

# Novorođenački ishod u ekstremno nezrele novorođenčadi na Odjelu za neonatologiju KBC-a Split

---

Ćurić, Ružica

Master's thesis / Diplomski rad

2018

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:127425>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ružica Ćurić**

**NOVOROĐENAČKI ISHOD U EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI NA  
ODJELU ZA NEONATOLOGIJU KBC-a SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Mirjana Vućinović**

**Split, srpanj 2018.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ružica Ćurić**

**NOVOROĐENAČKI ISHOD U EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI NA  
ODJELU ZA NEONATOLOGIJU KBC-a SPLIT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2017./2018.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Mirjana Vućinović**

**Split, srpanj 2018.**

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Vučinović na stručnom pristupu, velikom zalaganju, susretljivosti i podršci tijekom izrade diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji za bezuvjetnu ljubav, potporu i odricanja tijekom cijelog mog školovanja.*

## **SADRŽAJ:**

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. UVOD .....</b>                                                                    | <b>1</b>  |
| 1.1. DEFINICIJA NEDONOŠENOSTI .....                                                     | 2         |
| 1.2. INCIDENCIJA .....                                                                  | 3         |
| 1.3. JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ .....                                                      | 5         |
| 1.4. UZROCI PRIJEVREMENOG POROĐAJA I PERINATALNI ČIMBENICI RIZIKA VEZANI UZ MAJKE ..... | 5         |
| 1.5. PREŽIVLJENJE I UZROCI SMRTI U EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI .....                | 7         |
| 1.6. PATOFIZIOLOŠKE I KLINIČKE OSOBITOSTI ENN .....                                     | 8         |
| 1.6.1. Hiposurfaktoza pluća .....                                                       | 10        |
| 1.6.2. Bronhopulmonalna displazija .....                                                | 12        |
| 1.6.3. Retinopatija nedonoščadi .....                                                   | 14        |
| 1.6.4. Intraventrikularno krvarenje .....                                               | 17        |
| 1.6.5. Periventrikularna leukomalacija .....                                            | 20        |
| 1.6.6. Infekcije .....                                                                  | 21        |
| 1.6.7. Intrauterini zastoj rasta fetusa .....                                           | 22        |
| 1.7. TERAPIJSKE INTERVENCIJE .....                                                      | 23        |
| 1.7.1. Reanimacija neposredno nakon porođaja .....                                      | 23        |
| 1.7.2. Terapija surfaktantom .....                                                      | 23        |
| 1.7.3. Neinvazivna ventilacija .....                                                    | 24        |
| 1.7.4. Invazivna ventilacija .....                                                      | 25        |
| 1.8. PROGNOZA I BUDUĆNOST .....                                                         | 25        |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>                                                       | <b>26</b> |
| <b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>                                                     | <b>28</b> |
| 3.1. PACIJENTI .....                                                                    | 29        |
| 3.2. RIZIČNI ČIMBENICI ZA NEPOVOLJAN NOVOROĐENAČKI ISHOD .....                          | 29        |

|            |                                                                                            |           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.       | DEFINICIJA RIZIČNIH ČIMBENIKA .....                                                        | 29        |
| 3.4.       | STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA.....                                                          | 30        |
| <b>4.</b>  | <b>REZULTATI .....</b>                                                                     | <b>31</b> |
| 4.1.       | RIZIČNI ČIMBENICI SA STRANE TRUDNOĆE I MAJKE U ODNOSU NA DOB TRUDNOĆE .....                | 35        |
| 4.2.       | RIZIČNI ČIMBENICI SA STRANE EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI U ODNOSU NA DOB TRUDNOĆE ..... | 37        |
| 4.3.       | TERAPIJSKE INTERVENCIJE U ODNOSU NA DOB TRUDNOĆE.....                                      | 42        |
| 4.4.       | NOVOROĐENAČKI ISHOD EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI...                                     | 43        |
| <b>5.</b>  | <b>RASPRAVA .....</b>                                                                      | <b>49</b> |
| <b>6.</b>  | <b>ZAKLJUČAK.....</b>                                                                      | <b>57</b> |
| <b>7.</b>  | <b>POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>                                                      | <b>59</b> |
| <b>8.</b>  | <b>SAŽETAK.....</b>                                                                        | <b>70</b> |
| <b>9.</b>  | <b>SUMMARY.....</b>                                                                        | <b>73</b> |
| <b>10.</b> | <b>ŽIVOTOPIS.....</b>                                                                      | <b>76</b> |

## **1. UVOD**

## 1.1. DEFINICIJA NEDONOŠENOSTI

Ekstremna nedonošenost vodeći je uzrok smrti i pobola u novorođenčadi (1). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira ekstremno nezrelu novorođenčad (ENN) rođenjem prije navršenih 28 tjedana trudnoće (TT) (2), dok neke od vodećih neonatalnih institucija uzimaju u obzir i dob prije navršenih 29 TT (1). Globalno, ENN čini 5,2% od ukupnog broja novorođenčadi rođene prije navršenih 37 TT (3). Unatoč činjenici da se radi o malobrojnoj skupini djece, ENN sudjeluje u polovici sveukupne novorođenačke smrtnosti, a preživjeli trpe dugoročne posljedice ozbiljnih razvojnih nedostataka različitih organa i organskih sustava (4).

Prema definiciji SZO, prijevremeno rođeno je svako novorođenče koje se rodi prije navršenih 37 TT (kraće od 259 dana) (2). Prijevremeno rođena novorođenčad (nedonoščad) prema trajanju trudnoće može se svrstati u sljedeće podskupine:

- kasna nedonoščad (rođena između 239. i 259. dana trudnoće, odnosno između navršenih 34 i 36 TT);
- umjerena nedonoščad (rođena između 197. i 238. dana, odnosno između navršenih 28 i 33 TT);
- ekstremna nedonoščad (rođena prije 196. dana, odnosno prije navršenih 28 TT) (2,5).

Osim prema trajanju trudnoće, nedonoščad se može svrstati u sljedeće skupine prema porodnoj masi (PM):

- nedonoščad niske porodne mase (< 2500 g),
- nedonoščad izrazito niske porodne mase (< 1500 g) i
- nedonoščad ekstremno niske porodne mase (< 1000 g) (5).

Definicijom SZO nije određena donja granica dobi trudnoće (DT) u kojoj se rađa ENN, odnosno nije određena granica između spontanog pobačaja i živorođenja (2). Određivanje donje granice živorođenja je složeno i ovisno, ne samo o biološkoj sposobnosti preživljenja, već i o mogućnostima liječenja i održavanja na životu ENN. Obzirom da u svijetu postoje velike razlike u educiranosti i ekipiranosti medicinskog osoblja te tehničkoj opremljenosti odjela za intenzivno liječenje novorođenčadi, razumljivo je i da postoje značajne razlike u određivanju donje granice živorođenja između visokorazvijenih zemalja (prema ljestvici Programa razvoja Ujedinjenih naroda - *United Nations Development Programme*, UNDP, temeljem njihova Indeksa humanog razvoja - *Human Development Index*, HDI) i zemalja u razvoju (3,6,7,8). Dobna granica sposobnosti za život najčešće se određuje onom dobi

trudnoće kod koje je vjerojatnost preživljenja 50% (2). U visokorazvijenim zemljama ona je određena s dobi od 22 TT i prihvaćena je u zemljama Europske unije pa tako i u Hrvatskoj (9). Rođenje ENN zahtijeva multidisciplinarni pristup iskusnog neonatološkog tima koji donosi odluku o razini poduzetih mjera liječenja i skrbi, u ovisnosti o dobi trudnoće i perinatalnim čimbenicima rizika. To najčešće podrazumijeva poduzimanje samo palijativnih mjera liječenja za ENN u dobi od 22 i 23 TT (10).

## 1.2. INCIDENCIJA

Broj prijevremeno živorođene novorođenčadi, kako iz jednoplodnih, tako i iz višeploidnih trudnoća, pokazatelj je učestalosti prijevremenog porođaja (3). Međunarodna klasifikacija bolesti: deseta revizija (engl. *The International Classification of Diseases: tenth revision*, ICD-10) preporučuje da se svako novorođenče s bilo kakvim znakom života pri rođenju zabilježi kao živorođenje (11). Međutim, percepcija održivosti života obzirom na donju granicu DT razlikuje se za ENN ne samo tijekom vremena, već i između različitih zemalja. Osim toga, u nekim zemljama u određivanju incidencije isključuje se nedonošćad s urođenim anomalijama što otežava usporedbu pojavnosti ekstremne nedonošenosti (3).

Prema podacima SZO, svake godine 15 000 000 novorođenčadi rodi se prije vremena i taj je broj u stalnom porastu (12). Rezultati do sada najopsežnijeg sustavnog istraživanja incidencije prijevremenih porođaja, koje je obuhvatilo podatke iz 184 zemlje, upućuju da je prosječna globalna incidencija prijevremenog porođaja u 2010. godini iznosila 11,1% (raspon 9,1% - 13,4%). Općenito, incidencija nedonošenosti široko varira na nacionalnoj razini, ponajviše u ovisnosti o nacionalnom dohotku zemalja, te se kreće od oko 5% u nekoliko europskih zemalja (Finska, Latvija, Estonija, Litva) do 18% u najnerazvijenim afričkim zemljama (Malawi) (3). U Hrvatskoj je incidencija nedonošenosti u 2010. godini iznosila 5,5% (3,13). Za razliku od toga, incidencija nedonošenosti iznosila je u Sloveniji 7,5%, u Bosni i Hercegovini 7,9% te u Mađarskoj 8,6% (3).

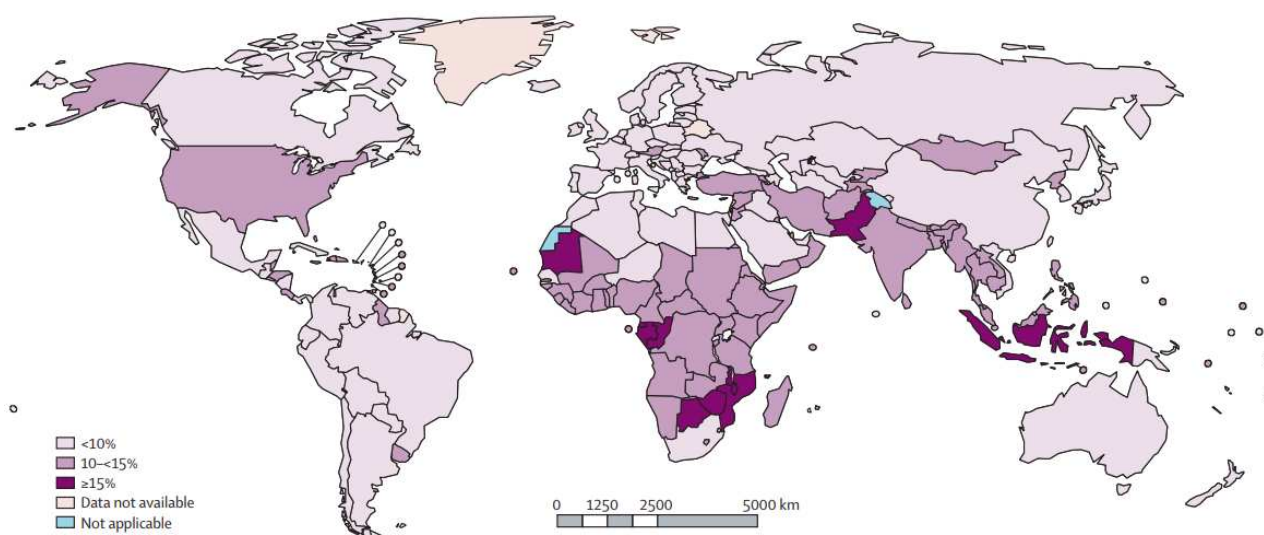
Iako se danas više od 60% nedonoščadi rađa u subsaharskoj Africi i južnoj Aziji (12,8% od svih živorođenih), problem nedonošenosti nije isključivo vezan uz nerazvijene zemlje. Visoka učestalost nedonošenosti bilježi se u SAD-u (12,0%) i u Austriji (10,9%), gdje značajno doprinosi ranoj novorođenačkoj smrtnosti i pobolu. Za istaknuti je da se danas u

svijetu bilježi trend porasta učestalosti prijevremenih porođaja. U razdoblju od 1990. do 2010. godine povećao se broj prijevremenih porođaja, ne samo u nerazvijenim i srednje razvijenim zemljama, već i u zemljama visokog dohotka i razvijene perinatalne skrbi. Unatoč tome, zanimljivo je da je u istom razdoblju zabilježeno smanjenje učestalosti prijevremenog porođaja samo u Hrvatskoj, Ekvadoru i Estoniji (3).

U SAD-u je u 2013. godini 11,4% novorođenčadi rođeno prijevremeno, od čega 0,7% prije navršenih 28 TT. Udio ENN ostao je relativno stabilan od 2002. godine do danas (1,3). Prema istraživanju Blencowe i suradnika iz 2010. godine, na temelju podataka iz 41 zemlje s pouzdanom nacionalnom vitalnom statistikom, na rani i kasni prijevremeni porođaj (od 32 do <37 tjedana) otpada oko 85%, na prijevremeni porođaj vrlo niske DT (od 28 do <32 tjedna) oko 10% te na prijevremeni porođaj ekstremno niske DT (<28 tjedana) oko 5% od ukupnog broja prijevremenih porođaja (3).

Dječaci se češće rađaju prijevremeno nego djevojčice (55% nedonoščadi su dječaci) (14). Također, dječaci imaju veći rizik od fetalne i novorođenačke smrtnosti, kao i od dugotrajnih oštećenja, u odnosu na djevojčice približno jednake DT (15,16).

Slika 1.1. prikazuje procjenu učestalosti prijevremenog porođaja u pojedinim zemljama svijeta u 2010. godini (3).



**Slika 1.1.** Procjena učestalosti prijevremenog porođaja u 2010. godini. Preuzeto s <https://www.sciencedirect.com>

### **1.3. JAVNOZDRAVSTVENI ZNAČAJ**

Ekstremna nezrelost vodeći je uzrok novorođenačke smrtnosti i pobola. Iako na ENN otpada manje od 1% ukupnog broja sve živorođene novorođenčadi, ova novorođenčad zajedno s novorođenčadi vrlo niske DT čini više od polovice svih novorođenačkih smrti u SAD-u (1). Prijevremeno živorođena novorođenčad zahtijeva naprednu neonatalnu skrb pa u visokorazvijenim zemljama trenutno preživi gotovo polovica novorođenčadi rođene ranije od 25 TT, ali uz visoku cijenu porasta učestalosti teških posljedica nedonošenosti (17). Nasuprot tome, u niskorazvijenim i nekim zemljama u razvoju čak i kasna nedonoščad nema niti osnovnu neonatalnu skrb pa čini veliki broj umrle nedonoščadi (3).

Prema podacima neonatalne istraživačke mreže američkog Nacionalnog instituta za dječje zdravlje i ljudski razvoj (engl. *The National Institute of Child Health and Human Development*, NICHD), udio ENN preživjele bez teških posljedica kreće se od 0% za rođene u dobi od 22 TT do 54% za rođene u dobi od 28 TT (18). Iako se stopa smrtnosti u visokorazvijenim zemljama smanjuje zahvaljujući sve učinkovitijim metodama podržavanja funkcije disanja te sve boljem razumijevanju patofiziologije ekstremne nezrelosti, udio preživjele novorođenčadi s bolesti vezanom uz nezrelost organskih sustava, kao što je bronhopulmonalna displazija, kognitivno oštećenje, cerebralna paraliza i neurosenzorni deficit, nije se znatno smanjio (19).

### **1.4. UZROCI PRIJEVREMENOG POROĐAJA I PERINATALNI ČIMBENICI RIZIKA VEZANI UZ MAJKE**

Prijevremeni porođaj dijeli se u tri skupine:

- spontani prijevremeni porođaj uz intaktne plodove ovoje,
- spontana prijevremena ruptura plodovih ovoja i
- ijatrogeni prijevremeni porođaj.

Na spontane prijevremene porođaje otpada oko 80% svih prijevremenih porođaja. Patofiziologija prijevremenog porođaja je kompleksna, multifaktorijalna i još uvijek nedovoljno istražena, a najčešće je povezana s infekcijom, stresom i hipoksijom (5). Najvažniji čimbenici rizika za prijevremeni porođaj su: anamnestički podatak o ranijem

prijevremenom porođaju, višeploidna trudnoća, krvarenje, gestacijska hipertenzija, preeklampsija, cervikalna insuficijencija, bakterijska vaginoza, anomalije maternice, kronične bolesti majke (posebno dijabetes), anksioznost, depresija, polihidramniji i fetalne anomalije. Nizak socioekonomski status, dob trudnice manja od 18 ili veća od 35 godina, pretilost, nedovoljan broj ginekoloških pregleda u trudnoći, mali razmak između dviju trudnoća (< 18 mjeseci), neadekvatan dobitak na tjelesnoj težini u trudnoći, pušenje i zloupotreba droga također povećavaju rizik od prijevremenog porođaja (20,21).

U etiopatogenezi prijevremenog porođaja veliko značenje pripada intrauterinim infekcijama koje su odgovorne za približno jednu trećinu svih prijevremenih porođaja. Infekcije su češće prisutne uz prijevremenu rupturu plodovih ovoja, međutim ruptura nije preduvjet širenja infekcije jer bakterije mogu prijeći kroz intaktne ovoje. Infekcija se, osim kliničkim simptomima i laboratorijskim znakovima upale, može očitovati samo histološkim nalazom korioamnionitisa (5,20). Sukladno saznanjima o ulozi infekcije, već godinama postoji porast antenatalne upotrebe antibiotika (18). Stopa antenatalne upotrebe antibiotika povećava se s porastom DT (22). Primjenom antibiotika u rizičnim skupinama trudnica smanjuje se učestalost korioamnionitisa i novorođenačke sepsa, a produžuje se trajanje trudnoće (23). Rutinska upotreba antibiotika za prevenciju prijevremenog porođaja nije opravdana (24).

Antenatalna primjena kortikosterioda u žena s prijetućim prijevremenim porođajem značajno poboljšava preživljenje nedonoščadi jer pogoduje dozrijevanju fetalnih pluća i na taj način smanjuje učestalost i težinu hiposurfaktoze pluća (25). Dokazano smanjuje učestalost nekrotizirajućeg enterokolitisa (26), teškog intraventrikularnog krvarenja i cistične periventrikularne leukomalacije te dugoročno ima povoljan učinak na psihomotorni razvoj novorođenčeta (26,27).

## **1.5. PREŽIVLJENJE I UZROCI SMRTI U EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI**

Preživljavanje u ovoj visokorizičnoj skupini novorođenčadi u razvijenim zemljama postupno se poboljšalo tijekom posljednjih desetljeća, ponajprije zahvaljujući tehnološkom napretku i kvalitetnijoj neonatalnoj skrbi. Unatoč tome, još uvijek umire jedno od četvero ENN u tijeku hospitalizacije nakon rođenja (1). Relativni rizik od rane smrti značajno je veći u skupini novorođenčadi dobi od 22 do 24 TT u odnosu na one od 28 TT. Sukladno navedenome, stopa preživljenja raste s povećanjem DT, od 9% u dobi od 22 TT do 94% u dobi od 28 TT (18). Najveći broj ENN umire u prvih 12 sati života, no njihov se udio smanjuje s porastom DT, od 85% za 22 tjedna do 1% za 28 tjedana (18).

Istraživanja pokazuju da smrtnost ENN ovisi o stanju fetalne uhranjenosti. Ekstremno nezrela novorođenčad s intrauterinim zastojem rasta imaju veći rizik od smrtnosti u odnosu na novorođenčad normalne težine za dob (28).

Smrtnost ENN ovisi i o stavu neonatalnog tima prema provođenju mjera za održavanje na životu nakon porođaja. Istraživanje Rysavyja i suradnika iz 2015. godine koje je obuhvatilo 24 neonatalne jedinice u SAD-u pokazalo je da su razlike između pojedinih jedinica u odnosu na provođenje aktivnog pristupa ka održavanju života (reanimacija, invazivna strojna ventilacija) odgovorne za oko 80% razlika u preživljenju ENN dobi manje od 25 TT. Primjerice, raspon učestalosti aktivnog pristupa u održavanju života novorođenčadi od 23 TT kreće se od 25% do 100%, a u novorođenčadi od 22 TT od 0% do 100%. Ukupno preživljenje do otpusta novorođenčadi od 22 i 23 TT koja su primila aktivnu skrb iznosilo je 23% i 33%, dok je preživljenje novorođenčadi istih dobnih skupina kod kojih nisu provedene mjere oživljavanja i stabilizacije iznosilo 5% i 24% (29).

Uzroci smrti u ENN su mnogobrojni i međusobno povezani te djeluju u slijedu patofizioloških događanja koja su posljedica nezrelosti. Nedavna istraživanja pokazuju da je nezrelost vodeći uzrok smrti one ENN koja su većinom primila samo osnovnu skrb u rađaonici, a umrla su unutar 12 sati od rođenja (30). Drugi najčešći uzrok smrti i dalje predstavljaju plućne komplikacije koje uključuju hiposurfaktozu i bronhopulmonalnu displaziju, iako se porast preživljenja u razdoblju od 2000. do 2011. upravo pripisuje smanjenju plućnoga pobola (1,30). Nasuprot tome, podatci iz Švedske i Ujedinjenog Kraljevstva upućuju na porast udjela ENN umrle zbog posljedica nekrotizirajućeg

enterokolitisa (engl. *necrotizing enterocolitis*, NEC) (30,31,32). NEC postaje vodeći uzrok smrti u populaciji ENN dobi od 26 i 27 TT (30,33).

## 1.6. PATOFIZIOLOŠKE I KLINIČKE OSOBITOSTI ENN

Nedonošeno dijete ima nježnu građu tijela. Spontana motorika nije prisutna, ono spontano ne plače. Zbog slabijeg mišićnog tonusa leži opušteno s opruženim ekstremitetima. Prsni koš je mekan pa se područje donje trećine prsne kosti pri udisanju uvlači. Koža je tanka i mekana, bez lanugo dlačica, tamnoružičasta ili svijetloružičasta, prozirna. Na dorzumu tabana i dlanova česti su edemi. Uške su mekane i plosnate, bez karakteristična reljefa, a osobito se zapaža da gornji rub uške nije uvrnut. Bradavice dojki jedva su uočljive, areola nema ili su jedva naznačene, a palpacijom se ne nalazi tkivo dojke. U muške nedonoščadi testisi su u ingvinalnom kanalu, a u ženske velike usne ne pokrivaju male (34). Slika 1.2. prikazuje vanjski izgled ekstremnog nedonoščeta.



**Slika 1.2.** Vanjski izgled ekstremnog nedonoščeta. Preuzeto s <https://www.allthingsneonatal.com>

Nezrelost organa sama po sebi dovodi do određenih patoloških stanja, ali i bitno otežava stanja kojima nije primarni uzrok. U tablici 1.1 sažeto su prikazana najčešća patološka stanja povezana s nedonošenošću (35).

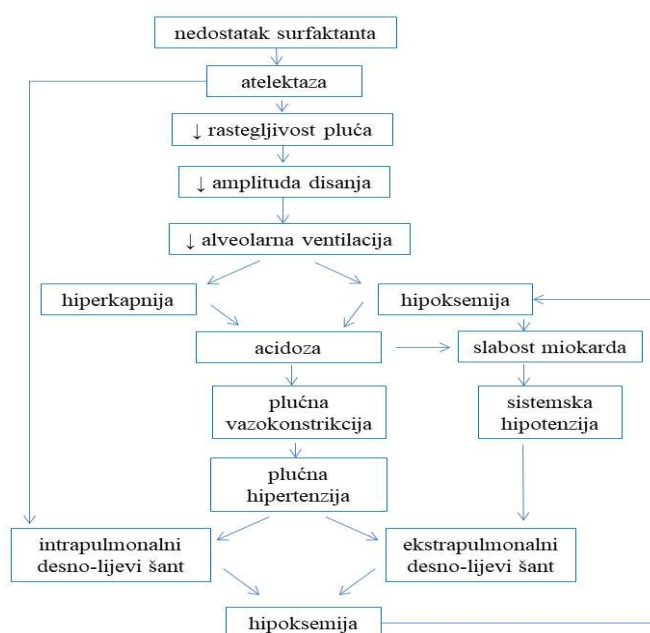
**Tablica 1.1 Najčešća patološka stanja povezana s nedonošenošću**

|                                 |                                         |
|---------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>DIŠNI SUSTAV</b>             | <b>BUBREZI</b>                          |
| Hiposurfaktoza pluća            | Hiponatremija                           |
| Bronhopulmonalna displazija     | Hipernatremija                          |
| Apneja                          | Hiperkalemija                           |
| Pneumotoraks, pneumomediastinum | Renalna tubularna acidoza               |
| <b>SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV</b> | <b>METABOLIZAM</b>                      |
| Intraventrikularno krvarenje    | Hipokalcemija                           |
| Periventrikularna leukomalacija | Hipoglikemija i hiperglikemija          |
| Konvulzije                      | Metabolička acidoza                     |
| Retinopatija nedonoščadi        | Hipotermija                             |
| Hipotonija                      | Osteopenija                             |
| <b>KARDIOVASKULARNI SUSTAV</b>  | <b>GASTROINTESTINALNI SUSTAV</b>        |
| Perzistentni arterijski duktus  | Nekrotizirajući enterokolitis           |
| Hipotenzija                     | Hiperbilirubinemija                     |
| Bradikardija (uz apneju)        |                                         |
| <b>KRVOTVORNI SUSTAV</b>        | <b>OSTALO</b>                           |
| Anemija                         | Infekcije (kongenitalne, nozokomijalne) |

### 1.6.1. Hiposurfaktoza pluća

Hiposurfaktoza pluća vodeći je uzrok smrti ENN. Incidencija je obrnuto proporcionalna dobi trudnoće i porodnoj masi. Hiposurfaktoza se nalazi u 85% do 95% ENN (1). Uzrok bolesti je nedovoljna sinteza surfaktanta u plućima zbog prijevremenog rođenja. Čimbenici koji povećavaju rizik od nastanka hiposurfaktoze su: dijabetes u majke, višeplovna trudnoća, asfiksija, carski rez prije početka prirodnog porođaja, muški spol i hiposurfaktoza u obitelji. Nasuprot tome, komplikacije trudnoće kao što su hipertenzija, preeklampsija i prijevremena ruptura plodovih ovoja smanjuju rizik od pojave hiposurfaktoze (35,36).

U fetalnim plućima pneumociti tipa II s prvim količinama surfaktanta pojavljuju se nakon 22. TT, dok su zrele količine surfaktanta obično prisutne nakon 34. TT (35,37). Uloga surfaktanta je da smanjuje površinsku napetost alveola, kako ne bi kolabirale na kraju izdaha. Kada je količina surfaktanta nedovoljna, na kraju svakog izdaha dolazi do kolapsa alveola i nastanka mikroatelektaza. Posljedica je smanjena rastezljivost pluća pa je svakom sljedećem udahu potreban sve veći negativni tlak i još veći napor disanja da bi se osigurala ventilacija. Smanjena ventilacija pluća uzrokuje hipoksemiju, hiperkapniju i acidozu. Konačni rezultat je razvitak intersticijskog edema, formiranje hijalinih membrana, porast tlaka na desnoj strani srca i povratak fetalnog obrasca cirkulacije (35-37). Slika 1.3. prikazuje patofiziološka zbivanja u hiposurfaktozi pluća (36).



**Slika 1.3.** Patofiziološka zbivanja u hiposurfaktozi pluća. Preuzeto iz Mardešić D. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

Znakovi hiposurfaktoze pluća obično se javljaju u prvim minutama života. Prvi je znak tahipneja na koju se ubrzo nadovezuju ostali znakovi dispneje (inspiratorne retrakcije međurebrenih prostora, juguluma i supraklavikularnih jama). Pogoršanjem hipoksije novorođenče postaje cijanotično i sve manje reagira na podražaje. Razvija se slika zatajenja periferne cirkulacije. Javljaju se apneje i konvulzije. Ako se bolest ne liječi, smrt obično nastupa između trećeg i šestog dana života, nerijetko sa završnom epizodom krvarenja u mozak ili pluća (36).

Uz opće potporne mjere, liječenje se provodi intratrahealnom primjenom prirodnog pripravka surfaktanta. Potrebno je poboljšati oksigenaciju organizma, uz istodobno nastojanje da se izbjegnu štetne posljedice hiperoksije. Zbog toga su trenutno preporučene ciljane vrijednosti saturacije krvi kisikom 91% - 95%. Niže vrijednosti saturacije (85% - 89%) ne preporučuju se jer povećavaju smrtnost, a uz to ne smanjuju učestalost BPD-a i neuroloških oštećenja. Ukoliko se ciljane vrijednosti saturacije u novorođenčeta koje spontano diše ne postignu povišenjem koncentracije ugrijanog i ovlaženog kisika u zraku, primjenjuje se potpora disanju neprekidnim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure ventilation*, CPAP). Primjena CPAP-a uz tlak 5 - 10 cm H<sub>2</sub>O obično dovodi do brzog poboljšanja oksigenacije. Ako je oksigenacija i dalje nezadovoljavajuća, kao i u slučajevima perzistencije apneje, novorođenče je potrebno intubirati i započeti terapiju sinkroniziranom intermitentnom ventilacijom pozitivnim tlakom (SIPPV, prema engl. *synchronised intermittent positive pressure ventilation*). Ciljane vrijednosti plinova u arterijskoj krvi su: PaO<sub>2</sub> 50 - 70 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> 45 - 65 mm Hg i pH 7,20 - 7,35 (35,38).

Optimalna prevencija hiposurfaktoze je sprječavanje prijevremenog porođaja. Budući da to često nije moguće, nužno je provesti druge mjere. Antenatalnom primjenom kortikosteroida (betametazon, deksametazon) kao preventivne mjere u žena prije 34. tjedna trudnoće značajno su smanjene učestalost i težina hiposurfaktoze pluća, potrebe i trajanje neinvazivne i invazivne ventilacije, duljina boravka u jedinicama intenzivnog liječenja te ukupna novorođenačka smrtnost. Kortikosteroidi ubrzavaju sazrijevanje pluća jer potiču diobu pneumocita tipa I, čime se povećava volumen i rastezljivost pluća, kao i pneumocita tipa II, u kojima ubrzavaju proizvodnju surfaktanta (39). Profilaktička primjena surfaktanta u nedonoščadi neposredno nakon porođaja smanjila je smrtnost zbog hiposurfaktoze i učestalost komplikacija zbog prodora zraka izvan dišnih putova (intersticijski emfizem, pneumotoraks, pneumomediastinum). CPAP započet neposredno po porođaju u nedonoščadi koja spontano diše jednako je učinkovit kao profilaktička primjena surfaktanta (38).

### 1.6.2. Bronhopulmonalna displazija

Bronhopulmonalnu displaziju (BPD) prvi je opisao Northway sa suradnicima 1967. godine, opisujući posljedice hiposurfaktoze pluća u skupini od 32 novorođenčadi. BPD je najčešća teška bolest koja zahvaća ENN, a predstavlja oblik kronične plućne bolesti koja se razvija u nedonoščadi liječene kisikom i ventilacijom pozitivnim tlakom. BPD je definirana ovisnošću o kisiku nakon 36. tjedna postmenstrualne dobi uz pozitivan radiografski nalaz na plućima u obliku perzistirajućih zasjenjenja ili cista (40).

Učestale epizode hipoksemije u novorođenčadi s BPD-om mogu utjecati na rast, funkciju srca i na dugoročne neurološke ishode. Ova novorođenčad ima visoki rizik za dugotrajno oštećenu plućnu funkciju, loše neurorazvojne ishode, kao i za rehospitalizaciju u prvoj godini života (41).

Učestalost je obrnuto proporcionalna DT (sva novorođenčad u dobi od 22 do 24 TT razviju BPD), a proporcionalna duljini trajanja mehaničke ventilacije i terapije kisikom (22,42). Posljednje epidemiološke studije ukazuju na povećanje učestalosti BPD-a u ENN, najvjerojatnije zbog poboljšanja preživljenja ove skupine novorođenčadi (18).

Klasična BPD je oblik bolesti koji se pretežno javljao u umjereno nezrele novorođenčadi u vremenima prije široke upotrebe surfaktanta i antenatalnih kortikosterioda, a razvijao se kao posljedica liječenja hiposurfaktoze pluća visokim koncentracijama kisika i agresivnijim načinima mehaničke ventilacije (barotrauma, volotrauma, oštećenje slobodnim radikalima kisika). Najvažnija histološka obilježja su obliterativni fibroproliferativni bronhiolitis i progresivno zadebljanje bazalnih membrana zbog čega dolazi do odvajanja kapilara od alveolarnih epitelних stanica (35).

Nova ili primarna BPD je bolest novorođenčadi ekstremno niske PM u koje neposredno nakon rođenja nije bilo većih respiratornih poteškoća, niti su u početku bila izložena mehaničkoj ventilaciji, ali unatoč tome nakon prvog tjedna života razvijaju progresivnu respiratornu insuficijenciju. Primarni uzrok ovog oblika bolesti je ekstremna nezrelost pluća (35,42). Naime, ova novorođenčad rađa se za vrijeme intenzivnog razvoja plućne kapilarne cirkulacije i usklađivanja kapilarne i alveolarne arhitekture, a prije početka brzog povećanja broja alveola, zbog čega su jako osjetljiva na oštećenje, čak i uz preporučenu metodu ventilacije (CPAP) i adekvatnu saturaciju kisikom. U patohistološkom nalazu dominira smanjen broj alveola koje su veće od normalnih te poremećen razvoj kapilara (25). Zbog važnosti vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. *vascular endothelial growth*

*factor*, VEGF) u razvoju plućnih kapilara i alveola, Mourani i Abman upućuju da bi abnormalnosti VEGF-a mogle imati središnju ulogu u nastanku BPD-a. Naime, različiti prenatalni (korioamnionitis, IUGR) i postnatalni (mehanička ventilacija, terapija kisikom) čimbenici koji su povezani s poremećajem u VEGF signalnom putu, dovode do smanjene angiogeneze i alveolarizacije karakteristične upravo za BPD (43). Velika učestalost plućne hipertenzije (17% - 43%) u novorođenčadi s BPD-om podupire koncept da oštećena angiogeneza smanjuje alveolarizaciju (25). Upala, simptomatski perzistentni arterijski duktus i malnutricija također doprinose nastanku BPD-a (35).

BPD se definira i klasificira ovisno o potrebama za terapijom kisikom nakon 36. tjedna postmenstrualne dobi, uz pozitivan radiografski nalaz pluća (40). Novorođenčad koja zahtijeva potporu pozitivnim tlakom ili 30% i više kisika u udahnutom zraku ima tešku BPD. Novorođenčad koja zahtijeva 22% - 29% kisika u udahnutom zraku ima umjerenu BPD. Novorođenčad kojoj je bila potrebna terapija kisikom dulje od 28 dana, ali koja u dobi od 36 tjedana udiše sobni zrak ima blagu BPD (40,44).

Teška BPD zahtijeva produljenu invazivnu strojnu ventilaciju. Potrebno je postići adekvatnu saturaciju krvi kisikom (91% - 95%). Liječenje uključuje nutritivnu potporu, ograničenje unosa tekućine, diuretike i bronhodilatatore. Furosemid je diuretik izbora čija primjena dovodi do kratkotrajnog poboljšanja mehanike pluća i može smanjiti potrebe za strojnom ventilacijom. Primjena inhalacijskih bronhodilatatora (salbutamol, ipratropij) smanjuje otpor u dišnim putovima. Metilksantini (teofilin, kafein) primijenjeni intravenski povećavaju rastezljivost pluća i dovode do bronhodilatacije, a smanjuju plućni vaskularni otpor i učestalost apneje (35).

Prevenција BPD-a uključuje kafein, intramuskularnu primjenu vitamina A i kortikosteroide. Kafein i vitamin A pokazali su se sigurnima za upotrebu, za razliku od kortikosteroida čija je upotreba povezana s mnogim kratkoročnim (hiperglikemija, hipertenzija, gastrointestinalno krvarenje i perforacija, sepsa) i dugoročnim (usporen psihomotorni razvoj i cerebralna paraliza) rizicima (45-47).

Smrtnost novorođenčadi s BPD-om kreće se od 10% do 25%, a najveća je u prvoj godini života, pri čemu su najčešći izravni uzroci smrti cor pulmonale i nozokomijalne infekcije. Najveći broj rehospitalizacija zbog pogoršanja plućne funkcije, obično kao posljedica infekcije, događa se u prve dvije godine (41). U većine preživjelih plućna funkcija s vremenom se polako poboljšava zahvaljujući činjenici da se pluća nastavljaju ravijati sve do

3. godine života. Međutim, sklonost bronhopneumoniji i lošiji nalazi testova plućne funkcije mogu perzistirati sve do kraja adolescencije (48).

### **1.6.3. Retinopatija nedonoščadi**

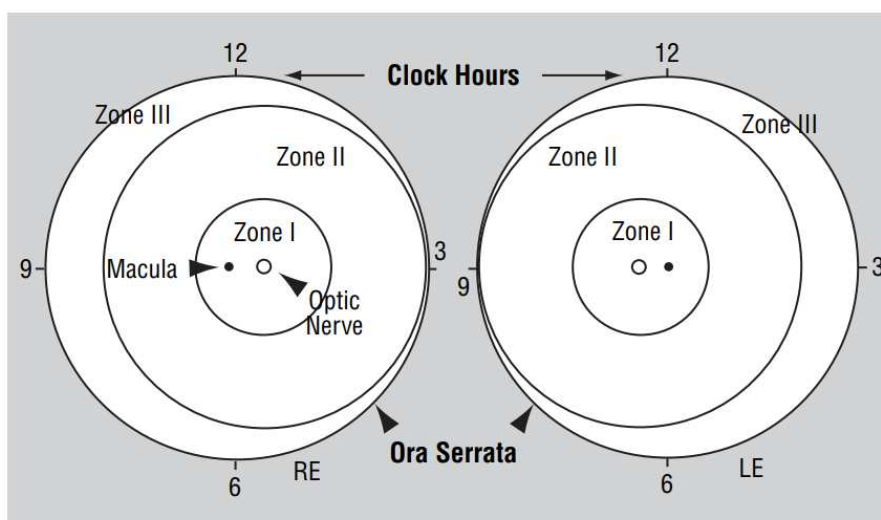
Retinopatija nedonoščadi (engl. *retinopathy of prematurity*, ROP) vazoproliferativna je bolest nezrele mrežnice koja može dovesti do teškog oštećenja vida ili sljepoće (49). Incidencija je obrnuto proporcionalna dobi trudnoće i porodnoj masi, stoga je posebno ugrožena skupina novorođenčadi DT manje od 32 tjedna i PM manje od 1500 g (49,50). Procjenjuje se da je oko 50 000 djece u svijetu sljepo zbog retinopatije, a vjerojatno je mnogo veći broj onih koji imaju različite oblike oštećenja vida. Prema podacima SZO, ROP je na trećem mjestu svih preventibilnih uzroka sljepoće u cjelokupnoj populaciji. Učestalost ROP-a jako varira između zemalja, ovisno o njihovom stupnju razvoja, dostupnosti i kvaliteti neonatalne skrbi, te o provođenju učinkovitih programa probira i liječenja ROP-a (51,52). Kada se u pojedinim zemljama usporedi novorođenačka smrtnost, kao jedan od najvažnijih pokazatelja kvalitete zdravstvene skrbi, sa sljepoćom zbog ROP-a, zaključuje se da je sljepoća niska u zemljama vrlo visoke ( $> 60/1000$  živorođene djece), ali i vrlo niske ( $< 9/1000$  živorođene djece) stope novorođenačke smrtnosti. U ove prve spadaju zemlje koje nemaju jedinica intenzivne skrbi za nedonoščad pa ona ne prežive dovoljno dugo da bi razvila retinopatiju, dok ove druge imaju vrlo visoku razinu skrbi, dobro osmišljene programe probira i raspoloživo liječenje u slučaju indikacije, pa je zbog toga prevalencija sljepoće zbog ROP-a vrlo niska - u 3% slučajeva u Ujedinjenom Kraljevstvu te u 13% u Sjedinjenim Američkim Državama (51,53). U visokorazvijenim zemljama ROP se najvećim dijelom javlja u ENN s porođnom masom gotovo uvijek manjom od 1000 g. Međutim, procjena prevalencije temeljena na populacijskim studijama razlikuje se čak i među zemljama sa sličnom neonatalnom skrbi pa se tako prevalencija teških oblika ROP-a u visokorazvijenim zemljama kreće od 5% do 35% (54).

ROP najčešće istovremeno zahvaća oba oka koja pokazuju sličan tijek razvoja bolesti. Retinopatija se može sagledati kao prestanak normalnog neuronskog i krvožilnog razvoja mrežnice u nedonoščadi. Poremećaj razvoja nastaje kao posljedica izlaganja nedonoščadi uvjetima okoline koji se bitno razlikuju od onih u maternici. Kompenzatorni mehanizmi koji se pritom javljaju u svojoj su osnovi patološki i rezultiraju nepravilnim razvojem krvnih žila mrežnice (55).

Uz nezrelost kao najvažniji rizični čimbenik razvoja ROP-a, posebno mjesto pripada toksičnom djelovanju kisika, odnosno oksidativnom stresu. Naime, kod prijevremenog porođaja dolazi do naglog izlaganja novorođenčeta sobnome zraku koji, u odnosu na unutar maternične uvjete, djeluje poput hiperoksije. Bolest se nakon porođaja odvija u dvije faze, a vjerojatno joj prethodi i prefaza koja se sastoji od djelovanja upalnih čimbenika unutar maternice (54). Hiperoksija potiskuje izlučivanje kisikom reguliranih angiogenetskih čimbenika rasta zbog čega dolazi do vazokonstrikcije, prestanka rasta krvnih žila prema periferiji mrežnice, vazoobliteracije i gubitka dijela već stvorenih krvnih žila. Ovo je prva faza ROP-a koja se naziva hiperoksična ili vazoobliterativna, a počinje prekidom normalnog razvoja mrežnice u trenutku prijevremenog rođenja i obilježena je iznenadnim padom izlučivanja IGF-1 (prema engl. *insulin-like growth factor*) i VEGF-a. Druga faza ROP-a naziva se hipoksičnom ili vazoproliferativnom, a počinje između 32. i 33. tjedna postmenstruacijske dobi (56). Do prelaska iz prve u drugu fazu dolazi zbog rastućih metaboličkih potreba razvijajuće mrežnice i istodobno nedovoljne kapilarne opskrbe krvlju perifernih dijelova mrežnice, što rezultira hipoksijom koja dovodi do povećanog stvaranja VEGF-a i nepravilnog kompenzatornog rasta krvnih žila. Novonastale krvne žile imaju poremećenu građu pa su sklone propuštanju i krvarenjima, a osim toga urastaju u staklovinu i sudjeluju u formiranju ožiljaka koji povlače mrežnicu od pozadine oka (56,57).

Uz već navedenu hiperoksiju, manju dob trudnoće i porodnu masu, važni čimbenici rizika za nastanak ROP-a su: loš nutritivni status novorođenčeta, infekcije i sistemni upalni odgovor, trombocitopenija, transfuzije eritrocita tijekom prvih 60 dana života, visoki pCO<sub>2</sub> i acidoza, hiperglikemija, preeklampsija u majke, manjak vitamina E i perzistentni arterijski duktus (53,58).

Revidirana Međunarodna klasifikacija retinopatije nedonoščadi iz 2005. godine koja opisuje ROP prema lokalizaciji bolesti po zonama, cirkumferencijalnim granicama bolesti temeljenim na satima (1 - 12), težini bolesti, te prisutnošću ili odsutnošću „plus bolesti“ koristi se za klasificiranje i bilježenje oftalmološkog nalaza temeljenog na pregledu mrežnice (59). U svrhu definiranja lokalizacije retinopatije opisuju se tri koncentrične zone zahvaćenosti mrežnice. Zona 1 obuhvaća stražnju zonu mrežnice sa središtem u optičkom živcu i radijusom koji obuhvaća dvostruku udaljenost između optičkog živca i makule. Zona 2 odnosi se na prsten koji se nalazi oko zone 1, s vanjskom granicom na udaljenosti od optičkog živca do nazalne ore serate. U zoni 3 nalazi se preostali temporalni dio mrežnice (60). Na slici 1.4. prikazane su zone mrežnice (59).

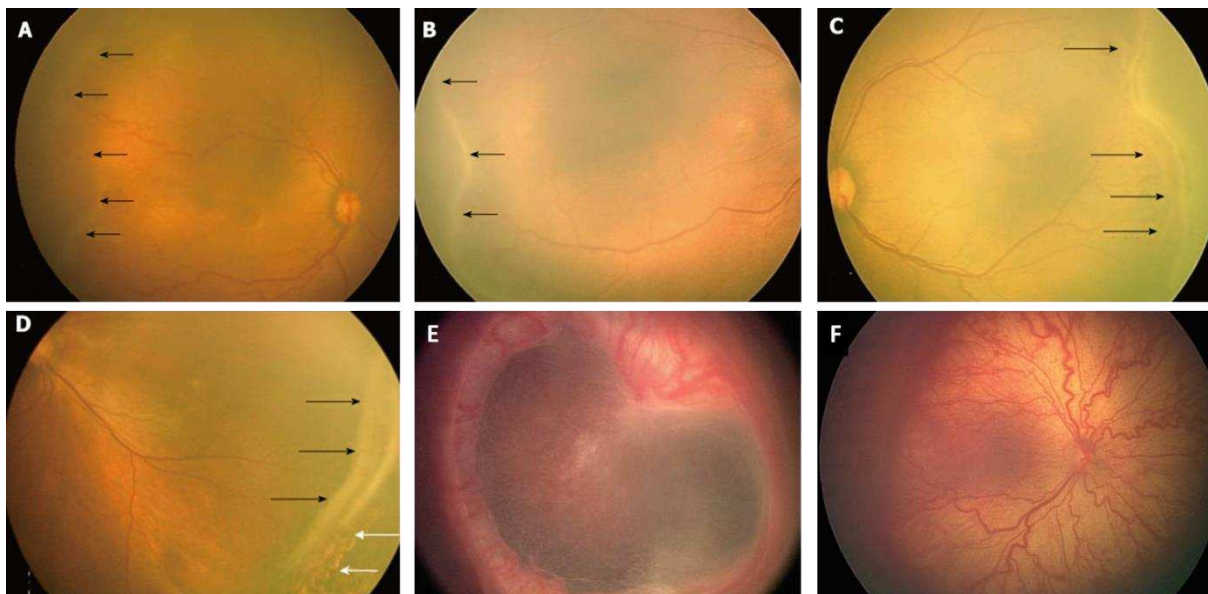


**Slika 1.4.** Zone mrežnice. Preuzeto s <https://jamanetwork.com>

Prema težini bolesti razlikuje se 5 stadija bolesti, koji su sažeto opisani u tablici 1.2. i prikazani na slici 1.5. (59). Pojmovi „tip 1“ i „tip 2“ ROP-a koriste se za razlikovanje značajnih promjena na očima koje zahtijevaju liječenje (tip 1) i promjena na očima koje su značajne, ali ne zahtijevaju liječenje i moraju biti pomno praćene (tip 2) (49).

**Tablica 1.2. Stadiji (1 - 5) i opis retinopatije nedonoščadi**

|             |                                                                                                                                     |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stadij 1    | Demarkacijska linija koja odvaja avaskularnu i vaskulariziranu mrežnicu                                                             |
| Stadij 2    | Brazda koja se uzdiže u području demarkacijske linije                                                                               |
| Stadij 3    | Ekstraretinalna fibrovaskularna proliferacija koja se proteže prema staklovini                                                      |
| Stadij 4    | Parcijalna ablacija retine                                                                                                          |
| Stadij 5    | Potpuna ablacija retine                                                                                                             |
| Plus bolest | Povećana dilatacija i tortuoznost stražnjih retinalnih arterija u najmanje dva kvadranta mrežnice                                   |
| Tip 1 ROP   | Zona 1: bilo koji stadij ROP-a uz plus bolest ili stadij 3 bez plus bolesti<br>Zona 2: stadij 2 ili 3 ROP-a uz prisutnu plus bolest |
| Tip 2 ROP   | Zona 1: stadij 1 ili 2 bez plus bolesti<br>Zona 2: stadij 3 bez plus bolest                                                         |



**Slika 1.5.** Stadiji retinopatije nedonoščadi. A) stadij 1; B) stadij 2; C) stadij 3; D) stadij 4; E) stadij 5; F) plus bolest. Preuzeto s <https://jamanetwork.com>

Prema Američkoj akademiji za pedijatriju, probir za ROP preporučuje se kod sve novorođenčadi DT manje od 30 tjedana i PM manje od 1500 g, te kod odabrane novorođenčadi DT veće od 30 tjedana i PM od 1500 do 2000 g s nestabilnim kliničkim tijekom, ukoliko je primijenjena kardiorespiracijska potpora ili, prema mišljenju pedijatra, imaju visoki rizik za ROP (60).

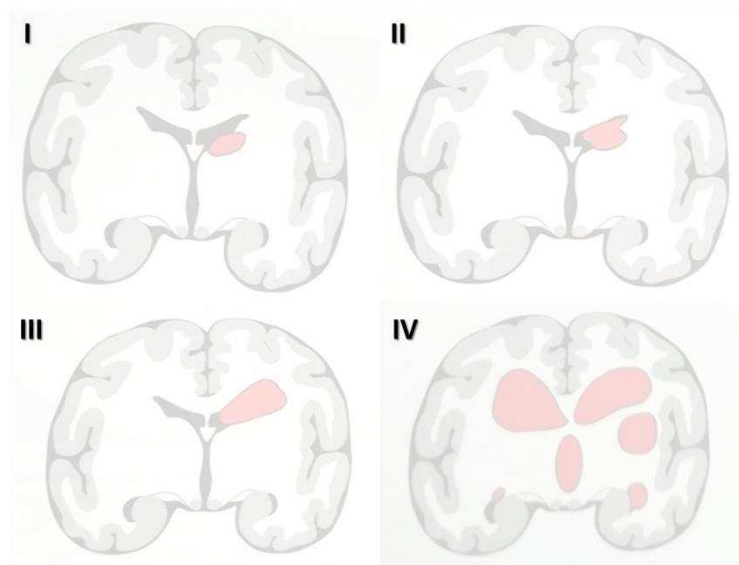
Indikaciju za liječenje predstavlja ROP tip 1, a liječenje je potrebno provesti u što kraćem roku od postavljanja indikacije. Liječenje izbora danas je laserska fotokoagulacija. Intravitrealna primjena bevacizumaba dala je obećavajuće rezultate, no potrebne su daljnje studije kako bi se ispitala sigurnost terapije (61).

#### 1.6.4. Intraventrikularno krvarenje

Intraventrikularno krvarenje (engl. *intraventricular hemorrhage*, IVH) je krvarenje koje potječe iz subependimalnog germinativnog matriksa i prodire kroz epindim u lateralne moždane ventrikule. Razlikuju se četiri stupnja krvarenja koja je opisao Papile:

- I. periventrikularno krvarenje bez prodora krvi u moždane ventrikule,
- II. intraventrikularno krvarenje bez proširenja moždanih ventrikula,
- III. intraventrikularno krvarenje uz akutno proširenje ventrikula i
- IV. intraventrikularno krvarenje uz prodor krvi u moždani parenhim (62).

Slika 1.6. prikazuje podjelu IVH u stupnjeve I-IV po Papileu (36).



**Slika 1.6.** Podjela IVH u stupnjeve I - IV po Papileu. Preuzeto iz Mardešić D. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

IVH javlja se češće što je novorođenče manje dobi trudnoće, a u pravilu počinje u području germinativnog matriksa (63,64). Germinativni matriks je područje mozga između glave nukleusa kaudatusa i lateralnih ventrikula te oko trećeg ventrikula u kojem se u dobi od 24 do 34 TT razmnožavaju živčane stanice koje kasnije migriraju u područje moždane kore (65). Zbog intenzivnog razmnožavanja živčanih stanica, ovo je područje visoke metaboličke aktivnosti i potrošnje kisika pa u njemu vladaju uvjeti relativne hipoksije (66). Hipoksija potiče pojačanu proizvodnju VEGF-a i angiopoetina koji dovode do ubrzane angiogeneze, koja je puno izraženija nego u ostalim dijelovima mozga (67). Posljedično tome, područje germinativnog matriksa je gusto prožeto krvnim kapilarama vrlo krhkih stijenki koje lako pucaju i krvare. Kada je krvarenje u germinativni matriks značajno, dolazi do pucanja podležeg endotela i prodora krvi u ventrikule (65). Drugi važan čimbenik u patogenezi IVH je nepostojanje učinkovite autoregulacije protoka krvi kroz mozak u nedonoščadi, osobito u ENN. Pokazano je da je protok krvi kroz mozak ENN pasivan u najmanje 20% do 50% vremena pa su moguće brze promjene u protoku kroz mozak u ovisnosti o sustavnom protoku (68).

Čimbenici koji povećavaju rizik od IVH su: produljeni vaginalni porođaj, korioamnionitis u majke, teška hiposurfaktoza pluća, pneumotoraks, hipotenzija, hipoksija, hiperkapnija, acidoza, brza infuzija bikarbonata, konvulzije, perzistentni arterijski duktus, trombocitopenija, sepsa, nesinkronizirana strojna ventilacija (66).

IVH u oko 50% slučajeva nastaje u prvom danu života što je čvrsto povezano s činjenicom da su tada najizraženije nagle promjene u protoku krvi kroz mozak (69). U ostalim se slučajevima IVH razvija u drugom ili trećem, a iznimno nakon sedmog dana života. Što je novorođenče nezrelije, krvarenje se javlja ranije. Nakon prva tri dana života nedonoščad postaje relativno otporna na IVH neovisno o DT, što je vjerojatno posljedica povećanja oksigenacije u germinativnom matriksu nakon rođenja i usporavanja angiogeneze (66).

Većina novorođenčadi s IVH u početku nema znakova bolesti, dok u nekih dolazi do naglog pogoršanja (hipotenzija, hipotonija, apneja, cijanoza, metabolička acidoza, šok, konvulzije) (35).

Zbog toga što su u najvećem broju slučajeva znakovi IVH nespecifični ili odsutni, preporučuje se napraviti ultrazvučnu pretragu mozga u prvih 7 do 14 dana života novorođenčadi rođenoj ranije od 30 TT, kao i onima koji su rođeni nakon te dobi ukoliko postoji bilo kakva sumnja na IVH. Pretragu je potrebno ponoviti u razdoblju između 36 i 40 tjedana postmenstrualne dobi kako bi se utvrdila periventrikularna leukomalacija koja je čest pratilac IVH (70).

Terapija IVH je suportivna, s ciljem održavanja normalnog protoka krvi kroz mozak i ranog prepoznavanja komplikacija kao što je hidrocefalus (35).

Antenatalna primjena kortikosteroida značajno smanjuje rizik od IVH (71). Prema rezultatima sustavnog pregleda iz 2016. godine koji je uključio gotovo 26 000 novorođenčadi vrlo niske PM, antenatalna primjena kortikosteroida povezana je sa smanjenjem učestalosti IVH bilo kojeg stupnja (OR, 0,68; 95% CI, 0,62 - 0,75) te sa smanjenjem učestalosti IVH stupnja III i IV (OR 0,51; 95% CI, 0,45 - 0,58) (72). Ukoliko se očekuje prijevremeni porođaj, premještaj trudnice i ploda (tzv. *transport in utero*) u centar koji ima neonatološku intenzivnu jedinicu povezan je s manjom učestalosti IVH u odnosu na premještaj nakon porođaja (13% u odnosu na 27%) (73). Odgođeno podvezivanje pupčane vrpce (najmanje 30 do 60 sekundi nakon rođenja) povezano je s manjom učestalosti IVH u odnosu na rano podvezivanje (OR, 0,59 ; 95% CI, 0,41 - 0,85 ) (74).

IVH je značajan uzrok smrtnosti i dugotrajnih neurorazvojnih poteškoća. Lošiji ishod povezan je s većim stupnjem IVH. Smrtnost novorođenčadi s IVH iznosi: 4% za stupanj I, 10% za stupanj II, 18% za stupanj III te 40% za stupanj IV (75). Novorođenčad s IVH stupnja III i IV ima značajno veći rizik od trajnih neuroloških posljedica u odnosu na novorođenčad bez IVH. Novorođenčad s IVH stupnja I i II nema veći rizik od trajnih neuroloških posljedica u odnosu na novorođenčad bez IVH (76). Učestalost cerebralne paralize u novorođenčadi s IVH iznosi: 8% za stupanj I, 11% za stupanj II, 19% za stupanj III te 50% za stupanj IV (77).

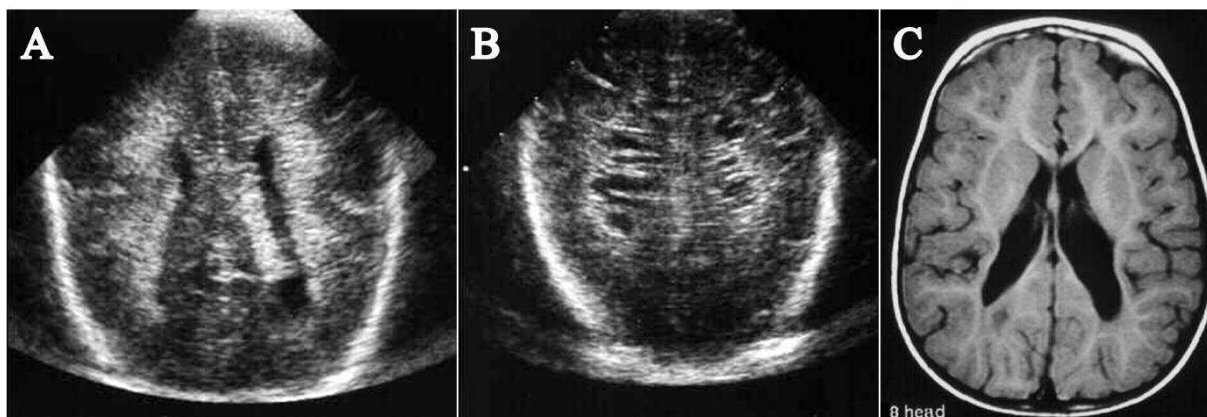
#### **1.6.5. Periventrikularna leukomalacija**

Periventrikularna leukomalacija (PVL) je lokalizirani oblik hipoksično-ishemičnog oštećenja mozga (78), to jest infarkt periventrikularne bijele tvari u graničnim vaskularnim opskrbnim područjima frontalno uz prednje robove, okcipitalno, iznad trigonuma lateralnih ventrikula. Neuropatološki, riječ je o fokalnoj nekrozi periventrikularne bijele tvari (79).

PVL je posljedica tri važna čimbenika, koji pojedinačno ili međusobno dovode do oštećenja. Prvi je anatomska struktura periventrikularnih krvnih žila, drugi je poremećaj autoregulacije protoka krvi kroz mozak, a treći čimbenik je povećana osjetljivost periventrikularnih glija stanica na hipoksiju u fazi mijelinizacije i diferencijacije. U stanjima hipotenzije u nedonoščeta izostaje povećanje protoka krvi kroz mozak vazodilatacijom pa dolazi do ishemije prvenstveno u periventrikularnom području koje ima graničnu vaskularnu opskrbu. Zbog ishemije dolazi do propadanja glija stanica, odnosno oštećenja bijele tvari mozga (78,79). Važnu ulogu u patogenezi imaju i upalni čimbenici, stoga korioamnionitis u majke i sepsa u novorođenčeta povećavaju rizik od PVL-a.

PVL najčešće zahvaća novorođenčad DT manje od 32 tjedna, a učestalost raste sa smanjenjem DT. PVL je zabilježena u približno 10% novorođenčadi vrlo niske PM. Učestalost je dvostruko veća u novorođenčadi s IVH (80). PVL najčešće se utvrđuje ultrazvučnom pretragom mozga, pri čemu se u blažim slučajevima nalazi samo periventrikularna hiperehogenost, dok su u težim slučajevima prisutne i ciste (78). Važno je istaknuti da PVL ne mora biti prisutna na ultrazvučnoj pretrazi mozga u prva dva tjedna života. Primjerice, u nedavnom istraživanju Hintz i suradnika PVL i / ili IVH stupnja III ili IV utvrđeni su u 9,7% slučajeva ultrazvučnom pretragom u dobi od 4 do 14 dana. Kontrolnom pretragom ultrazvukom ili magnetnom rezonancom u postmenstrualnoj dobi od 35 do 42 tjedna utvrđena je umjerena do teška PVL u 19,3% slučajeva (81). U razdoblju od 1993. do

2012. godine zabilježeno je značajno smanjenje učestalosti PVL-a u novorođenčadi dobi od 26 do 28 TT (18). Slika 1.7. prikazuje nalaze slikovnih pretraga kod PVL-a (82).



**Slika 1.7.** Periventrikularna leukomalacija. A) ultrazvuk mozga - koronarni presjek: periventrikularna hiperehogenost; B) ultrazvuk mozga - koronarni presjek: periventrikularne ciste; C) magnetna rezonanca mozga - transverzalni presjek: uvećani lateralni ventrikuli i reducirana periventrikularna bijela tvar. Preuzeto s <https://emedicine.medscape.com>

Dugoročni neurološki ishodi ovise o opsežnosti oštećenja bijele tvari mozga. Umjereno do teško oštećenje bijele tvari zabilježeno u novorođenčadi DT manje od 30 tjedana povezano je s neurološkim posljedicama u dobi od 2 godine (neurosenzorno oštećenje, usporen kognitivni razvoj, usporen motorički razvoj i cerebralna paraliza) (83). U istraživanju Imamura i suradnika koje je pratilo 25 djece s PVL-om dobi od 15 mjeseci do 10 godina, devetero djece (36%) je imalo spastičnu diplegiju, a dvanaestero (48%) kvadriplegiju (84).

#### 1.6.6. Infekcije

Infekcije su ozbiljna i potencijalno smrtonosna komplikacija u ENN. Uobičajeni patogeni su koagulaza negativni *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* i *Candida albicans*, koji su, redom, prema istraživanju Stoll i suradnika, bili uzročnici u 48%, 8%, 5% i 6% slučajeva kasne novorođenačke sepsu u novorođenčadi vrlo niske PM (85). Nasuprot tome, ranu novorođenačku sepsu s početkom unutar 72 sata od porođaja većinom uzrokuju *Escherichia coli* i streptokoki skupine B. Ipak, rana novorođenačka sepsa dokazana pozitivnom kulturom krvi relativno je rijetka i zahvaća oko 1% novorođenčadi vrlo niske PM (86). Premda su u ENN učestalije gram-pozitivne infekcije, udio slučajeva sa smrtnim

ishodom veći je kod gljivičnih i gram-negativnih infekcija. Tako sepsa koju uzrokuje *Candida albicans* u 44% slučajeva, a pseudomonasna sepsa u čak 75% slučajeva završava smrću (85).

Novorođenčad koja preživi sepsu ima povećan rizik od usporenog rasta i lošeg dugoročnog neurološkog ishoda. Prema istraživanju koje je obuhvatilo novorođenčad vrlo niske PM u razdoblju od 1993. do 2001. godine, 65% novorođenčadi imalo je barem jednu infekciju i ta su novorođenčad imala veći rizik od neurorazvojnih oštećenja (OR, 1,3 - 1,8) i cerebralne paralize (OR, 1,3 - 1,6) u odnosu na novorođenčad bez infekcije (87). Dodatno istraživanje upućuje na povezanost infekcije kandidom i lošeg neurološkog ishoda u novorođenčadi vrlo niske PM (88). Premda je profilaksa flukonazolom značajno smanjila rizik od invazivne infekcije kandidom, nije imala učinak na smanjenje smrtnosti i neuroloških oštećenja (89).

Incidencija kasne novorođenačke sepse značajno se smanjila u razdoblju od 1993. do 2012. godine (18), slično kao i incidencija invazivnih gljivičnih infekcija (90).

#### **1.6.7. Intrauterini zastoj rasta fetusa**

Ukoliko tijekom intrauterinog života nastupi fetalni zastoj rasta (engl. *intrauterine growth restriction*, IUGR), novorođenče se rađa s niskom porođnom masom za dob trudnoće (engl. *small for gestational age*, SGA). Novorođenče maleno za dob trudnoće definirano je porođnom masom ispod 10. centile za dob trudnoće, određene prema standardnim krivuljama rasta populacije kojoj pripada (91).

IUGR je povezan sa značajnom novorođenačkom smrtnosti i pobolom. Smulian i suradnici navode da SGA novorođenčad ima veću stopu smrtnosti u prvoj godini života u usporedbi s novorođenčadi normalne mase za DT (engl. *appropriate for gestational age*, AGA) (92). Boulet i suradnici upućuju da je rizik od smrti povećan u SGA novorođenčadi, ali i da varira ovisno o DT. Primjerice, u SGA novorođenčadi dobi od 26 TT rizik od smrti trostruko je veći u odnosu na AGA novorođenčad iste DT. Za razliku od toga, u SGA novorođenčadi dobi od 40 TT rizik od smrti veći je za 1,13 puta u odnosu na AGA novorođenčad iste DT (93). Novije istraživanje koje je obuhvatilo više od 123 000 novorođenčadi iz jednoplodnih trudnoća upućuje da SGA novorođenčad ima dvostruko veći rizik rane i kasne novorođenačke smrtnosti, ali da rizik nakon novorođenačkog razdoblja nije veći u odnosu na AGA novorođenčad (94).

Udio mrtvorodenja, porođajne asfiksije, aspiracije mekonija, hipoglikemije, hipotermije, kao i neuroloških oštećenja značajno je veći u SGA u odnosu na AGA novorođenčad (95,96). Kanadsko istraživanje provedeno u 24 jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi upućuje na veću učestalost nekrotizirajućeg enterokolitisa (AOR, 1,57; 95% CI, 1,22 - 2,03) i bronhopulmonalne displazije (AOR, 1,78; 95% CI, 1,48 - 2,13) u SGA novorođenčadi vrlo niske DT, u odnosu na AGA novorođenčad iste DT. Međutim, učestalost hiposurfaktoze bila je manja u SGA novorođenčadi (AOR, 0,79; 95% CI, 0,68 - 0,93) (97).

## **1.7. TERAPIJSKE INTERVENCIJE**

U posljednjih nekoliko desetljeća postignut je veliki napredak u zbrinjavanju hiposurfaktoze pluća, što uključuje primjenu surfaktanta i CPAP-a te manje agresivnih metoda invazivne strojne ventilacije, uz izbjegavanje hiperoksije (38).

### **1.7.1. Reanimacija neposredno nakon porođaja**

Prikladna početna koncentracija kisika u udahnutom zraku za ENN iznosi 30% (98). Ciljane vrijednosti saturacije krvi kisikom iznose 91% - 95% (99). Novorođenčad koja spontano diše stabilizira se primjenom CPAP-a (barem 5 cm H<sub>2</sub>O) preko maske ili nosnih nastavaka (100,101). Vršni tlak 20 - 25 cm H<sub>2</sub>O primijenjuje se kod bradikardije ili perzistirajuće apneje (102). Intubacija se primijenjuje u novorođenčadi koja se ne oporavlja na primjenu CPAP-a. Novorođenčadi koja zahtijeva intubaciju daje se surfaktant (38).

### **1.7.2. Terapija surfaktantom**

Surfaktant je mješavina fosfolipida i lipoproteina koju luče pneumociti tipa II, a uloga mu je da smanjuje površinsku napetost alveola, čime se smanjuje njihova sklonost kolapsu i rad disanja potreban za njihovo otvaranje (36). Obzirom da u nedonoščadi surfaktant nije prisutan u dovoljnoj količini, potrebna je intratrachealna primjena životinjskih pripravaka surfaktanta da bi se održala zadovoljavajuća funkcija disanja (38). Primjena surfaktanta doprinijela je velikom padu smrtnosti, kao i padu učestalosti hiposurfaktoze pluća, bronhopulmonalne displazije i intraventrikularnog krvarenja (18,35). Meta-analiza koja je

obuhvatila 13 randomiziranih kontroliranih istraživanja u razdoblju od 1975. do 2008. godine pokazuje da primjena prirodnog pripravka surfaktanta u nedonoščadi sa znakovima hiposurfaktoze pluća značajno smanjuje rizik od smrti (RR, 0,68; 95% CI, 0,57 - 0,82) i rizik od BPD-a (RR, 0,83; 95% CI, 0,77 - 0,90) (103).

Preporučuje se primjena CPAP-a neposredno nakon rođenja te rana selektivna primjena surfaktanta u novorođenčadi sa znakovima hiposurfaktoze (104,105). Metoda INSURE (engl. *intubate-surfactant-extubate to CPAP*) preporučuje se ukoliko novorođenče spontano diše, ali pokazuje znakove hiposurfaktoze te zahtijeva više od 30% (za novorođenčad DT  $\leq$  26 tjedana), odnosno više od 40% (za novorođenčad DT  $>$  26 tjedana) kisika u udahnutom zraku, da bi održalo zadovoljavajuću saturaciju krvi kisikom (106). U novije vrijeme razvijene su metode primjene surfaktanta bez endotrahealne intubacije (LISA, MIST), uz istodobno održavanje potpore disanju uz pomoć CPAP-a (38). Metoda LISA (engl. *less invasive surfactant administration*) temelji se na postavljanju tankog fleksibilnog katetera u dušnik, uz pomoć laringoskopa i Magilovih kliješta (107). Metoda MIST (engl. *minimally invasive surfactant treatment*) koristi tanki rigidni kateter koji se postavlja u dušnik samo uz pomoć laringoskopa (108). Kanmaz upućuje da su LISA i MIST, u usporedbi s INSURE, povezane sa smanjenom potrebom i trajanjem invazivne mehaničke ventilacije, te posljedično s manjom učestalošću BPD-a u novorođenčadi vrlo niske DT (109). U slučajevima kada je nužna intubacija i mehanička ventilacija, primjena surfaktanta čvrsto se preporučuje (104,105).

### 1.7.3. Neinvazivna ventilacija

Neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. *noninvasive positive pressure ventilation*, NIPPV) temelji se na cikličkoj primjeni pozitivnog tlaka s pomoću nosne maske, standardne maske ili modificirane nosne kanile. Osnovna prednost neinvazivne mehaničke ventilacije je izbjegavanje intubacije endotrahealnim tubusom. Primjenom kontinuiranog pozitivnog tlaka (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) ubrzo po rođenju, u nedonoščadi se lakše i brže uspostavlja funkcionalni rezidualni kapacitet pluća, povećava se proizvodnja i smanjuje razgradnja surfaktanta, povećava se rastezljivost pluća i stabilizira prsni koš. Stoga je CPAP indiciran u bolestima koje karakterizira smanjeni funkcionalni rezidualni kapacitet pluća (kao što su hijalinomembranska bolest, tranzitorna tahipneja, plućni

edem), kod apneje u nedonoščadi, mekonijuskog aspiracijskog sindroma, parcijalne paralize ošita, traheomalacije ili kao potpora nakon ekstubacije (38).

Danas se nastoji odmah po rođenju primijeniti surfaktant nekom od metoda koje isključuju endotrahealnu intubaciju, uz istodobno održavanje potpore disanju uz pomoć CPAP-a u sve nedonoščadi koja spontano diše nakon porođaja ali ima rizik od hiposurfaktoze. Ovakav oblik potpore disanju povezan je s manjim rizikom od BPD-a i smrti, u odnosu na intubaciju i profilaktičku primjenu surfaktanta (110).

#### **1.7.4. Invazivna ventilacija**

Invazivna ventilacija koristi se umjetnim dišnim putem, koji se uspostavlja endotrahealnom intubacijom. Invazivna strojna ventilacija (engl. *synchronised intermittent positive pressure ventilation*, SIPPV) primijenjuje se kao prva metoda uspostave i stabilizacije disanja u one novorođenčadi s hiposurfaktozom koja ne diše samostalno, odnosno kada se CPAP-om ne uspijeva održati zadovoljavajuća funkcija pluća. Duljina trajanja invazivne ventilacije izravno je povezana s rizikom nastanka BPD-a (35,38). Novorođenčad na dugotrajnoj invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (> 1 tjedna) izložena je oštećenju pluća zbog udruženog djelovanja barotraume, volotraume i toksičnog djelovanja kiska (111).

### **1.8. PROGNOZA I BUDUĆNOST**

Preživljenje ove visokorizične skupine novorođenčadi značajno se poboljšalo posljednjih desetljeća. Ipak, među preživjelom ENN i dalje postoji velika učestalost teških posljedica nezrelosti koje mogu bitno smanjiti kvalitetu života. Posebnu zabrinutost među kliničarima i obiteljima ENN izaziva pitanje dugoročnih neuroloških ishoda. Obzirom da brojni čimbenici mogu doprinijeti neurorazvojnim oštećenjima i da se ona mijenjaju tijekom vremena, predviđanje dugoročnih neuroloških ishoda predstavlja veliki izazov. Kako bilo, razumijevanje ishoda ENN iznimno je važno jer omogućava bolje savjetovanje obitelji te pomaže razvoju neonatalne skrbi, što može dovesti do porasta preživljenja bez teških posljedica (1).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog retrospektivnog (povijesnog kohortnog) istraživanja su:

1. ispitati novorođenačku smrtnost,
2. ispitati novorođenački pobol i
3. odrediti rizične čimbenike trudnoće i majke povezane s novorođenačkim ishodom

za skupinu ekstremno nezrele novorođenčadi, rođene u Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu, a liječene na Odjelu za neonatologiju od 01. siječnja 2014. do 31. prosinca 2017. godine.

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

### 3.1. PACIJENTI

U svrhu prikupljanja podataka, u ovom je radu retrospektivno pregledana medicinska dokumentacija novorođenčadi rođene u razdoblju od 01.01.2014. do 31.12.2017. godine u Klinici za ženske bolesti i porode i liječene na Odjelu za neonatologiju KBC-a Split. Za potrebe istraživanja izdvojene su povijesti bolesti novorođenčadi koja spada u skupinu ekstremno nezrele novorođenčadi (ENN: novorođenče dobi trudnoće od 22<sup>0</sup> do 28<sup>6</sup> tjedana) (1,3) porodne mase jednake ili manje od 1500 grama. U istraživanje je uključena i ekstremno nezrela novorođenčad s kromosomskim abnormalnostima i velikim kongenitalnim anomalijama. Ispitivana skupina novorođenčadi praćena je do smrti, otpusta ili premještaja u druge ustanove.

### 3.2. RIZIČNI ČIMBENICI ZA NEPOVOLJAN NOVOROĐENAČKI ISHOD

Ispitani su rizični čimbenici koji se odnose na majke, novorođenčad i na terapijske intervencije. Ispitani su sljedeći čimbenici koji se odnose na majke: dob, paritet, ginekološki nadzor trudnoće, hipertenzija, dijabetes, korioamnionitis, produženo prsnuće plodovih ovoja, krvarenje te upotreba kortikosteroida i antibiotika u trudnoći.

Ispitani su sljedeći čimbenici koji se odnose na novorođenčad: dob trudnoće, spol, porodna masa, porodna duljina, Apgar zbroj u prvoj minuti, intrauterini zastoj rasta, intraventrikularno krvarenje (IVH $\geq$ 2), periventrikularna leukomalacija, bronhopulmonalna displazija, retinopatija nedonoščadi i sepsa.

Ispitani su sljedeći čimbenici koji se odnose na terapijske intervencije: primjena surfaktanta, reanimacija neposredno iza porođaja, primjena sinkronizirane intermitentne ventilacije pozitivnim tlakom (engl. *synchronised intermittent positive pressure mechanical ventilation*, SIPPV) te primjena kontinuirane ventilacije pozitivnim tlakom (engl. *continuous positive airway pressure ventilation*, CPAP).

### 3.3. DEFINICIJA RIZIČNIH ČIMBENIKA

Intrauterini zastoj rasta (engl. *intrauterine growth restriction*, IUGR) definiran je porodnom masom ispod 10. centile za dob trudnoće, određene prema vlastitim standardnim krivuljama rasta (91). Intraventrikularno krvarenje drugog stupnja (IVH $\geq$ 2) definirano je podjelom prema Papileu (62). Periventrikularna leukomalacija (PVL) definirana je

prisutnošću periventrikularne hiperehogenosti i/ili cista prilikom ultrazvučnog pregleda mozga (112). Bronhopulmonalna displazija (BPD) definirana je ovisnošću o kisiku iza 36. tjedna postmenstrualne dobi (40). Retinopatija nedonoščadi tipa 1 (ROP tip 1) definirana je oblikom bolesti koji zahtijeva hitno operativno liječenje unutar 48 - 72 sata (52).

### **3.4. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA**

Svi podaci statistički su obrađeni i prikazani pomoću tablica i grafova. U analizi su korištene metode opisne statistike. Za opis kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postotci. Za opis numeričkih podataka korišteni su medijan i interkvartilni raspon zbog raspodjele podataka koja je odstupala od normalne. U analizi razlika između promatranih skupina korišten je hi-kvadrat test i logistička regresija za kategorijske varijable, a za numeričke varijable korišteni su Mann-Whitney U test i Kruskal-Wallis test. Duljina preživljenja novorođenčadi prikazana je uz pomoć Kaplan-Meierove krivulje, a za usporedbu duljine preživljenja između promatranih skupina korišten je Log Rank test. Razina statističke značajnosti bila je postavljena na  $p < 0,05$ . Statistička analiza podataka provedena je uz pomoć statističkog paketa SPSS (verzija 17, StatSoft, Tulsa, SAD).

## **4. REZULTATI**

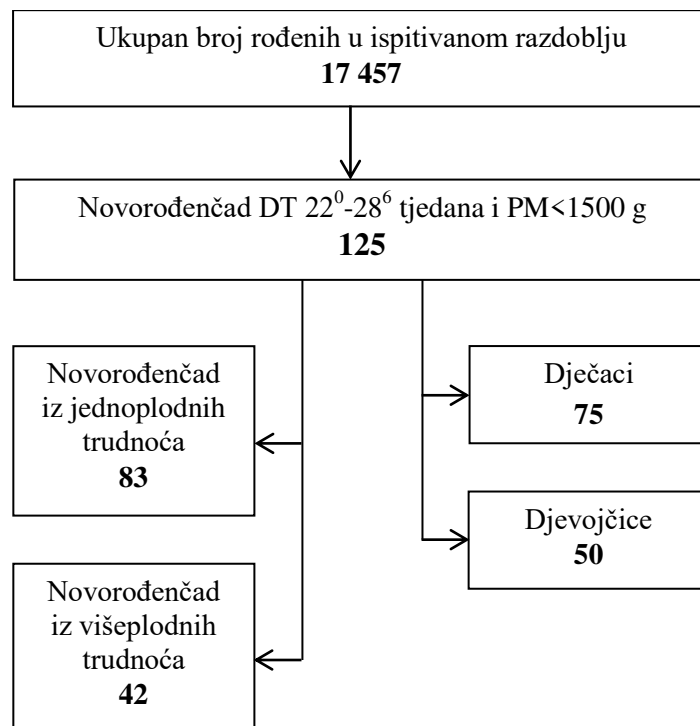
Ispitana je medicinska dokumentacija 125 živorođene novorođenčadi dobi trudnoće (DT) od 22<sup>0</sup> do 28<sup>6</sup> tjedana i porodne mase (PM)  $\leq$  1500 grama rođene u razdoblju od 01. siječnja 2014. do 31. prosinca 2017. godine u Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu i liječene na Odjelu za neonatologiju. Ispitivana skupina sastojala se od 83 novorođenčadi iz jednoplodnih trudnoća (66%) i 42 novorođenčadi iz višeplođnih trudnoća (34%). Ispitani su i statistički obrađeni podaci iz povijesti bolesti 75 dječaka (60%) i 50 djevojčica (40%).

U ispitivanom četverogodišnjem razdoblju ukupno je rođeno 17 457 novorođenčadi, od toga 125 prije navršenog 29. tjedna trudnoće. Najveći broj ENN rođen je 2014. godine kada je incidencija iznosila 10%. Tijekom sljedeće dvije godine ispitivanog razdoblja došlo je do pada incidencije ekstremne nedonošenosti, a blagi porast ponovno je zabilježen 2017. godine (6,9%). U tablici 4.1. prikazana je incidencija rađanja ekstremno nezrele novorođenčadi (ENN) za svaku godinu ispitivanog razdoblja.

**Tablica 4.1. Incidencija rađanja ekstremno nezrele novorođenčadi (ENN)**

|                                  | <b>2014.</b> | <b>2015.</b> | <b>2016.</b> | <b>2017.</b> | <b>Ukupno</b> |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Broj ENN novorođenčadi           | 45           | 24           | 26           | 30           | 125           |
| Ukupan broj novorođenčadi        | 4467         | 4327         | 4355         | 4308         | 17 457        |
| Incidencija ENN novorođenčadi, ‰ | 10           | 5,5          | 5,9          | 6,9          | 7,2           |

Na slici 4.1. shematski je prikazana distribucija novorođenčadi u istraživanju.



**Slika 4.1. Distribucija novorođenčadi u istraživanju**

Demografske i kliničke karakteristike novorođenčadi uključene u istraživanje prikazane su u tablici 4.2.

**Tablica 4.2. Demografske i kliničke karakteristike novorođenčadi uključene u istraživanje**

| Varijabla                              |                 |           |
|----------------------------------------|-----------------|-----------|
| Ukupan broj novorođenčadi, n           |                 | 125       |
| DT (tjedni) (prosjek; medijan; raspon) | 25,8; 26; 22-28 |           |
| Spol, n (%)                            |                 |           |
|                                        | Muški           | 75 (60)   |
|                                        | Ženski          | 50 (40)   |
| Porodna masa (g) (medijan; raspon)     | 860; 490-1460   |           |
| Porodna duljina (g) (medijan; raspon)  | 34; 25-40       |           |
| Apgar 1 (medijan; raspon)              | 4; 1-8          |           |
| IUGR, n (%)                            |                 | 20 (16)   |
| IVH $\geq$ 2, n (%)                    |                 | 33 (30)   |
| PVL, n (%)                             |                 | 75 (68)   |
| BPD, n (%)                             |                 | 21 (17)   |
| ROP tip 1, n (%)                       |                 | 23 (18)   |
| Sepsa, n (%)                           |                 | 63 (50)   |
| Surfaktant, n (%)                      |                 | 125 (100) |
| CPAP, n (%)                            |                 | 52 (42)   |
| SIPPV, n (%)                           |                 | 123 (98)  |
| Reanimacija, n (%)                     |                 | 20 (16)   |

DT: dob trudnoće; Apgar 1: Apgar zbroj u prvoj minuti; IUGR: intrauterini zastoje u rastu; IVH $\geq$ 2: intraventrikularno krvarenje stupnja II i više; PVL: periventrikularna leukomalacija; BPD: bronhopulmonalna displazija; ROP: retinopatija nedonoščadi; CPAP: *continuous positive airway pressure*; SIPPV: *synchronised intermittent positive pressure ventilation*

Nakon što su ispitani podaci iz povijesti bolesti majki, u tablici 4.3. prikazane su karakteristike majki i trudnoća koje su završile porođajem prije navršenih 29 tjedana.

**Tablica 4.3. Karakteristike majki i trudnoća ekstremno nezrele novorođenčadi**

| <b>Varijabla, n (%)</b>               |                 |
|---------------------------------------|-----------------|
| Ukupan broj majki, n                  | 105             |
| Dob majke (prosjeak; medijan; raspon) | 31,3; 31; 18-45 |
| Nekontrolirana trudnoća               | 3 (3)           |
| Višeplodna trudnoća                   | 20 (19)         |
| Hipertenzija                          | 21 (20)         |
| Dijabetes                             | 1 (1)           |
| Korioamnionitis                       | 43 (41)         |
| PROM                                  | 26 (25)         |
| Krvarenje u trudnoći                  | 12 (11)         |
| Kortikosteriodi                       | 41 (39)         |
| Antibiotici                           | 59 (56)         |

PROM: prijevremena ruptura plodovih ovoja

#### **4.1. RIZIČNI ČIMBENICI SA STRANE TRUDNOĆE I MAJKE U ODNOSU NA DOB TRUDNOĆE**

U tablici 4.4. prikazane su karakteristike majki i trudnoća ispitivane populacije te perinatalni čimbenici rizika koji su mogli utjecati na novorođenački ishod. Svi rizični čimbenici prikazani su u odnosu na dob trudnoće.

**Tablica 4.4. Karakteristike majki i perinatalni čimbenici rizika u odnosu na dob trudnoće**

| Dob trudnoće<br>(tjedni) | 22<br>(N=9)     | 23<br>(N=10)    | 24<br>(N=10)    | 25<br>(N=15)    | 26<br>(N=13)    | 27<br>(N=18)    | 28<br>(N=30)    | Ukupno<br>(N=105) | P      |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------|
| Dob majke                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Medijan (raspon)         | 29,6<br>(23-36) | 31,6<br>(20-44) | 30,3<br>(23-35) | 31,3<br>(23-44) | 31,4<br>(19-43) | 30,2<br>(19-39) | 32,6<br>(18-45) | 31,3<br>(18-45)   | 0,741* |
| Trudnoća                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Kontrolirana             | 9               | 10              | 10              | 15              | 13              | 18              | 27              | 102 (97%)         |        |
| Nekontrolirana           | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 3               | 3 (3%)            |        |
| Paritet                  |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Jednoplodna              | 8               | 8               | 8               | 13              | 7               | 17              | 24              | 85 (81%)          | 0,172* |
| Višeplodna               | 1               | 2               | 2               | 2               | 6               | 1               | 6               | 20 (19%)          |        |
| Hipertenzija             |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Ne                       | 8               | 8               | 10              | 11              | 10              | 15              | 22              | 84 (80%)          |        |
| Da                       | 1               | 2               | 0               | 4               | 3               | 3               | 8               | 21 (20%)          |        |
| Dijabetes                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Ne                       | 9               | 10              | 10              | 15              | 13              | 18              | 29              | 104 (99%)         |        |
| Da                       | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 0               | 1               | 1 (1%)            |        |
| Korioamnionitis          |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Ne                       | 5               | 9               | 6               | 8               | 8               | 7               | 19              | 62 (59%)          | 0,277* |
| Da                       | 4               | 1               | 4               | 7               | 5               | 11              | 11              | 43 (41%)          |        |
| PROM                     |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Ne                       | 5               | 8               | 10              | 11              | 9               | 12              | 24              | 79 (75%)          |        |
| Da                       | 4               | 2               | 0               | 4               | 4               | 6               | 6               | 26 (25%)          |        |
| Krvarenje                |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Ne                       | 7               | 9               | 9               | 14              | 13              | 17              | 24              | 93 (89%)          |        |
| Da                       | 2               | 1               | 1               | 1               | 0               | 1               | 6               | 12 (11%)          |        |
| Kortikosteroidi          |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Ne                       | 7               | 6               | 8               | 9               | 9               | 8               | 17              | 64 (61%)          | 0,510* |
| Da                       | 2               | 4               | 2               | 6               | 4               | 10              | 13              | 41 (39%)          |        |
| Antibiotici              |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                   |        |
| Ne                       | 4               | 8               | 2               | 5               | 7               | 5               | 15              | 46 (44%)          | 0,083* |
| Da                       | 5               | 2               | 8               | 10              | 6               | 13              | 15              | 59 (56%)          |        |

\*  $\chi^2$  test

PROM: prijevremena ruptura plodovih ovojja

Ispitivanjem i obradom podataka iz povijesti bolesti majki ENN, nije utvrđena statistički značajna razlika u razdiobi prema životnoj dobi majki u odnosu na DT ( $\chi^2=3,5$ ;  $p=0,741$ ). Od 105 majki, 102 (97%) su imale kontroliranu trudnoću, a nekontrolirana trudnoća je utvrđena u 3 majke kod kojih je završila prijevremenim porođajem u dobi trudnoće od 28 tjedana. Nije utvrđena statistički značajna razlika u razdiobi majki prema paritetu u odnosu na DT ( $\chi^2=9,0$ ;  $p=0,172$ ). Od 105 majki, u 21 (20%) je utvrđena hipertenzija, a samo u 1 (1%) dijabetes. Nije utvrđena statistički značajna razlika u razdiobi majki prema histološki dokazanom korioamnionitisu u odnosu na DT ( $\chi^2=7,5$ ;  $p=0,277$ ). Prijevremena ruptura plodovih ovoja utvrđena je u 26 majki (25%), dok je krvarenje za vrijeme trudnoće utvrđeno u 12 majki (11%). Razdioba majki prema upotrebi kortikosteroida nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na DT ( $\chi^2=5,3$ ;  $p=0,510$ ). Razdioba majki prema upotrebi antibiotika također se nije statistički značajno razlikovala u odnosu na DT ( $\chi^2=11,2$ ;  $p=0,083$ ).

#### **4.2. RIZIČNI ČIMBENICI SA STRANE EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI U ODNOSU NA DOB TRUDNOĆE**

Od ukupno 125 ekstremno nezrele novorođenčadi jedno je imalo kromosomsku abnormalnost (trisomija 21). Istodobno, to je jedino novorođenče koje je imalo velike kongenitalne anomalije (omfalokelu i složenu srčanu grešku).

U tablici 4.5. prikazane su demografske i kliničke karakteristike novorođenčadi te čimbenici pobola koji su mogli utjecati na novorođenački ishod. Svi rizični čimbenici prikazani su u odnosu na dob trudnoće.

**Tablica 4.5. Demografske karakteristike, kliničke karakteristike i čimbenici pobola ekstremno nezrele novorođenčadi u odnosu na dob trudnoće**

| Dob trudnoće<br>(tjedni) | 22<br>(N=10)  | 23<br>(N=12)  | 24<br>(N=13)  | 25<br>(N=17)   | 26<br>(N=17)   | 27<br>(N=19)   | 28<br>(N=37)   | Ukupno<br>(N=125) | P                   |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|---------------------|
| Spol                     |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Žensko                   | 2             | 5             | 7             | 5              | 6              | 10             | 15             | 50 (40%)          | 0,552*              |
| Muško                    | 8             | 7             | 6             | 12             | 11             | 9              | 22             | 75 (60%)          |                     |
| PM (g)                   |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Medijan                  | 565           | 620           | 650           | 780            | 860            | 1020           | 1140           | 860               | <0,001 <sup>+</sup> |
| (raspon)                 | (490-<br>670) | (530-<br>830) | (610-<br>780) | (500-<br>1220) | (620-<br>1300) | (700-<br>1200) | (760-<br>1460) | (490-<br>1460)    |                     |
| PD (cm)                  |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Medijan                  | 31            | 31            | 32            | 33             | 34             | 36             | 37             | 34                | <0,001 <sup>+</sup> |
| (raspon)                 | (25-33)       | (28-35)       | (30-34)       | (29-37)        | (31-39)        | (32-38)        | (32-40)        | (25-40)           |                     |
| Apgar 1                  |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Medijan                  | 1             | 1             | 3             | 3              | 3              | 5              | 5              | 4                 | <0,001 <sup>+</sup> |
| (raspon)                 | (1-3)         | (1-5)         | (1-5)         | (1-6)          | (1-7)          | (1-7)          | (1-8)          | (1-8)             |                     |
| IUGR                     |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Ne                       | 10            | 10            | 13            | 15             | 16             | 16             | 25             | 105<br>(84%)      |                     |
| Da                       | 0             | 2             | 0             | 2              | 1              | 3              | 12             | 20 (16%)          |                     |
| IVH $\geq$ 2             |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Ne                       | 3             | 6             | 5             | 7              | 10             | 15             | 32             | 78 (70%)          |                     |
| Da                       | 3             | 3             | 5             | 9              | 6              | 4              | 3              | 33 (30%)          |                     |
| PVL                      |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Ne                       | 2             | 6             | 5             | 3              | 6              | 7              | 7              | 36 (32%)          | 0,108*              |
| Da                       | 4             | 3             | 5             | 13             | 10             | 12             | 28             | 75 (68%)          |                     |
| BPD                      |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Ne                       | 10            | 11            | 11            | 13             | 12             | 15             | 33             | 105<br>(84%)      |                     |
| Da                       | 0             | 1             | 2             | 4              | 5              | 4              | 4              | 20 (16%)          |                     |
| ROP tip 1                |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Ne                       | 10            | 11            | 11            | 14             | 11             | 15             | 30             | 102<br>(82%)      |                     |
| Da                       | 0             | 1             | 2             | 3              | 6              | 4              | 7              | 23 (18%)          |                     |
| Sepsa                    |               |               |               |                |                |                |                |                   |                     |
| Ne                       | 6             | 10            | 10            | 5              | 6              | 7              | 18             | 62 (50%)          | 0,019*              |
| Da                       | 4             | 2             | 3             | 12             | 11             | 12             | 19             | 63 (50%)          |                     |

\*  $\chi^2$  test; + Kruskal-Wallis test

PM: porodna masa; PD: porodna duljina; Apgar 1: Apgar zbroj u prvoj minuti; IUGR: intrauterini zastoje u rastu; IVH $\geq$ 2: intraventrikularno krvarenje stupnja II i više; PVL: periventrikularna leukomalacija; BPD: bronhopulmonalna displazija; ROP: retinopatija nedonoščadi

Numerički podatci prikazani su medijanom (raspon), a kategorijski brojem djece (%) u odnosu na dob trudnoće. Razina statističke značajnosti bila je postavljena na  $p < 0,05$ . U 14 novorođenčadi nije učinjena ultrazvučna pretraga mozga budući da su umrla u prvim satima života. Stoga je udio novorođenčadi koja su razvila IVH $\geq$ 2 i PVL izražen u odnosu na broj novorođenčadi u koje je učinjena ultrazvučna pretraga mozga (N=111).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u spolnoj raspodjeli u odnosu na dob trudnoće ( $\chi^2=4,9$ ;  $p=0,552$ ).

Utvrđena je statistički značajna povezanost porodne mase (PM) novorođenčadi i dobi trudnoće ( $\chi^2=84,8$ ;  $p<0,001$ ). Medijan PM novorođenčadi rođene u dobi od 22 tjedna manji je od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 26 tjedana ( $p=0,009$ ) za 295 g, od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p<0,001$ ) za 455 g i od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana za 575 g ( $p<0,001$ ). Medijan PM novorođenčadi rođene u dobi od 23 tjedna manji je od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p<0,001$ ) za 400 g i od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 520 g. Medijan PM novorođenčadi rođene u dobi od 24 tjedna manji je od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p=0,001$ ) za 370 g i od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 490 g. Medijan PM novorođenčadi rođene u dobi od 25 tjedana manji je od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 360 g. Medijan PM novorođenčadi rođene u dobi od 26 tjedana manji je od medijana PM novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p=0,035$ ) za 280 g. Nije utvrđena statistički značajna razlika medijana PM između novorođenčadi rođene u dobi od 27 i 28 tjedana ( $p=1$ ). Nije utvrđena statistički značajna razlika u razdiobi prema PM između novorođenčadi rođene u dobi od 22, 23, 24 i 25 tjedana ( $p>0,05$ ).

Utvrđena je statistički značajna povezanost porodne duljine (PD) novorođenčadi i dobi trudnoće ( $\chi^2=78,3$ ;  $p<0,001$ ). Medijan PD novorođenčadi rođene u dobi od 22 tjedna manji je od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 26 tjedana ( $p=0,015$ ) za 3 cm, manji od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p=0,01$ ) za 5 cm te od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 6 cm. Medijan PD novorođenčadi rođene u dobi od 23 tjedna manji je od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p=0,003$ ) za 5 cm i manji od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 6 cm. Medijan PD novorođenčadi rođene u dobi od 24 tjedna manji je od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p=0,006$ ) za 4 cm i manji od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 5 cm. Medijan PD novorođenčadi rođene u dobi od 25 tjedana manji je od medijana PD novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 4 cm.

Utvrđena je statistički značajna povezanost Apgar zbroja u prvoj minuti i dobi trudnoće ( $\chi^2=47,4$ ;  $p<0,001$ ). Medijan Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 22 tjedna manji je od

medijana Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p=0,011$ ) za 4 i manji od medijana Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 4. Medijan Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 23 tjedna manji je od medijana Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 27 tjedana ( $p=0,012$ ) za 4 i manji od medijana Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p<0,001$ ) za 4. Medijan Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 24 tjedna manji je od medijana Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p=0,005$ ) za 2. Medijan Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 25 tjedana manji je od medijana Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p=0,015$ ) za 2. Medijan Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 26 tjedana manji je od medijana Apgara novorođenčadi rođene u dobi od 28 tjedana ( $p=0,014$ ) za 2.

Nije utvrđena statistički značajna povezanost razdiobe novorođenčadi prema periventrikularnoj leukomalaciji (PVL) i dobi trudnoće ( $\chi^2=10,4$ ;  $p=0,108$ ). PVL je utvrđena u 75 (68%) novorođenčadi.

Bronhopulmonalna displazija je utvrđena u 20 novorođenčadi (16%), dok je retinopatija nedonoščadi tipa 1 utvrđena u 23 novorođenčadi (18%).

Rezultati provedenog istraživanja upućuju na statistički značajno nižu smrtnost novorođenčadi rođene u dobi trudnoće od 22 do 25 tjedana u odnosu na novorođenčad rođenu u dobi trudnoće od 26 do 28 tjedana ( $p<0,001$ ). Slijedom navedenog rezultata novorođenčad je podijeljena u dvije dobne skupine s ciljem ispitivanja povezanosti antropoloških karakteristika (porodna masa, porodna duljina) te parametara novorođenačkog ishoda (Apgar, IUGR, IVH $\geq 2$ , sepsa) u pojedinoj dobnoj skupini (22-25 tjedana; 26-28 tjedana). U tablici 4.6. prikazane su antropološke i kliničke karakteristike novorođenčadi u odnosu na dobne skupine (22-25 tjedana; 26-28 tjedana).

**Tablica 4.6. Antropološke i kliničke karakteristike novorođenčadi u odnosu na dobne skupine (22-25 i 26-28 tjedana)**

| Dob trudnoće (tjedni) | 22-25         | 26-28           | <i>P</i>            | OR(95%CI)    | <i>P</i> |
|-----------------------|---------------|-----------------|---------------------|--------------|----------|
| PM (g)                |               |                 |                     |              |          |
| Medijan (raspon)      | 665(490-1220) | 1070 (620-1460) | <0,001 <sup>+</sup> |              |          |
| PD (cm)               |               |                 |                     |              |          |
| Medijan (raspon)      | 32 (25-37)    | 37 (31-40)      | <0,001 <sup>+</sup> |              |          |
| Apgar 1               |               |                 |                     |              |          |
| Medijan (raspon)      | 2 (1-6)       | 5 (1-8)         | <0,001 <sup>+</sup> |              |          |
| IUGR; n(%)            |               |                 |                     |              |          |
| Ne                    | 48(92)        | 57(78)          | 0,059*              | 3,4(1-11)    | 0,040**  |
| Da                    | 4(8)          | 16(22)          |                     |              |          |
| IVH≥2; n(%)           |               |                 |                     |              |          |
| Ne                    | 21(51)        | 57(81)          | 0,002*              | 4,2(1,8-9,9) | 0,001**  |
| Da                    | 20(49)        | 13(19)          |                     |              |          |
| Sepsa; n(%)           |               |                 |                     |              |          |
| Ne                    | 31(60)        | 31(42)          | 0,088*              | 2(0,971-4,1) | 0,060**  |
| Da                    | 21(40)        | 42(58)          |                     |              |          |

\*  $\chi^2$ ; \*\* logistička regresija; + Mann Whitney U test

PM: porodna masa; PD: porodna duljina; Apgar 1: Apgar zbroj u prvoj minuti; IUGR: intrauterini zastoj u rastu; IVH≥2: intraventrikularno krvarenje stupnja II i više

Medijan PM u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 26 do 28 tjedana veći je za 405 g od medijana PM u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana ( $z=8,2$ ;  $p<0,001$ ). Medijan PD u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 26 do 28 tjedana veći je za 5 cm od medijana PD u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana ( $z=8,1$ ;  $p<0,001$ ). Medijan Apgara u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 26 do 28 tjedana veći je za 3 od medijana Apgara u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana ( $z=5,7$ ;  $p<0,001$ ).

Udio novorođenčadi sa intrauterinim zastojem rasta (IUGR) u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana za 3,6 puta je veći nego u skupini rođenih u dobi od 22 do 25 tjedana ( $\chi^2=3,6$ ;  $p=0,059$ ) na razini značajnosti od 94%. Izgled za IUGR u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana za 3,4 puta je veći (95%CI:1-11;  $p=0,040$ ) u odnosu na skupinu rođenih u dobi od 22 do 25 tjedana.

Udio novorođenčadi s intraventrikularnim krvarenjem stupnja II ili većim ( $IVH \geq 2$ ) u skupini rođenih u dobi od 22 do 25 tjedana za 2,6 puta je veći nego u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana ( $\chi^2=9,9$ ;  $p=0,002$ ). Izgled za  $IVH \geq 2$  u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana za 4 puta je veći (95%CI:1,8-10;  $p=0,001$ ) u odnosu na rođene u dobi od 26 do 28 tjedana.

Udio sepse u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana je 58%, a udio u skupini rođenih od 22 do 25 tjedana je 40% ( $\chi^2=2,9$ ;  $p=0,088$ ). Nije utvrđena povezanost sepse sa dobi trudnoće na razini značajnosti od 95%.

### 4.3. TERAPIJSKE INTERVENCIJE U ODNOSU NA DOB TRUDNOĆE

U liječenju novorođenčadi korištene su mjere reanimacije, surfaktant, invazivna strojna ventilacija na način sinkronizirane intermitentne ventilacije pozitivnim tlakom (engl. *synchronised intermittent positive pressure ventilation*, SIPPV) te neinvazivna ventilacija kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Tablica 4.7. prikazuje terapijske intervencije u odnosu na dob trudnoće.

**Tablica 4.7. Terapijske intervencije u odnosu na dob trudnoće**

| Dob trudnoće (tjedni) | 22<br>(N=10) | 23<br>(N=12) | 24<br>(N=13) | 25<br>(N=17) | 26<br>(N=17) | 27<br>(N=19) | 28<br>(N=37) | Ukupno<br>(N=125) | P       |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------|---------|
| CPAP                  |              |              |              |              |              |              |              |                   |         |
| Ne                    | 10           | 12           | 10           | 13           | 9            | 9            | 10           | 73(58%)           | <0,001* |
| Da                    | 0            | 0            | 3            | 4            | 8            | 10           | 27           | 52(42%)           |         |
| SIPPV                 |              |              |              |              |              |              |              |                   |         |
| Ne                    | 1            | 0            | 0            | 0            | 0            | 0            | 1            | 2(2%)             |         |
| Da                    | 9            | 12           | 13           | 17           | 17           | 19           | 36           | 123(98%)          |         |
| Reanimacija           |              |              |              |              |              |              |              |                   |         |
| Ne                    | 7            | 10           | 10           | 13           | 14           | 17           | 34           | 105(84%)          |         |
| Da                    | 3            | 2            | 3            | 4            | 3            | 2            | 3            | 20(16%)           |         |

\* $\chi^2$  test

CPAP: *continuous positive airway pressure*; SIPPV: *synchronised intermittent positive pressure ventilation*

Reanimacijski postupak odmah nakon porođaja primijenjen je na 20/125 novorođenčadi. Udio reanimirane nedonoščadi smanjuje se s dobi trudnoće i to od 30% u dobi od 22 TT na 16% u dobi od 23 TT te od 17% u dobi od 26 TT do 8% u dobi od 28 TT. Sva ispitivana novorođenčad (N=125) primila je terapiju surfaktantom. U liječenju 123 novorođenčadi (98%) korištena je invazivna strojna ventilacija (SIPPV). Samo jedno nedonošče rođeno u dobi od 22 TT nije intubirano jer nije bilo podvrgnuto aktivnim mjerama reanimacije. Jedno nedonošče rođeno u dobi od 28 TT nije intubirano jer je podvrgnuto neinvazivnoj ventilaciji kao prvoj mjeri stabilizacije disanja. Utvrđena je statistički značajna povezanost razdiobe novorođenčadi prema neinvazivnoj ventilaciji (CPAP) i dobi trudnoće ( $\chi^2=35$ ;  $p<0,001$ ). Korištenje neinvazivne ventilacije značajno raste s porastom dobi trudnoće ( $p<0,001$ ). Niti jedno nedonošče nije bilo podvrgnuto neinvazivnoj ventilaciji u dobi od 22 i 23 TT. Udio neinvazivno ventilirane ENN raste od 23% u dobi od 24 TT do 73% u dobi od 28 TT.

#### 4.4. NOVOROĐENAČKI ISHOD EKSTREMNO NEZRELE NOVOROĐENČADI

U tablici 4.8. prikazani su smrtnost i preživljenje novorođenčadi u odnosu na dob trudnoće. Rezultati upućuju na statistički značajnu povezanost razdiobe novorođenčadi prema smrtnosti i dobi trudnoće ( $\chi^2=54$ ;  $p<0,001$ ).

**Tablica 4.8. Smrtnost i preživljenje novorođenčadi u odnosu na dob trudnoće**

| Dob trudnoće (tjedni)      | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | Ukupno  | P*     |
|----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|---------|--------|
| Smrtni ishod, n            | 10 | 10 | 10 | 13 | 6  | 4  | 4  | 57(46%) | <0,001 |
| Preživljenje do otpusta, n | 0  | 2  | 3  | 4  | 11 | 15 | 33 | 68(54%) |        |

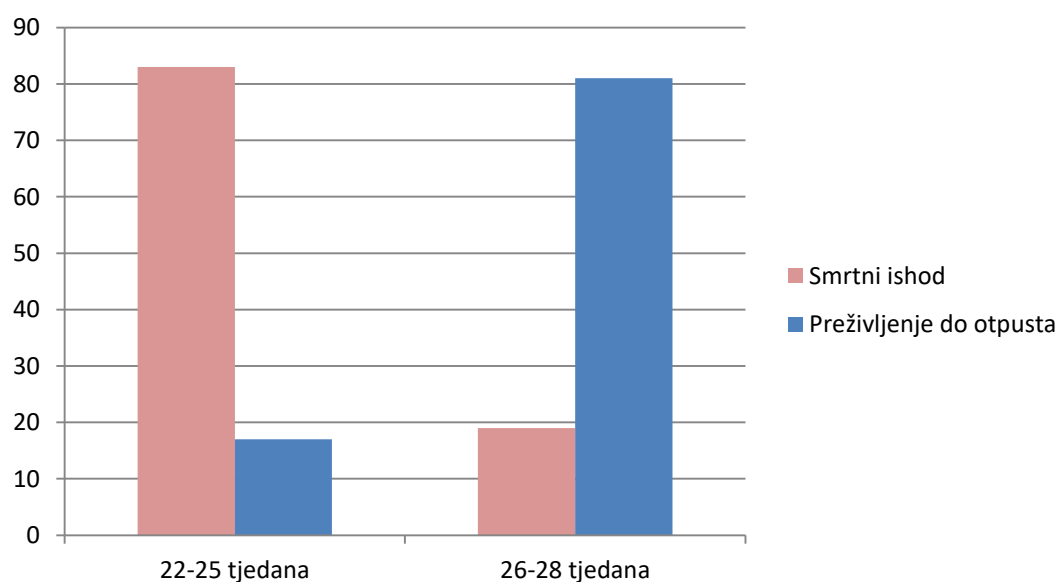
Udio preživjele novorođenčadi značajno se povećava s porastom dobi trudnoće ( $p<0,001$ ). U skupini novorođenčadi rođene u dobi od 22 tjedna nijedno nije preživjelo. U preostalim skupinama novorođenčadi preživljenje iznosi: 17% za rođene u dobi od 23 tjedna, 23% za rođene u dobi od 24 tjedna, 24% za rođene u dobi od 25 tjedana, 65% za rođene u dobi od 26 tjedana, 79% za rođene u dobi od 27 tjedana i 89% za rođene u dobi od 28 tjedana.

Udio smrtnosti novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana značajno je veći nego udio smrtnosti novorođenčadi rođene u dobi od 26 do 28 tjedana ( $\chi^2=49$ ;  $p<0,001$ ). U tablici 4.9. prikazani su smrtnost i preživljenje novorođenčadi podijeljene u dvije dobne skupine (22-25; 26-28 tjedana).

**Tablica 4.9. Smrtnost i preživljenje novorođenčadi podijeljene u dvije dobne skupine**

| Dob trudnoće (tjedni)      | 22-25 | 26-28 |
|----------------------------|-------|-------|
| Smrtni ishod, n            | 43    | 14    |
| Preživljenje do otpusta, n | 9     | 59    |
| Ukupno, n                  | 52    | 73    |

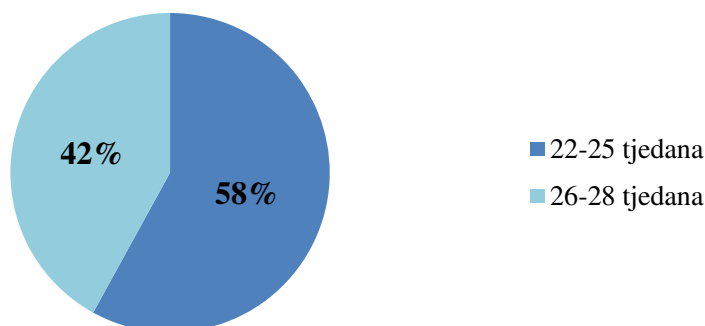
Udio smrtnosti novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana iznosi 43/52 (83%), a za rođene u dobi od 26 do 28 tjedana iznosi 14/73 (19%). Odnos udjela umrle i preživjele novorođenčadi podijeljene u dvije skupine prikazan je na grafu 4.1.



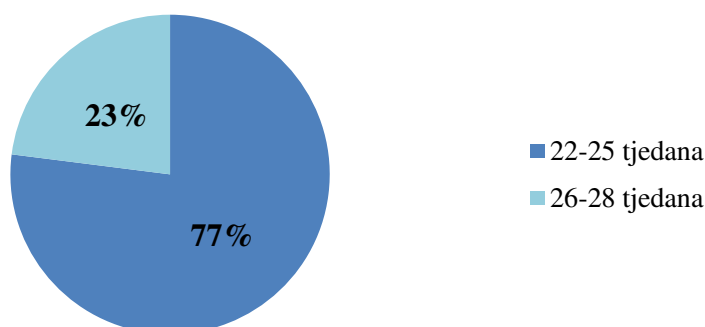
**Graf 4.1. Odnos udjela umrle i preživjele novorođenčadi**

U skupini novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana značajno je veći udio umrlih u odnosu na preživjele do otpusta ( $p<0,001$ ). U skupini novorođenčadi rođene u dobi od 26 do 28 tjedana značajno je veći udio preživjelih do otpusta u odnosu na umrle ( $p<0,001$ ).

Od ukupno 57 umrle novorođenčadi, 12 (21%) je umrlo u prvom danu, dok je 35 (61%) umrlo u prvom tjednu života. Graf 4.2. i graf 4.3. prikazuju udio pojedine dobne skupine (22-25 i 26-28 tjedana) u smrtnosti u prvom danu, odnosno u prvom tjednu života.



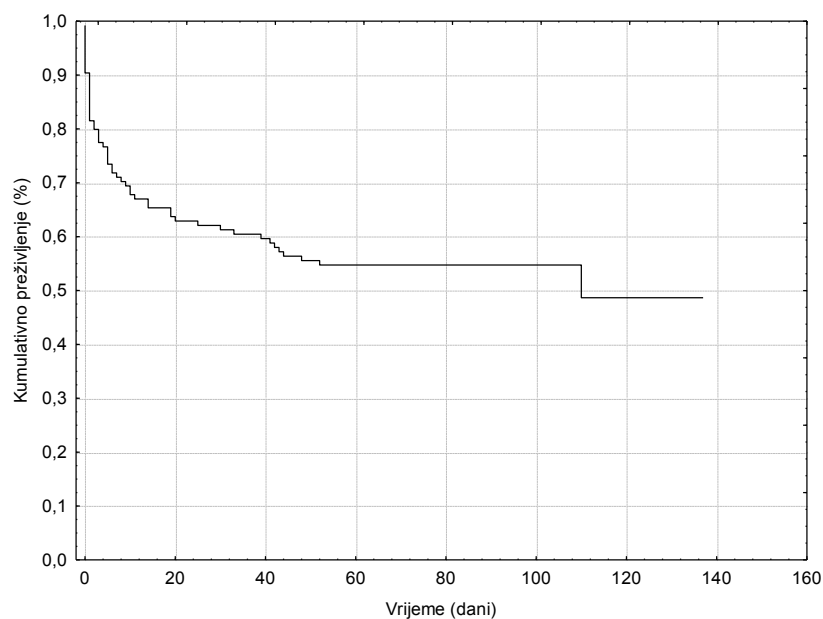
**Graf 4.2. Udio pojedine dobne skupine u smrtnosti u prvom danu života**



**Graf 4.3. Udio pojedine dobne skupine u smrtnosti u prvom tjednu života**

Od ukupno 12 novorođenčadi umrle u prvom danu života, 7 (58%) je iz skupine rođenih u dobi od 22 do 25 tjedana, a 5 (42%) je iz skupine rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana. Od ukupno 35 novorođenčadi umrle u prvom tjednu života, 27 (77%) je iz skupine rođenih u dobi od 22 do 25 tjedana, a 8 (23%) je iz skupine rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana.

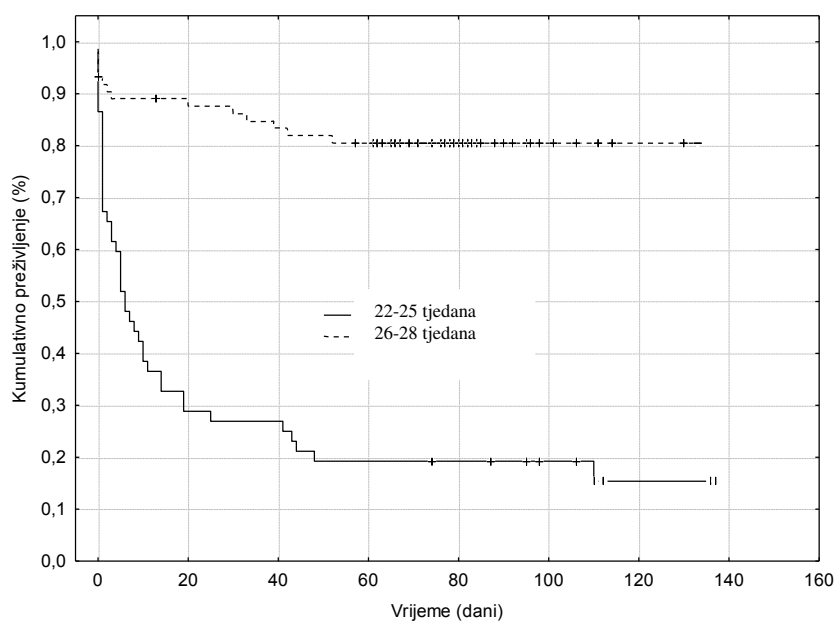
Na grafu 4.4. prikazana je duljina preživljenja novorođenčadi.



**Graf 4.4. Duljina preživljenja novorođenčadi**

Iz grafa se može iščitati udio preživjele novorođenčadi (ordinata) u odnosu na vrijeme proteklo od rođenja (apscisa). Prosječna duljina preživljenja novorođenčadi iznosi 78,2 dana (SE:5,8) (95% CI:67-89). Medijan preživljenja iznosi 110 dana.

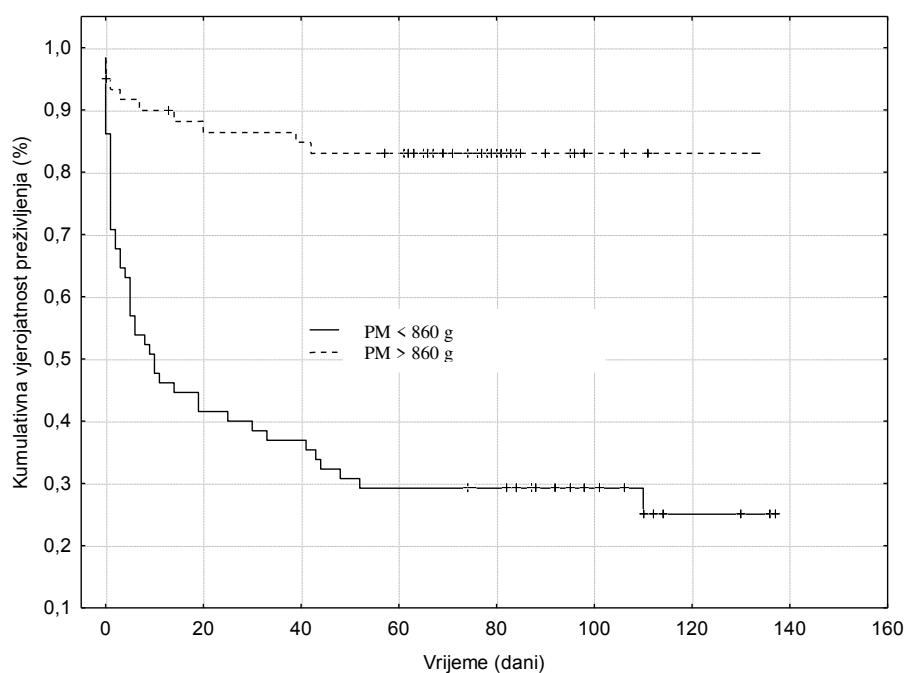
Na grafu 4.5. prikazana je duljina preživljenja novorođenčadi podijeljene u dvije dobne skupine (22-25 i 26-28 tjedana).



**Graf 4.5. Duljina preživljenja novorođenčadi podijeljene u dvije skupine**

Prosječna duljina preživljenja u skupini novorođenčadi rođene u dobi od 22 do 25 tjedana iznosi 32,5 dana (SE:7) (95% CI: 19-46 dana), dok u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana iznosi 110 dana (SE:5,5) (95% CI: 99-101) (Log Rank=53,4;  $p<0,001$ ).

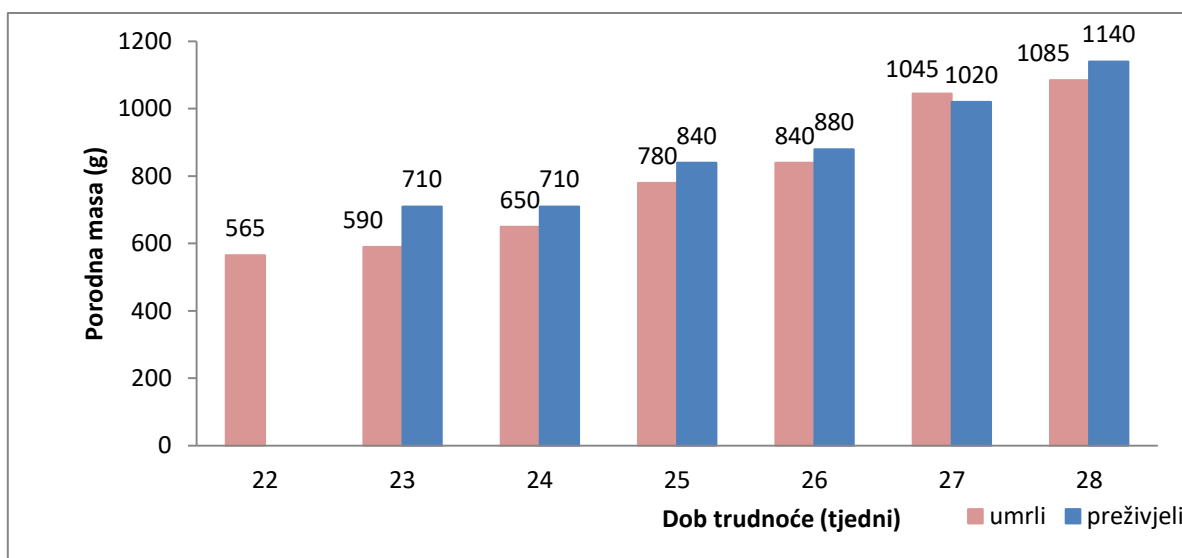
Novorođenčad je podijeljena u dvije skupine s obzirom na medijan porodne mase (PM<860 g; PM>860 g) te je ispitana duljina preživljenja, što je prikazano na grafu 4.6.



**Graf 4.6. Duljina preživljenja novorođenčadi podijeljene s obzirom na PM**

Prosječna duljina preživljenja u skupini novorođenčadi PM manje od 860 g iznosi 46,2 dana (SE:7) (95% CI 32-60), dok u skupini novorođenčadi PM veće od 860 g iznosi 112,6 dana (SE:6) (95% CI 101-124) (Log Rank=36,8;  $p<0,001$ ).

Graf 4.7. prikazuje medijane porodne mase umrle i preživjele novorođenčadi u odnosu na dob trudnoće.



**Graf 4.7. Medijani porodne mase umrle i preživjele novorođenčadi u odnosu na dob trudnoće**

Medijan porodne mase preživjele novorođenčadi veći je od medijana porodne mase umrle novorođenčadi za svaku pojedinu dob trudnoće, izuzev dobi od 27 tjedana.

## **5. RASPRAVA**

U ispitivanom četverogodišnjem razdoblju ukupno je rođeno 17 457 novorođenčadi, od toga 125 prije navršenog 29. tjedna trudnoće. Incidencija ekstremne nedonošenosti u ispitivanom razdoblju iznosila je 0,72%, što je vrlo slično incidenciji u SAD-u (0,70%) u 2013. godini (1). Prema procjenama do sada najvećeg sustavnog istraživanja incidencije nedonošenosti, globalna incidencija ekstremne nedonošenosti u 2010. godini iznosila je 0,58%, a navedene godine ukupno je rođeno 777 000 ENN (3). Izvještaji iz pojedinih skandinavskih zemalja upućuju na nižu incidenciju ekstremne nedonošenosti - Finska 0,30% i Švedska 0,33%, što je u skladu s općenito nižom stopom nedonošenosti u odnosu na druge europske i vaneuropske zemlje (3,113,114).

U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna povezanost niti jednog od ispitivanih čimbenika rizika od strane majki i njihovih trudnoća s dobi trudnoća koje su završile prijevremenim porođajima. Ipak, rezultati jasno upućuju na znatnu prisutnost određenih čimbenika rizika u pojedinim tjednima trudnoće. Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja udruženo s korioamnionitisom bilo je prisutno u nešto manje od polovine (44,4%) svih žena koje su rodile u dobi od 22 TT, a od kojih je više od polovine (55%) bilo zaštićeno antibioticima. Zanimljivo je da niti jedna trudnoća koja je završila porođajem u dobi od 24 TT nije bila komplicirana PROM-om. Ipak, korioamnionitis je bio prisutan u gotovo 40% tih trudnica koje su u visokom udjelu (80%) bile zaštićene antibioticima. Zamjetna je podudarnost naših rezultata s istraživanjem Stoll i suradnika iz 2010. godine koje navodi najveći udio primjene antibiotika (80%) upravo u dobi od 24 TT (22). Za razliku od istog istraživanja u kojemu je udio korioamnionitisa bio najveći u dobi od 22 i 23 TT, naši su rezultati pokazali da je udio korioamnionitisa bio najveći u dobi od 27 TT (61%) kada je 72% žena primalo antibiotike. Korioamnionitis kao mogući čimbenik rizika za prijevremeni porođaj najslabije je bio zastupljen u dobi od 23 TT (10%) kada je 20% žena primalo antibiotike što upućuje na neke druge, vjerojatnije čimbenike rizika koji su očito mogli imati veći i značajniji utjecaj na početak porođaja. U dobi od 28 TT, 20% porođaja nastupilo je nakon PROM-a, a korioamnionitis je udjelom ostao značajno zastupljen (36,6%) te je polovina žena (50%) primala antibiotike. Podatci iz literaute upućuju da su PROM i korioamnionitis međusobno čvrsto povezani i istaknuti čimbenici rizika za prijevremeno rađanje. Korioamnionitis je najčešće posljedica ascenzije uzročnika iz donjeg genitourinarnog trakta. Tako nastala infekcija potiče proizvodnju brojnih posrednika upale koji dovode do slabljenja strukture plodovih ovoja te u konačnici do njihove ruptуре i početka prijevremenog porođaja (5,20,115). Upotreba kortikosteroida u našoj populaciji nije dosljedno pratila porast

DT. Kortikosteroidna profilaksa bila je provedena u manje od četvrtine žena koje su rodile prije 25. TT (22% u 22. TT; 10% u 23. TT; 20% u 24. TT). Udio antenatalne primjene kortikosteroida rastao je od 40% u 25. TT do 56% u 27. TT. Nešto manje od polovine žena (43%) koje su rodile u 28. TT primilo je profilaksu kortikosteroidima. Rezultati istraživanja Stoll i suradnika iz 2010. godine pokazuju značajno povećanje udjela antenatalne primjene kortikosteroida s porastom DT (22). Kortikosteroidna profilaksa ima svrhu antenatalne zaštite fetalnih pluća kod izglednog prijevremenog porođaja. Antenatalna primjena kortikosteroida značajno je smanjila smrtnost ENN (25,38). Mali udio zaštićenih u najranijim tjednima mogao bi upućivati na neočekivane i nagle nastupe porođaja kod kojih nije bilo vremena za primjenu kortikosteroida.

Rezultati našega istraživanja pokazuju statistički značajnu povezanost dobi trudnoće s porodom masom ( $p < 0,001$ ), porodom duljinom ( $p < 0,001$ ) i Apgar zbrojem u prvoj minuti ( $p < 0,001$ ). Porodna masa, porodna duljina i Apgar zbroj očekivano se povećavaju s porastom DT, što je pokazano i u drugim istraživanjima (22,116-119).

Bronhopulmonalna displazija (BPD) u našem je istraživanju utvrđena u 20 novorođenčadi (16%). Prema podacima u literaturi rizik od BPD-a povećava se sa smanjenjem DT pa gotovo sva preživjela novorođenčad rođena u dobi od 22 do 24 TT razvije neki od oblika BPD-a (26% blagi, 35% umjereni i 39% teški) (22). Općenito, BPD se nalazi u 39% novorođenčadi dobi od 28 TT (16% blaga, 15% umjerena i 8% teška) (22,42). Za razliku od navedenoga, u našem je istraživanju udio BPD-a bio najmanji u novorođenčadi najniže dobi trudnoće (8% u dobi od 23 TT; 15% u dobi od 24 TT). Obzirom da nije bilo preživljenja u dobnoj skupini od 22 TT, dok je u dobi od 23 TT i 24 TT zabilježena niska stopa preživljenja (17% i 23%), držimo da je nizak udio BPD-a u najekstremnije nedonoščadi upravo posljedica činjenice da najranije rođena ENN nisu preživjela dovoljno dugo da bi razvila BPD. U skladu s time, najveći udio BPD-a zabilježen je u novorođenčadi DT od 25 TT, 26 TT i 27 TT (24%; 29%; 21%), a pojavnost BPD-a naglo je pala u novorođenčadi od 28 TT (11%). Ovaj pad pojavnosti BPD-a poklapa se s prirodnim početkom stvaranja surfaktanta u plućima novorođenčeta kao i s činjenicom da su gotovo svi rođeni u dobi od 28 TT (36/37) intubirani radi primjene surfaktanta odmah nakon porođaja. Podatci u literaturi jasno pokazuju na pozitivan utjecaj rane terapije surfaktantom na duljinu trajanja mehaničke ventilacije, duljine terapije kisikom i pojavnosti BPD-a (42). Nedavna epidemiološka istraživanja upućuju na porast učestalosti BPD-a u ENN (18,116). Pregledni članak Glassa i suradnika iz 2015. na temelju rezultata tri velika randomizirana istraživanja izvješćuje da rizik

od BPD-a u ENN iznosi 39% (25). U multicentričnom kanadskom istraživanju u koje je bilo uključeno 1 900 ENN rođene u razdoblju od 2006. do 2007. godine, BPD je zabilježena u 46% slučajeva, uz ukupno preživljenje od 85% (120). U istraživanju Andersona i suradnika u koje je bilo uključeno 6 000 ENN rođene u razdoblju od 2007. do 2011. godine učestalost BPD-a iznosila je 34%, uz ukupno preživljenje od 72%. U dobi od 28 TT preživjelo je 94% novorođenčadi, od čega je 20% razvilo BPD, dok je u dobi od 22 TT preživjelo 6% novorođenčadi, od čega je čak 66% razvilo BPD (116). Naši rezultati upućuju na znatno nižu pojavnost BPD-a, što je posljedica niže stope preživljenja ENN, osobito najnezrelijih skupina.

Uznapredovali oblik retinopatije nedonoščadi koji je liječen laser fotokoagulacijom (ROP tipa 1) utvrđen je u 18% ispitivane populacije novorođenčadi. Udio ROP-a tipa 1 rastao je s porastom dobi, od 8% u dobi od 23 TT do 35% u dobi od 26 TT. U dobi od 27 i 28 TT udio ROP-a tipa 1 iznosio je 21% i 18%. Izvješća o pojavnosti ROP-a iz različitih država pokazuju značajnu varijabilnost. Uzroci tome su mnogostruki - od poboljšanja preživljenja ENN koja imaju najveći rizik za razvitak ROP-a, do nedostatne neonatalne skrbi u zemljama u razvoju koje bilježe porast preživljenja ali uz značajan dugoročni morbiditet (3). U visokorazvijenim zemljama ROP je sada bolest upravo posve male i nezrele nedonoščadi, dok se u veće i zrelije djece više gotovo i ne javlja. Opsežno istraživanje neonatalnog ishoda u SAD-u koje je obuhvatilo 9 575 novorođenčadi u dobi od 22 do 28 TT, upućuje na prisutnost ROP tipa 1 u svega 12% ENN, pri čemu se udio značajno smanjuje s porastom DT (od 50% u dobi od 22 TT do 2% u dobi od 28 TT) (22). No, u usporedbi s rezultatima studija iz europskih zemalja, primjerice Norveškom koja bilježi pojavnost ROP-a od 33%, te Belgijom čija je pojavnost 26%, naši rezultati upućuju na dobro provedene preventivne mjere i pravovremeni pristup u dijagnostici i liječenju ove komplikacije ekstremne nedonošenosti (121,122).

Udio novorođenčadi s intraventrikularnim krvarenjem stupnja II ili većim ( $IVH \geq 2$ ) bio je za 2,6 puta veći u skupini ENN do 25 TT nego u skupini ENN iznad 25 TT. Istraživanja brojnih autora pokazuju da je učestalost IVH obrnuto proporcionalna dobi trudnoće (62,63,64,66). Incidencija težih oblika krvarenja u mozak u ENN smanjuje se tijekom posljednja dva desetljeća, a nakon uvođenja rane terapije surfaktantom već u rađaonici (18). Ipak,  $IVH \geq 2$  nađe se u 38% rođenih u dobi od 22 TT, u 26% rođenih u dobi od 24 TT te u 7% rođenih u dobi od 28 TT (22). Naši su rezultati u skladu s istraživanjem provedenim u Kaliforniji u razdoblju od 2007. do 2011. godine koje je uključilo 6 000 ENN, a u kojem je

udio IVH $\geq$ 2 bio za 2,6 puta veći u skupini rođenih u dobi od 22 do 25 TT nego u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 TT (116).

Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu povezanost razdiobe novorođenčadi prema periventrikularnoj leukomalaciji (PVL) i dobi trudnoće. Međutim, više od polovine (68%) ispitivane populacije imalo je PVL, a pojavnost PVL-a se nije značajno mijenjala s porastom dobi. Najveća pojavnost zabilježena je u dobi od 25 i 28 TT (81% i 80%). Naši rezultati upućuju na visoku pojavnost PVL-a u populaciji ENN. U istraživanju Stoll i suradnika PVL je utvrđena u samo 4%, a u istraživanju Andersona i suradnika u samo 2% ENN (22,116). Velika razlika u rezultatima između našeg i drugih istraživanja posljedica je toga što su navedeni autori uzimali u obzir samo cističnu PVL, dok su u naše istraživanje uključeni svi razvojni stupnjevi PVL-a (periventrikularna hiperehogenost i ciste).

Intrauterini zastoj rasta (IUGR) zabilježen je u 20 novorođenčadi (16%), s najvećim udjelom u skupini od 28 TT (32%). U istraživanju provedenom u Finskoj koje je obuhvatilo gotovo 4 500 ENN u razdoblju od 1987. do 2010. godine, učestalost IUGR iznosila je 19,6% (113). Naše istraživanje pokazalo je da je udio IUGR u ENN rođene u dobi od 26 do 28 TT za 3,6 puta veći nego u rođenih u dobi od 22 do 25 TT na razini značajnosti od 94%. Zanimljivo je da je udio hipertenzije u majki, kao važnog čimbenika rizika za IUGR, također bio veći u majki koje su rodile od 26 do 28 TT nego u majki koje su rodile od 22 do 25 TT (za 1,5 puta).

U našem istraživanju sepsa je, neovisno o vremenu javljanja, bila prisutna u 50% novorođenčadi. Udio sepse iznosio je 58% u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana, a 40% u skupini rođenih od 22 do 25 tjedana. Sepsa je ozbiljna i prema istraživanjima brojnih autora nezaobilazna komplikacija ekstremne nedonošenosti (1,22,114,116). Zahvaljujući rigoroznim mjerama zaštite novorođenčadi na odjelima za neonatologiju, incidencija kasne sepse tijekom posljednja dva desetljeća ima tendenciju pada (1). U odnosu prema našim rezultatima, istraživanje Andersona i suradnika (2016. godina) upućuje na veću učestalost rane i kasne novorođenačke sepse u ENN manje dobi trudnoće. Međutim, ukupni udio sepse (48,3%) stoji u skladu s našim rezultatima (116).

Rezultati ovoga istraživanja ukazuju da korištenje neinvazivne ventilacije značajno raste s porastom DT ( $p < 0,001$ ) i to od 23% u dobi od 24 TT do 73% u dobi od 28 TT. Niti jedno novorođenče u dobi od 22 i 23 TT nije bilo izloženo CPAP-u zbog toga što kod te novorođenčadi nisu bili prisutni spontani udasi. Navedena je nedonoščad intubirana i mehanički ventilirana (SIPPV) od prvih trenutaka života. Neinvazivna ventilacija se po prvi

puta primjenila kao nastavak potpore disanju nakon prestanka SIPPV-a u skupini novorođenčadi od 24 TT. S porastom DT sve veći udio novorođenčadi je preživljavao dovoljno dugo da se nakon početne stabilizacije funkcije disanja invazivnom strojnom ventilacijom, u nastavku liječenja mogao primijeniti CPAP. Štoviše, u našem je istraživanju u jednoga novorođenčeta u dobi od 28 TT neinvazivna ventilacija CPAP-om primijenjena kao početna metoda stabilizacije disanja.

Udio preživjele novorođenčadi u našem istraživanju značajno se povećavao s porastom dobi trudnoće. U skladu s time jest i rezultat da je udio umrle novorođenčadi u dobnim skupinama do uključno 25 TT (83%) bio značajno veći od udjela umrlih iz dobnih skupina iznad 25 TT (19%) ( $p < 0,001$ ). Nije bilo preživljenja u dobnoj skupini od 22 TT unatoč tome što je 9 od ukupno 10 novorođenčadi strojno ventilirano u namjeri održavanja na životu. Od ukupnog broja od 57 umrle novorođenčadi, 12 (21%) je umrlo u prvom danu. Više od polovine umrlih u prvome danu (58%) pripadali su skupini od 22 do 25 TT. U prvom tjednu života umrlo je 35 (61%) novorođenčadi, od toga 27 (77%) iz skupine rođenih u dobi od 22 do 25 TT. Naši rezultati stoje u skladu s istraživanjem Patela i suradnika iz 2015. godine koje je pokazalo da u smrtnosti u prvih 12 sati života najvećim dijelom sudjeluje novorođenčad u dobi od 22 i 23 TT koja u pravilu prime samo osnovnu skrb u rađaonici te umiru zbog nezrelosti (30).

Rezultati našeg istraživanja upućuju da je samo 17% najekstremnije nedonoščadi rođene ranije od 26 TT preživjelo do otpusta, a prosječna duljina preživljenja iznosila je 32,5 dana. Značajno veći udio preživjelih (81%) utvrđen je u skupini novorođenčadi rođene u i nakon 26 TT ( $p < 0,001$ ) u kojih je prosječna duljina preživljenja iznosila 110 dana. U usporedbi s rezultatima u drugim visokorazvijenim zemljama, preživljenje u našem istraživanju u dobi od 26 TT bilo je za 10% manje nego u istraživanju iz Francuske te za 20% manje nego u istraživanjima iz SAD-a i Švedske (18,114,123). Razlike u preživljenju uglavnom su veće za nižu dob trudnoće pa je u dobi od 24 TT u našoj ispitivanoj skupini preživjelo 23%, dok je u SAD-u preživjelo 60% i u Švedskoj čak 67% novorođenčadi. Međutim, u Francuskoj je preživjelo 31% novorođenčadi ove dobne skupine (18,114,123). Istraživanja pokazuju da se preživljenje ove visokorizične skupine novorođenčadi značajno poboljšalo u razvijenim zemljama posljednjih desetljeća, ponajprije zahvaljujući kvalitetnijoj neonatalnoj skrbi, primjeni antenatalnih kortikosteroida i surfaktanta te manje agresivnim metodama invazivne i neinvazivne ventilacije (18,124). U velikoj i vrlo važnoj studiji neonatalne istraživačke mreže u SAD-u na uzorku od gotovo 35 000 ENN liječene u 26

neonatalnih centara utvrđeno je povećanje preživljenja tijekom razdoblja od 1993. do 2012. godine za sve dobi trudnoće. Isto istraživanje upućuje da je u razdoblju od 2009. do 2012. godine najznačajnije povećanje preživljenja ostvareno za dobi od 23 i 24 TT. Preživljenje do otpusta povećavalo se s porastom dobi trudnoće te se u 2012. godini kretalo od 9% u dobi od 22 TT do 94% u dobi od 28 TT (18). Prema prospektivnom populacijskom EPIPAGE-2 istraživanju, preživljenje do otpusta ENN u Francuskoj 2011. godine kretalo se od 1% u dobi od 23 TT do 90% u dobi od 28 TT (123). Nadalje, rezultati istraživanja provedenog u Švedskoj koje je obuhvatilo više od 700 novorođenčadi dobi od 22 do 26 TT u razdoblju od 2004. do 2007. godine upućuju da ukupno jednogodišnje preživljenje ove skupine novorođenčadi iznosi 70%, te da se kreće od 9,8% u dobi od 22 TT do 85% u dobi od 26 TT (114). Nasuprot tome, u mnogim zemljama u razvoju, posebno u onima s naglo rastućim brojem stanovništva gdje postoji relativni manjak tercijarnih neonatalnih ustanova, stope preživljenja ENN značajno su niže, uz napomenu da u takvim područjima često nedostaje sustavno prikupljanje podataka o ishodima nedonoščadi. Primjera radi, u jednom od najvećih pedijatrijskih centara u Indiji, u razdoblju od 2010. do 2012. godine umrla je sva novorođenčad u dobi od 22 do 24 TT. U dobi od 25 TT do otpusta je preživjelo manje od 50%, a u dobi od 28 TT preživjelo je 70% novorođenčadi (125).

Uz dob trudnoće, veliko značenje u preživljenju pripada porodnoj masi novorođenčeta, što je pokazano i u našem istraživanju. Tako je prosječna duljina preživljenja u skupini novorođenčadi PM manje od 860 g iznosila 46,2 dana, dok je u skupini novorođenčadi PM veće od 860 g iznosila 112,6 dana ( $p < 0,001$ ). Dodatno, medijan PM preživjele novorođenčadi bio je veći od medijana PM umrle novorođenčadi za svaku pojedinu dob trudnoće, izuzev dobi od 27 tjedana. Kolika je važnost PM u preživljenju najbolje ističu rezultati istraživanja NICHD neonatalne istraživačke mreže koje je uključilo više od 18 000 novorođenčadi izrazito niske PM, a koji su pokazali da se preživljenje značajno povećava za svakih 100 grama povećanja mase, pri čemu je povećanje preživljenja izraženije u skupinama novorođenčadi manje PM i manje DT (124).

Ovo je prvo istraživanje ishoda ENN u Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu koja zbrinjava sve žene s rizičnim trudnoćama iz naše, ali i drugih županija. Dobiveni rezultati su prvi sveobuhvatni rezultati novorođenačkog ishoda u višegodišnjem razdoblju - vremenski određenome dostupnošću podataka. Iako je smrtnost najnezrelije ENN veća nego u visokorazvijenim zemljama Europe i svijeta, naši rezultati pokazuju da je pojavnost sepse, ROP-a i oštećenja mozga sukladna podacima iz najrazvijenijih zemalja svijeta. Provedeno

istraživanje pruža demografsku sliku najmlađe populacije u našoj županiji, a kvalitetu neonatalne skrbi na Odjelu za neonatologiju čini razvidnom.

## **6. ZAKLJUČAK**

Ispitivanjem i obradom podataka ukupno 125 ekstremno nezrele novorođenčadi, rođene u Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu, a liječene na Odjelu za neonatologiju od 01. siječnja 2014. do 31. prosinca 2017. godine mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Incidencija ekstremne nedonošenosti u ispitivanom razdoblju iznosila je 7,2‰ i približna je incidenciji ekstremne nedonošenosti u visokorazvijenim zemljama.
2. Nismo dokazali statistički značajnu povezanost niti jednog od ispitivanih čimbenika rizika od strane majki i njihovih trudnoća s dobi trudnoća koje su završile prijevremenim rađanjem. Ipak, rezultati jasno upućuju na znatnu prisutnost korioamnionitisa (41%) i PROM-a (25%).
3. Statističkom obradom povezanosti čimbenika rizika od strane novorođenčadi utvrdili smo značajnu povezanost porodne mase, porodne duljine i Apgar zbroja s porastom dobi trudnoće ( $p < 0,001$ ).
4. Iako je periventrikularna leukomalacija utvrđena u 68% novorođenčadi, ona nije bila statistički značajno povezana s dobi trudnoće.
5. Liječenje hiposurfaktoze pluća upotrebom neinvazivne ventilacije kontinuiranim pozitivnim tlakom značajno se povećavalo s porastom dobi trudnoće ( $p < 0,001$ ).
6. Ukupna stopa smrtnosti do otpusta u ispitivanoj skupini ENN iznosila je 46%. Više od polovine umrlih u prvome danu (58%) pripalo je dobnoj skupini od 22 do 25 TT.
7. Udio preživjele novorođenčadi značajno se povećavao s porastom dobi trudnoće ( $p < 0,001$ ). U dobi od 22 do 25 TT preživjelo je 17% novorođenčadi, a prosječna duljina preživljenja iznosila je 32,5 dana. U dobi od 26 do 28 TT preživjelo je 81% novorođenčadi, a prosječna duljina preživljenja iznosila je 110 dana.
8. Preživljenje u ispitivanoj populaciji ENN usporedivo je s preživljenjem u visokorazvijenim zemljama u dobi od 27 i 28 TT, dok je dobi do 26 TT preživljenje još uvijek niže nego u većini visokorazvijenih zemalja, što ukazuje na mogućnost daljnjeg razvitka neonatalnog liječenja i njege.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Patel RM. Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):318-28.
2. World Health Organization. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56:247-53.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, i sur. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
4. Matthews TJ, Macdorman MF, Thoma ME. Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep*. 2015;64(9):1-30.
5. Đelmiš J, Orešković S. Fetalna medicina i opstetricija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 358-67.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75-84.
7. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, i sur. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:108-12.
8. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, i sur. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):113-8.
9. World Health Organization; March of Dimes; The Partnership for Maternal, Newborn & Child Health; Save the Children. Born too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva: World Health Organization; 2012.
10. Gee H, Dunn P. Fetuses and newborn infants at the threshold of viability: A framework for practice. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2000;5:209-11.
11. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision [Internet]. WHO. 2016 [citirano 5. lipnja 2018]. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246208/9789241549165-V2-eng.pdf>
12. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, i sur. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.

13. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, i sur. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013;381(9862):223-34.
14. Lim JW. The changing trends in live birth statistics in Korea, 1970 to 2010. *Korean J Pediatr*. 2011;54:429-35.
15. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod*. 2002;17:2762-8.
16. Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*. 2012;129:124-31.
17. Petrou S, Henderson J, Bracewell M, Hockley C, Wolke D, Marlow N. Pushing the boundaries of viability: the economic impact of extreme preterm birth. *Early Hum Dev*. 2006;82:77-84.
18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, i sur. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
19. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD, Wrage LA. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics*. 2009;124(1):112-21.
20. Cunningham FG, i sur. *Williams Obstetrics*, 24th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2014. str. 836-43.
21. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol*. 2010;34(6):408-15.
22. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, i sur. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
23. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet*. 1995;346(8985):1271-9.
24. Subramaniam A, Abramovici A, Andrews WW, Tita AT. Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2012;2012:157-9.
25. Glass HC, Costantino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337-51.
26. Schmitz T. Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2016;45(10):1399-417.

27. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S. Association of neurodevelopmental outcomes and neonatal morbidities of extremely premature infants with differential exposure to antenatal steroids. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1164-72.
28. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MM, Yee W, i sur. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2012;29(2):87-94.
29. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Hintz SR, Stoll BJ, Vohr BR, i sur. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1801-11.
30. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015;372(4):331-40.
31. Ahle M, Drott P, Andersson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987-2009. *Pediatrics.* 2013;132(2):443-51.
32. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, Wright C, Embleton ND. Deaths in preterm infants: changing pathology over 2 decades. *J Pediatr.* 2012;160(1):49-53.
33. Jacob J, Kamitsuka M, Clark RH, Kelleher AS, Spitzer AR. Etiologies of NICU deaths. *Pediatrics.* 2015;135(1):59-65.
34. American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care, 7th edition. Washington, DC: Elk Grove Village; 2012. str. 281-3.
35. Kliegman RM, i sur. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. str. 821-57.
36. Mardešić D, i sur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 309-31.
37. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory development and respiratory distress syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(8):231-8.
38. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, i sur. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111(2):107-25.
39. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery [Internet]. UpToDate. 2018 [citirano 16. svibnja 2018]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery>
40. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82(4):527-32.

41. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1946-55.
42. Pramanik AK, Rangaswamy N, Gates T. Neonatal respiratory distress: a practical approach to its diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(2):453-69.
43. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(3):329-37.
44. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
45. Dobson NR, Patel RM, Smith PB, Kuehn DR, Clark J, Vyas-Read S, et al. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2014;164(5):992-8.
46. Couroucli XI, Placencia JL, Cates LA, Suresh GK. Should we still use vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia? *J Perinatol*. 2016;36(8):581-5.
47. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Evidence-based pharmacologic therapies for prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):755-79.
48. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385(9971):899-909.
49. Jefferies AL; Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Retinopathy of prematurity: An update on screening and management. *Paediatr Child Health*. 2016;21(2):101-4.
50. Blencowe H, Lawn JE, Vasquez T, Fielder A, Gilbert C. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74 Suppl 1:35-49.
51. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77-82.
52. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-94.
53. Petrinović - Dorešić J. Retinopatija nedonoščadi - pojavnost, rizični čimbenici, liječenje i ishod [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2011. str. 107.
54. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
55. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*. 2007;10(2):133-40.

56. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, i sur. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:2-20.
57. Chan-Ling T, Gock B, Stone J. The effect of oxygen on vasoformative cell division: evidence that “physiological hypoxia” is the stimulus for normal retinal vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:1201-14.
58. Raghuveer TS, Bloom BT. A paradigm shift in the prevention of retinopathy of prematurity. *Neonatology.* 2011;100(2):116-29.
59. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
60. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2013;131(1):189-95.
61. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):35-46.
62. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-34.
63. Bajwa NM, Berner M, Worley S, Pfister RE. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:1321-2.
64. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010;67(1):1-8.
65. Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004;16(1):1-13.
66. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):47-67.
67. Ballabh P, Xu H, Hu F, Braun A, Smith K, Rivera A, i sur. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat Med.* 2007; 13(4):477-85.
68. Greisen G. To autoregulate or not to autoregulate - that is no longer the question. *Semin Pediatr Neurol.* 2009;16(4):207-15.

69. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983;309(4):204-9.
70. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, i sur. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002;58(12):1726-38.
71. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD004454.
72. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in VLBW infants. *J Perinatol*. 2016;36(5):352-6.
73. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(6):403-7.
74. Rabe H, Diaz-rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD003248.
75. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, i sur. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(3):260-9.
76. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, i sur. Neurodevelopmental outcomes of extremely low gestational age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr*. 2013;167(5):451-9.
77. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, i sur. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(6):119-25.
78. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):110-24.
79. Benjak V. Strukturne promjene korpus kalozuma i periventrikularnih križanja putova u terminskoj dobi u nedonoščadi s abnormalnim kliničko-laboratorijskim nalazima u prvom postnatalnom tjednu [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2011. str. 25-6.
80. Tsimis ME, Johnson CT, Raghunathan RS, Northington FJ, Burd I, Graham EM. Risk factors for periventricular white matter injury in very low birthweight neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):380-6.

81. Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Wrage LA, i sur. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2015;135(1):32-42.
82. Pediatric periventricular leukomalacia [Internet]. Medscape. 2015 [citirano 31. svibnja 2018]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/975728-overview>
83. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med*. 2006;355(7):685-94.
84. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, Watanabe M, Shibukawa Y, Fukuda Y, i sur. Neurodevelopmental outcomes of children with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(6):367-72.
85. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, i sur. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2):285-91.
86. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, i sur. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
87. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, i sur. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292(19):2357-65.
88. Adams-Chapman I, Bann CM, Das A, Goldberg RN, Stoll BJ, Walsh MC, i sur. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with Candida infection. *J Pediatr*. 2013; 163(4):961-7.
89. Benjamin DK, Hudak ML, Duara S, Randolph DA, Bidegain M, Mundakel GT, i sur. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1742-9.
90. Aliaga S, Clark RH, Laughon M, Walsh TJ, Hope WW, Benjamin DK, i sur. Changes in the incidence of candidiasis in neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 2014;133(2):236-42.
91. Roje D, Tadin I, Marušić J, Vulić M, Aračić N, Vučinović M, i sur. Birth weight and birth lengths of newborns from the town of Split. The importance of developing own standards. *Gynaecol Perinatol*. 2005;14:66-74.
92. Smulian JC, Ananth CV, Vintzileos AM, Scorza WE, Knuppel RA. Fetal deaths in the United States. Influence of high-risk conditions and implications for management. *Obstet Gynecol*. 2002;100(6):1183-9.

93. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1571-7.
94. Chen HY, Chauhan SP, Ward TC, Mori N, Gass ET, Cisler RA. Aberrant fetal growth and early, late, and postneonatal mortality: an analysis of Milwaukee births, 1996-2007. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):261.
95. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol.* 1995;85(3):452-6.
96. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG.* 2008;115(10):1250-5.
97. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MM, Yee W, i sur. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2012;29(2):87-94.
98. Oei JL, Vento M, Rabi Y, Wright I, Finer N, Rich W, i sur. Higher or lower oxygen for delivery room resuscitation of preterm infants below 28 completed weeks gestation: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(1):24-30.
99. Stenson BJ. Oxygen Saturation Targets for Extremely Preterm Infants after the NeOProm Trials. *Neonatology.* 2016;109(4):352-8.
100. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev.* 1998;53(1):81-94.
101. McCarthy LK, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JF, O'donnell CP. A randomized trial of nasal prong or face mask for respiratory support for preterm newborns. *Pediatrics.* 2013;132(2):389-95.
102. O'donnell CP, Bruschettini M, Davis PG, Morley CJ, Moja L, Calevo MG, i sur. Sustained versus standard inflations during neonatal resuscitation to prevent mortality and improve respiratory outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD004953.
103. Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD007836.
104. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, i sur. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2013 update. *Neonatology.* 2013;103(4):353-68.
105. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics.* 2014;133(1):171-4.

106. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003063.
107. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, Laux R, Hoehn T, Wieg C, i sur. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9803):1627-34.
108. Dargaville PA, Aiyappan A, de Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, i sur. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):122-6.
109. Kanmaz HG, Erdevi O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;131(2):502-9.
110. Rojas-reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD000510.
111. Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health.* 2012;17(10):573-4.
112. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992;49(1):1-6.
113. Räisänen S, Gissler M, Saari J, Kramer M, Heinonen S. Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births - register-based analysis of 1 390 742 singleton births. *PLoS One.* 2013;8(4):1660-6.
114. Fellman V, Hellström-westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, Lagercrantz H, i sur. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009;301(21):2225-33.
115. Oliver RS, Lamont RF. Infection and antibiotics in the aetiology, prediction and prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(8):768-75.
116. Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, i sur. Survival and major morbidity of extremely preterm infants: a population-based study. *Pediatrics.* 2016;138(1):1534-44.
117. Mamopoulos A, Petousis S, Tsimpanakos J, Masouridou S, Kountourelli K, b Margioulas-Siarkou C, i sur. Birth weight independently affects morbidity and mortality of extremely preterm neonates. *J Clin Med Res.* 2015;7(7):511-6.

118. Lee HC, Subeh M, Gould JB. Low Apgar Score and Mortality in Extremely Preterm Neonates Born in the United States. *Acta Paediatr.* 2010;99(12):1785-9.
119. Genzel-Boroviczény O, Hempelman J, Zoppelli L, Martinez A. Predictive value of the 1-min Apgar score for survival at 23-26 weeks gestational age. *Acta Paediatr.* 2010;99(12):1790-4.
120. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, Allen AC, Seshia M, Ohlsson A, i sur. Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J Perinatol.* 2012;32(2):132-8.
121. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005;115:1289-98.
122. Allegaert K, de Coen K, Devlieger H; EpiBel Study group. Threshold retinopathy at threshold of viability: the EpiBel study. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:239-42.
123. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, i sur. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230-8.
124. Fanaroff AA, Wright LL, Stevenson DK, Shankaran S, Donovan EF, Ehrenkranz RA, i sur. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991-December 1992. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(5):1423-31.
125. Thakur N, Saili A, Kumar A, Kumar V. Predictors of mortality of extremely low birthweight babies in a tertiary care centre of a developing country. *Postgrad Med J.* 2013;89(1058):679-84.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ:** Ispitati novorođenačku smrtnost, novorođenački pobol te odrediti rizične čimbenike trudnoće i majke povezane s novorođenačkim ishodom za skupinu ekstremno nezrele novorođenčadi rođene u Klinici za ženske bolesti i porode u Splitu, a liječene na Odjelu za neonatologiju od 01. siječnja 2014. do 31. prosinca 2017. godine.

**PACIJENTI I METODE:** U istraživanje je uključeno 125 živorođene novorođenčadi liječene na Odjelu za neonatologiju u razdoblju od 2014. do 2017. godine koja spada u skupinu ekstremno nezrele novorođenčadi (ENN: novorođenče dobi trudnoće od 22<sup>0</sup> do 28<sup>6</sup> tjedana) porodne mase jednake ili manje od 1500 grama. U istraživanje je uključena i ENN s kromosomskim abnormalnostima i velikim kongenitalnim anomalijama. Ispitani su rizični čimbenici koji se odnose na majke, novorođenčad i na terapijske intervencije, a ispitivana skupina novorođenčadi praćena je do smrti, otpusta ili premještaja u druge ustanove.

**REZULTATI:** Incidencija ekstremne nedonošenosti u ispitivanom razdoblju iznosila je 7,2%. Nismo dokazali statistički značajnu povezanost niti jednog od ispitivanih čimbenika rizika od strane majki i njihovih trudnoća s dobi trudnoća koje su završile prijevremenim rađanjem. Pokazano je da se porodna masa, porodna duljina i Apgar zbroj u prvoj minuti značajno povećavaju s porastom DT ( $p < 0,001$ ). Periventrikularna leukomalacija utvrđena je u 68%, bronhopulmonalna displazija u 16%, a retinopatija nedonoščadi tipa 1 u 18% novorođenčadi. Udio sepse u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana je 58%, a udio u skupini rođenih od 22 do 25 tjedana je 40%. Udio novorođenčadi s intrauterinim zastojem rasta u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana za 3,6 puta je veći nego u skupini rođenih u dobi od 22 do 25 tjedana. Udio novorođenčadi s intraventrikularnim krvarenjem stupnja II ili većim u skupini rođenih u dobi od 22 do 25 tjedana za 2,6 puta je veći nego u skupini rođenih u dobi od 26 do 28 tjedana. Korištenje neinvazivne ventilacije značajno raste s porastom dobi trudnoće ( $p < 0,001$ ). Ukupna stopa smrtnosti do otpusta iznosi 46%. Više od polovine umrlih u prvome danu (58%) pripada dobnoj skupini od 22 do 25 TT. Udio preživjelih do otpusta značajno se povećava s porastom dobi trudnoće ( $p < 0,001$ ), od 17% u dobi od 23 tjedna do 89% u dobi od 28 tjedana. Niti jedno novorođenče u dobi od 22 tjedna nije preživjelo. U dobi od 22 do 25 tjedana preživjelo je 17% novorođenčadi, a prosječna duljina preživljenja iznosila je 32,5 dana. U dobi od 26 do 28 tjedana preživjelo je 81% novorođenčadi, a prosječna duljina preživljenja iznosila je 110 dana.

**ZAKLJUČAK:** Preživljenje u ispitivanoj populaciji ENN usporedivo je s preživljenjem u visokorazvijenim zemljama u dobi od 27 i 28 TT, dok je dobi do 26 TT preživljenje još uvijek

niže nego u većini visokorazvijenih zemalja, što ukazuje na mogućnost daljnjeg razvitka neonatalnog liječenja i njege.

## **9. SUMMARY**

**DIPLOMA THESIS TITLE:** Neonatal outcomes of extremely preterm infants at the Department of Neonatology, University Hospital Split.

**OBJECTIVES:** To assess the rates of neonatal mortality, neonatal morbidity and perinatal risk factors among extremely preterm infants born in the Clinic of Gynecology and Obstetrics, University Hospital of Split and treated at the Department of Neonatology between January 1, 2014 and December 31, 2017.

**PATIENTS AND METHODS:** The study included 125 infants of extremely low gestational age (22 – 28 weeks) and very low birth weight ( $\leq 1500$  g) that were born alive and treated at the Department of Neonatology in the period 2014 - 2017 year. Infants with chromosomal abnormalities and congenital anomalies were also included. We examined maternal demographic features, perinatal information, infant characteristics, infant morbidity and therapy interventions according to gestational age. Infants were monitored until the time of the hospital discharge, transfer to other institutions or death.

**RESULTS:** The incidence of extreme prematurity in four year period was 7.2‰. There was no statistically significant correlation between any of examined maternal risk factors and gestational age. Birth weight, birth length and Apgar score in the first minute significantly increased with increasing gestational age ( $p < 0.001$ ). Periventricular leukomalacia was present in 68%, bronchopulmonary dysplasia in 16% and type 1 retinopathy of prematurity in 18% of all extremely preterm infants. The rate of sepsis was 58% in infants born at 26 to 28 weeks and 40% in infants born at 22 to 25 weeks. The proportion of infants with intrauterine growth restriction in the group born at 26 to 28 weeks was 3.6 times higher than in the group born at 22 to 25 weeks. The proportion of infants with intraventricular hemorrhage of stage II or greater in the group born at 22 to 25 weeks was 2.6 times higher than in the group born at 26 to 28 weeks. The usage of non-invasive ventilation significantly increased with increasing gestational age ( $p < 0.001$ ). The overall mortality rate before discharge was 46%. More than half of those who died in the first day (58%) were in the age group of 22 to 25 weeks. Rates of survival to discharge increased with increasing gestational age ( $p < 0.001$ ), from 17% at 23 weeks to 89% at 28 weeks. There were no survivors at the age of 22 weeks. 17% of newborns survived in the group born at 22 to 25 weeks, and the average length of survival was 32.5 days. 81% of newborns survived in the group born at 26 to 28 weeks, and the average length of survival was 110 days.

**CONCLUSION:** Survival in our cohort of extremely preterm infants is comparable to survival in highly developed countries at the age of 27 and 28 weeks, while at the age up to 26 weeks survival is still lower than in the most highly developed countries, suggesting further development of neonatal treatment and care.

## **10.ŽIVOTOPIS**

**OPĆI PODACI:**

IME I PREZIME: Ružica Ćurić

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 6. listopada 1993., Tomislavgrad, Bosna i Hercegovina

DRŽAVLJANSTVO: hrvatsko

ADRESA STANOVANJA: Mandušića ulica 10, Šestanovac, Hrvatska

E-ADRESA: rc71206@mefst.hr

**OBRAZOVANJE:**

2008.-2012. III. gimnazija, Split

2012. Medicinski fakultet u Splitu, smjer Medicina

2018. izradila diplomski rad na temu „Novorođenački ishod u ekstremno nezrele novorođenčadi na Odjelu za neonatologiju KBC-a Split“ pod mentorstvom doc.dr.sc. Mirjane Vučinović

**VJEŠTINE:**

Aktivno služenje engleskim i pasivno služenje njemačkim jezikom.

**OSTALE AKTIVNOSTI:**

Demonstrator na Katedri za anatomiju

Demonstrator na Katedri za histologiju i embriologiju

Demonstrator na Katedri za kliničke vještine