekule monojodtirozina (MIT) i dijodtirozina (DIT). Spajanjem jedne molekule MIT i jedne DIT nastaje trijodtironin (T3), a sprežanjem dviju molekula DIT-a nastaje tiroksin (T4). T3 je snažniji, biološki aktivniji hormon štitnjače. Otprilike 10-20% cirkulirajućeg T3 izlučuje štitnjača, a ostatak je rezultat periferne konverzije T4 u T3 preko 5'-dejodinaze (D1 i D2). U normalnim je uvjetima 99% T3 i T4 vezano za globulin koji veže tiroksin (TBG). Tireotoksikoza je posljedica prekomjerne koncentracije hormona štitnjače, neovisno o uzroku, pri čemu tiroidna oluja predstavlja ekstremnu manifestaciju tireotoksikoze (26). Povećana razina cirkulirajućih tiroidnih hormona u ovom hipermetaboličkom stanju vode u veću energetska potražnju organizma i povećanu potrošnju kisika u tkivima (23). Međutim, detaljna patofiziologija i procesi uključeni u nastanak tireotoksične krize ostaju još uvijek donekle nerazjašnjeni. Razni autori razvoj tireotoksične krize smatraju posljedicom pojačanog odgovora tkiva na hormone štitnjače, pojačanog vezanja na receptore štitnjače, smanjenog afiniteta proteina koji vežu hormone štitnjače i/ili naglog povećanja dostupnosti slobodnih hormona štitnjače (26). Istiskivanje slobodnih hormona štitnjače cirkulirajućim inhibitorima vezanja u sustavnoj bolesti (npr. citokini) također može igrati važnu ulogu (27). Apsolutne vrijednosti cirkulirajućih hormona štitnjače mogu biti slične u bolesnika s tireoidnom olujom i u onih s nekomplikiranom hipertireozom. Stoga, stopa povećanja razine hormona štitnjače vjerojatno je važnija za procjenu nego same apsolutne vrijednosti. Gubitak homeostatske ravnoteže između hormona štitnjače i adrenergičkog sustava također je uključen u patogenezu tiroidne oluje. U hipertireoidnim stanjima, povećana gustoća beta-adrenergičkih receptora te up regulacija L-tipa dihidropiridinskih kalcijevih kanala i membranske kalcijeve ATP-aze dovode do pojačanog odgovora na endogene katecholamine. To rezultira tahikardijom, povećanom srčanom kontraktilnošću i povećanjem metaboličkih potreba organizma što čini srž kardiovaskularnih manifestacija tiroidne oluje (26).

## **4.4. Klinička slika**

Receptori za hormone štitnjače su sveprisutni u ljudskom tijelu, a dejodinaze koje su odgovorne za pretvaranje T4 u T3 eksprimirane su u gotovo svakom organskom sustavu. To objašnjava širok raspon kliničkih znakova i simptoma, od kojih su najčešći oni porijeklom kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog i neurološkog sustava (26). Sama klinička slika tipično je poput neobično jako izražene hipertireoze (28).

### **4.4.1. Kardiopulmonalne manifestacije**

Zbog izrazito pozitivnog kronotropnog i inotropnog djelovanja hormona štitnjače na srce poremećaji srčanog ritma čest su nalaz kod bolesnika. Kod većine se javlja sinusna tahikardija, koja je uz povišeni arterijski tlak jedan od češćih kliničkih nespecifičnih znakova (29). Tahiaritmije su obično atrijskog podrijetla, osim ako ne postoji predispozicija za ventrikularne aritmije kao posljedica primarne bolesti srca. Ostale srčane aritmije kao što su supraventrikularna tahikardija, atrijska fibrilacija i undulacija mogu se također naći, ali puno rjeđe. Tireotoksična kriza može biti precipitirajuće stanje za razvoj kardiogenog šoka i srčanog zatajenja. Srčano zatajenje, ukoliko postoji, obično je sistoličkog tipa, a očituje se kao prisustvo perifernih edema ili plućne kongestije (27).

### **4.4.2. Gastrointestinalne manifestacije**

Abnormalno povećan motilitet crijeva, a time i peristaltika te pojačana sekrecija gastrointestinalnih sokova uzrok su povraćanja i proljeva koji posljedično doprinose nastanku izrazite dehidracije. Proljev i povraćanje često mogu biti praćeni s abdominalnom boli i mučninom. Disfunkcija jetre, sekundarno zbog prisutnosti srčanog zatajenja s hepatičkom kongestijom ili hipoperfuzijom, ili izravnim učinkom samog viška hormona štitnjače, karakterizirana je abnormalnom biokemijskom funkcijom jetre. Nalaz hiperbilirubinemije te pojava žutice karakteristični su za teški oblik tireotoksične krize (27).

#### **4.4.3. Neurološke manifestacije**

Od neuroloških simptoma mogu se očekivati poremećaj svijesti različitog stupnja, agitacija, iritabilnost. Simptomi kao što su ataksija, encefalopatija, psihoza, anksioznost, glavobolja, vrtoglavica i žarišni neurološki ispadi su mogući, ali su rijetki (24).

#### **4.4.4. Ostale manifestacije**

Vrućica ( $>39^{\circ}\text{C}$ ) je gotovo uvijek prisutan znak koji bi kod bolesnika s otprije poznatom tireotoksikozom, trebao pobuditi sumnju na tireotoksičnu krizu. Obilno znojenje pridonosi prekomjernom gubitku vode i elektrolita što zajedno s proljevom i povraćanjem dovodi do dehidracije (27).

### **4.5. Dijagnoza**

Zbog raznolikosti prisutnih nespecifičnih kliničkih znakova i simptoma, rijetke pojavnosti tireotoksične krize te ozbiljnog pobola i smrtnosti, pravovremena dijagnoza je od vitalnog značaja, ali može biti itekako izazovna. Ključan korak u postavljanju dijagnoze je postavljanje sumnje na tireotoksičnu krizu, a koju treba razmotriti kod svakog bolesnika s otprije poznatom hipertireozom uz prisustvo bilo koje akutne bolesti, novonastale aritmije i/ili kardiomiopatije, novonastalog poremećaja stanja svijesti, abnormalnih vitalnih parametara, hipertermije (tjelesna temperatura iznad  $40^{\circ}\text{C}$ ) ili sumnje na sepsu bez žarišta infekcije tj. distributivnog šoka nepoznate etiologije (26). Nalazi hormona štitnjače samo su jedan od koraka u dijagnozi obzirom da često nema razlike u razinama hormona štitnjače između bolesnika s tireotoksičnom krizom i onih s nekompliciranom hipertireozom. TSH je najčešće snižen s povišenim razinama T4 i T3 (tj. slobodnog T3 [FT3] i slobodnog T4 [FT4]) (27). Od ostalih laboratorijskih nalaza, leukocitoza je česta i može biti prisutna s ili bez osnovne infekcije kao i smanjena bubrežna funkcija, patološke vrijednosti jetrenih enzima. Elektrolitski disbalans se može također javiti u okviru blage hiperkalcemije i blage hiperglikemije, Blaga

hiperkalcijemija nastaje sekundarno zbog hemokoncentracije i pojačane koštane resorpcije, a blaga hiperglikemija kao posljedica kateholaminski inducirane inhibicije inzulina i povišene glikogenolize. Obzirom na visoku pojavnost sinus tahikardije u kliničkoj prezentaciji, ali i tahiaritmija kao što su fibrilacija atrijska i supraventrikularna tahikardija, EKG zapis uvelike može pomoći u usmjeravanju daljnje koraka (28). Trenutno nema jedinstvenog skupa kliničkih kriterija, laboratorijskih nalaza ili abnormalnih vrijednosti hormona štitnjače koji će postaviti dijagnozu tireotoksične krize, iako postoje dvije bodovne skale koje mogu pomoći (26). Ta dva bodovna sustava nisu specifična za pedijatrijsku populaciju, već su razvijene za potrebe adultne medicine, kriteriji Japanske tiroidne organizacije za tireotoksičnu krizu (tablica 3) ili Burch-Wartofsky Point skala (tablica 4), mogu poslužiti kao pomoćni alat pri dijagnosticiranju (30). Burch-Wartofsky sustav bodovanja pomaže u određivanju je li bolesnikova prezentacija malo vjerojatna, sugestivna ili vrlo sugestivna dijagnozi tireoidne oluje. Prema sustavu, bilo koji rezultat od 45 ili više ukazuje na tireotoksičnu krizu. Ovaj bodovni sustav osjetljiv je, ali nije vrlo specifičan. Međutim, zbog različitih dobno-specifičnih normalnih raspona vitalnih parametara u pedijatrijskoj populaciji, trenutno prihvaćeni klinički sustavi bodovanja u odraslih ne bi trebali zamijeniti kliničku prosudbu ili biti korišteni isključivo za donošenje medicinskih odluka (25).

**Tablica 3.** Dijagnostički kriteriji Japanske udruge za štitnjaču za tiroidnu oluju (31)

Japanese Thyroid Association diagnostic criteria for thyroid storm.<sup>4,6</sup>

<b>Prerequisite for diagnosis</b>		
Presence of thyrotoxicosis with elevated levels of free triiodothyronine (FT3) or free thyroxine (FT4)		
<b>Symptoms</b>		
1. Central nervous system (CNS) manifestations: restlessness, delirium, mental aberration/psychosis, somnolence/lethargy, psychosis ( $\geq 1$ on the Japan Coma Scale or $\leq 14$ on the Glasgow Coma Scale)		
2. Fever ( $\geq 38$ °C)		
3. Tachycardia: $\geq 130$ beats per minute or heart rate $\geq 130$ in atrial fibrillation		
4. Congestive heart failure (CHF): pulmonary edema, moist rales over more than half of the lung field, cardiogenic shock, or class IV by the New York Heart Association or $\geq$ Class III in the Killip classification		
5. Gastrointestinal (GI)/hepatic manifestations: nausea, vomiting, diarrhea, or a total bilirubin $\geq 3.0$ mg/dL		
<b>Grade of thyroid storm (TS)</b>	<b>Combinations of features</b>	<b>Requirements for diagnosis</b>
TS1 (definite thyroid storm)	First combination	Thyrotoxicosis + at least 1 CNS manifestation + fever, tachycardia, CHF, or GI/hepatic manifestation
	Alternate combination	Thyrotoxicosis + at least 3 combinations of fever, tachycardia, CHF, or GI/hepatic manifestations
TS2 (suspected thyroid storm)	First combination	Thyrotoxicosis + a combination of 2 of the following: fever, tachycardia, CHF, or GI/hepatic manifestations
	Alternate combination	Patients who met the diagnosis of TS1 except that serum FT3 or FT4 level are not available
<b>Exclusion and provisions:</b>		
Cases are excluded if other underlying diseases clearly causing any of the following symptoms: fever (i.e., pneumonia and malignant hyperthermia), impaired consciousness (i.e., psychiatric disorders and cerebrovascular disease), heart failure (i.e., acute myocardial infarction), and liver disorders (i.e., viral hepatitis and acute liver failure). Therefore, it is difficult to determine whether the symptom is caused by thyroid storm or simply a manifestation of an underlying disease; the symptom should be regarded as being due to a thyroid storm that is caused by these precipitating factors. Clinical judgment in this matter is required.		

**Tablica 4.** Burch Wartofsky bodovni sustav za procjenu dijagnoze tireotoksične krize (32)

TERMOREGULACIJSKA DISFUNKCIJA		GASTROINTESTINALNA DISFUNKCIJA	
Temperatura (°C)		Nije prisutna	0
37.2 - 37.7	5	Umjerena (dijareja, abdominalna bol, mučnina/povraćanje)	10
37.8 – 38.3	10	Teška (žutica)	20
38.4 – 38.8.	15		
38.9 – 39.3	20	<b>DISFUNKCIJA SREDIŠNJEG ŽIVČANOG SUSTAVA</b>	
39.4 – 39.9	25	Nije prisutna	0
≥40	30	Blaga (agitacija)	10
<b>KARDIOVASKULARNA DISFUNKCIJA</b>		Umjerena (delirij, psihoza, ekstremna letargija)	20
<b>Tahikardija (otkucaji/min)</b>		Teška (konvulzije, koma)	30
90 – 109	5		
110 – 119	10	<b>PRECIPITIRAJUĆI ČIMBENIK</b>	
120 – 129	15	Nije prisutan	0
130 – 139	20	Prisutan	10
≥140	25		
<b>FIBRILACIJA ATRIJA</b>			
Odsutna	0	<b>UKUPNI ZBROJ BODOVA</b>	
Prisutna	10	≥45 – tireotoksična kriza	
<b>KONGESTIVNO SRČANO ZATAJENJE</b>		25 – 45 – tireotoksična kriza u razvoju	
Nije prisutno	0	<25 – isključena dijagnoza tireotoksične krize	
Blago	5		
Umjereno	10		
Teško	15		

Zaključno, dijagnoza se temelji na razmatranju bolesti koristeći kombinaciju anamneze i nalaza fizikalnog pregleda, sa laboratorijskom nalazima koji dodatnu učvršćuju osnovnu sumnju. Dijagnoza se ne smije temeljiti samo na laboratorijskoj procjeni vrijednosti hormona štitnjače, iako nizak TSH i povišeni T3/T4 upućuju na bolest uz odgovarajuću kliničku sliku (26).

#### 4.5.1. Diferencijalna dijagnoza

Osim što je tireotoksičnu krizu teško dijagnosticirati pravovremeno, donošenje konačne dijagnoze dodatno otežavaju ostala patološka stanja koja je klinički imitiraju. Česta stanja, koja možemo uvrstiti u diferencijalnu dijagnozu, a zahtijevaju potpuni drugačiji klinički pristup i liječenje su infekcija, sepsa, septički šok, neuromuskularne bolesti, predoziranje salicilatima ili simpatomimetičkim sredstvima ovisnosti (kokain, amfetamin, itd) (25).

## **4.6. Liječenje**

Budući da se radi o teškom endokrinološkom poremećaju povezanom s visokim morbiditetom i mortalitetom, a čija je karakteristika zahvaćanje više organskih sustava, neophodno je pravovremeno započeti s liječenjem. Liječenje je kompleksno i zahtjeva multidisciplinarni pristup s istovremenim zbrinjavanjem sustavnih simptoma i znakova (visoka temperatura, dehidracija, šok), organospecifičnih manifestacija (srčane, neurološke, gastrointestinalne), prepoznavanjem i liječenjem potencijalnih okidača te smanjenjem sinteze i lučenja hormona štitnjače. (26) Prema Američkoj udruzi za štitnjaču (ATA), Japanskoj udruzi za štitnjaču (JTA)/Japanskom endokrinološkom društvu (JES), te najnovije objavljenim smjericama Europskog društva za štitnjaču (ETA) za liječenje Gravesove bolesti, četiri su ključne komponente za liječenje tireotoksične krize: antitiroidni lijekovi, beta blokatori, otopina kalijevog jodida ili Lugolov jodid te glukokortikoidi (25). Terapija je prvenstveno usmjerena stabilizaciji kardiovaskularnog sustava i smanjenju opterećenja srca te snižavanju ubrzanog metabolizma, a daljnja terapija ima za cilj kontrolu stvaranja hormona štitnjače (1).

### **4.6.1. Antitiroidni lijekovi**

Tionamidi kao što su propiltiouracil (PTU) i metimazol su antitiroidni lijekovi koji smanjuju sintezu hormona štitnjače. Dok oba inhibiraju tiroidnu peroksidazu, PTU dodatno

inhibira i perifernu konverziju T4 u T3 (26). Tiamazol koji ima slab učinak u akutnom stanju, može se primjenjivati u dozi od 6-10 mg/kg/d podijeljeno u 2 doze (1).

#### **4.6.2. Jodidi**

Jod također sprječava oslobađanje tireoidnih hormona, ali iako mu je djelovanje brzo učinak mu prestaje nakon 3-5 dana. Uobičajena terapijska doza je 3 do 5 kapi kalijeva jodida svakih 12 sati ili 125-250 mg natrijeva jodida na dan intravenski. Primjenu joda treba odgoditi najmanje jedan sat nakon primjene tionamida kako bi se spriječilo korištenje joda kao supstrata za novu sintezu hormona (28).

#### **4.6.3. Beta blokatori**

Beta blokatori primjenjuju se zbog svog djelovanja kojim blokiraju adrenergičku hiperaktivnost koja se često manifestira kao sinus tahikardija. Propranolol se tradicionalno koristi zbog svoje sposobnosti blokade periferne konverzije T4 u T3, a preferiraju se i kratkodjelujući intravenski agensi poput esmolola (26). Početna doza je 10 µg/kg intravenski tijekom 10-15 min, a doza održavanja je 2 mg/kg/d peroralno podijeljena u 3 doze (1). Beta blokatore treba koristiti s oprezom u bolesnika koji boluju od astme te se kod njih može razmotriti primjena kardioselektivnih beta blokatora poput metoprolola ili atenolola (28).

#### **4.6.4. Glukokortikoidi**

Kortikosteroidi igraju važnu ulogu u blokiranju oslobađanja T4 iz štitnjače i pretvorbu T4 u T3, a također liječe bilo koju moguću popratnu nadbubrežnu žlijezdu insuficijenciju (26). Lijekovi izbora su deksametazon 0,2 mg/kg/dan intravenski podijeljeno u 3-4 doze ili hidrokortizon 5 mg/kg također 3 do 4 puta dnevno (1).

Povišenu tjelesnu temperaturu treba zbrinjavati fizikalnim metodama kao što su hladni oblozi i primjenom paracetamola koji ujedno i smanjuje povećane metaboličke potrebe. Osim toga, zbog gubitaka tekućine uzrokovanih povišenom tjelesnom temperaturom, povraćanjem i



proljevom koji rezultiraju ozbiljnom dehidracijom treba razmotriti uporabu intravenskih tekućina (26). Kod izbora otopina, zbog povećanih metaboličkih zahtjeva ovog akutnog stanja, prednost imaju one koje sadrže glukozu (1). Međutim, tekućinu treba nadoknađivati s oprezom, uz česte procjene vitalnih parametara zbog opasnosti od dekompenzacije srčanog zatajenja i preopterećenja tekućinom (26). U okviru zbrinjavanja bolesnika treba utvrditi i liječiti temeljni okidač koji je doveo do razvoja tireotoksične krize. Infekcija je drugi najčešći precipitirajući čimbenik, stoga treba imati na umu ranu primjenu antibiotika širokog spektra. Nakon početne primjene lijekova, kardiovaskularni sustav se stabilizira unutar nekoliko sati, a za potpuni oporavak, poboljšanje i kontrola bolesti potrebno je nekoliko dana (25).

## **5. ADRENALNA KRIZA**

### **5.1. Definicija**

Adrenalna tj. Adissonova kriza je po život opasno endokrinološko stanje koje nastaje zbog relativnog ili apsolutnog manjka hormona nadbubrežne žlijezde (29).

### **5.2. Epidemiologija**

Adrenalnu krizu svake godine razvije otprilike 6 do 8% bolesnika s adrenalnom insuficijencijom. Rizični čimbenici koji pridonose razvoju adrenalne krize su: akutne infekcije, traume, operativni zahvati, teški fizički ili psihički stres te nagli prekid dugotrajne terapije glukokortikoidima. Najčešći rizični čimbenik je akutni gastroenteritis (33). Prema nekim autorima postoji razlika u pojavnosti ovog stanja među muškim i ženskim spolom pa tako u dobnoj skupini od 1. do 4. godine učestalost je veća u djevojčica dok je u dobnoj skupini od 5. do 14. godine veća učestalost adrenalne krize u dječaka (34). Međutim, iako se pojavnost adrenalne krize smanjuje sa starošću djeteta, adolescencija kao psihosocijalni faktor također povećava rizik. Naime, adolescencija je doba kada se bolesnici udaljavaju od roditeljskog nadzor što posljedično može rezultirati propuštenim dozama lijeka kao i neuspjehom u primjeni

stresnih terapijskih protokola (35). Obzirom da još uvijek ne postoje epidemiološke studije koje bi prikazale točnu incidenciju ovog stanja u pedijatrijskoj populaciji, procjenjuje se na 5-10 epizoda na 100 bolesnika godišnje, s višom incidencijom u nekim zemljama. Oko 1 na 200 slučajeva adrenalne krize u djece završi smrtnim ishodom (36).

### **5.3. Etiologija**

Adrenalna kriza kao akutno zatajivanje nadbubrežne funkcije posljedica je primarnog, sekundarnog ili tercijarnog poremećaja odnosno adrenalne insuficijencije. Primarna adrenalna insuficijencija (PAI) poremećaj je na razini nadbubrežne žlijezde i karakterizirana je nemogućnošću lučenja suficijentne količine glukokortikoida i/ili mineralokortikoida. Sekundarno potaknuta adrenalna insuficijencija posljedica je nedostatnog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz adenohipofize. Fiziološko funkcioniranje nadbubrežne žlijezde može biti potisnuto egzogenom primjenom glukokortikoida u terapijske svrhe što je uzrok tercijarne adrenalne insuficijencije (33). Obzirom da u primarnoj adrenalnoj insuficijenciji dolazi do nedostatka glukokortikoida i mineralokortikoida, adrenalna kriza prva manifestacija tog stanja u čak 40% djece (38). Također, brojna istraživanja dokazala su da su bolesnici oboljeli od PAI u većem riziku za razvoj adrenalne krize od ostalih oboljelih od AI zbog istodobne glukokortikoidne i mineralokortikoidne insuficijencije (37). Stanja stresa kao što su šok, trauma, akutne infekcije, ozljede i kirurški zahvati potiču oslobađanje kortizola čak do 6 puta što često bude okidač za razvoj adrenalne krize u bolesnika s dotad neotkrivenim oštećenjem nadbubrežne žlijezde (1).

### **5.4. Patofiziologija**

Iako patofiziologija adrenalne krize nije u potpunosti razjašnjena, utjecaj glukokortikoida na organske sustave u tijelu može pružiti uvid u kliničke manifestacije. Glukokortikoidi tj. njihov najvažniji predstavnik kortizol ima različite metaboličke, protuupalne i imunosupresivne učinke. Uzrokuje hiperglikemiju, katabolizam perifernih

mišića, povećava koncentraciju slobodnih masnih kiselina, povećava broj leukocita u krvi te brojnim ostalim mehanizmima zaustavlja upalu u ranoj fazi. Obzirom da bilo koji stresorni čimbenik povisuje koncentraciju kortizola u tijelu – on je poznatiji i kao hormon stresa (39).

#### **5.4.1. Kardiovaskularni sustav**

Permisivan učinak glukokortikoida na funkcioniranje adrenergičkih receptora u srcu i krvnim žilama omogućuje kateholaminima ostvarivanje potpunog učinka na njih. Posljedično, tijekom adrenalne krize, često se javlja hipotenzija, a u teškim slučajevima može se razviti i šok koji ne reagira na resuscitaciju tekućinom i terapiju vazopresorima (40).

#### **5.4.2. Imunološki sustav**

Razni izvanjski stresori infektivne i neinfektivne geneze mogu potaknuti aktivaciju imunološkog sustava, što dovodi do povećanog otpuštanja citokina, prvenstveno interleukina (IL-1, IL-2, IL-6), faktora tumorske nekroze TNF- $\alpha$  i TNF- $\gamma$ . Ova kaskada imunološkog odgovora organizma pak dovodi do aktivacije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda te posljedičnog lučenja glukokortikoida. Oni umanjuju imunološki odgovor inhibiranjem sinteze, oslobađanja i učinaka citokina. Tijekom adrenalne krize, bilo koji značajan stresor može potaknuti nekontrolirani odgovor citokina tj. disregulaciju imunološkog sustava što dovodi do razvoja sustavne upale, vrućice, vazodilatacije krvožilja i povećane propusnosti kapilara. To omogućuje izlazak tekućine iz kapilara u tkiva pridonoseći tako razvoju hipovolemičnog šoka (40).

#### **5.4.3. Intravaskularni volumen**

Obzirom da glukokortikoidi mogu potencijalno potisnuti ekspresiju i lučenje antidiuretskog hormona (ADH), tijekom adrenalne krize dolazi do porasta aktivnosti ADH, što dovodi do povećane diureze i smanjenja volumena (40).

#### **5.4.4. Metabolizam glukoze**

Razni mehanizmi djelovanja glukokortikoida na metabolizam glukoze rezultiraju povećavanjem razine glukoze kao odgovor na stres prvenstveno stimuliranjem glukoneogeneze i glikogenolize. Osim toga, kortizol smanjuje osjetljivost perifernih tkiva na inzulin što smanjuje unos glukoze u stanice i čime inducira inzulinsku rezistenciju. Kao rezultat nedostatka glukokortikoida, tijekom adrenalne krize može doći do hipoglikemije zbog nedovoljne proizvodnje glukoze i poboljšanog perifernog iskorištenja glukoze (40).

#### **5.4.5. Poremećaji elektrolita**

Poremećaj elektrolita u adrenalnoj krizi izražen je ukoliko je primarna adrenalna insuficijencija u podlozi obzirom da uzrokuje nedostatak mineralokortikoida. Sustav renin-angiotenzin-aldosteron regulira proizvodnju i izlučivanje aldosterona. Kod primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde, nedostatak aldosterona dovodi do hipovolemije, hiponatrijemije i hiperkalemije (40).

U podlozi svih gore navedenih promjena je oštećenje ili poremećaj funkcije nadbubrežne žlijezde. Međutim, u adrenalnoj krizi sve te promjene pojačano su izražene zbog okidača koji pogoršava podležću insuficijenciju nadbubrežne žlijezde. Taj okidač najčešće su infekcije, a razlog tomu je imunomodulatorna funkcija kortizola čiji manjak rezultira suviškom proinflammatoryh citokina što u konačnici dovodi do razvoja nekontrolirane upale, hipovolemije te šoka (39). Od svih infekcija, akutni je gastroenteritis čest pokretač ovih zbivanja, osobito u vrlo male djece, jer povraćanje i proljev dodatno ometaju apsorpciju oralnih glukokortikoida, te uzrokuju dehidraciju i abnormalnosti elektrolita (42).

### **5.5. Klinička slika**

Kod adrenalne krize simptomi i znaci razvijaju se vrlo brzo s nastankom ekstremne klonulosti i prostracije (43). Ukoliko se radi o adrenalnoj krizi kod djeteta s PAI kliničku sliku

činit će simptomi koji su posljedica deficijencije glukokortikoida i mineralokortikoida, a kod svih ostalih oblika AI bit će izražen samo nedostatak glukokortikoida, Kliničke značajke nedostatka glukokortikoida mogu uključivati povraćanje, vrućicu, proljev, bol u trbuhu i hipoglikemiju. Nedostatak mineralokortikoida prezentira se hipotenzijom, glavoboljom, vrtoglavicom i poremećajem elektrolita (hiponatremija i hiperkalemija) (44). Hipoglikemija je česta te se može prezentirati konvulzijama, koje su posebno opasne i mogu dovesti do dugotrajnih neuroloških posljedica, pa čak i smrti. Hipoglikemija zajedno s hemodinamskim poremećajem može biti izraženija u kontekstu akutne AI u kongenitalnim stanjima, kao što je kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH), nego u drugim oblicima PAI, zbog problema s razvojem adrenalne medule i proizvodnjom epinefrina gdje stupanj adrenomedularne disfunkcije korelira s ozbiljnošću enzimskog oštećenja (45). Osim toga, bol u lumbosakralnom dijelu kralježnice i donjim ekstremitetima također može biti prisutna. U kliničkoj slici postoje znakovi teške dehidracije, diureza se naglo smanjuje sve do anurije uz razvoj akutne bubrežne ozljede. Ubrzo se razvijaju konfuzija, kardiovaskularni kolaps i koma (43).

### **5.5.1. Biokemijske abnormalnosti**

Ovisno o tome o kojem tipu AI se radi, u laboratorijskim nalazima može se pronaći hiponatrijemija, hiperkalijemija te povremeno hiperkalcemija. Hiponatrijemija u PAI razvija se zbog nedostatka kortizola i aldosterona koji imaju utjecaj na homeostazu vode, natrija, kalija kao i na regulaciju krvnog tlaka. U bolesnika sa sekundarnom adrenalnom insuficijencijom manjak kortizola uzrokujući hipotenziju potiče pretjerano lučenje i aktivnost vazopresina koji zadržava vodu u organizmu. Hiperkalijemija je prisutna u bolesnika s PAI i često udružena s hiperkalcemijom i metaboličkom acidozom. Hipoglikemija se pak pojavljuje neovisno o tipu AI, pretežito u novorođenčadi i dojenčadi. Od ostalih laboratorijskih parametara mogu se uočiti normocitna anemija, limfocitoza i eozinofilija (34).

## 5.6. Dijagnoza

Iako se simptomi kao što su poremećaj stanja svijesti, abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje i vrućica često susreću u kliničkoj slici, hipotenzija je obično najznačajniji klinički znak. Adrenalna kriza zajedno sa svojom kliničkom slikom vrlo je vjerojatna dijagnoza kod bolesnika s pozitivnom anamnezom insuficijencije nadbubrežne žlijezde. U bolesnika bez poznate patologije nadbubrežne žlijezde, kod kojih hipotenzija perzistira unatoč davanju tekućine i vazopresorima, potrebno je ozbiljno razmotriti dijagnozu adrenalne krize. Dijagnoza adrenalne krize postavlja se temeljem kliničke slike, detaljnog kliničkog pregleda i laboratorijskih nalaza (40). U bolesnika bez poznate dijagnoze insuficijencije nadbubrežne žlijezde, potrebno je uzeti dodatne uzorke krvi za kortizol u serumu i adrenokortikotropni hormon (ACTH) u plazmi. Međutim, oni su korisni samo ako se uzorak uzme prije primjene glukokortikoidne terapije (45). Razine serumskog kortizola i ACTH razlučuju radi li se o primarnoj ili centralnoj adrenalnoj insuficijenciji. Snižena koncentracija kortizola s povišenom razinom ACTH ukazuje na primarni poremećaj dok snižena koncentracija kortizola bez povišenja ACTH ukazuje na centralni poremećaj. Novorođenčad ili dojenčad za koju se sumnja da imaju KAH, treba izmjeriti razinu 17-hidroksiprogesteron ili kompletan metabolički profil nadbubrežne žlijezde (21). Adrenalnu krizu treba posebno razmotriti kod sljedećih bolesnika:

- a. Novorođenčad i mlađa dojenčad s KAH-om (obično zbog nedostatka 21-hidroksilaze) mogu se prepoznati na temelju dvosmislenog spolovila u djevojčica ili adrenalne krize, koja se tipično razvija unutar prva dva tjedna života . U zemljama gdje se rutinski provodi probir novorođenčadi na KAH adrenalna kriza je rijetka.
- b. U osoba kojima je prethodno dijagnosticirana insuficijencija nadbubrežne žlijezde, adrenalna kriza može biti potaknuta operacijom, infekcijom, traumom ili naglim prekidom nadomjesne terapije.

- c. Bolesnici sa septičkim šokom ili oni koji primaju antikoagulantnu terapiju mogu razviti akutnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde i krizu zbog bilateralnog krvarenja ili infarkta nadbubrežne žlijezde. Znakovi i simptomi uključuju hipotenziju i šok koji ne reagiraju na snažnu reanimaciju tekućine i inotropne lijekove, praćene hiponatrijemijom i hiperkalemijom (44).

### **5.6.1. Diferencijalna dijagnoza**

Adrenalna kriza rijetko je izoliran događaj, a diferencijalna dijagnoza može biti sveobuhvatna, ovisno o prezentaciji i temeljnoj etiologiji. Dojenčad s opstruktivnom uropatijom, pijelonefritisom ili tubulointersticijskim nefritisom može razviti krizu gubitka soli koja nalikuje adrenalnoj krizi gubitka soli, manifestirajući se povraćanjem, hiponatrijemijom i hiperkalemijom. To je uzrokovano reverzibilnom sekundarnom rezistencijom na aldosteron zbog bubrežne bolesti i veća je vjerojatnost da će se pojaviti u dojenčadi nego u starije djece. Kod svakog dojenčeta koje ima krizu gubitka soli, treba isključiti mogućnost pijelonefritisa (npr. analizom urina). Ove vrste kriza gubitka soli mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi. Bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću mogu razviti hiponatrijemiju i hiperkalemiju zbog neadekvatne proizvodnje renina i posljedičnog nedostatka aldosterona (44).

## **5.7. Liječenje**

Adrenalna kriza zahtjeva hitno liječenje u jedinicama intenzivne njege koje je usmjereno na parenteralnu nadoknadu tekućine i primjenu stres doza glukokortikoida, a u slučaju potrebe primjenjuju se i vazopresori (1).

### **5.7.1. Tekućine i elektroliti**

Što ranija normalizacija volemije parenteralnom nadoknadom tekućine bitan je korak u liječenju. Kao početna nadoknada volumena daje se bolus fiziološke otopine u dozi od 20 mL/kg tjelesna mase djeteta. Ukoliko je potrebno, bolusi tekućine se mogu ponavljati do

ukupno 60 ml/kg tjelesne mase unutar prvih sat vremena liječenja. (37). Parenteralnu nadoknadu tekućine potrebno je potom nastaviti glukozno-elektrolitnom otopinom (otopina koja sadrži fiziološku otopinu i otopinu 5% glukoze bez dodatka kalija). Bolesnicima s hipoglikemijom možda će potrebno je primijeniti 10% otopinu glukoze u dozi 2-5 ml/ kg. Ako je hiperkalijemija povezana s elektrokardiografskim promjenama, u obzir valja uzeti primjenu inzulina i glukoze za brzo smanjenje razine kalija u serumu, ponekad u kombinaciji s enteralnom smolom za izmjenu natrij-kalij. Cijelo vrijeme tijekom terapije potrebno je vrlo pažljivo pratiti ravnotežu elektrolita i vode kako bi se spriječilo zadržavanje tekućine i posljedične komplikacije (45).

### **5.7.2. Glukokortikoidi i mineralkortikoidi**

Važna komponenta u liječenju adrenalne krize je parenteralna primjena hidrokortizona. Hidrokortizon se primjenjuje u dozi od 50-100 mg/m<sup>2</sup> u bolusu, a potom u dozi od 50-100 mg/m<sup>2</sup>/dan kontinuirano u infuziji ili razdijeljeno u 4 doze. Ukoliko tjelesna površina djeteta nije poznata i ne može se procijeniti glukokortikoidi se primjenjuju na način da u djeteta mlađeg od 3 godine primijeni 25 mg hidrokortizona; u djeteta između 3. i 12. godine 50 mg hidrokortizona, a u djeteta starijeg od 12 godidna 100 mg hidrokortizona intravenski. U slučaju nemogućnosti uspostave intravenskog puta, hidrokortizon se može primijeniti i intramuskularno, no djelovanje mu je slabije i sporije. Primjena mineralkortikoida nije potrebna tijekom primjene stres doza glukokortikoida, zbog mineralokortikoidnog djelovanja hidrokortizona te činjenice da je 20 mg intravenskog hidrokortizona ekvivalentno 0,1 mg fludrokortizona (1). Nakon što dođe do kliničkog poboljšanja bolesnika, dozu hidrokortizona kroz sljedećih nekoliko dana treba postupno smanjivati sve do prelaska na peroralnu dozu održavanja (40).



## 5.8. Prevenirija adrenalne krize

Smjernice o upotrebi stresnih doza kortizola tijekom temelje se na razumijevanju da maksimalni stres podiže razinu kortizola 2-3 puta. Stanja i situacije koje precipitiraju stres, a time i potrebu za primjenom kortizola u pacijenata koji boluju od AI uključuju: vrućicu  $>38^{\circ}\text{C}$ , uobičajene interkurentne bolesti s povraćanjem, tešku ili dugotrajnu dijareju, bakterijske infekcije, akutne ozljede koje zahtijevaju medicinsku intervenciju (npr. prijelomi), opća anestezija čak i ako je povezana s manjim kirurškim zahvatima. Stresna doza kortizola iznosi dvostruku ili trostruku uobičajenu dnevnu dozu hidrokortizona, koja se daje svakih 6-8 sati. U slučaju da dijete ne može primiti oralnu stresnu dozu, primjenjuje se hidrokortizon intramuskularno ili intravenski u dozi od 50-100 mg/m<sup>2</sup>/dan (30).

## 6. RASPRAVA

Pedijatrijske endokrinološke hitnoće kao što su DKA, tireotoksična kriza i adrenalna kriza zahtijevaju brzo prepoznavanje i liječenje kako bi se spriječile ozbiljne komplikacije i smrtnost. Učinkovito liječenje uključuje brzu stabilizaciju bolesnika i rješavanje temeljnih uzroka ovih akutnih endokrinih poremećaja. Za DKA, to podrazumijeva korekciju dehidracije, hiperglikemije i elektrolitskog disbalansa. Stabilizacija bolesnika s adrenalnom krizom usmjerena je na hitnu primjenu kortikosteroida i stabilizaciju hemodinamskog statusa. U slučaju tiroidne oluje, najvažniji su neposredna kontrola simptoma hipertireoze i potporne mjere. Pravovremena terapijska intervencija može značajno poboljšati prognozu i smanjiti rizik od dugotrajnih komplikacija, naglašavajući važnost stalnog usavršavanja u području pedijatrijske endokrinologije. Činjenica da ova stanja mogu diferencijalno dijagnostički oponašati mnoge druge bolesti, dodatno otežava dijagnozu istih. Zbrinjavanje hitnih pedijatrijskim endokrinih stanja u pedijatriji zahtijeva multidisciplinarni pristup koji uključuje endokrinologe, pedijatre i specijaliste intenzivne medicine. Koordinacija i komunikacija među njima ključni su za brzu dijagnozu, liječenje i praćenje. Kontinuirana edukacija liječnika je imperativ i tajna uspjeha u medicini, a učenje temeljeno na simulaciji i redovito praćenje dijagnostičkih i terapijskih smjernica mogu poboljšati spremnost pojedinca za ove hitne slučajeve. Osim toga, edukacija obitelji o željenim učincima i važnosti pridržavanja terapije te prepoznavanju ranih znakova razvoja komplikacija mogu uvelike spriječiti napredovanje do ozbiljnih hitnih stanja. Prevencija adrenalne krize uključuje edukaciju bolesnika i njihovih obitelji o prepoznavanju ranih simptoma i važnosti pridržavanja propisanog terapijskog režima. Treba jasno priopćiti smjernice za terapijske stres doze kortikosteroida koje bi se trebale primijeniti tijekom bolesti ili operacije. Terapija šećerene bolesti dugotrajna je mjera koja zahtijeva od djeteta i/ili roditelja detaljnu edukaciju,

redovite samokontrole GUK-a, kao i redovit nadzor dijabetologa. Prevencija DKA osim svega navedenog, uključuje i pravovremeno prepoznavanje simptoma bilo od strane djeteta ili njegove okoline. Prevencija tireoidne oluje uključuje prepoznavanje i aktivno izbjegavanje uobičajenih precipitajućih čimbenika te educiranje bolesnika o izbjegavanju naglog prekida uzimanja antitiroidnih lijekova.

## 7. ZAKLJUČCI

- DKA akutna je komplikacija šećerne bolesti, poglavito tipa 1 koja nastaje zbog značajnog nedostatka inzulina, a što dovodi do nekontrolirane hiperglikemije, metaboličke acidoze i ketoze.
- Simptomi koji mogu ukazivati na razvoj DKA uključuju bolove u trbuhu, mučninu, povraćanje, dehidraciju, tahikardiju, hipotenziju., Kussmaulovo disanje, zadah na aceton i poremećaj stanja svijesti.
- Terapijske mjere kod bolesnika s DKA uključuju nadoknadu tekućine, terapiju inzulinom te nadoknadu elektrolita, prvenstveno kalija.
- Tijekom i nakon stabilizacije, bolesnika s DKA je potrebno pratiti zbog razvoja mogućih komplikacija kao što je cerebralni edem.
- Tireotoksična kriza je hipermetaboličko stanje izazvano suviškom hormona štitnjače, a obično se javlja kod bolesnika s nekontroliranom i/ili neprepoznom hipertireozom.
- Klinička slika tireotoksične krize može uključivati razvoj febriliteta (često preko 40°C), tahikardiju, koja može napredovati do fibrilacije atrijske ili zatajenja srca, mučninu, povraćanje i proljev te poremećaj stanja svijesti.
- Za uspješno liječenje tireoidne oluje potrebno je primijeniti beta blokatore, antitiroidne lijekove, preparate joda, glukokortikoide uz suportivne mjere kao što su antipireza te nadoknada tekućine i/ili elektrolita.
- Adrenalna kriza nastaje kada kora nadbubrežne žlijezde ne uspije proizvesti odgovarajuće količine kortizola kao odgovor na stres, a može biti posljedica primarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest), sekundarne insuficijencije nadbubrežne žlijezde (zbog disfunkcije hipofize) ili drugih čimbenika poput naglog prekida terapije glukokortikoidima.

- Neposredna primjena intravenskog hidrokortizona temelj je liječenja adrenalne krize u kombinaciji s nadoknadom tekućine i elektrolita.
- Prepoznavanje rizičnih čimbenika za razvoj adrenalne krize i edukacija obitelji o ranom prepoznavanju kliničke slike ključni su za sprječavanje recidiva.

## 8. SAŽETAK

Pedijatrijska endokrina hitna stanja su akutna, po život opasna stanja koja zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć. U ovom radu opisana je DKA, tiroidna oluja i adrenalna kriza. Prepoznavanje njihove kliničke slike, razumijevanje temeljnih patofizioloških mehanizama i liječenja ključno je za poboljšanje ishoda bolesnika. DKA teška je komplikacija šećerne bolesti, prvenstveno ŠB1, koju karakteriziraju hiperglikemija, ketoza i metabolička acidoza. Prezentira se simptomima poput poliurije, polidipsije, bolovima u trbuhu, povraćanjem, dehidracijom, promijenjenim mentalnim statusom te kliničkim znakovima kao što su tahikardija, Kussmaulovo disanje i zadah mirisa acetona. Nedostatak inzulina, koji pokreće patofiziologiju DKA, dovodi do hiperglikemije, razgradnje masti, stvaranja ketona i acidoze. Glavne terapijske mjere kod liječenja DKA su rehidracija, terapija inzulinom te nadoknada elektrolita, poglavito kalija. Tiroidna oluja je rijetka i opasna egzacerbacija hipertireoze, a prezentira se hipertermijom, groznicom, tahikardijom, hipertenzijom, agitacijom, delirijem, proljevom i povraćanjem. Prekomjerne razine hormona štitnjače dovode do povećane brzine metabolizma i adrenergičke aktivnosti, a precipitirajući čimbenici uključuju infekciju, operaciju ili prekid uzimanja antitireoidnih lijekova. U liječenju se koriste beta-blokatori za kontrolu adrenergičkih simptoma te antitireoidni lijekovi. Suportivne mjere uključuju nadoknadu tekućine, antipirezu i liječenje precipitirajućih uzroka. Adrenalna kriza je akutna insuficijencija hormona nadbubrežne žlijezde. Od simptoma i znakova prevladavaju slabost, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, hipotenzija, hipoglikemija, smetenost, dehidracija i hiperpigmentacija (kod kronične adrenalne insuficijencije). Okidači mogu uključivati infekciju, traumu ili iznenadni prekid terapije kortikosteroidima. Hitna primjena intravenskog hidrokortizona te nadoknada tekućine i elektrolita temeljni su terapijski koraci.

Ključne riječi: DKA, Kussmaulovo disanje, tireotoksična kriza, adrenalna kriza, infekcija, abdominalna bol

## 9. SUMMARY

Pediatric endocrine emergencies are acute, life-threatening conditions that require immediate medical attention. This master's thesis describes DKA, thyroid storm and adrenal crisis. Recognizing their clinical manifestation, understanding the underlying pathophysiological mechanisms and treatment is essential to improve patient outcomes. DKA is a severe complication of diabetes, primarily DMI, characterized by hyperglycemia, ketosis, and metabolic acidosis. It presents with symptoms such as polyuria, polydipsia, abdominal pain, vomiting, dehydration, altered mental status, and clinical signs such as tachycardia, Kussmaul breathing, and acetone-smelling breath. Insulin deficiency, which triggers the pathophysiology of DKA, leads to hyperglycemia, fat breakdown, ketone formation, and acidosis. The main therapeutic measures in the treatment of DKA are rehydration, insulin therapy and replacement of electrolytes, especially potassium. Thyroid storm is a rare and dangerous exacerbation of hyperthyroidism, and is presented by hyperthermia, fever, tachycardia, hypertension, agitation, delirium, diarrhea and vomiting. Excessive thyroid hormone levels lead to increased metabolic rate and adrenergic activity, and precipitating factors include infection, surgery, or discontinuation of antithyroid medication. In treatment, beta-blockers are used to control adrenergic symptoms along with antithyroid drugs. Supportive measures include fluid replacement, antipyresis and treatment of precipitating causes. Adrenal crisis is an acute adrenal insufficiency. The most common symptoms and signs are weakness, abdominal pain, nausea, vomiting, hypotension, hypoglycemia, confusion, dehydration and hyperpigmentation (in chronic adrenal insufficiency). Triggers may include infection, trauma, or sudden discontinuation of corticosteroid therapy. Immediate administration of intravenous hydrocortisone and replacement of fluids and electrolytes are fundamental therapeutic steps.

Key words: DKA, Kussmaul breathing, thyrotoxic crisis, adrenal crisis, infection, abdominal pain

## 10. LITERATURA

- 1) Meštrović J i sur. Hitna stanja u pedijatriji - treće izdanje. Medicinska naklada, Zagreb; 2022.
- 2) EL-Mohandes N, Yee G, Bhutta BS, et al. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. [Ažurirano 21.8.2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. [citirano 18.2.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470282/>
- 3) Glaser N, Wolfsdorf IJ, Randolph AG. Treatment and complications of diabetic ketoacidosis in children and adolescents. 2018;d:1–28. Preuzeto: 28.3.2024. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-in-children-treatment-and-complications>
- 4) Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835-856. [Preuzeto 17.11.2023] [citirano 20.02.2024] Dostupno na: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2022>
- 5) Dijabetička ketoacidoza. U: Hemed.hr [Internet] [citirano 22.02.2024] Dostupno na: [https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15037#:~:text=Dijabeti%C4%8Dna%20ketoacidoza%20\(DKA\)%20predstavlja%20akutnu,ve%C4%87inom%20u%20DM%20tipa%201.](https://hemed.hr/Default.aspx?sid=15037#:~:text=Dijabeti%C4%8Dna%20ketoacidoza%20(DKA)%20predstavlja%20akutnu,ve%C4%87inom%20u%20DM%20tipa%201.)
- 6) Glaser N, Wolfsdorf IJ, Kremen J. Diabetic ketoacidosis in children: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 15.3.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-in-children-clinical-features-and-diagnosis>
- 7) Dunger et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children



and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;113(2):e133-e140. doi:10.1542/peds.113.2.e133  
[citirano 15.3.2024] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14754983/>

8) Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287(19):2511-2518. doi:10.1001/jama.287.19.2511.  
[citirano 17.3.2024] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020331/>

9) Viridi N, Poon Y, Abaniel R, Bergenstal RM. Prevalence, Cost, and Burden of Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(S3):S75-S84. doi:10.1089/dia.2023.0149 [citirano 18.3.2024] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37306442/>

10) Butorac Ahel I, Severinski S, Paravić M, Lah Tomulić K. Liječenje dijabetičke ketoacidoze u djece i adolescenata. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2022 [pristupljeno 20.03.2024.];58(3):249-257. Dostupno na: [https://doi.org/10.21860/medflum2022\\_280999](https://doi.org/10.21860/medflum2022_280999)

10) Guyton AC, Hall JE. *Medicinska Fiziologija* [Internet]. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. - [ažurirano 9.9.2020.; citirano 26.03.2024.] Dostupno na: [www.scribd.com/document/475434773/Guyton-i-Hall-Medicinska-Fiziologija-13-Izdanje](http://www.scribd.com/document/475434773/Guyton-i-Hall-Medicinska-Fiziologija-13-Izdanje)

11) Gosmanov AR, Kitabchi AE. Diabetic Ketoacidosis. [Ažurirano 29.04.2018]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [citirano 26.03.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279146/>

12) Diabetic ketoacidosis (DKA). [Internet] U: *MSD Manual Professional Edition*. [ažurirano listopad 2023. ; citirano 27.03.2024]. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic->

[disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetic-ketoacidosis-dka](#)

13) Gamulin, Stjepan ; Marušić, Matko ; Kovač, Zdenko. Patofiziologija, Knjiga prva. 7 izdanje.. Zagreb: Medicinska naklada, 2011

14) Lee S, Kang KP, Kang SK. Clinical usefulness of the serum anion gap. *Electrolyte Blood Press.* 2006;4(1):44-46. doi:10.5049/EBP.2006.4.1.44 [citirano 28.03.2024].

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894543/>

15) Mardešić D. i suradnici, *Pedijatrija*, 8.izdanje, Zagreb,2016

16) Hiperosmolarno Hiperглиkemijsko Stanje(HHS). [Internet] U: Hemed.hr. [citirano 28.03.2024]

Dostupno na:

<https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15038#:~:text=Hiperosmolarno%20hiperglikemijsko%20stanje%20je%20metaboli%C4%8Dka,DM%2C%20nerijetko%20u%20sklop%20stresa.>

17) Gallagher E, Siu HY. Diabetic ketoacidosis as first presentation of type 1 diabetes mellitus in a young child: Important differential diagnosis for respiratory distress. *Can Fam Physician.* 2020;66(6):425-426. [citirano 30.03.2024]. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7292523/>

18) Holliday-Segarova formula za izračun dnevnih potreba za tekućinom. Dostupno na:

<https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/holliday-segar-formula-for-maintenance-fluid-requirements-by-weight>

19) Kim S. Y. (2015). Endocrine and metabolic emergencies in children: hypocalcemia, hypoglycemia, adrenal insufficiency, and metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 20(4), 179–186. [citirano 30.03.2024] <https://doi.org/10.6065/apem.2015.20.4.179>

- 20) Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:255-264. Published 2014 Jun 30. doi:10.2147/DMSO.S50516 [citirano 08.06.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085289/>
- 21) Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm. [Ažurirano 06.10.2022]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [citirano 01.04.2024.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448095>
- 22) Bonfield A, Shenoy S. Thyrotoxic crisis as an acute clinical presentation in a child. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017222850. Published 2018 Mar 23. doi:10.1136/bcr-2017-222850. [citirano 01.04.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878342/>
- 23) Raine J, Donaldson M, Gregory J, et al. Practical endocrinology and diabetes in children. 2011. [citirano 02.04.2024] Dostupno na: [https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=tS10bNAJk1UC&oi=fnd&pg=PP12&dq=Raine+J,+Donaldson+M,+Gregory+J,+et+al.+Practical+endocrinology+and+diabetes+in+children.+2011.&ots=exdxcOz1Sj&sig=IhNB70oEv3UUlf2h7Qa-dqRKQJE&redir\\_esc=y#v=onepage&q=Raine%20J%2C%20Donaldson%20M%2C%20Gregory%20J%2C%20et%20al.%20Practical%20endocrinology%20and%20diabetes%20in%20children.%202011.&f=false](https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=tS10bNAJk1UC&oi=fnd&pg=PP12&dq=Raine+J,+Donaldson+M,+Gregory+J,+et+al.+Practical+endocrinology+and+diabetes+in+children.+2011.&ots=exdxcOz1Sj&sig=IhNB70oEv3UUlf2h7Qa-dqRKQJE&redir_esc=y#v=onepage&q=Raine%20J%2C%20Donaldson%20M%2C%20Gregory%20J%2C%20et%20al.%20Practical%20endocrinology%20and%20diabetes%20in%20children.%202011.&f=false)
- 24) Abisad D, Glenn Lecea E, Ballesteros A, Alarcon G, Diaz A, Pagan-Banchs P. Thyroid storm in pediatrics: a systematic review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2023;36(3): 225-233. <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0309> [citirano 02.04.2024] Dostupno na: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2022-0309/html#Vancouver>

- 25) Samia Farooqi, Sonika Raj, Alex Koyfman, Brit Long, High risk and low prevalence diseases: Thyroid storm, *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 69, 2023, Pages 127-135, ISSN 0735-6757, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.03.035> [citirano 03.04.2024] Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073567572300150X>
- 26) Carroll, R., & Matfin, G. (2010). Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 1(3), 139–145. <https://doi.org/10.1177/2042018810382481> [citirano 04.04.2024] Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018810382481>
- 27) Ross Douglas S. Thyroid Storm. In: *UpToDate*, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 8.4.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-storm>
- 28) Mihić D., Mirat J., Včev A. *Interna medicina*. 1.izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
- 29) Ladd, J. M., Sabsabi, B., & von Oettingen, J. E. (2020). Thyroid Storm in a Toddler Presenting as a Febrile Seizure. *Pediatrics*, 145(2), e20191920. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1920> [citirano 05.04.2024] Dostupno na: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/145/2/e20191920/68249/Thyroid-Storm-in-a-Toddler-Presenting-as-a-Febrile?autologincheck=redirected>
- 30) Bizzarri C, Capalbo D, Wasniewska MG, Baronio F, Grandone A, Cappa M. Adrenal crisis in infants and young children with adrenal insufficiency: Management and prevention. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1133376. [citirano 05.04.2024] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36860362/>
- 31) Akamizu T. (2018). Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*

- 32) Chen, Yen-Hua & Liao, Chan-Pin & Lu, Cheng-Wei & Lin, Tzu-Yu & Chang, Ya-Ying. (2022). Thyroid Storm Superimposed on Gestational Hypertension: A Case Report and Review of Literature. *Medicina*. 58. 450. 10.3390/medicina58030450.
- 33) Rushworth RL, Chrisp GL, Dean B, Falhammar H, Torpy DJ. Hospitalisation in children with adrenal insufficiency and hypopituitarism: is there a differential burden between boys and girls and between age groups? *Horm Res Paediatr*. 2017;88(5):339–46. [citirano 10.05.2024] Dostupno na: [https://doi.org/10.1159/000479370\[PubMed\]1663-2818](https://doi.org/10.1159/000479370[PubMed]1663-2818)
- 34) Leblicq C, Rottembourg D, Deladoëy J, Van Vliet G, Deal C. Are guidelines for glucocorticoid coverage in adrenal insufficiency currently followed? *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):492–498.e1. [citirano 10.05.2024] Dostupno na: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133376>
- 35) Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):R115-R124. doi:10.1530/EJE-14-0824 [citirano 11.05.2024] Dostupno na: <https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/172/3/R115/6660905?redirectedFrom=fulltext&login=false>
- 36) Eyal, O., Levin, Y., Oren, A. et al. Adrenal crises in children with adrenal insufficiency: epidemiology and risk factors. *Eur J Pediatr* 178, 731–738 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03348-1> [citirano 12.05.2024] Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-019-03348-1#citeas>
- 37) Chourpiliadis C, Aeddula NR. Physiology, Glucocorticoids. [Ažurirano 17.07.2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. [citirano 12.05.2024] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560897/>

- 38) Krnić, N. Adrenalna insuficijencija. Paediatr Croat. [Internet] 14.3.2019 [citirano 12.05.2024]; 63 (Supl 1): 87-91. 1330-724X. Dostupno na: <https://hpps.com.hr/wp-content/uploads/2022/12/Dok-21-4.pdf>
- 39) Elshimy G, Chippa V, Kaur J, et al. Adrenal Crisis. [Ažurirano 13.09.2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499968/>
- 40) Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. Neuroimmunomodulation. 2005;12(5):255–69. [citirano 16.05.2024] Dostupno na: [https://doi.org/10.1159/000087104\[PubMed\]1021-7401](https://doi.org/10.1159/000087104[PubMed]1021-7401)
- 41) Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, et al Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. Eur J Endocrinol. 2010 Mar;162(3):597–602. [citirano 16.05.2024] Dostupno na: [https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884\[PubMed\]0804-4643](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0884[PubMed]0804-4643)
- 42) Tadić M, Stanimirović M. Retka stanja u urgentnoj medicini koja neposredno ugrožavaju život pacijenta - adrenalna (Adisonova) kriza. ABC - časopis urgentne medicine. 2016;16(2):35-9. [citirano 17.05.2024] Dostupno na: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=1451-10531602035T>
- 43) Kim Mimi S. Clinical manifestations and diagnosis of adrenal insufficiency in children. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 18.05.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-children>
- 44) R. Louise Rushworth, David J. Torpy, Constantine A. Stratakis, Henrik Falhammar; Adrenal Crises in Children: Perspectives and Research Directions. Horm Res Paediatr 4 July 2018; 89 (5): 341–351. <https://doi.org/10.1159/000481660> [citirano 17.05.2024]

Dostupno na: <https://karger.com/hrp/article/89/5/341/162908/Adrenal-Crises-in-Children-Perspectives-and>

45) Kim Mimi S. Treatment of adrenal insufficiency in children. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. [citirano 18.05.2024] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-children/print>

## 11. ŽIVOTOPIS

Lucija Barešić rođena je 23.08.1998 godine u Zadru. Pohađala je Osnovnu školu Pakoštane (2005. - 2013. g), a potom Opću gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru (2013. – 2017.g.), a obje završava s odličnim uspjesima i nagradama za natjecanja iz područja kemije. Medicinski fakultet u Rijeci upisala je u akademskoj godini 2017./2018. i uspješno ga završila u akademskoj godini 2023./2024. godine.

Tijekom studija sudjeluje kao aktivni i pasivni sudionik na studentskim kongresima i edukacijama kao što su PIKNIK, Kongres hitne medicine HITRI te Fun Science for Students škole na kojima je predstavila prikaze slučajeva iz područja pedijatrije i interne medicine napisane tijekom studija kao autor i koautor.

Osim toga, Lucija je u studenom 2023., zajedno sa svojim kolegama s kojima dijeli istu ljubav prema pedijatriji, osnovala Studentsku sekciju za pedijatriju pri Studentskom zboru Medicinskog fakulteta u Rijeci u kojoj je obnašala dužnost predsjednice do završetka studija.