

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Kovačević

**Pristup djetetu s povišenom koncentracijom
laktata**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za genetiku i bolesti metabolizma, pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Čuka i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

KRATICE

ABS – acidobazni status

APTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

ATP – adenzin trifosfat

CoA – koenzim A

CSL – cerebrospinalni likvor (*engl. cerebrospinal fluid (CSF)*)

DM1 – diabetes mellitus tip 1

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

GLUT – transporter glukoze (*engl. glucose transporter*)

GUK – glukoza u krvi

NAD – nikotinamid adenin dinukleotid

OGTT – oralni test tolerancije na glukožu

PV – protrombinsko vrijeme

SGLT – kotransporter natrija i glukoze (*engl. sodium-glucose linked transporters*)

SŽS – središnji živčani sustav

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. METABOLIZAM LAKTATA	3
3. ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LAKTATA	4
4. LAŽNO POVIŠENI LAKTATI	5
4.1. PREDANALITIČKA FAZA	5
4.2. ANALITIČKA FAZA	7
5. PRIMARNE METABOLIČKE HIPERLAKTATEMIJE	8
5.1. POREMEĆAJI RESPIRATORNOG LANCA	10
5.2. MANJAK PIRUVAT-DEHIDROGENAZE	12
5.3. POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA	13
5.3.1. GLIKOGENOZE	13
5.3.2. POREMEĆAJI GLUKONEOGENEZE	16
6. SEKUNDARNE HIPERLAKTATEMIJE	17
6.1. ŠOK	18
6.1.1. PRISTUP DJETETU U ŠOKU	19
6.1.2. PATOFIZIOLOŠKI TIJEK ŠOKA	20
6.1.2.1. KOMPENZIRANI ŠOK	20
6.1.2.2. DEKOMPENZIRANI ŠOK	20
6.1.2.3. IREVERZIBILNI ŠOK	21
6.1.3. VRSTE ŠOKA	22
6.1.3.1. HIPOVOLEMIJSKI ŠOK	22
6.1.3.2. KARDIOGENI ŠOK	23
6.1.3.3. OPSTRUKTIVNI ŠOK	23
6.1.3.4. DISTRIBUTIVNI ŠOK	23
6.1.4. DIJAGNOSTIKA ŠOKA	24
6.1.4.1. SERUMSKA KONCENTRACIJA LAKTATA U ŠOKU	25
6.1.5. TERAPIJA ŠOKA	26
6.2. DIJABETIČKA KETOACIDOZA	28
6.3. LIJEKOVI I TOKSINI	29
6.4. KONVULZIJE	30

6.5. MALIGNOMI	31
7. LIJEČENJE HIPERLAKTATEMIJE	32
8. ZAKLJUČAK	33
9. ZAHVALE	34
10. LITERATURA	35
11. ŽIVOTOPIS	39

SAŽETAK

Pristup djetetu s povišenom koncentracijom laktata

Ivona Kovačević

Koncentracija laktata danas je jedan od najvrjednijih dijagnostičkih markera. Laktat se proizvodi u većini organa i tkiva tijekom glikolize iz piruvata u anaerobnim uvjetima, a najveća proizvodnja nalazi se u skeletnim mišićima, eritrocitima i mozgu. Uobičajeno se laktat brzo po sintezi metabolizira u jetri i, u manjoj mjeri, bubrezima. U pojedinim patološkim stanjima se laktat nakuplja, bilo zbog povećane proizvodnje, smanjenog metabolizma, a u nekim slučajevima zbog njihove kombinacije. Koncentracija laktata može se mjeriti u serumu i cerebrospinalnom likvoru. Uzorak krvi uzet iz vene ili arterije miješa se s hladnom 8% perklornom kiselinom i skladišti u hladnom okolišu. Uzorak CSL-a se uzima lumbalnom punkcijom i obrađuje na isti način. Vrijednost serumske koncentracije laktata i koncentracije u CSL-u koja se smatra graničnom je 2 mmol/L, a za visoku vrijednost uzima se 4 mmol/L. Uz lažno pozitivan nalaz pretrage, do kojeg može doći zbog greške u predanalitičkoj ili analitičkoj fazi, postoje mnogi drugi uzroci koji mogu dovesti do povišenja koncentracije laktata. Načelno, možemo ih podijeliti u primarne i sekundarne. Primarni uzroci uključuju metaboličke bolesti kao što su poremećaji respiratornog lanca, manjak piruvat-dehidrogenaze, glikogenoze i poremećaji glukoneogeneze. U sekundarne uzroke ubrajamo šok, ishemiju, konvulzije, lijekove i tako dalje. Za pravilno liječenje uzroka koji dovodi do povećane koncentracije laktata, potrebno je pacijenta pravilno procijeniti. Različita stanja zahtijevaju različitu terapiju, ali je uvijek cilj sniziti koncentraciju laktata budući da je ista povezana s lošim ishodom pacijenta.

Ključne riječi: laktat, glikoliza, mitohondrijske bolesti, šok

SUMMARY

Approach to a child with elevated lactates

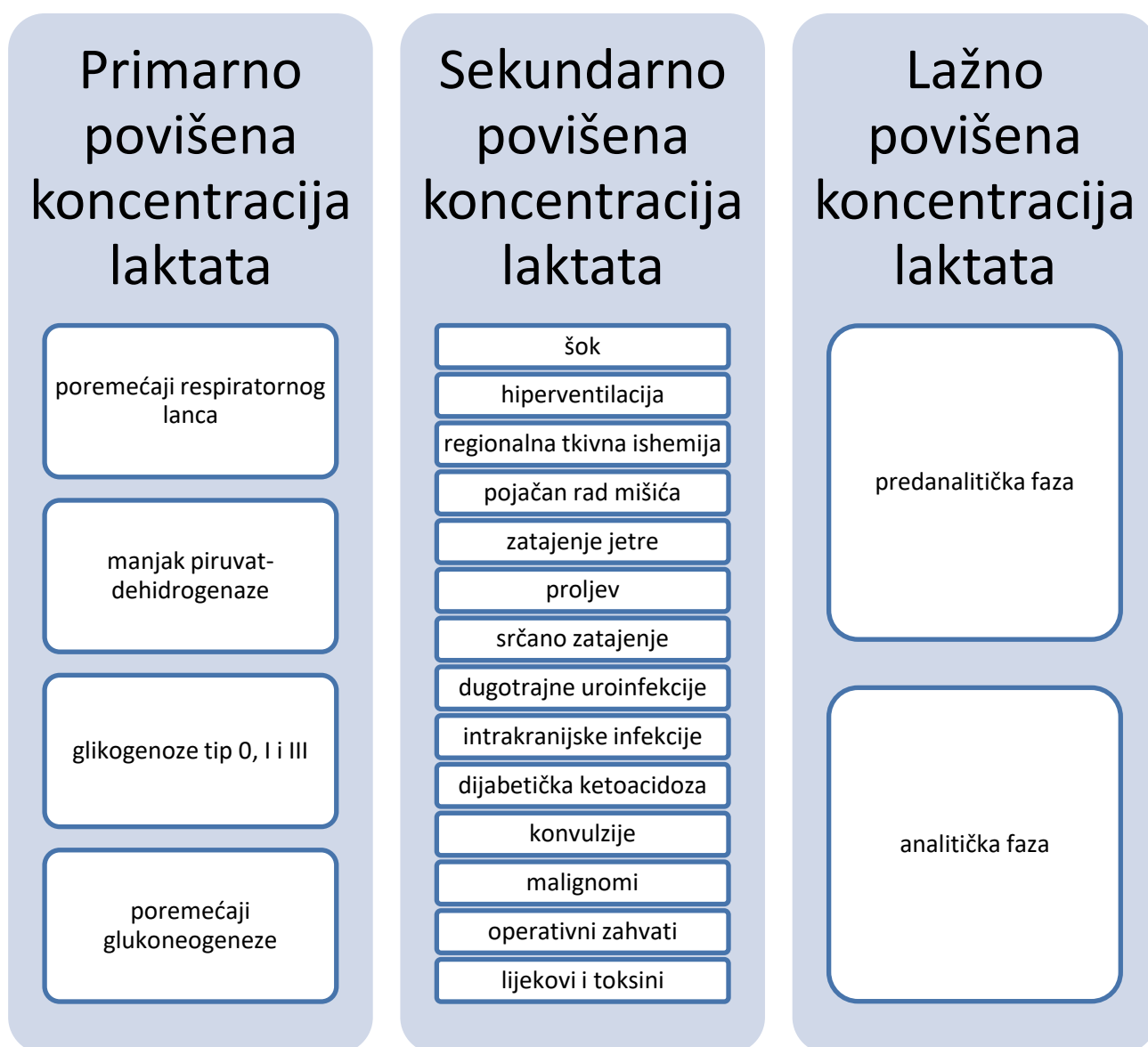
Ivona Kovačević

Lactate levels are one of the most valuable diagnostic markers today. Lactate is produced by most tissues in the human body, via anaerobic glycolysis from pyruvate, with the highest level of production found in skeletal muscles, erythrocytes and brain. Under normal conditions, lactate is rapidly cleared by the liver with a small amount of additional clearance by the kidneys. Lactate levels may rise due to either overproduction, reduced metabolism or both. Lactate levels can be measured in blood or in cerebrospinal fluid. Blood sample obtained from a vein or an artery is mixed with 8% perchloric acid and kept cold. CSF sample ought to be obtained in aseptic conditions and treated as the blood sample. 2 mmol/L is blood and CSF lactate cut-off value, while lactate levels higher than 4 mmol/L are defined as high levels. Alongside falsely elevated lactate levels due to mistakes made during preanalytical or analytical phase, there are a multitude of causes for elevated lactate. In general, they can be divided into primary and secondary. Primary causes include various metabolic diseases such as mitochondrial respiratory chain defects, pyruvate-dehydrogenase deficiency, glycogenoses and disorders of gluconeogenesis. Secondary causes include shock, ischemia, seizures, medications etc. In order to correctly treat the cause of elevated lactate levels, proper assessment is crucial. The therapies may vary, but the goal stays the same: to decrease lactate levels as elevated lactate levels are associated with poorer outcomes.

Key words: lactate, glycolysis, mitochondrial diseases, shock

1. UVOD

Laktati su jedan od osnovnih biokemijskih nalaza uz ABS, GUK, ketone i amonijak, koji vode u daljnju diferencijalnu dijagnostiku. To je pretraga koja je dostupna, jednostavna i jako informativna. Već 1964. godine Broder i Weil prepoznali su ulogu visoke serumske koncentracije laktata kao prediktora lošeg ishoda u pacijenata sa šokom. Od tada su provedena brojna istraživanja koja su razmatrala laktate su različitim stanjima, ali su ona većinom provedena na odraslim pacijentima. Kod djece treba promatrati nekoliko specifičnosti. Prvo, kod djece diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze primarne bolesti stvaranja energije, kao što je manjak piruvat-dehidrogenaze. Također, u obzir treba uzeti i dob djeteta. Ako se radi o novorođenčetu, prije ćemo posumnjati na poremećaje respiratornog lanca ili manjak piruvat-dehidrogenaze, dok ćemo kod starije djece prije tražiti glikogenoze. Naravno, na te bolesti treba misliti i kod odraslih, ali kod njih one puno rjeđe budu uzrok povišene koncentracije laktata u usporedbi sa sekundarnim, na primjer šokom . Nadalje, važno je kod djece pratiti dinamiku promjene koncentracije laktata budući da će se kod primarnih hiperlaktatemija koncentracija sporije povećavati u odnosu na sekundarne. Brzi porast koncentracije osobito je izražen kod kardiogenog šoka. Na početku također valja reći da se koncentracija laktata može određivati iz uzorka krvi ili cerebrospinalnog likvora. Međutim, često se visoka koncentracija laktata u serumu, odnosno hiperlaktatemija, izjednačuje s laktacidozom što je pogrešno. Kod laktacidoze se, uz povišenu koncentraciju laktata, nalazi i acidoza što nije uvijek slučaj te tada treba govoriti o hiperlaktatemiji. Na Slici 1. prikazana je grafika s uzrocima povišenja koncentracije laktata u serumu i CSL-u.



Slika 1. Grafika s diferencijalnom dijagnozom povišene koncentracije laktata

2. METABOLIZAM LAKTATA

Laktat je metabolit koji nastaje razgradnjom glavnog goriva stanice - glukoze. Glavni put iskorištavanja glukoze je reakcija glikolize. Glukoza u stanicu ulazi putem dvije glavne vrste transportera: SGLT i GLUT. U tkivima čije stanice posjeduju GLUT4 transporter (srce, skeletni mišići, masno tkivo i mozak¹), prijenos glukoze u stanicu je pod nadzorom hormona inzulina. Po ulasku u stanicu, glukoza biva razgrađena glikolitičkim enzimima u citosolu do piruvata čija daljnja sudbina ovisi o redoks-statusu tkiva. U aerobnim uvjetima piruvat ulazi u mitohondrij u simportu s protonom te se oksidacijski dekarboksilira u acetil-CoA pomoću kompleksa piruvat-dehidrogenaze. Acetil-CoA potom ulazi u ciklus limunske kiseline gdje se oslobađaju reducirani koenzimi i CO₂. S druge strane, u anaerobnim uvjetima piruvat se reducira u laktat pomoću laktat-dehidrogenaze. Takva reakcija omogućuje nastavak glikolize u anaerobnim uvjetima putem stvorenog NAD⁺, dok laktat ulazi u Corijev ciklus. Laktat krvlju odlazi u jetru i bubrege gdje se prevodi u piruvat i procesom glukoneogeneze nastaje glukoza koja ponovno postaje dostupna tkivima za oksidaciju. U standardnim uvjetima organizma, laktat se izraženije stvara u pojedinim tkivima, na primjer skeletnim mišićima, eritrocitima i mozgu. Tada ga jetra i bubrezi brzo metaboliziraju u glukozu.²

Laktat postoji u dva izomera: L-laktat i D-laktat. Primarno se u ljudskom organizmu stvara L-laktat i o njemu će biti riječi u ovom radu, dok D-laktat stvaraju crijevne bakterije kod velikog opterećenja neprobavljenim ugljikohidratima.

3. ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE LAKTATA

Koncentracija laktata može se analizirati iz uzorka krvi ili cerebrospinalnog likvora. Kod uzimanja uzorka krvi, dijete bi trebalo biti opušteno i mirno.³ Standardni postupak uzimanja uzorka krvi obuhvaća venepunkciju ili punkciju arterije bez poveske te miješanje krvi s hladnom 8% perklornom kiselinom. Uzorak se stavlja na led i skladišti na -20°C do analize u laboratoriju metodom spektrofotometrije što bi se trebalo napraviti u roku od 7 dana.^{3,4}

Uzorak CSL-a uzima se u aseptičnim uvjetima lumbalnom punkcijom i nakon toga obrađuje na isti način kao i uzorak krvi.⁴ Novije metode uvode brzi test kod kojeg se kapilarna, venska ili arterijska krv analizira posebnim aparatima izvan laboratorija. Takav uzorak krvi ne treba miješati s perklornom kiselinom niti ga stavljeti na led uz uvjet da se obradi u roku od 15 minuta po uzimanju.^{5,6}

Vrijednost koja se uzima kao granična koncentracija laktata u krvi i CSL-u je 2 mmol/L³, a vrijednost od 4 mmol/L se naziva visokom.⁵

Dodatni biokemijski parametri koji mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi su koncentracija piruvata, acetoacetata i 3-hidroksibutirata (sva tri uzorka se trebaju pomiješati s 8% perklornom kiselinom) te alanina u plazmi.³

4. LAŽNO POVIŠENI LAKTATI

Pravilno uzorkovanje i rukovanje s uzorkom vrlo su važni u dobivanju točnih rezultata pretrage. Do pogrešaka, zbog kojih dolazi do nalaza lažno povišene koncentracije laktata u krvi i CSL-u, može doći u predanalitičkoj fazi ili pak pri samoj analizi uzorka.

4.1.PREDANALITIČKA FAZA

Tri glavne stavke koje u predanalitičkoj fazi obrade uzorka mogu dovesti do lažnog povišenja koncentracije laktata su vađenje krvi u venskoj stazi i korištenje poveske, nestavljanje uzorka u epruvetu s 8% perklornom kiselinom i na led te prevelik vremenski razmak između uzorkovanja i analize.

Korištenje poveske pri vađenju krvi je metoda koja se koristi s ciljem da se napravi venska staza te da se vena poveća kako bi se lakše dobio uzorak krvi. Prema definiciji, staza se odnosi na usporavanje ili zaustavljanje normalnog protoka tekućine.⁷ U tim uvjetima će se u uzorku laboratorijskom analizom detektirati lažno povišena koncentracija laktata. Ipak, pri analizi uzorka novim brzim metodama nije uočena razlika u koncentraciji laktata u uzorku koji je dobiven pri vađenju bez poveske te s poveskom.⁸

Kako proteini u uzorku ne bi ometali analizu koncentracije manjih molekula, uzorak je potrebno deproteinizirati. Precipitacija 8% perklornom kiselinom je postupak koji se često koristi te se njime, uz deproteinizaciju, također stabilizira uzorak. Led pak ima ulogu usporiti i zaustaviti glikolizu u eritrocitima i hemolizu u uzorku.⁹ Ako se ovi koraci u predanalizi ne poduzmu, koncentracija laktata u uzorku će biti lažno povišena. Međutim, novija istraživanja pokazuju da se to neće dogoditi kod brze metode analize uzorka ukoliko je uzorak analiziran unutar prvih 15 min po uzimanju.⁸

Kao što je već nekoliko puta istaknuto, važno je uzorak što prije obraditi ili ga pravilno skladištiti. Kod brzih metoda vremensko ograničenje između uzorkovanja i analize je između 15 i 30 minuta. Ako se analiza ne planira izvršiti u tom vremenskom razmaku, uzorak je potrebno staviti na led.⁵ Uzorak za laboratorijsku analizu se može skladištiti na -20 °C do 7 dana.⁴

4.2. ANALITIČKA FAZA

Greške u spektrofotometrijskoj analizi mogu također dovesti do nalaza koji ne odražava stvarnu koncentraciju laktata u krvi ili CSL-u. Neki od razloga zbog kojih dolazi do grešaka su premala količina ili aktivnost enzima koji se koriste u metodi, kriva priprema i skladištenje reagensa i slično. Do lažno povišene koncentracije laktata u uzorku može doći i zbog nazočnosti α -hidroksibutirata i β -klorolaktata, ali ne i D-laktata koji ne reagira s reagensom.¹⁰

5. PRIMARNE METABOLIČKE HIPERLAKTATEMIJE

Pojedine metaboličke bolesti na prvi pogled upućuju na pravu dijagnozu, druge se otkrivaju skriningom, dok se treća skupina bolesti ne otkriva na vrijeme skriningom niti uobičajenim pregledom i pretragama. Samim time, potrebno je kod svakog djeteta s bolešću nerazjašnjenog uzroka na pameti imati nasljedne metaboličke bolesti. Uz osobitosti anamneze i statusa, osnovne laboratorijske pretrage mogu potvrditi ili opovrgnuti sumnju na metaboličku bolest. Hiperlaktatemija je jedna od osobitosti rutinskih laboratorijskih nalaza koja može upućivati na nasljedne metaboličke bolesti. Osnovne slijede specifične pretrage i mjerenje aktivnosti pojedinog enzima te analiza gena za konačnu dijagnozu.¹¹

Specifični testovi koji uz hiperlaktatemiju ukazuju na pojedini metabolički poremećaj istaknuti su u Tablici 1.

Tablica 1. Diferencijalna dijagnoza hiperlaktatemije (prilagođeno prema Zschocke J., Hoffmann GF: *Vademecum Metabolicum* (1999.), str. 12.)

Poremećaj	Laktati u gladovanju	Laktati postprandijalno	Laktat/piruvat u gladovanju	3-OH butirat/acetoacetat	Ketoni	GUK u gladovanju
Respiratorni lanac	n - ↑↑↑	porast	n - ↑↑	n - ↑↑	↑ - ↑↑	n
Piruvat- dehidrogenaza	n - ↑↑↑	porast	n	n	n	n
Piruvat- karboksilaza	n - ↑↑↑	pad	n - ↑	n - ↓	↑↑	↓
Glukoneogeneza, glikogenoza tip I	n - ↑↑↑	porast	n	n	n - ↑	↓↓
Glikogenoza tip 0 ili III	n	porast	n	n	↑ - ↑↑	↓↓
Oksidacija masnih kiselina	n - ↑	pad	n	n	↓↓	↓↓
Organska acidurija	n - ↑↑	porast	n - ↑↑	n - ↑↑	↑ - ↑↑	↓ - ↑

n = normalno

5.1.POREMEĆAJI RESPIRATORNOG LANCA

Respiratorni lanac mitohondrija čini pet specifičnih kompleksa enzima koji kataliziraju oksidaciju i sintezu ATP-a u reakciji oksidativne fosforilacije. Svaki kompleks čini 4-35 individualnih proteina koji su kodirani i nuklearnom i mitohondrijskom DNK, uz iznimku kompleksa II koji je kodiran isključivo nuklearnom DNK. Defekt bilo kojeg dijela kompleksa rezultirat će bolešću.¹² Prevalencija poremećaja je 10-15 oboljelih na 100000 ljudi.¹³ U Tablici 2. navedene su neke bolesti respiratornog lanca i njihovi glavni simptomi.

Tablica 2. Izabrani poremećaji respiratornog lanca (prilagođeno prema Mardešić D: *Pedijatrija* (2016), str. 157. i prema Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE: *Nelson Textbook of Pediatrics* (2016), str. 731.)

Poremećaj	Klinička slika
Leigheva subakutna nekrotizirajuća encefalopatija	novorođenče s hipotonijom, psihomotornim zaostajanjem i znacima zahvaćenosti bazalnih ganglija i moždanog debla
Sindrom MELAS	mitohondrijska encefalomiopatija, laktacidoza, epizode slične moždanom udaru
Sindrom MERRF	mioklona epilepsija, „ragged red fibers“
Leberova nasljedna optička neuropatija	gubitak vida
Kearns-Sayreov sindrom	oftalmoplegija, retinopatija, srčani blok
Pearsonov sindrom	anemija, insuficijencija pankreasa

Klinički se poremećaji respiratornog lanca mogu očitovati na bilo kojem organu te u bilo kojoj životnoj dobi. Tkiva na kojima su poremećaji najizraženiji su poprečnoprugasti mišići, srce, mozak i bubrezi budući da upravo ta tkiva imaju najveći obrtaj energije.¹¹

Simptomi u novorođenačkoj dobi uključuju hipotoniju, slabo sisanje, nenapredovanje na tjelesnoj masi, poremećaje disanja, zaostajanje u psihomotornom razvoju, konvulzije i tako dalje. Kod starije djece i odraslih nalazi se hipotonija, nepodnošenje napora i simptomi zahvaćenosti mozga (miokloni napadaji, psihomotorno zaostajanje, cerebelarna ataksija, periferna neuropatija i tako dalje). Kardiomiopatiju se može naći u svim dobnim skupinama, a glavni znak zahvaćenosti bubrega je Fanconijev sindrom.^{11,12} Osim navedenih, Tablica 2. zorno pokazuje dijapazon simptoma uz koje dolaze poremećaji respiratornog lanca.

Laboratorijske pretrage pokazuju povišenu koncentraciju laktata i povišen omjer laktata i piruvata i omjer 3-hidroksibutirata i acetacetata. U plazmi se nalazi povišena koncentracija alanina, a u urinu svih aminokiselina. Karakterističan histološki nalaz za mitohondrijske miopatije jesu crvena mišićna vlakna koja izgledaju iskidano (*engl. ragged red fibers*).

Daljnja dijagnostika obuhvaća dodatne specifične pretrage za pojedinu bolest.¹¹

Terapijski pristup je simptomatski uz pokušaje liječenja poremećaja stvaranja energije ketogenom dijetom, kofaktorima, antioksidansima, L-karnitinom te koenzimom Q10 koji kod pojedinih pacijenata dovodi do značajnog poboljšanja.¹¹

5.2.MANJAK PIRUVAT-DEHIDROGENAZE

Manjak piruvat-dehidrogenaze jedan je od najčešćih metaboličkih poremećaja koji dovode do hiperlaktatemije. Nasljeđuje se X-vezano ili autosomno recesivno, a točna prevalencija nije poznata. SŽS je organski sustav koji je najzahvaćeniji budući da upravo on dobiva energiju primarno oksidacijom glukoze te se gotovo sav acetyl-CoA sintetizira iz piruvata.¹² Funkcija enzima piruvat-dehidrogenaze detaljnije je opisana u odlomku 2.

Bolest se može prezentirati teškom kliničkom slikom u novorođenačkom razdoblju i ona obuhvaća letalnu laktacidozu s mučninom, povraćanjem, respiratornom insuficijencijom i srčanim aritmijama te cistične lezije bijele tvari s agenezom korpusa kalozuma. Manjak enzima može za dojenčad biti letalan ili se prezentirati psihomotornim zaostajanjem, kroničnom laktacidozom, cističnim lezijama moždanog debla i bazalnih ganglija. Starija djeca mogu imati manje izraženu acidozu i ataksiju pri visoko-ugljikohidratnoj prehrani. Djeca mogu biti normalne inteligencije s dismorfologijom lica nalik onoj kod fetalnog alkoholnog sindroma.¹²

U serumu se nalazi povišena koncentracija laktata, ali je omjer laktata i piruvata normalan¹¹. Ponekad u serumu nema hiperlaktatemije, ali se ipak u CSL-u dobije povišena koncentracija laktata.¹⁴ Daljnja dijagnostika obuhvaća specifične pretrage.

Terapijski se djeluje simptomatski te se provodi ketogena dijeta. U rijetkim slučajevima pacijenti reagiraju na terapiju visokim dozama tiamina budući da je kod takvih pacijenata promijenjen afinitet za tiamin pirofosfat. Također, potencijal pokazuje terapija dikloroacetatom koji smanjuje laktacidozu, ali još uvijek bez jasnih dokaza da mijenja tijek bolesti.^{12,14,15}

5.3.POREMEĆAJI METABOLIZMA UGLJIKOHIDRATA

5.3.1. GLIKOGENOZE

Glikogenoze su bolesti koje se javljaju zbog poremećaja rada različitih enzima i transportnih proteina u složenom putu metabolizma glikogena. Incidencija glikogenoza u svijetu je 1:20000-43000¹⁶, a nasljeđuju se autosomno recesivno. Postoji 12 tipova, a tipovi kod kojih nalazimo povišenu koncentraciju laktata, tipovi 0, I i III, pripadaju primarno jetrenim glikogenozama¹². Specifičnosti su detaljnije opisane u Tablici 3.

Tablica 3. Izabrani tipovi glikogenoza (prema Mardešić D: *Pedijatrija* (2016), str. 158.-160. i prema Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE: *Nelson Textbook of Pediatrics* (2016), str. 716.-722.)

<i>Tip</i>	<i>Defektni enzim</i>	<i>Klinička slika</i>	<i>Nalazi</i>	<i>Terapija</i>
0	glikogen-sintetaza	postprandijalna smetenost, bljedilo, umor	ketotičke hipoglikemije u gladovanju, OGTT laktacidoza	česti obroci, visoko proteinska prehrana
IA	glukoza-6-fosfataza	hepatomegalija, povećani bubrezi, zaostajanje u rastu, bucmasti obrazi, tanki udovi, hipoglikemijske krize	OGTT rast GUK-a i pad početno povišene koncentracije laktata, povišene aminotransferaze, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija, hiperuricemija	dijeta s malo jednostavnih šećera
IB	glukoza-6-fosfataza	kao tip IA uz česte bakterijske infekcije	broj neutrofila ispod 1500/ μ L sa smanjenom sposobnošću kemotaksije	kao tip IA uz prevenciju, pravodobno prepoznavanje i liječenje infekcije
III	amilo-1,6-glukozidaza	slično tipu IA uz bubrege normalne veličine i slabost mišića	izostanak porasta koncentracije laktata u OGTT-u, izostanak	kao tip IA, ali manje strogo

porasta GUK-a na
glukagon, povišene
aminotransferaze i
kreatin-kinaza

5.3.2. POREMEĆAJI GLUKONEOGENEZE

Rijetki deficiti enzima fruktoza-1,6-difosfataze i fosfoenolpiruvat-karboksikinaze dovode do hipoglikemija i laktacidoze s hiperventilacijom, hipotonijom, poremećajem svijesti, konvulzijama, apnejom, oštećenjem jetre i mozga. Dijagnostički je važan patološki nalaz testa opterećenja fruktozom, a konačna dijagnoza se postavlja mjerenjem aktivnosti enzima u tkivu jetre ili analizom gena. Terapijski je potrebno izbjegavati i pravilno liječiti metaboličke krize i ograničiti unos fruktoze i saharoze hranom.¹¹

6. SEKUNDARNE HIPERLAKTATEMIJE

Osim primarnih poremećaja na razini enzima u metabolizmu glukoze, brojni sekundarni poremećaji različite patogeneze mogu rezultirati povišenjem koncentracije laktata u serumu i u CSL-u. Oni su navedeni u Tablici 4., a u daljnjem tekstu pojedini će biti detaljnije obrađeni.

Tablica 4. Sekundarne hiperlaktatemije (prema J. Zschocke, G.F. Hoffmann: *Vademecum Metabolicum* (1999.), str. 12. i prema Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW: *Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels* (2013.))

šok	hiperventilacija
regionalna tkivna ishemija	pojačan rad mišića
zatajenje jetre	proljev
srčano zatajenje	dugotrajne uroinfekcije
intrakranijske infekcije	dijabetička ketoacidoza
konvulzije	malignomi
operativni zahvati	lijekovi i toksini

6.1.ŠOK

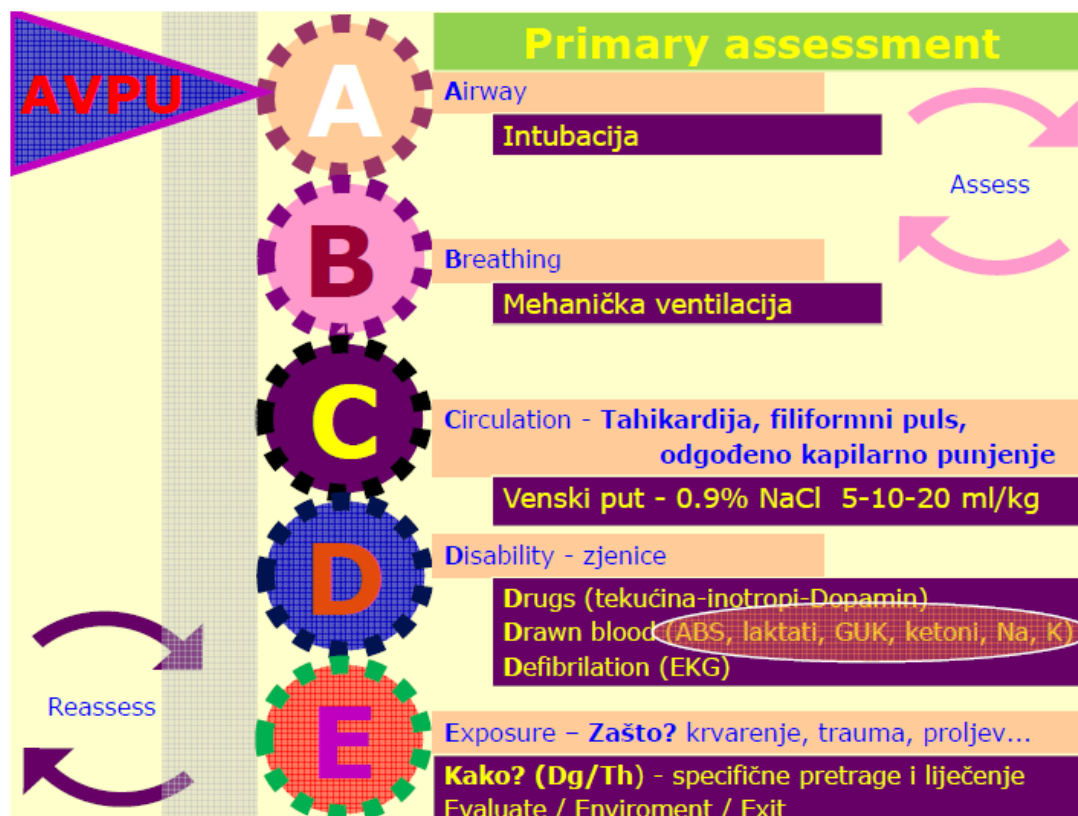
Šok je akutni proces u kojem tijelo nije sposobno dostaviti adekvatnu količinu kisika i hranjivih tvari i zadovoljiti metaboličke potrebe vitalnih organa i tkiva, ali isto tako nije sposobno odstraniti otpadne produkte.^{11,12} Dolazi do smanjenja arteriovenske razlike tlakova i usporenja protoka krvi, budući da ga upravo ta razlika održava, te do hipoperfuzijske hipoenergoze stanica, njihove disfunkcije i smrti.¹⁷ Posljedično, u krvi su prisutne hipoksemija, hiperlaktatemija i metabolička acidoza te se pacijent klinički pogoršava. Ukoliko stanje perzistira, dolazi do vaskularnog, upalnog, metaboličkog, staničnog, endokrinog i sistemnog odgovora uz pogoršanje psihičkog stanja pacijenta.¹² Na Slici 2. shematski je prikazano zbivanje kod hipoperfuzije tkiva.



Slika 2. Patofiziologija hipoperfuzije (izradio doc.dr.sc. M. Ćuk)

6.1.1. PRISTUP DJETETU U ŠOKU

Za pravilno prepoznavanje, dijagnostiku i terapiju važan je strukturiran ABCD pristup prikazan na Slici 3.



Slika 3. ABCD pristup (izradio doc.dr.sc. M. Ćuk)

6.1.2. PATOFIZIOLOŠKI TIJEK ŠOKA

6.1.2.1.KOMPENZIRANI ŠOK

Inicijalni okidač uzrokuje nedovoljnu dopremu kisika tkivima. Kompenzatorni mehanizmi održavaju razliku tlakova povećanjem srčane frekvencije i sistemnog vaskularnog otpora i konstrikcijom vena venskog rezervoara te preusmjeravaju krv u vitalne organe (mozak, srce, bubrezi). Također, povećava se ekstrakcija kisika u tkivima, a bubrezi pod utjecajem angiotenzina i vazopresina zadržavaju vodu i NaCl.^{11,12}

Klinički simptomi sažeti su na Slici 4. U ovom stadiju sistolički tlak je normalan dok dijastolički može biti nešto viši zbog povećanja sistemnog otpora.¹¹ Formula po kojoj se brzo može procijeniti normalan srednji sistolički tlak u mmHg za djecu između 1 i 10 godina glasi: $70 + 2 \cdot \text{dob djeteta}$.¹⁸

6.1.2.2.DEKOMPENZIRANI ŠOK

Zbog sloma kompenzacijskih mehanizama cirkulacija postaje neučinkovita. U loše prokrvljenim područjima tkiva prelaze na anaerobni metabolizam i nastaje laktacidoza. Ona oslabljuje kontraktilnost srca, u krvnim žilama se usporava tok krvi što, uz kemijske promjene, dovodi do potrošne koagulopatije i sklonosti krvarenju. Osim toga, u odsutnosti ATP-a, poremećena je stanična homeostaza, funkcija stanične membrane, mitohondrija i lizosoma.¹¹

6.1.2.3. IREVERZIBILNI ŠOK

Oštećenja vitalnih organa u ovoj fazi šoka su tolika da će, usprkos pravilnom liječenju, nastupiti smrt.¹¹

Klinički simptomi i znaci šoka se postupno razvijaju i progrediraju (najčešće neprepoznato)

Kompenzirani šok Nekompenzirani šok Ireverzibilni šok

Akcija srca	tahikardija +	tahikardija ++	Tahikardija +++ bradikardija
Sistolički tlak	normalan	normalan snižen	nemjerljiv
Puls	Normalan/mekan	mekan +, filiforman	mekan +++ nepipljiv
Kapilarno punjenje	Normalno/+	produženo +	produženo +++
Koža	hladna blijeda	hladna mramorizirana	hladna mrtvačke pjege
Respiratorna frekvencija	tahipnea +	tahipnea ++	respiracija u obliku uzdaha
Svijest	uznemirenost	letargija gubitak kontakta	gubitak reakcije na bol

Slika 4. Klinički simptomi i znaci šoka (izradio doc.dr.sc. M. Čuk)

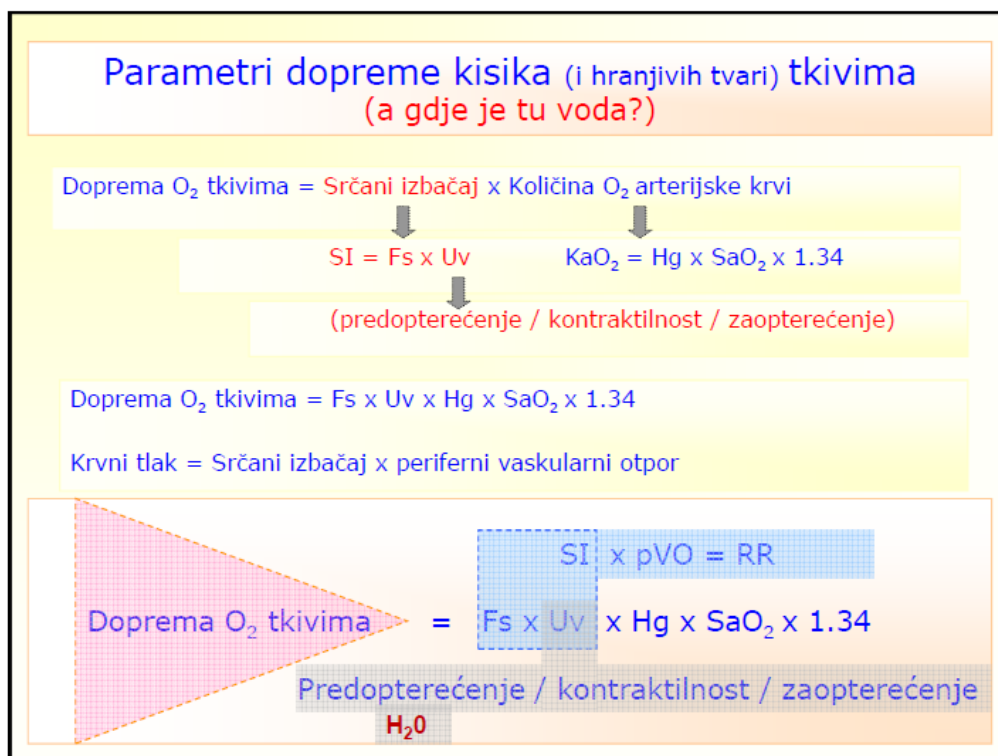
6.1.3. VRSTE ŠOKA

6.1.3.1. HIPOVOLEMIJSKI ŠOK

Uz septički i onaj uzrokovan traumom, hipovolemijski šok pripada najčešćim vrstama šoka u djece. Obično je uzrokovan proljevom i povraćanjem infektivne geneze. Ostali uzroci uključuju krvarenje, opekline, peritonitis te volvulus i intususcepciju.¹¹

Patofiziološki dolazi do pada predopterećenja što smanjuje udarni volumen srca, srčani izbačaj i dopremu kisika periferiji. Na Slici 5. prikazana je shema patofiziologije šoka koja pomaže u shvaćanju i daljnjem pojašnjavanju događaja u pojedinoj vrsti šoka.

Čest inicijalni simptom je ortostatska hipotenzija uz znakove dehidracije, a ostali simptomi ovise o fazi šoka.¹²



Slika 5. Parametri dopreme kisika tkivima (izradio doc.dr.sc. M. Ćuk; O₂=kisik, Fs=frekvencija srca, Uv=udarni volumen, Hg=hemoglobin, SaO₂=saturacija kisikom)

6.1.3.2.KARDIOGENI ŠOK

Zbog aritmije, kardiomiopatije, bolesti valvula ili kontuzije srca remeti se kontraktilnost srca, smanjuje srčani izbačaj i doprema kisika tkivima.¹¹

Dijete se prezentira tahipnejom, hladnim okrajinama, produljenim kapilarnim punjenjem, mekanim pulsom, poremećajem svijesti i oligurijom.¹²

6.1.3.3.OPSTRUKTIVNI ŠOK

Ova vrsta šoka uzrokovana je tenzijskim pneumotoraksom ili hematotoraksom te srčanom tamponadom. Kao zapreka protoku krvi, dovodi do neadekvatnog srčanog izbačaja, a također može brzo dovesti do srčanog aresta.^{11,12}

6.1.3.4.DISTRIBUTIVNI ŠOK

Patofiziološki primarno dolazi do periferne vazodilatacije i povećanja srčanog izbačaja, ali on nije dostatan za namirivanje tkivne potrebe za kisikom. Podvrste distributivnog šoka su septički, anafilaktički i neurogeni šok.^{11,12}

Septički šok znači tešku sepsu uz perzistiranje hipoperfuzije ili hipotenzije usprkos nadoknadi tekućine ili ako stanje zahtijeva vazoaktivne lijekove.¹² Najčešći uzročnik u djece je meningokok kojeg slijede gram-negativne bakterije i streptokok grupe A i B. Osim tahikardije i tahipneje, kod septičkog šoka dolazi do promjene temperature tijela (hipertermije ili hipotermije).^{11,12}

6.1.4. DIJAGNOSTIKA ŠOKA

Nakon uzete anamneze i kliničkog pregleda, laboratorijskom dijagnostikom nalazimo hematološke i poremećaje elektrolita. U Tablici 4. istaknuti su neki od poremećaja.

Tablica 4. Hematološki i elektrolitski poremećaji u šoku (prema Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE: *Nelson Textbook of Pediatrics* (2016), str. 523.)

trombocitopenija	leukopenija
produljen PV i APTV	hiperglikemija
↓fibrinogen	hipoglikemija
anemija	hipokalcemija
leukocitoza	hipoalbuminemija
neutrofilija	metabolička acidoza
neutropenija	laktacidoza

6.1.4.1.SERUMSKA KONCENTRACIJA LAKTATA U ŠOKU

Zbog različitog patofiziološkog mehanizma nastajanja, u različitim vrstama šoka, koncentracija laktata u serumu je različita. Najviše koncentracije nalaze se u hipovolemijskom šoku izazvanom krvarenjem te septičkom šoku, dok su koncentracije najniže u kardiogenom šoku.¹⁹

Mnoga istraživanja na odraslima povezala su visoke serumske koncentracije laktata s lošijim ishodom pacijenata.⁵ Isto tako, pokazano je da djeca sa septičkim šokom i serumskim laktatom iznad 5 mmol/L češće umiru od djece s nižom koncentracijom laktata.²⁰ U istraživanju utjecaja klirensa laktata (koncentracija laktata pri prijemu - koncentracija laktata nakon 6 sati x 100 / koncentracija laktata pri prijemu) na ishod, dokazano je da je klirens <30% u prvih 6 sati od primitka u pedijatrijsku jedinicu intenzivne njege prediktor smrtnosti s osjetljivošću od 75% i specifičnošću od 97%.²¹

Nadalje, liječnici koji su ordinirali pretragu laktata u serumu i uočili hiperlaktatemiju, prije su uočili pravu dijagnozu i djecu su liječili brže i agresivnije.²²

6.1.5. TERAPIJA ŠOKA

Osnovne smjernice za liječenje šoka navedene su u Tablici 5. uz napomenu da je potrebno zbrinjavati bolesnika prema ABCD pravilima, postaviti venski put ili intraosealni pristup (distalna tibija), dati kisik, pratiti vitalne funkcije te da je ključno dijete kontinuirano reevaluirati.¹⁸

Tablica 5. Osnovne smjernice za liječenje šoka (prema Ćuk, Mario. „Šok u pedijatriji“.

Pedijatrija, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 28. rujna 2016.)

Tekućina	- Kristaloidi (0.9% NaCl) 20 ml/kg/10-15 min. (2% tjelesne mase, 60 min. intravaskularno) - Ako na 2 bolusa kristaloida nema zadovoljavajućeg odgovora, dati koloid (duže ostaju intravaskularno). - Ukupno do 60 ml/kg u prvom satu, odnosno do postizanja zadovoljavajuće perfuzije (i do 200 ml/kg, pa i više u prvim satima liječenja).
Vazoaktivni lijekovi	- Prvenstveno dopamin. - U kardiogenom šoku dobutamin i milrinon. - U septičkom šoku noradrenalin.
Hidrokortizon	- U hipotenziji refrakternoj na kateholamine. - Daje se 50 mg/m ² u bolusu, potom istu dozu dati u 4 navrata kroz dan.
Dušični oksid	- U neonatalnom šoku s perzistentnom plućnom hipertenzijom.
UZV srca	- Za pravilno liječenje kardiogenog šoka.
Koncentrat eritrocita	- 15-20 ml/kg tjelesne težine - Očekivani porast hemoglobina od 50 g/L.
Koncentrat trombocita	- 1 doza /10 kg - Očekivani porast za 100x10 ⁹ /L.
Svježa smrznuta plazma	- 10-20 ml/kg - Očekuje se normalizacija PV-a.
Krioprecipitat	- Ako je koncentracija fibrinogena manja od 1 g/L.

6.2. DIJABETIČKA KETOACIDOZA

Kod 40- 50% djece dijabetes mellitus tip I bude dijagnosticiran tek kada upadnu u tešku ketoacidozu. Ona se također može pojaviti kod djece kod koje je poznato da boluju od DM1 kada propuste uzeti inzulin, zbog infekcije, traume i stresa.

Djeca su dehidrirana, povraćaju, prisutno je Kussmaulovo disanje, povraćanje i poremećaj svijesti. Laboratorijski nalazi pokazuju hiperglikemiju, glukozuriju, ketonemiju, ketonuriju, hiperlipidemiju i metaboličku acidozu.¹¹

Acidoza koju nalazimo je keto-lakt-acidoza pri čemu se ketoacidoza produbljuje sa sve većim manjkom inzulina, a laktacidoza s višim stupnjem dehidracije.²³ Istraživanja na odraslima proučavala su povezanost između koncentracije laktata i duljinu boravka u jedinici za intenzivno liječenje te koncentracije laktata i smrtnosti, no nisu pokazala da postoji povezanost.²⁴

Terapijom je važno korigirati sve navedene poremećaje nadoknadom tekućine, inzulinom te poremećaj elektrolita ako isti postoji (hiponatremija, hipokalemija, hipofosfatemija).²³ Što se tiče nadoknade natrijevim hidrogen-karbonatom, ona se treba provoditi oprezno i samo kada je pH krvi ispod 6,9-7,0.¹¹ Formula kojom se može izračunati koliko je mililitara jednomolarne otopine NaHCO₃ potrebno glasi: BE x kg x 0,3 (BE=bazni eksces, kg=tjelesna masa u kilogramima).²³

6.3.LIJEKOVI I TOKSINI

Različiti lijekovi i toksini mogu dovesti do povećanja koncentracije laktata u serumu, a pojedini su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6. Lijekovi i toksini koji dovode do hiperlaktatemije (prema Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW: *Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels* (2013.))

metformin	acetaminofen
linezolid	β_2 agonisti
propofol	teofilin
nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze	
alkoholi (metanol, etanol, propilen glikol)	kokain
ugljični monoksid	cijanidi

6.4.KONVULZIJE

Konvulzije, u većini oblika i neovisno o uzorku, dovode do povećane mišićne aktivnosti, lokalne mišićne hipoksije i prelaska na anaerobni metabolizam. U tim uvjetima se nalazi povišena koncentracija laktata u serumu kao i u CSL-u, no po završetku napadaja, koncentracija brzo pada. Važno je uočiti ako serumska koncentracija laktata ostaje visoka 1-2 sata po napadaju budući da ta činjenica treba uputiti na neku drugu etiologiju hiperlaktatemije i na dodatnu obradu.^{4,25,26}

6.5.MALIGNOMI

Uz ostale poremećaje metabolizma, hiperlaktatemija nalazi se prvenstveno kod leukemija i limfoma, jednih od najčešćih zloćudnih bolesti u djece. Kada bolest odreagira na kemoterapiju, koncentracija laktata u serumu se smanjuje, a ponovno raste s progresijom bolesti usprkos kemoterapiji.²⁷

7. LIJEČENJE HIPERLAKTATEMIJE

Ne postoji specifično liječenje hiperlaktatemije. Terapija je uvijek usmjerena na uzrok i druge elektrolitne ili hematološke poremećaje koji se javljaju uz hiperlaktatemiju. Takvo liječenje obično dovodi do pada koncentracije laktata u krvi i CSL-u što se povezuje s boljim ishodom.

8. ZAKLJUČAK

Povišena koncentracija laktata susreće se u brojnim stanjima kod djece i kod odraslih. Važno je pacijenta pravilno procijeniti i interpretirati nalaz koncentracije laktata u serumu ili CSL-u u sklopu anamneze, kliničke slike i drugih nalaza. Visoka koncentracija laktata može upućivati na stanje koje treba hitno zbrinuti (dijabetička ketoacidoza ili šok) ili pak stanja gdje će biti potrebne daljnje kompleksnije dijagnostičke pretrage. Treba biti upoznat s prednostima i ograničenjima ove jednostavne pretrage i znati je pravilno indicirati i interpretirati.

9. ZAHVALE

Veliko hvala mom mentoru doc.dr.sc. Mariju Ćuku na predloženoj temi, pomoći oko osmišljavanja i pisanja rada i literaturi. Najljepša mu hvala na svakoj toploj riječi i riječi podrške tijekom dvije završne godine mog studija.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su uvijek bili tu za mene.

Hvala prof.dr.sc. Drašku Pavloviću koji mi konstantno pokazuje kakva osoba i liječnica želim biti.

10. LITERATURA

1. Navale AM, Paranjape AN. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev.* 2016;8(1):5-9. doi:10.1007/s12551-015-0186-2
2. Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW i sur. Harperova Ilustrirana Biokemija. 28. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
3. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum.* Stuttgart: Schattauer; 1999.
4. Benoist J-F, Alberti C, Leclercq S, Rigal O, Jean-Louis R et al. Cerebrospinal Fluid Lactate and Pyruvate Concentrations and Their Ratio in Children: Age-related Reference Intervals. *Clin Chem.* 2003;49(3). doi:10.1373/49.3.487
5. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(10):1127-1140. doi:10.1016/j.mayocp.2013.06.012
6. Medbø JI, Mamen a, Holt Olsen O, Evertsen F. Examination of four different instruments for measuring blood lactate concentration. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60(5):367-380. doi:10.1080/003655100750019279
7. Merriam-Webster.com. 2011. "stasis." <https://www.merriam-webster.com/dictionary/stasis> (2.5.2018.).
8. Jones AE, Leonard MM, Hernandez-Nino J, Kline JA. Determination of the Effect of In Vitro Time, Temperature, and Tourniquet Use on Whole Blood Venous Point-of-care Lactate Concentrations. *Acad Emerg Med.* 2007;(14):587-591. doi:10.1197/j.aem.2007.03.1351

9. Rako I, Mlinarić A, Doželenčić M, Fressl Juros G, Rogić D. Effect of different pre-analytical conditions on plasma lactate concentration. *Biochem Medica*. 2018;28(2). doi:10.11613/BM.2018.020701
10. Bergmeyer H-Ui. *Methods of Enzymatic Analysis*. 3. izd. Verlag Chemie, GmbH; 1968.
11. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
12. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016
13. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial Respiratory-Chain Diseases. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2656-2668. doi:10.1056/NEJMra022567
14. Brown G, Otero L, LeGris M, Brown R. Pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Med Genet*. 1994;(31):875-879. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1016663/>.
15. Berendzen K, Theriaque D, Shuster J, Stacpoole P. Therapeutic potential of dichloroacetate for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mitochondrion*. 2006;6(3):126-135. doi:10.1016/j.mito.2006.04.001
16. Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2007;13(18):2541-2553. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552001>.
17. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
18. Ćuk M. Šok u Pedijatriji. *Pedijatrija*, Medicinski Fakultet, Sveučilište u Zagrebu. 28. Rujna 2016.

19. Vitek V, Cowley RA. Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg.* 1971;173(2):308-313. doi:10.1097/00000658-197102000-00021
20. Jat KR, Jhamb U, Gupta VK. Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit care Med.* 2017;15(2):102-107. doi:10.4103/0972-5229.83017
21. Munde A, Kumar N, Beri RS, Puliyeel JM. Lactate clearance as a marker of mortality in pediatric intensive care unit. *Indian Pediatr.* 2014;51(7):565-567. doi:10.1007/s13312-014-0448-2
22. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med.* 2012;19(11):1276-1280. doi:10.1111/acem.12014
23. Ćuk M. Hipo i Hiper Stanja u Metabolizmu i Endokrinologiji. Pedijatrija, Medicinski Fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Gornja Bistra, 22. Veljače 2018.
24. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012;27(2):132-137. doi:10.1016/j.jcrc.2011.07.071
25. Lipka K, Bülow HH. Lactic acidosis following convulsions. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(5):616-618. doi:10.1034/j.1399-6576.2003.00115.x
26. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med.* 1977;297(15):796-799. doi:10.1056/NEJM197710132971502

27. Sillos EM, Shenep JL, Burghen G a, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer*. 2001;92:2237-2246. doi:10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2237::AID-CNCR1569>3.0.CO;2-9 [pii]

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu, 2. rujna 1993. Između 2000. i 2008. godine pohađala sam Osnovnu školu „Ljubo Babić“ u Jastrebarskom te Srednju školu „Jastrebarsko“ od 2008. do 2012.

2012. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila sam demonstratorica na Katedri za anatomiju tijekom akademske godine 2013./2014., na Katedri za patofiziologiju u akademskoj godini 2015./2016., na Katedri za kliničku propedeutiku u akademskoj godini 2016./2017. i 2017./2018. te na Katedri za pedijatriju u akademskoj godini 2017./2018.

Članica sam Studentske sekcije za pedijatriju od akademske godine 2016./2017., a u akademskoj godini 2017./2018., zajedno s kolegama Ivom Topić i Matejem Jelićem, sam voditeljica Sekcije. Sudjelovala sam na dvodnevnom 27. tečaju trajne izobrazbe I. kategorije „Pedijatrija danas 2017: Uočimo rane znakove bolesti“ i na 35. Hrvatskoj proljetnoj pedijatrijskoj školi u Splitu. Organizirali smo Prvu studentsku pedijatrijsku školu u Gornjoj Bistri.

Volontiram u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi Gornja Bistra.

Aktivno se služim engleskim, njemačkim i švedskim jezikom i vladam osnovama francuskog i talijanskog jezika.