

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE PREMATURUSA GESTACIJSKE DOBI ISPOD 30.TJEDNA - USPOREDNA STUDIJA NEONATALNOG CENTRA U RIJECI I PRIŠTINI

Demiri, Zanë

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:147629>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Zanë Demiri

DIJAGNOSTIKA I LIJEČENJE PREMATURUSA GESTACIJSKE DOBI ISPOD 30.TJEDNA - USPOREDNA STUDIJA

NEONATALNOG CENTRA U RIJECI I PRIŠTINI

Diplomski rad

Rijeka, 2022

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

Diplomski rad ocijenjen je dana 23.06.2022. na Katedri za pedijatriju, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med
2. doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr.med
3. doc. dr. sc. Ana Bosak Versić, dr.med

Rad sadrži

54 stranica,

21 slika,

1 tablicu,

33 literaturna navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mojoj mentorici doc. dr. sc. Ivi Bilić Čače, dr. med. na motiviranju, dostupnosti i strpljenju prilikom pisanja diplomskog rada.

Željela bih se zahvaliti mojim prijateljima, kolegama, koji su uvijek bili tu za mene i pretvorili život u Rijeci u jedno predivno iskustvo.

Posebno, mojim curama, Tei, Klari i Martini, koje su izvukle najbolje iz mene.

Petru, koji je bio od prvog do zadnjeg dana fakulteta uz mene.

Falënderoj pafund familjen time, per mbështetje, motivim, dhe dashuri që më keni dhuruar gjatë këtyre viteve!

Veçanërisht gyshërit e mi, nanën dhe babën, pa të cilët nuk do të isha ajo që jam.

Falënderoj dhe Jakupin tim, i cili ka qenë gjithmonë pranë meje, edhe pse me kilometra larg!

POSVETA

Ovaj diplomski rad bih htjela posvetiti svojoj mami, neizmjereno se nadajući da ću jednom biti tako dobra doktorica kao ti! Hvala što si me naučila da ciljaj na više, i pritom si mi uvijek bila oslonac.

Ky punim i dedikohet mamit tim, duke shpresuar që një ditë do të bëhem doktoreshë po aq e mirë sa je ti! Faleminderit që më ke mësuar të synoj më lartë, duke më mbajtur krahun gjithmonë!

Sadržaj

1. UVOD	9
1.1. Demografski opis Rijeke i Prištine	9
1.2. Opis Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Sveučilišnog kliničkog centra Kosovo	10
1.3. Definicija prijevremenog poroda	10
1.4. Epidemiologija prijevremenog poroda	11
1.5. Uzroci prijevremenog poroda	13
1.6. Komplikacije prijevremenog poroda	14
1.6.1 Hipotermija	15
1.6.2 Respiratorni distresni sindrom	15
1.6.3 Apnea prijevremenog poroda	16
1.6.4 Kardiovaskularni poremećaji	16
1.6.5 Krvarenje u germinativni matriks i intraventrikularno krvarenje	17
1.6.6 Sepsa	18
1.6.7 Retinopatija nedonoščadi	19
1.6.8 Nekrotizirajući enterokolitis	19
1.6.9 Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja	20
1.7. Klinički pristup prijevremeno rođenom novorođenčetu	21
1.7.1 Termoneutralno okruženje	21
1.7.2 Kofein	21
1.7.3 Prehrana	22
1.7.4 Terapija surfaktantom	23
1.7.5 Respiratorna potpora	24
1.7.6 Kanila niskog protoka (engl. Low-flow nasal cannula (LFNC))	24
1.7.7 Kupola	25
1.7.8 Kanila visokog protoka (engl. High-flow nasal cannula (HFNC))	25
1.7.9 Intermittentna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV))	26
1.7.10 Nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP))	26

1.7.11 Mehanička ventilacija	27
2. CILJ	27
3. ISPITANICI I METODE RADA	28
4. REZULTATI	29
5. RASPRAVA	40
6. ZAKLJUČAK.....	46
7. SAŽETAK	47
8. SUMMARY	48
9. LITERATURA	49
10. ŽIVOTOPIS.....	54

POPIS SKRAČENICA I AKRONIMA

KBC- Klinički bolnički centar

QKUK – alb.Qendra Klinike Universitare e Kosoves;

GT- gestacijski tjedan

GD- gestacijska dob

RDS – eng. Respiratory distress syndrome

NEC- eng. Necrotizing enterocolitis; nekrotizirajući enterokolitis

BPD- Bronhopulmonalna displazija

ROP- eng. Retinopathy of prematurity; retinopatija nedonoščadi

GMHIVH- eng.Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage; Krvarenje u germinalni matriks i intraventrikularno krvarenje

nCPAP- eng. Nasal Continuous Positive Airway Pressure- nazalni kontinuirani pozitivni tlak dišnih putova

MV- mehanička ventilacija

PICC- eng. Peripherally inserted central catheter

TPN- eng. Total parenteral nutrition; potpuna parenteralna prehrana

1.UVOD

1.1 Demografski opis Rijeke i Prištine

Republika Hrvatska je post-tranzicijska zemlja koja se ubraja u zemlje izuzetno niskog prirodnog prirasta od -21.178 (1). Grad Rijeka smješten je na sjevernom dijelu hrvatske obale i treći je najveći grad s 205 920 stanovnika u urbanoj aglomeraciji. S urbanom gustoćom naseljenosti od 2963 stanovnika po kilometru kvadratnom, najgušće je naseljen grad u republici (2).

Kosovo je kontinentalna država oblika dijamanta na zapadu Balkanskog poluotoka. Smatra se zemljom u tranziciji, prirodnog prirasta u iznosu 13 250 stanovnika. Glavni grad Kosova, Priština poznata je po svojoj mladoj populaciji i dinamičnom načinu života. U urbanoj aglomeraciji grada Prištine, kao u najvećem gradu Kosova, živi 320 000 ljudi s urbanom gustoćom naseljenosti od 836 osoba po kilometru kvadratnom (3).



Slika 1. Geografski prikaz gradova (preuzeto sa: https://www.researchgate.net/figure/Map-of-the-Western-Balkan-region-with-triangles-corresponding-to-the-regions-from-where_fig1_264985653)

1.2 Opis Kliničkog bolničkog centra Rijeka i Sveučilišnog kliničkog centra Kosovo

Klinički bolnički centar (KBC) Rijeka, treći po veličini u Republici Hrvatskoj, utemeljen je 1982. spajanjem pet bolnica u okolini a danas je jedan od pet kliničkih bolničkih centara u Hrvatskoj i centralna je bolnička ustanova na području Istre, Primorja, Like i Gorskog Kotara. *Sveučilišni klinički centra Kosovo* (alb. *Qendra Klinike Universitare e Kosoves (QKUK)*) formiran je 1973.godine spajanjem Fakulteta medicine u Prištini s Bolničkim centrom u Prištini. Novoj ustanovi, kao referentnom centru, gravitira većina stanovništva Republike Kosovo.

Ukupni broj rođene djece u KBC-u Rijeka u periodu od 2017. do kraja 2021. je 12 245, od kojih je živorođenih 12 177 s ukupnim perinatalnim mortalitetom od 68 (0.555%). U istom periodu, u QKUK Priština rođeno je 48 847 djece, od kojih je živorođeno 48 188 s ukupnim perinatalnim mortalitetom od 659 (1,349%). Ukupan broj prijevremenih poroda do 32. tjedna gestacijske dobi, u navedenom petogodišnjem razdoblju, u KBC-u Rijeka bio je 221, dok u je QKUK Priština bio 1138.

1.3 Definicija prijevremenog poroda

Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prijevremeni je porod definiran dovršenjem trudnoće prije navršenog 37. gestacijskog tjedna (GT) (trudnoća koja traje kraće od 259 dana od prvog dana posljednje menstruacije žene) (4). S obzirom na vrijeme dovršenja poroda, prijevremeno rođenu novorođenčad dijelimo na: iznimno prijevremeno rođenu novorođenčad

(<28 GT), vrlo prijevremeno rođenu novorođenčad (28 - <32. GT) te umjereno do kasno prijevremeno rođenu novorođenčad (32 - <37 GT) (5). S obzirom na porođajnu masu, prijevremeno rođeno novorođenče možemo podijeliti u slijedeće kategorije: nedonoščad malene rodne mase (RM <2500 g), nedonoščad vrlo niske rodne mase (RM <1500 g) i nedonoščad izuzetno niske rodne mase (RM <1000 g). Potrebno je naglasiti kako se izraz "niska porođajna masa" odnosi na RM <2500 g bez obzira na gestacijsku dob. Ona, pored prijevremenog rođenja, može biti uvjetovana i drugim stanjima, poput intrauterinog zastoja rasta fetusa, fetalne infekcije ili kongenitalne anomalije (4,5)

1.4 Epidemiologija prijevremenog poroda

Prijevremani porod smatra se najčešćim uzrokom neonatalne smrtnosti i predstavlja kontinuirano rastući faktor povećanja dječjeg morbiditeta (4). Učestalost prijevremenog rođenja diljem svijeta iznosi oko 10% poroda (u rasponu od 5% u dijelovima Europe do 18% u dijelovima Afrike), što čini brojku od oko 15 milijuna prijevremeno rođene novorođenčadi u svijetu godišnje (u rasponu od 12 do 18 milijuna) (4). Najviše prijevremenih poroda, oko 85 %, dogodi se između 32. i 36. tjedna gestacije, 10 % između 28. i 32. tjedna gestacije, a 5 % između 24. i 28. tjedna gestacije (6). Stopa mortaliteta prijevremeno rođene novorođenčadi ovisi o mnogim čimbenicima. Ključni čimbenici rizika su gestacijska dob, porođajna masa, spol, rasa, postojanje kongenitalnih anomalija te razina neonatalne skrbi. Stopa mortaliteta nedonoščadi obrnuto je proporcionalna porođajnoj masi i gestacijskoj dobi (5,6). Najveću stopu mortaliteta imaju iznimno prijevremeno rođena djeca (<28 tjedana) te ona iznosi 25 %, a za nedonoščad

rođenu ≤ 25 . tjedana gestacije iznosi do čak 50 % (6). Povezanost niže gestacijske dobi i povećanog rizika od smrtnosti dosljedna je od regije do regije. S druge strane, apsolutne stope mortaliteta za bilo koju specifičnu gestacijsku dob se mijenjaju ovisno o državi (6). Prema jednoj studiji koja je procjenjivala podatke iz deset različitih nacionalnih baza podataka, ukupna stopa mortaliteta za dojenčad rođenu između 24. i 29. tjedna gestacije kretala se od 7 do 22 posto (7).

U australskoj studiji, Kent i koautori dokazali su da nedonoščad muškog spola ima veći rizik od rane smrtnosti u usporedbi sa nedonoščadi ženskog spola (8). Novorođenčad muškog spola također ima veću vjerojatnost za razvoj značajnih morbiditeta kao što su bronhopulmonalna displazija (BPD), retinopatija nedonoščadi (ROP), nekrotizirajući enterokolitis (NEC), kasna sepsa i neželjeni neurološki ishod koji je definiran kao umjerena do teška funkcionalna onesposobljenost u dobi od dvije do tri godine starosti (7). Nedavne studije u SAD-u potvrđuju da rasa i dalje ima utjecaj na ukupni dječji morbiditet i mortalitet povezani s prijevremenim porodom, pa su tako stope smrtnosti veće u nedonoščadi crne rase u usporedbi s drugim rasnim skupinama liječenim u istim uvjetima (9). Usporedbom skupina nedonoščadi rođene prije 32. tjedna gestacije, razvidno je kako je stopa mortaliteta u skupini djece crne rase iznosila 218.2 na 1000 živorođenih dok je stopa mortaliteta u skupini djece bijele rase iznosila 180.2 na 1000 živorođenih (9). Postojanje prirođenih malformacija uvelike pridonosi povećanju mortaliteta nedonoščadi. Stopa mortaliteta u nedonoščadi s urođenim manama je 3 do 10 puta veća od stope mortaliteta nedonoščadi bez urođenih mana (6).

1.5 Uzroci prijevremenog poroda

Poznati su brojni čimbenici koji povećavaju pojavnost prijevremenog poroda; individualni bihevioralni i psihosocijalni čimbenici, genetika, izloženost okolišu, tijekom trudnoće i terapija neplodnosti (7). Mnogi od ovih faktora su međusobno povezani, osobito u pacijenta koji su u nepovoljnom socioekonomskom položaju ili pripadaju rasnim i etničkim manjinama (9). Prijevremeni porod može nastupiti spontano ili biti medicinski induciran. Poznati uzroci spontanog prijevremenog poroda uključuju infekciju, višeploidnu trudnoću, abrupciju posteljice i hormonske poremećaje, iako je velik udio prijevremenih poroda idiopatski ili bez poznatog uzroka (9). Preegzistentna zdravstvena stanja majke kao što su kronična hipertenzija, dijabetes melitus, ili pretilost mogu ograničiti dotok kisika fetusu, što može rezultirati fetalnim zastojem rasta (5). Također, navedena stanja majke povećavaju rizik od preeklampsije, pa posljedično povećavaju rizik od indiciranog prijevremenog poroda (10). Nadalje, akutna zdravstvena stanja majke, primjerice, teška trauma i šok mogu uzrokovati fetalni distress te tako dovesti do induciranog prijevremenog poroda (6). Fetalna stanja kao što su aloimunizacija crvenih krvnih stanica ili sindrom blizanačke transfuzije mogu toliko uznapredovati da je prijevremeni porod neophodan kako bi se spriječilo mrtvorodenje djeteta (11). U današnje vrijeme prekomjerna tjelesna težina i pretilost majke je, zbog sve veće prevalencije i povezanih rizika, zamijenila pušenje kao najvažniji preventabilni čimbenik koji utječe na nepovoljan ishod trudnoce (12). Dva su istraživanja pokazala da pretile žene, drugog ili trećeg stupnja pretilosti (indeks tjelesne mase [ITM, izračunat kao tjelesna težina izražena u kilogramima podijeljena s umnoškom visine osobe izražene u metrima] ≥ 35) imaju povećan rizik od vrlo i umjereno prijevremenog poroda (<32 tjedna, odnosno 32-36 tjedana), dok je manja povezanost između prijevremenih poroda i

prekomjerne tjelesne težine (25 - <30), odnosno pretilosti prvog stupnja (ITM 30 - <35 (12, 13). Najmanje je 40 % prijevremenih poroda povezano s intrauterinom infekcijom, bila ona uzrok ili posljedica samog prijevremenog rođenja (14). Proveden je velik broj opservacijskih studija vezanih uz nepovoljne zdravstvene i životne navike majke-trudnice, uključujući pušenje i konzumaciju alkohola, neadekvatnu prehranu i tjelesnu neaktivnost (6). Svako od ovih ponašanja predstavlja specifične izazove u razlučivanju uzročno-posljedičnih veza: prije svega, nemogućnost preciznog mjerenja učinka istih, djelovanje pridruženih socio-ekonomskih čimbenika, nesuradnja i potreba za prikazivanjem socijalno poželjnih modaliteta ponašanja (6).

1.6 Komplikacije prijevremenog poroda

Unatoč razvoju neonatalne struke i nižoj smrtnosti nedonoščadi u posljednjih 3 do 4 desetljeća, nedonošena novorođenčad su i dalje podložna brojnim komplikacijama kao što su respiratorni distresni sindrom, kronična plućna bolest, poremećaji gastrointestinalnog sustava, poremećaji imunosti, poremećaji kardiovaskularnog sustava, poremećaji vida i sluha te neurološki deficiti (15). Komplikacije proizlaze iz nedovoljno razvijenih organskih sustava, nespremni za ekstrauterini život (5). Rizik za akutne neonatalne bolesti smanjuje se proporcionalno s porastom gestacijske dobi (5). Komplikacije prijevremenog rođenja se mogu podijeliti na kratkoročne (npr. respiratorne i kardiovaskularne komplikacije) i dugoročne komplikacije (npr. neurološki poremećaji kao što je cerebralna paraliza). Unatoč primjeni novih tehnologija, razvoja struke i liječenju sukladno smjernicama zasnovanim na dokazima, novorođenče koje razvije kratkoročne komplikacije ima veću vjerojatnost za razvojem dugoročnih (15).

1.6.1 Hipotermija

Gubitak tjelesne temperature je ozbiljan problem u nedonoščadi koji se javlja zbog velike tjelesne površine u odnosu na tjelesnu masu i nemogućnosti dovoljne proizvodnje topline (15). Toplina se može gubiti kondukcijom, konvekcijom, radijacijom i isparavanjem. U nedonoščadi, poglavito u onih rođenih značajno prije termina, hipotermiju povezujemo s povećanim mortalitetom i komplikacijama (intraventrikularno krvarenje, zatajenje respiracije i druga krvarenja). Hipotermija također, može doprinijeti razvoju metaboličkih poremećaja kao što su hipoglikemija i acidoza (15).

1.6.2 Respiratorni distresni sindrom

Respiratorni distresni sindrom (RDS) česta je komplikacije prematuriteta i rezultat je nedovoljne sinteze surfaktanta i nerazvijene anatomije pluća (16). Uslijed povećanja površinske napetosti alveola dolazi do razvoja mikroatelektaza i neravnomjerne raspodjele ventilacije među alveolama te smanjene rastegljivosti pluća (5). Pojavnost hipoksemije, hiperkapnije i acidemije dovode do plućne vazokonstrukcije i smanjene perfuzije pluća. Neusklađenost ventilacije i perfuzije uzrok su nastanku funkcionalnih desno-lijevih šantova, što doprinosi težini hipoksemije (5). Nedostatak surfaktanta može dovesti i do upale i oštećenja u plućnome tkivu što za posljedicu može imati razvoj plućnog edema i povećanje otpora u dišnim putevima koji dalje narušavaju respiratornu funkciju (5). Poremećena plućna funkcija i hipoksija prisutne pri rođenju glavni su čimbenici rizika za razvoj kliničkih manifestacija RDS-a, koje uključuju pojavu

tahipneje, interkostalnih, subksifoidnih i subkostalnih retrakcija, širenje nosnica, ekspiratorno stenjanje te cijanozu (5). Incidencija RDS-a se povećava smanjenjem gestacijske dobi. Neliječeni RDS dovodi do progresivnog pogoršanja i lošeg ishoda (16).

1.6.3 Apnea prijevremenog poroda

Apneja prijevremenog poroda javlja se kao posljedica nezrelosti respiracijskog sustava i središnjeg živčanog sustava (engl. *Central nervous system (CNS)*), a označava prestanak disanja u trajanju od 15-20 sekundi, učestalo praćenog bradikardijom. Diferencijalno dijagnostički, važno ju je razlikovati od peridiočkog disanja prijevremeno rođenog novorođenčeta, kada su periodi prestanka disanja kraći i tarju 5-10 sekundi te nisu povezani sa promjenama srčane frekvencije (17). Učestalost i ozbiljnost simptoma apneje obrnuto je proporcionalna s gestacijskom dobi; javlja se u skoro svih prijevremeno rođena novorođenčad (GD <28 tjedana) i u onim izuzetno niske rodne mase (RM <1000g) (17).

1.6.4. Kardiovaskularni poremećaji

Otvoreni ductus arteriosus je čest nalaz u nedonoščadi. Pogađa otprilike 30 % nedonoščadi vrlo niske rodne mase (19). U postnatalnoj dobi, postoji lijevo-desni pretok kroz otvoreni ductus arteriosus- iz aorte u pulmonalnu arteriju što rezultira povećanim protokom kroz pulmonalnu

cirkulaciju i smanjenjem sistemske perfuzije. Posljedice otvorenog ducutsa arteriosusa ovise o veličini pretoka i respiracijskom i kardiovaskularnom odgovoru na prisutnost šanta (5). Simptomatski duktus arteriozus povezan je sa pojavom apneja, respiratornog distresa, zatajenja srca, plućnog edema, krvarenja u pluća i moždane komore, nekrotizirajućeg enterokolitisa i razvoja bronhopulmonalne displazije (19).

1.6.5. Krvarenje u germinativni matriks i intraventrikularno krvarenje

Krvarenje u germinativni matriks i intraventrikularno krvarenje (GMHIVH) je važan uzrok oštećenja CNS-a u novorođenčadi, poglavito u onih rođenih prije termina (18). Unatoč progresivnom smanjivanju incidencije, GMHIVH ostaje značajan problem s obzirom na povećano preživljenje prijevremeno rođene novorođenčadi u svim skupinama (18). U nedonoščadi su primarno sjelo krvarenja sitne krvne žile germinativnog matriksa smještene između nukleusa kaudatusa i talamusa u razini Monroovog foramena (5). Krvne žile u graničnim zonama između moždanih arterija i zone dubokih germinalnih vena posjeduju svojstvo povećane permeabilnosti u stanjima hipoksije i povećanog venskog tlaka, što rezultira krvarenjem (5). Ozbiljnost krvarenja ovisi o jačini krvarenja, zahvacenosti bijele tvari i postojanju ventrikularne distenzije (5).

U kliničkom je radu u primjeni sustav stupnjevanja krvarenja na osnovu ultrazvučnog nalaza mozga prema Papile i Volpe:

Stupanj I- Krvarenje je ograničeno na germinativni matriks + na 10% područja ventrikula

Stupanj II- Krvarenje u germinativni matriks + krvarenje zahvaća 10 do 50% volumena lateralnog ventrikula.

Stupanj III- Krvarenje u germinativni matriks + krvarenje zahvaća više od 50% volumena lateralnog ventrikula i prisutna je akutna ventrikularna distenzija

Periventrikularni hemoragijski infarkt (nekada se zvao Gradus IV) – Hemoragični infarkt u periventrikularnoj bijeloj tvari ipsilateralno od intraventrikularnog krvarenja.

1.6.6. Sepsa

Neonatalna sepsa je jedan od glavnih uzroka smrtnosti u nedonoščadi, naročito u onih vrlo niske rodne mase (5). Prema vremenu nastanka dijeli se na ranu i kasnu novorođenačku sepsu (5). Rana pojava infekcije/sepsa je najčešće posljedica vertikalnog prijenosa kontaminiranom plodovom vodom ili vaginalnom bakterijskom florom tijekom poroda (14). Najčešći uzročnici su u ovom slučaju *Streptococcus* skupine B (BHS-B) i *Escherichia coli*. Korioamnionitis, odnosno upala plodovih ovoja, povećava rizik za razvoj sepsa s 1% na 4% (14). Kasna pojavnost infekcije može se javiti na dva načina, vertikalnim prijenosom od majke ili horizontalnom prijenosom iz okoline, najčešće uslijed oštećenja kože ili mukozne sluznice, primjerice prilikom primjene invazivnih postupaka. Najčešći uzročnici su u ovom slučaju koagulaza negativni stafilokoki (14). Simptomi sepsa u nedonoščadi mogu varirati od nespecifičnih, suptilnih simptoma pa do fulminantnog septičkog šoka. Neki od nespecifičnih znakova i simptoma su; apneja, respiratorni distres, povećana potreba za ventilacijom u mehanički ventiliranih pacijenata, letargija, hipotonija, odbijanje hrane, povišena ili snižena tjelesna temperatura, hipotenzija i tahikardija

(5). Zbog nepredvidivosti i raznolikosti kliničke slike sepse, pažnju je potrebno obratiti na bilo kakve promjene u kliničkom stanju novorođenčeta uključujući razinu aktivnosti, toleranciju hrane, ritam budnosti i sna, kako se ne bi previdjela moguća sistemska infekcija (5, 14)

1.6.7. Retinopatija nedonoščadi

Retinopatija nedonoščadi (*engl. retinopathy of prematurity (ROP)*) je razvojni vaskularni proliferativni poremećaj koji se javlja u nepotpuno vaskulariziranoj mrežnici nedonoščadi (5). Učestalost i težina ROP-a se povećavaju sa smanjenjem GD ili RM. Stanje obično počinje oko 34. tjedna, iako se može uočiti već od 30. tjedna (5). Klinički tijek ROP-a označava se stupnjevima, na osnovu nalaza oftalmološkog pregleda, koji definiraju i potrebu za liječenjem. Bolesnici s teškim i neliječenim ROP-om izloženi su povećanom riziku od lošeg ishoda s posljedicom oštećenja ili potpunog gubitka vida (5). Probir na ROP u svakog prijevremenog rođenog novorođenčeta sukladno protokolima sastavni je dio neonatološke skrbi. Njime se omogućava pravovremena dijagnoza početnih stadija ROP-a te adekvatan terapijski pristup, čime se incidencija ROP-a tijekom posljednjih desetljeća značajno smanjila (19)

1.6.8. Nekrotizirajući enterokolitis

Nekrotizirajući enterokolitis (*engl. necrotizing enterocolitis (NEC)*) jedan je od najčešćih gastrointestinalnih hitnih stanja u novorođenčadi (20). Poremećaj je karakteriziran ishemijskom nekrozom crijevne sluznice, koja je povezana s teškom upalom, invazijom crijevnih mikroorganizama sa stvaranjem plina te emfizemom crijevne stijenke i portalnog venskog sustava (5). Najčešći prvi klinički znak NEC-a je iznenadna promjena u probavljanju hrane

(pojačana drenaža želučanog sadržaja, krvave stolice), uz pojavu distenzije abdomena. Iako se želučane rezidue često mogu uočiti u ranom stadiju NEC-a, ne postoji dokaz da je rutinsko mjerenje rezidualnog želučanog volumena u asimptomatskih korisno u prevenciji ili detekciji početka NEC-a (5, 20). Rano prepoznavanje i agresivno liječenje ovog poremećaja poboljšalo je klinički ishod (20). Dugotrajan morbiditet još uvijek je značajna karakteristika NEC-a dominantno u skupini nedonoščadi vrlo male porođajne mase (RM ispod 1500 g), u kojih je i pojavnost NEC-a najčešća (20). Incidencija NEC-a opada s povećanjem gestacijske dobi i rodne mase (20).

1.6.9. Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja

Prijevremeno rođenje može rezultirati i dugoročnim posljedicama, a jedna od njih je neadekvatan rast. Nedonoščad niže rodne mase u odnosu na gestacijsku dob često ima niži BMI (engl. body mass index) u odnosu na prijevremeno rođene uredne rodne mase za gestaciju (21)

Neurorazvojne posljedice poput poremećaja motorike, oštećenja osjetnih i kognitivnih funkcija su također češće u prijevremeno rođene novorođenčadi u odnosu na onu rođenu u terminu (21). Svako peto prijevremeno rođeno novorođenče razvije jedan od prethodno spomenutih poremećaja, a svako petnaesto prezentira se kliničkom slikom cerebralne paralize (22).

Senzorni poremećaji prvenstveno se odnose na oštećenja vida i sluha (21). Prijevremeno rođena novorođenčad ima veći rizik od obolijevanja od dijabetesa tipa 1 i 2, kroničnih bubrežnih bolesti, strukturalnih i funkcionalnih promjena krvožilnog sustava (21). Komplikacije respiratorne funkcije klinički se prezentiraju kroničnim kašljem i ekspiracijskim zvučnim

fenomenima poput zviždanja (engl. wheezing) (22). Moguća je povećana prevalencija smetnji ponašanja, emocionalnih poteškoća i poremećaja psihičkog razvoja u prijevremeno rođenih sa niskom rodnom masom (21).

1.2. Klinički pristup prijevremeno rođenom novorođenčetu

1.2.1 Termoneutralno okruženje

Optimalno je da prijevremeno rođena novorođenčad boravi u toplinski neutralnom okruženju kako bi im se smanjio gubitak topline i održala optimalna tjelesna temperatura, čime se smanjuje daljnja potrošnja kisika i kalorijske potrebe. Temperatura okoline mora biti približna temperaturi kože prednje stijenke abdomena u rasponu od 36,5 do 37°C (5).

1.2.2 Kofein

Primarnu farmakološku terapiju koja se koristi za liječenje apneje u nedonoščadi čine metilksantini. Metilksantini koji se koriste u terapiji apneje nedonoščadi su kofein i teofilin. Prema nedavnim studijama, kofein se više preferira zbog duljeg poluživota, veće terapijske širine i manje učestalosti nuspojava (23). Kofein se primjenjuje u liječenju novorođenčadi koja ima učestale napade apneje koji su produljeni ili povezani s bradikardijom i/ili padom saturacije kisika u krvi, za napade apneje koji zahtijevaju ventilaciju maskom i samoširećim balonom ili više epizoda taktilne stimulacije (23). Kofein se daje i kao profilaktička terapija ekstremno

prijevremeno rođenoj nedonoščadi kako bi se smanjila potreba za intubacijom i strojnom ventilacijom te olakšala ekstubacija u onih koja su intubirana (23). Doziranje kofeina, bez obzira na indikaciju, je 20 mg/kg kofein citrata (ekvivalentno 10 mg/kg kofeinske baze) koje se daje intravenski (IV) ili peroralno kao bolus doza, nakon koje slijedi dnevna doza od 5 do 10 mg/kg po dozi (ekvivalentno 2,5 do 5 mg/kg kofeinske baze) (23). Smjernice predlažu prestanak terapije kofeinom kada dojenče dosegne gestacijsku dob između 32 i 34 tjedna uz izostanak epizoda apneje u trajanju od 5 dana koje bi zahtijevale intervenciju (23).

1.2.3. Prehrana

Optimalna prehrana nedonoščeta vrlo je važan čimbenik koji utječe na njihovo preživljavanje i kvalitete života. Cilj prehrane jest ne samo zadovoljavanje dnevnih fizioloških potreba energije nego i postizanje velike brzine rasta koju bi plod bio ostvario intrauterina uz fiziološku transplacentarnu parenteralnu prehranu (24). Postizanje ovih ciljeva, međutim, nije lako s obzirom na nezrelosti organizma, a posebno nezrelost gastrointestinalnog trakta, uključujući smanjenu gastrointestinalnu pokretljivost i smanjenu aktivnost crijevnih enzima. Također, komorbiditeti u prijevremeno rođene novorođenčadi dovode do povećanja kalorijskih potreba, uključujući hipotenziju, hipoksiju, acidozu, infekcije i nerijetko operacije (5). Kalorijske potrebe za postizanjem optimalnog rasta izračunavaju se iz procijenjenog utroška energije u mirovanju (engl. *Resting energy expenditure (REE)*) i energetske potrebe za aktivnost uključujući hranjenje, termoregulaciju, rast gubitak stolicom i kronična medicinska stanja (24). Iako se pokazalo da rana primjena enteralnog hranjenja, osobito majčinim mlijekom, koristi

nedonoščadi, potreban je oprez u količini i dinamici hranjenja kako bi se izbjegli neželjeni učinci (5). Parenteralna je prehrana (engl. *Parenteral nutrition(PN)*) prvi put korištena u novorođenčadi prije gotovo 50 godina. Njome se postiže zadovoljavanje energetske potreba te spašavanje života nedonoščadi koja ne mogu podnijeti enteralno hranjenje (24). Parenteralna prehrana se treba smatrati kratkoročnim rješenjem nutritivne potpore sve do osiguravanja potpune enteralne prehrane (5). Primjerice, za osiguravanje esencijalne prehrane neposredno nakon rođenja ili tijekom razdoblja akutnog gastrointestinalnog poremećaja (npr. Uslijed razvoja nekrotizirajućeg enterokolitisa) (24). Određeni postotak nedonoščadi može zahtijevati veću i dulju potrebu parenteralne prehrane- primjerice ona sa kongenitalnim ili stečenim gastrointestinalnim malformacijama, uključujući sindrom kratkog crijeva (24). Rizici povezani s PN-om, poput nastanka NEC-a ili pojava sepse, koreliraju sa dozom i trajanjem PN, stoga je cilj što raniji prijelaz na punu enteralnu prehranu (5, 24).

1.2.4. Terapija surfaktantom

Terapija surfaktantima značajno smanjuje smrtnost i respiratorni morbiditet u prijevremeno rođene djece (25). Unatoč brojnim istraživanjima o mogućnostima neinvazivne primjene surfaktanta, primjerice inhalacijom ili nebulizacijom, do sada nije otkrivena formula kojom bi surfaktant u toj formi došao do svog ciljnog mjesta djelovanja, alveola. Zbog tog se razloga obavezno aplicira endotrahealno, tubusom ili katetrom (25). Danas je najčešća primjena putem endotrahealnog tubusa (25). Međutim, zbog mogućih komplikacija vezanih uz endotrahealnu intubaciju, sve se više koriste tehnike minimalno invazivne terapije surfaktantom (engl.

minimally invasive surfactant therapy (MIST)). Terapija surfaktantima općenito se daje novorođenčadi kojoj je potreban $FiO_2 >0,3$ do $0,4$ za održavanje $SpO_2 >90\%$ unatoč upotrebi nCPAP-a (25). Istraživanja su pokazala da je ova terapija najučinkovitija kada se primjenjuje unutar prva dva sata nakon rođenja. Meta-analiza šest studija utvrdila je da rana primjena surfaktanta, unutar dva sata nakon rođenja, ima za rezultat niži rizik od BPD-a i pneumotoraksa u usporedbi s odgođenom primjenom nakon prva dva sata (26).

1.2.5. Respiratorna potpora

Respiratorna potpora, u suvremenoj neonatološkoj praksi primarno neinvazivnim mjerama važna je komponenta intenzivnog liječenja novorođenčadi.

1.2.6. Kanila niskog protoka (engl. Low-flow nasal cannula (LFNC))

Kanila niskog protoka dovodi kisik kroz dvije mekane kanile koje su umetnute u nosnice pacijenta. Kisik kroz kanilu dolazi do nazofarinksa gdje se miješa sa zrakom iz prostorije koji ulazi kroz djetetova usta i nos (20). Posljedično, postoji značajna varijabilnost efektivnog FiO_2 koji se isporučuje u pluća s LFNC-om zbog varijabilnosti brzine disanja, brzine protoka kisika, volumena disanja na usta i veličine nazofarinksa. LFNC obično opskrbljuje novorođenčad čistim kisikom pri brzinama protoka <1 L/min, što osigurava minimalan pozitivan tlak ($<0,1$ kPa). (20)

1.2.7. Kupola

Kupola je sustav za kisik visokog protoka i visoke koncentracije (7 do 15 L/min) oblika šatora ili kupole, može biti tvrde (plastične) ili mekše konzistencije. Svojom oblikom omogućava dovod kisika preko cijele djetetove glave (ako je u inkubatoru) ili preko cijelog tijela (ako je u krevetiću). U nedonoščadi <1500 g, kisik se zagrijava na istu temperaturu kao u inkubatoru. (20)

1.2.8. Kanila visokog protoka (engl. High-flow nasal cannula (HFNC))

Kanila visokog protoka isporučuje grijani, vlažni zrak pri brzinama koje su veće od standardnih protoka u LFNC. Uobičajene početne brzine protoka za novorođenčad iznose 4 do 6 L/min do maksimalno 8 L/min, ovisno o masi novorođenčeta. Pri ovim brzinama protoka, količina pozitivnog tlaka u dišnim putovima koju omogućuje HFNC kreće se od 2 do 5 cm H₂O (20). Može se koristiti kao alternativa nCPAP-u za stanja kao što su apneja nedonoščadi, nedonoščad s RDS-om i nakon ekstubacije (20). Prednost HFNC-a je visoka brzina protoka koja ispire nazofaringealni mrtvi prostor i zamjenjuje plin na kraju izdisaja, unutar gornjih dišnih puteva, svježim oksigeniranim i vlažnim plinom. Također, nosne kanile koje se koriste za HFNC uže su od nazalnih kanila korištenih za nCPAP, lakše se primjenjuju i uzorkuju manju traumu nosa (20). Međutim, postoji veća varijabilnost količine pozitivnog tlaka u dišnim putovima koji se osigurava s HFNC u usporedbi s nCPAP-om, stoga iz tog razloga, ali i zbog duljeg iskustva s nCPAP-om, mnogi centri preferiraju nCPAP za liječenje prijevremenih novorodenca (20).

1.2.9. Intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV))

NIPPV pruža neinvazivnu respiratornu potporu s faznom ventilacijom pozitivnog tlaka (tj. viši tlak tijekom udisaja, niži tlak tijekom izdisaja) (20). Isporučuje se preko nazalnih zubaca ili maske mehaničkim ventilatorom. Udisaji su ciklički i ograničeni tlakom ili protokom; veličina udaha određena je razlikom između tlakova udisaja i izdisaja. Kao i kod mehaničke ventilacije, NIPPV se može isporučiti bilo kao sinkronizirani ili nesinkronizirani udisaj (20).

1.2.10. Nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP))

U većini centara, nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (nCPAP) najučestaliji je modalitet neinvazivne potpore (20). Iako NIPPV može pružiti korist u odnosu na nCPAP, kada se koristi za primarnu respiratornu potporu, njegova je široka upotreba ograničena troškovima i dostupnosti, budući da NIPPV zahtijeva ventilator za primjenu (20). nCPAP održava dišni put pod pozitivnim tlakom, čime se smanjuje rizik kolapsa i opstrukcije gornjih dišnih puteva. CPAP se može isporučiti pomoću različitih sustava, široko kategoriziranih kao fluidni (promjenjivog protoka) CPAP, CPAP s kontinuiranim protokom i CPAP s mjehurićima.

1.2.11. Mehanička ventilacija

Metode respiratorne potpore dijele se u neinvazivna i invazivne (mehanička ventilacija (MV)) (5). Vjerojatnost potrebe za invazivnom MV je veća što je gestacijska dob manja (26). U cilju protekcije pluća nepohodna je primjena minimalnih ventilacijskih volumena i tlakova uz istovremeno osiguravanje optimalne oksigenacije organizma (5). Unatoč tome što je trend korištenja neinvazivne respiratorne potpore u porastu unazad tri desetljeća, uporaba invazivne mehaničke ventilacije i dalje je uobičajena u novorođenčadi osobito u skupini iznimno prijevremeno rođenu novorođenčadi s vrlo niskom porođajnom masom (5). Invazivna mehanička ventilacija može uzrokovati respiratornu ozljedu pluća (*eng. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI)*) u bilo kojoj dobi (27). Također, povećana je incidencija i bronhopulmonalne displazije (BPD) koja je česta posljedica prijevremenog poroda uzrokovana istodobno ozljedama nastalim primjenom invazivne MV i izostankom razvoja pluća, stoga treba naglasiti da je potrebno izbjegavati primjenu mehaničke ventilacije ukoliko je to moguće (27).

2. CILJ

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti demografske karakteristike i metode liječenja skupine prijevremeno rođene novorođenčadi gestacijske dobi manje od 30. tjedna između dva neonatalna centra, i to Kliničkog bolničkog centra Rijeka u Rijeci i Sveučilišnog kliničkog centra

Kosovo u Prištini (QKUK). Ispitat će se hipoteza da je veća vjerojatnost kraće hospitalizacije nedonoščadi liječene u Rijeci, nego one liječene u Prištini, zbog toga što se u Rijeci koriste naprednije metode liječenja.

3. ISPITANICI I METODE RADA

U istraživanje su uključena prijevremeno rođena novorođenčad gestacijske dobi < 30 tjedna u razdoblju od 2019. do 2021. godine. Sveukupno, uključeno je 59-ero prijevremeno rođene novorođenčadi, od kojih je 29-ero rođeno i liječeno u Rijeci, a 30-ero u Prištini. U cilju analize podataka korištene su metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Uključni kriteriji bili su gestacijska dob <30 tjedana i preživljenje dulje od sedam dana. Podaci su prikupljeni od rođenja do otpusta, retrospektivno, uvidom u medicinsku dokumentaciju (integrirani bolnički informacijski sustav (IBIS) u Rijeci, te ručno putem matičnih knjiga u Prištini). Analizirani su sljedeći parametri: spol, Apgar ocjena, porođajna težina, gestacijska dob, upotreba nCPAP-a, primjena mehaničke ventilacije, primjena umbilikalnog i periferno umetnutog centralnog venskog katetera, liječenje surfaktantom, pojavnost sepse i način prehrane (potpuna parenteralna prehrana, enteralna prehrana). Za analizu, korišten je model linearne regresije OLS-om (*eng. ordinary least square*).

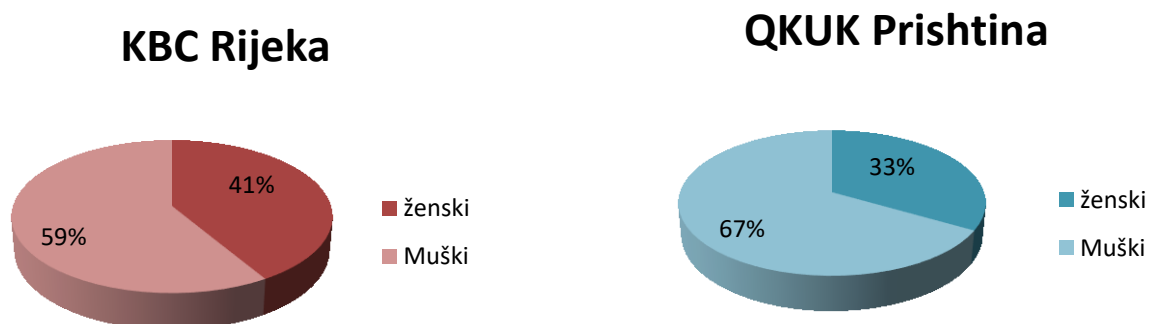
Glavno ograničenje istraživanja bio je relativno mali uzorak ispitanika kao i heterogenost ispitivane skupine.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Rijeka ((Klasa: 003-05/22-1/22, Ur.broj: 2170-29-02/1-21-2)) i QKUK Priština (Nr. 5958/5 - 7703)

4. REZULTATI

Od 29-ero uključene novorođenčadi u Rijeci, 17 ih je bilo muškog (59%), a 12 ženskog spola (41%). Za usporedbu, od 30 u Prištini, 20 ih je bilo muškog (67%), a 10 ženskog spola (33%). Iako postoje razlike u poddiobi na osnovu spola, statističkom obradom nije nađena značajnost.

Slike broj 2 i 3 pokazuju usporedbu raspodjele pacijenata prema spolu u oba centra.



Slika 2. Raspodjela pacijenata prema spolu u Rijeci

Slika 3. Raspodjela pacijenata prema spolu u Prištini

Gestacijska dob u ispitivanim skupinama se kretala od 24. do 29+6 tjedna. Tablica broj 1. prikazuju strukturu gestacijske dobi po pojedinim skupinama u KBC Rijeka i QKUK Priština.

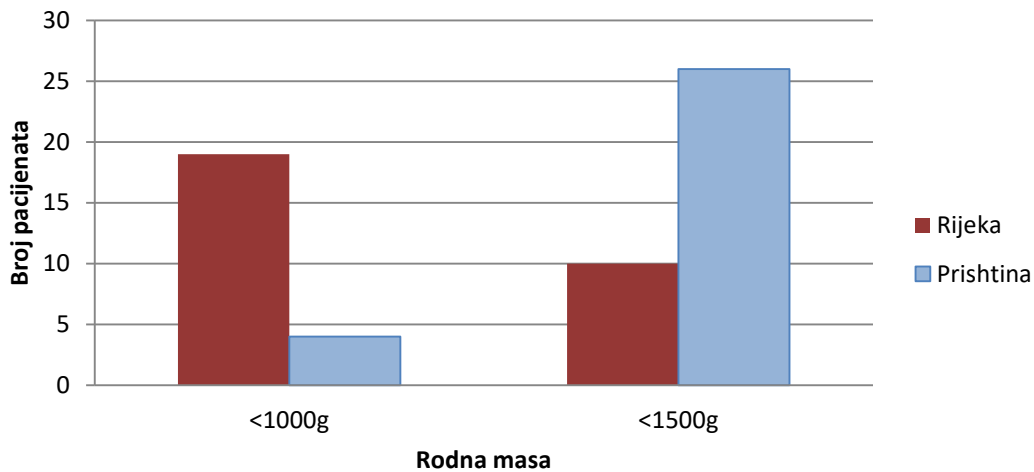
Iz podataka je razvidno kako u skupini novorođenčadi rođenih u Prištini nema onih koji zadovoljavaju ključni kriterij preživljenja, a koji su rođeni u 24. -27. gestacijskom tjednu.

Tablica 1. Prikaz strukture gestacijske dobi po pojedinim skupinama u Rijeci i Prištini.

GESTACIJSKA TJEDNIMA	DOB	U BROJ NOVOROĐENIH	
		Rijeka	Priština
24.		1	0
25.		3	0
26.		7	0
27.		7	3
28.		6	14
29.		5	13

Porodajna težina ispitanika u Rijeci kreće se od 680 g do 1450 g sa srednjom vrijednosti od 900 g. Njih 19 imalo je porodajnu masu <1000 g, a 10 je težilo <1500 g. U Prištini je raspon porodajne mase u preživjele novorođenčade bio uži. Tek 4-ero novorođenčadi imalo je RM <1000

g, a njih 26 je težilo između 1000-1500 g. Srednja vrijednosti iznosi 1250 g. Srednja vrijednost porođajnih masa među centrima se pokazala statistički značajna ($p=0.001$).

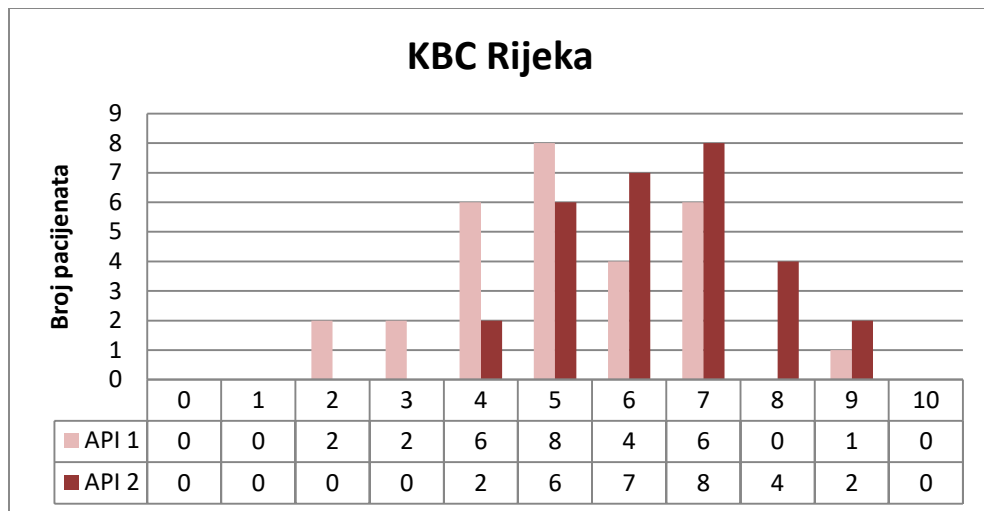


Slika 4. Grafički prikaz usporedbe rodne mase u oba centra

Analiza podataka pokazuje da porođajna masa utječe na hospitalizaciju na statistički značajnoj razini ($p=0.005$). U prosjeku, na svakih dodatnih 100 grama izmjerenih pri rođenju, novorođenče ostaje u bolnici 4 dana kraće.

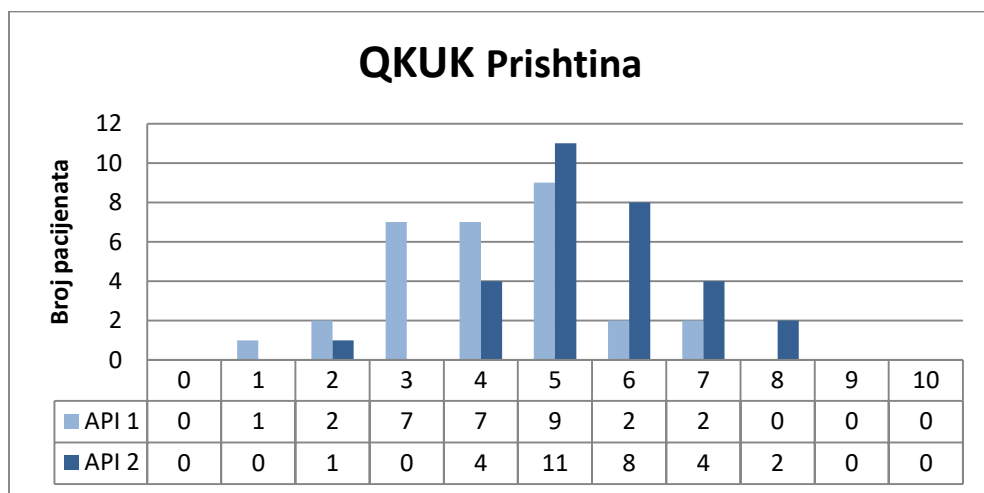
Analizom podataka Apgar ocjena po skupinama, razvidno je kako je srednja APGAR ocjena u 1.minuti u Rijeci iznosila 5, a u Prištini 4. Najčešća ocjena u 1. minuti u oba centra iznosila je 5, dok je najčešća ocjena u 5.min u Rijeci iznosila 7, a u Prištini 5. Analizom podatka pokazalo se

kako ne postoji statistički značajna korelacija ($p=0,713$) između Apgar ocjena i dužine boravka u oba klinička centra.



*API 1- Apgar ocjena u prvoj minuti, AP1 2 – Apgar ocjena u petoj minuti

Slika 5. Grafički prikaz Apgar ocjena u 1. i 5. minuti u Rijeci

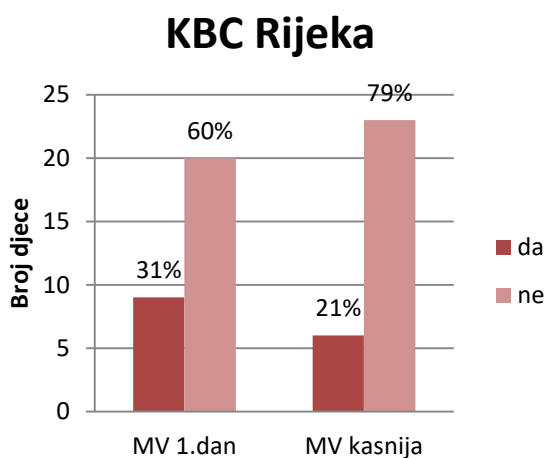


*API 1- Apgar ocjena u prvoj minuti, AP1 2 – Apgar ocjena u petoj minuti

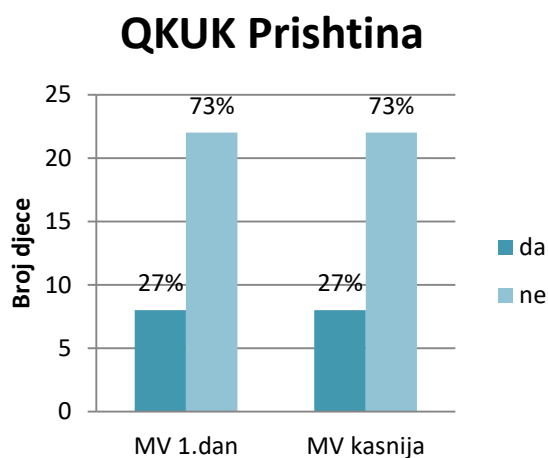
Slika 6. Grafički prikaz Apgar ocjene u prvoj i petoj minuti u Prištini

Usporedba učestalosti upotrebe mehaničke ventilacije (MV) u prvom postnatalnom danu i u ostatku bolničkog liječenja je prikazana na slikama broj 7 i 8. Nije uočena značajna razlika u korištenju MV u navedena dva centra. Dovodi se u pitanje pouzdanost ovih rezultata s obzirom na heterogenost gestacijske dobi ispitanih pacijenata između dva centra.

Dodatno se analizirala potreba za mehaničkom ventilacijom u prvom danu u novorođenčadi rođenih od 27. do 30 tjedna s ciljem izjednačavanja gestacijske dobi između dva centra. Od ukupno 18 novorođenčadi rođenih u 27.-30. tjednu 3 (17%) su mehanički ventilirana u prvom danu, u Prištini je su 8 od 30 sveukupno rođenih u tom rasponu gestacijske dobi, bili mehanički ventilirano odmah u prvom danu (27%). Navedene razlike u postocima nisu statistički značajne.

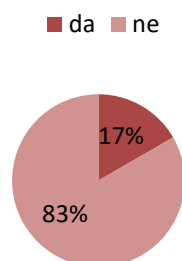


Slika 7. Usporedba sveukupne upotrebe mehaničke ventilacije u 1.danu i u kasnijem tijeku hospitalizacije u Rijeci



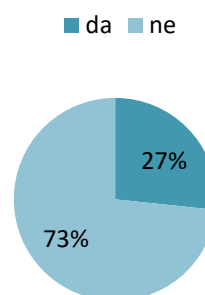
Slika 8. Usporedba upotrebe mehaničke ventilacije u 1.danu i u kasnijem tijeku hospitalizacije u Prištini

Mehanička ventilacija u 1. danu u skupini rođenih od 27. do 30. tjedna u Rijeci



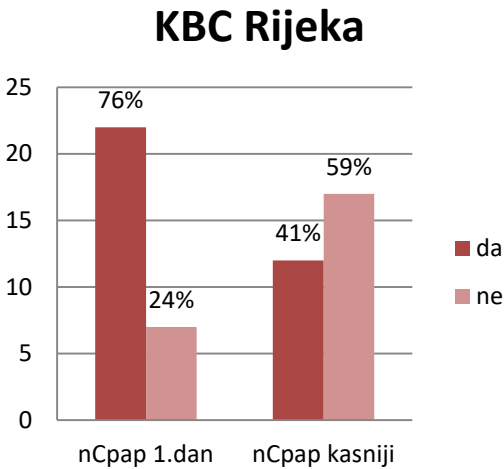
Slika 9. Uporaba mehaničke ventilacije u 1.danu u skupini rođenih od 27. Do 30. tjedna u Rijeci

Mehanička ventilacija u 1. danu u Prištini

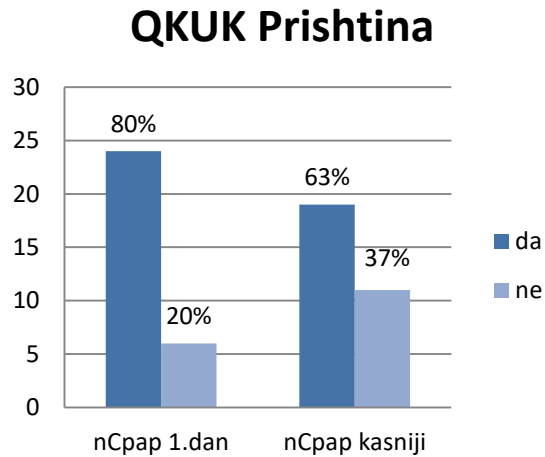


Slika 10. Uporaba mehaničke ventilacije u 1.danu u Prištini

Analizirana je potreba za korištenjem nCPAP-a prvog dana života, ali i potreba za ponovnim korištenjem kasnije u liječenju prijevremeno rođene novorođenčadi. Rezultati u nastavku ne pokazuju značajnu razliku u korištenju nCPAP-a prvog dana, međutim Priština ima veći postotak (63%) upotrebe nCPAP-a kasnije u liječenju, za razliku od KBC-a Rijeka (41%). Usporedbom upotrebe nCPAP-a između skupine rođenih od 27. do 30. tjedna u Rijeci i Prištini, postotak korištenja nCPAP-a u prvom danu u Rijeci bio je 69% dok je u Prištini iznosio 80%. Upotreba nCPAP-a kasnije u liječenju u skupini u Rijeci bila je 50% a u Prištini 63%. Navedene razlike u postocima nisu statistički značajne.



Slika 11. Prikaz upotrebe nCPAP-a kao respiratorna potpora u Rijeci



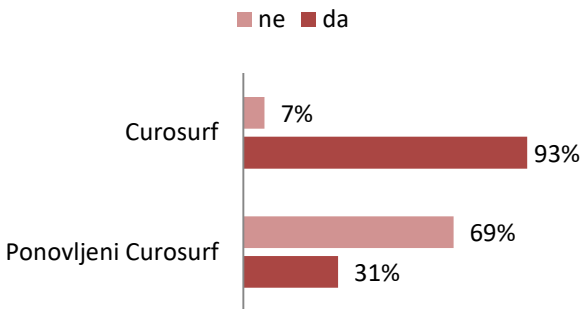
Slika 12. Prikaz upotrebe nCPAP-a kao respiratorna potpora u Prištini

Medijan ukupnog trajanja potpore nCPAP-om (u danima) je 5 dana za KBC Rijeka i 6,5 dana za QKUK Priština. Razlika u dužini trajanja potpore između centara se pokazala statistički značajna u vrijednosti od $p=0.047$.

Rezultati analize primjene prve doze surfaktanta među centrima pokazuju jednaku primjenu u oba centra (93%), uz veću potrebu za ponovljenim davanjem surfaktanta u skupini novorođenčadi iz Rijeke (31%) u usporedbi sa 7% primijenjene ponovljene doze surfaktanta u Prištini.

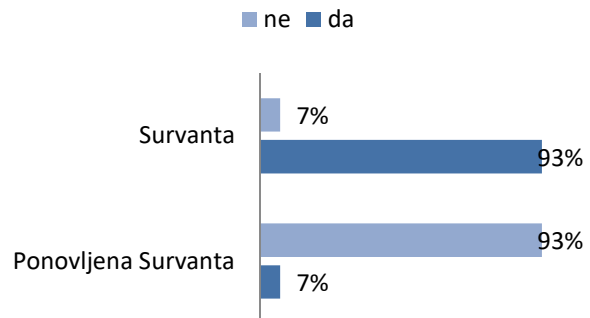
Ilustracije broj 13 i 14 pokazuju postotak korištenja surfaktanta u oba centra.

KBC Rijeka



Slika 13. Prikaz primjene surfaktanta u Rijeci

QKUK Prishtina

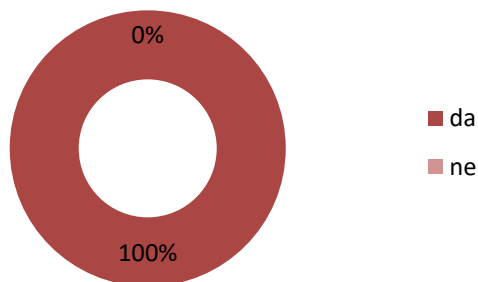


Slika 14. Prikaz primjene surfaktanta u Prištini

Razlika između oba centra je i u primjeni dva najčešće korištena prirodna tenzida - Curosurfa (Rijeka) i Survanta (Priština). Da bismo mogli točnije usporediti postotak ponovljenog surfaktanta, usporedili smo skupinu rođenih od 27. do 30. tjedna u Rijeci, sa skupinom u Prištini. Novorođenčadi iz Rijeke su ponovno pokazali veći postotak (22%) potrebe za ponovljenim davanjem surfaktanta u usporedbi sa 7% primijenjene ponovljene doze surfaktanta u Prištini. Navedena razlika u postocima se pokazala statistički značajna u vrijednosti od $p=0.049$.

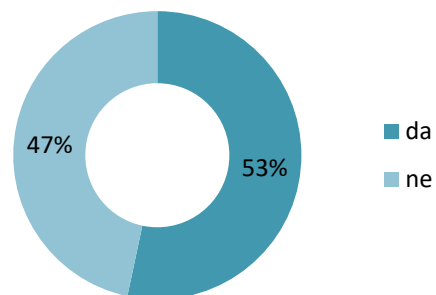
Učestalost primjene umbilikalnog venskog katetera unutar pojedinih centara prikazana je na slikama 14 i 15. U Rijeci je umbilikalni kateter, postavljen svoj novorođenčadi, dok je isti postavljen u 53% slučajeva novorođenčadi iz Prištine. Rezultat je graničnog statističkog značaja ($p=0.05$).

KBC Rijeka



Slika 15. Postotni prikaz uporabe umbilikalnog katetera tijekom hospitalizacije u Rijeci

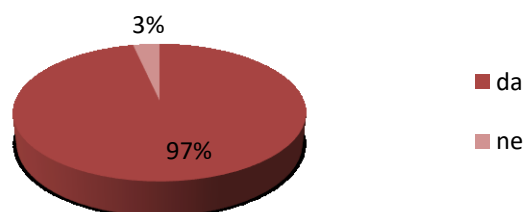
QKUK Prishtina



Slika 16. Postotni prikaz uporabe umbilikalnog katetera tijekom hospitalizacije u Prishtini

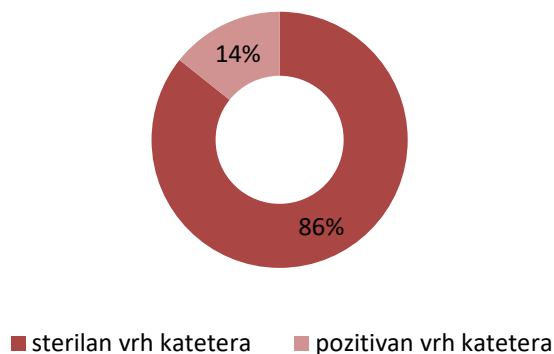
Nadalje, analiza podataka o primjeni periferno umetnutog centralnog venskog katetera (PICC) pokazala je primjenu u 97% ispitanika iz skupine novorođenčadi rođene u Rijeci. PICC kateter se u Prištini ne primjenjuje.

KBC Rijeka



Slika 17. Postotni prikaz uporabe PICC-a u Rijeci

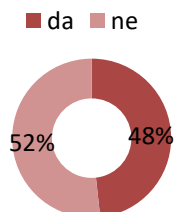
Prikupljeni su i podaci mikrobiološke analize uzorka uzetog s vrha PICC-a. Analizom uzorka dokazani su pozitivni mikrobiološki izolati kod 4 od ukupno 28 ispitanika KBC-a Rijeka (14%).



Slika 18. Prikaz mikrobiološke analize vrha periferno umetnutog centralnog venskog katetera

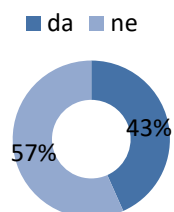
Također, uspoređivala se pojavnost sepse tijekom hospitalizacije u oba centra; u KBC-u Rijeka 14 (48%) pacijenata razvilo je sepsu, dok ih je u QKUK Priština razvilo 17 (43%). Uz samu pojavnost analizirala se i povezanost učestalosti sepse s dužinom hospitalizacije pacijenata, no ona se nije pokazala statistički značajnom.

KBC Rijeka



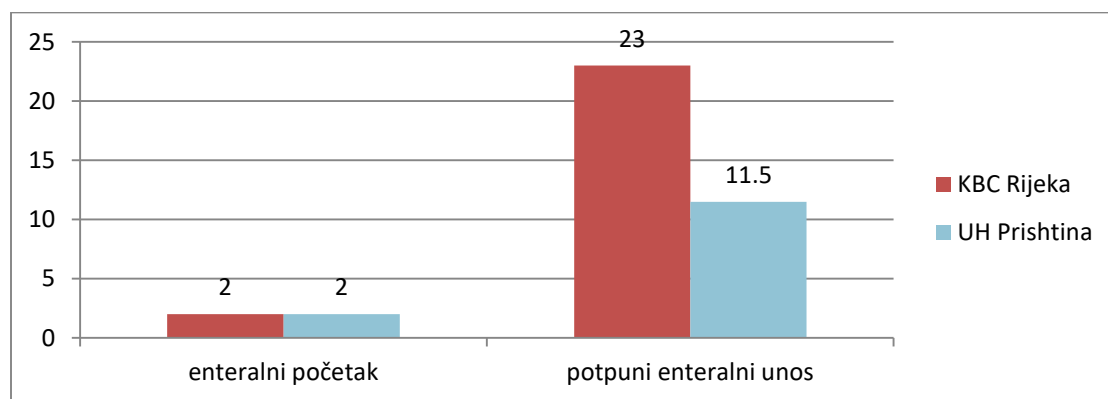
Slika 19. Prikaz incidencije sepse tijekom hospitalizacije u Rijeci

QKUK Priština



Slika 20. Prikaz incidencije sepse tijekom boravka u Prištini

Razlike u načinu prehrane novorođenčadi između centara u Rijeci i Prištini su značajne. Sva novorođenčad u Rijeci primala su totalnu parenteralnu prehranu (TPN), dok se ista ne primjenjuje u centru u Prištini. Nadalje, prikupljeni su i podaci o enteralnoj prehrani. Slika broj 13. prikazuje srednju vrijednost (prosjeak) početka enteralne prehrane po danima iz koje se vidi da oba centra započinju s enteralnom prehranom 2. dan od rođenja. Također je prikazan prosječan broj dana potreban za potpuni prijelaz na enteralnu prehranu koji, za KBC Rijeka, iznosi 23 dana, a za QKUK Priština 11.5 dana.



Slika.21 Graficki prikaz pocetka enteralne prehrane, kao i prijelaza u potpuni enteralni unos

Analiza početne mase i završne, otpusne mase s obzirom na način prehrane pokazala je da su oni pacijenti na TPN-u imali otpusnu masu 570 g veću od druge skupine. To se pokazalo statistički značajnim u vrijednosti od $p=0,01$.

5. RASPRAVA

Prijevremeno rođenje ostaje značajan javno zdravstveni problem s visokom stopom morbiditeta i mortaliteta. Na iste utječu čimbenici kao što su stupanj nedonošenosti, porođajna masa, spol, rasa, postojanje kongenitalnih anomalija te razina neonatalne skrbi koja se smatra najvažnijim čimbenikom i unazad par desetljeća značajno je poboljšana (5). Ovo retrospektivno istraživanje rađeno je u cilju analize dijagnostičkih i terapijskih metoda na Klinici za pedijatriju, Odjela za intenzivno liječenje novorođenčadi u Rijeci, u usporedbi s neonatološkim odjelom Sveučilišne bolnice Priština, Kosovo. Testirana je hipoteza da prijevremeno rođeno novorođenče gestacijske dobi <30 liječeno u KBC-u Rijeka u razdoblju od 2019. do 2021. ima kraći period hospitalizacije. Spolna distribucija u Rijeci iznosi 59% muške novorođenčadi a u Prištini 67% što je u korelaciji s većinom europskih studija koje su pokazale da je učestalost nedonoščadi muške djece veća (8). Što se tiče gestacijskog raspona dobi, rezultati su pokazali da je najmlađe preživjelo novorođenče iz ove studije u Rijeci bilo 24+2 tjedna staro, dok u Prištini nisu zabilježena preživjela novorođenčad mlađa od 27+3 tjedna. Mogući uzrok razlike u gestacijskoj dobi između preživjelih među skupinama, činjenica da Prištini nedostaju neki od postupaka i metoda liječenja koje se u Rijeci rutinski. Također, porođajne mase ispitanika u Rijeci kreću se od 680 g do 1450 g, od kojih je 19 < 1000 g te time pripada kategoriji ekstremno niske porođajne mase, a masa 10 ispitanika iznosila je od 1000 g do 1500 g te pripada kategoriji vrlo niske porođajne težine. Nasuprot tome, u Prištini je raspon masa preživjele novorođenčadi bio uži sa samo četvoro nedonoščadi u kategoriji <1000 g, a njih 26 u kategoriji između 1000 g i 1500 g. Srednja vrijednost porođajne mase u Rijeci iznosi 900 g, za razliku od prosječnih 1250 g u Prištini. Rodna masa se pokazala statistički značajnom varijablom ($p=0.005$). U prosjeku, na

svakih dodatnih 100 grama izmjerenih pri rođenju, novorođenče boravi 4 dana kraće u bolnici. Glass i suradnici proveli su slično istraživanje u 2015. u SAD-u u kojem su tvrdili da je na svakih 100 grama porođajne mase, hospitalizacija prijevremeno rođeneog novorođenčeta ispod 1000 g kraća za 6 dana, analogno tome, ukupna stopa preživljenja porasla je za 56% (30). Velika razlika između srednje vrijednosti porođajne težine može se objasniti nedostatkom naprednijih metoda liječenja u QKUK Priština koje direktno utječu na stopu preživljenja novorođenčeta manje gestacijske dobi.

Apgar ocjena je metoda brze procjene vitalnosti sve novorođenčadi u 1. i 5. minuti nakon rođenja (5). Procjena vitalnosti novorođenčeta određuje se zbrajanjem vrijednosti 5 kriterija; boja kože, mišićni tonus, frekvencija disanja, disanje i refleksa podražljivosti. Za svaki kriterij novorođenče može dobiti ocjenu od 0 do 2 (5). Analizom podataka uočena je mala razlika u prosjeku Apgar ocjene, gdje je više ispitanika u Rijeci postiglo veći rezultat na oba Apgar ocjenjivanja, srednja Apgar ocjena u 1.minuti u Rijeci iznosila je 5, a u Prištini 4. Najčešća ocjena u 1. minuti u oba centra iznosila je 5, a najčešća ocjena u petominutnom Apgar-u u Rijeci iznosila je 7, a u Prištini 5. Analizom podataka pokazalo se da ne postoji statistički značajna korelacija ($p=0,713$) između Apgar ocjena i dužine boravka u oba klinička centra. Premda su studije iz nekoliko različitih regija Europe 2012. godine pokazale korelaciju između niže petominutne Apgar ocjene i produljene hospitalizacije, ovaj rad istu nije zabilježio statistički značajnom (27). Analizom potrebe za mehaničkom ventilacijom i duljinom hospitalizacija uočeno je kako su oba centra imala su sličan postotak upotrebe mehaničke ventilacije prvog dana (69% KBC Rijeka, 73% QKUK Priština) , što je statistički beznačajno, a zbog heterogenosti gestacijske dobi analizirane populacije dvaju centara dodatno se analizirala potreba za

mehaničkom ventilacijom u prvom danu u novorođenčadi rođenih od 27. do 30 tjedna s ciljem izjednačavanja gestacijske dobi između dva centra. Od ukupno 18 novorođenčadi rođenih od 27. do 30. tjedna u Rijeci, troje (17%) su mehanički ventilirani u prvom danu, dok je od njih 30 rođenih u Prištini osmero (27%) mehanički ventilirano odmah u prvom danu. Maier i suradnici su istraživanjem iz 2018., provedenim po različitim regijama Europe, potvrdili da mehanička ventilacija produljuje trajanje hospitalizacije, ali točan broj dana varira od centra do centra. (33). Ova razlika dodatni je poticaj za daljnja istraživanja utjecaja mehaničke ventilacije na duljinu hospitalizacije između novorođenčadi iste gestacijske dobi.

Sljedeća kontrolna varijabla bila je potreba korištenje nCPAP prvog dana života, kao i ponovljena upotreba istog kasnije tijekom hospitalizacije. Dobiveni rezultati ne pokazuju značajnu razliku u korištenju nCPAP prvog dana, međutim očito je da QKUK Priština ima veći postotak (63%) ponovljenog korištenja nCPAP-a, od KBC-a Rijeka (41%). Iako je prisutna razlika u učestalosti, ona nije statistički značajna. Srednja vrijednost trajanja nCPAP potpore je bila 5 dana za KBC Rijeka, odnosno 6,5 dana za QKUK Priština. Naime, razlika u dužini trajanja potpore između centara se pokazala statistički značajnom u vrijednosti od $p=0.047$. Ne postoji točno definirano niti preporučeno trajanje potpore nCPAP-a, smjernice diljem svijeta sugeriraju individualnu prilagodbu, no nedavne studije su pokazale da je očekivani vremenski okvir ukidanja nCPAP-a 4-5 dana (16,20). KBC Rijeka pripada tom vremenskom okviru, a u QKUK Priština uočena je mala razlika.

Kako je svakom novorođenčetu u oba centra dijagnosticiran RDS, liječenje surfaktantima bilo je neizbježno jer su njegove prednosti odavno dokazane. Iako je na tržištu dostupno nekoliko

različitih vrsta prirodnih surfaktanata kao što su Survanta, Curosurf ili Alveofact, izbori se razlikuju unutar dva centra (20). Curosurf se koristi u KBC-u Rijeka, dok QKUK Priština koristi Survantu. Kada se koristi kao kontrolna varijabla, vrsta surfaktanta nije bila statistički značajna na utjecaj duljine hospitalizacije. Studija iz 2018. godine zaključila je da nema razlike u ishodu hospitalizacije između ta dva tipa surfaktanta, no ovim je radom utvrđeno da je potreba za ponavljanim dozama manja u skupine na kojoj je bio korišten Curosurf od skupine na Survantu (23). KBC Rijeka, uz korištenje Curosurfa, imao je veći postotak ponavljane doze (31%), u odnosu na korištenje Survante u QKUK Priština (7%). Kako bismo mogli točnije usporediti postotak ponovljenog surfaktanta, usporedili smo skupinu rođenih od 27. do 30. tjedna u Rijeci, sa skupinom u Prištini. Novorođenčad iz Rijeke ponovno je pokazala veći postotak (22%) potrebe za ponovljenim davanjem surfaktanta u usporedbi sa 7% primijenjene ponovljene doze surfaktanta u Prištini. Na temelju toga može se zaključiti da je Survanta uspješnija kako je bilo manja potreba za ponovljenu dozu.

Učestalost uporabe umbilikalnog venskog katetera raste sa smanjenjem gestacijske dobi i porođajne mase (6). U KBC-u Rijeka kod svakog je novorođenčeta postavljen umbilikalni kateter, dok je u Prištini samo njih 16 (53%) imalo postavljen umbilikalni kateter. Statistička značajnost ove razlike pokazala se graničnom ($p=0.05$) uslijed heterogenosti analiziranih populacija, što ukazuje na potrebitost dodatne podanalize spomenuta dva centra, u ispitanika iste gestacijske dobi, da bi dobili točniju statističku vrijednost. Razlika upotrebe katetera između dva centra, uočena u ovoj studiji, mogla bi se objasniti i činjenicom da je srednja vrijednost rodne mase veća u Prištini, a potreba za umbilikalnim kateterom pada sa većom rodnom masom (7). Periferno umetnuti centralni venski kateteri koriste se za pružanje nutritivne i

terapijske potpore, posebno u novorođenčadi s vrlo malom porođajnom težinom (22). Iako KBC Rijeka koristi PICC rutinski (97%), rezultati pokazuju da nijedan pacijent u QKUK Priština nije liječen istim, stoga primjena potputne parenteralne prehrane nije bila moguća. Razlika u korištenju PICC-a između dva centra proučavana ovim radom, također bi mogla biti ključni čimbenik postojanja značajnih razlika porođajnih težina. U ovoj studiji izračunata je i srednja vrijednost dana početka enteralne prehrane za oba centra. Oba centra su započela enteralnu prehranu u prosjeku drugog dana. Međutim, uočena je razlika u srednjoj vrijednosti dana prijelaska na potpunu enteralnu prehranu. KBC Rijeka je na totalnu enteralnu prehranu prešao u prosjeku 23. dana, a QKUK Priština 11. dana. Manjak pripravaka parenteralne prehrane u Prištini mogao bi objasniti ovaj „brži“ prijelazak na potpunu enteralnu prehranu, kako bi se osigurala adekvatna nutritivna potpora. Istraživanje iz 2022. promatralo je nedonoščad lakšu od 1500 g te pokazalo da je totalni prijelaz na enteralnu prehranu, sa parenteralne, moguć već unutar 7 dana (31). Također, ispitivana je i pretpostavka da novorođenčad iste rodne mase koja nisu primila parenteralnu prehranu imaju značajno manju otpusnu masu od one djece koja su istu primila. Pošto su sva novorođenčad u KBC-u Rijeka bila na TPN-u, dok niti jedno u QKUK Priština nije bilo, mogli smo direktno uspoređivati ova dva centra. Novorođenčadi u QKUK Priština TPN nije bila dostupna te su je oni nadomještavali na druge načine do mogućnosti prelaska na enteralnu prehranu. Univarijantni linearni regresijski model se koristilo za analizu povezanosti između primjene parenteralne prehrane i njenog utjecaja na razliku u težini mjerene pri rođenju i na dan otpusta iz bolnice. Analiza početne rodne mase i otpusne mase s obzirom na način prehrane pokazala je da su oni pacijenti na TPN-u imali otpusnu masu 570 g veću od druge skupine. Statistički je potvrđeno da postoji snažna i značajna korelacija ta dva

parametra ($p=0,01$). Iako ovo nije direktna uzročno-posljedična veza, jer postoji samo jedna neovisna varijabla koja se ispituje, rezultat ide u prilog uspješnosti parenteralne prehrane. Istraživanje iz 2020. pokazalo je da nedostatak totalne parenteralne prehrane, samim time manjak unosa proteina, rezultira manjkom prirasta na težini od 200g u promatranom periodu 28 dana od rođenja (32).

Zaključno sa svime navedenim na prijevremeno rođenje velik utjecaj ima zdravstvena razina centra za liječenje odnosno pružanje odgovarajuće i pravodobne medicinske skrbi, a navedno direktan utjecaj na bolji ishod svih prijevremeno rođenih, a pogotovo onih ispod 30. gestacijskog tjedna i ispod 1000 g .

6. ZAKLJUČAK

Rezultati analizirane hipoteze, pokazuju da novorođenčad liječena u QKUK Priština imaju 4 dana dulju hospitalizaciju od novorođenčadi liječenih u KBC Rijeka. Utjecaj rodne mase pokazao se najviše statistički značajnim podatkom u određivanju trajanja hospitalizacije. Rezultat koji je dobiven govori u prilog tome da je period hospitalizacije kraći 4 dana za novorođenčad s 100 g većom porođajnom masom. Srednja vrijednost rodne mase u QKUK Prištini 1250 g, a u Rijeci 900 g te je samim time očekivano da će hospitalizacija u KBC Rijeka biti duža na temelju tog podatka, no ona je kraća od one za QKUK Priština. To se može pripisati činjenici da su novorođenčad rođena u KBC Rijeka, gestacijske dobi od 24+2 tjedna i porođajne mase <1000 g imala dostupnost naprednijim metodama liječenja s višom stopom preživljenja. Nisu zabilježena novorođenčad iste gestacijske dobi i težine u QKUK Priština u ovom istraživanju, da su preživjeli dulje od 7 dana.

Navedeni rezultati idu u prilog utjecaju socioekonomskih čimbenika na liječenje. Republika Kosovo je zemlja u tranziciji, s manjim raspoloživim zdravstvenim resursima, a Republika Hrvatska je posttranzicijska zemlja, članica Europske Unije s boljim mogućnostima liječenja.

7. SAŽETAK

Prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prijevremeni je porod definiran dovršenjem trudnoće prije navršenog 37. gestacijskog tjedna (GT) (trudnoća koja traje kraće od 259 dana od prvog dana posljednje menstruacije žene). Stopa mortaliteta prijevremeno rođene novorođenčadi ovisi o čimbenicima kao što su stupanj nedonošenosti, određen gestacijskom dobi i porođajnom masom, spol, rasa, postojanje kongenitalnih anomalija te razina neonatalne skrbi. Ovo retrospektivno istraživanje rađeno je radi analize dijagnostičkih i terapijskih metoda na Klinici za pedijatriju, Odjela za intenzivno liječenje novorođenčadi u Rijeci, u usporedbi s neonatološkim odjelom Sveučilišne bolnice Priština, Kosovo. Testirana je hipoteza da prijevremeno rođeno novorođenče gestacijske dobi <30 tjedna liječeno u KBC-u Rijeka u razdoblju od 2019. do 2021 ima kraći period hospitalizacije zbog toga što se u Rijeci koriste naprednije metode liječenja. Metodom linearne regresije analizirani su sljedeći parametri: spol, Apgar ocjena, porođajna težina, gestacijska dob, upotreba nCPAP-a, primjena mehaničke ventilacije, primjena umbilikalnog i periferno umetnutog centralnog venskog katetera, liječenje surfaktantom, pojavnost sepse i način prehrane (potpuna parenteralna prehrana, enteralna prehrana). Rezultati analizirane hipoteze, pokazuju da novorođenčad liječena u QKUK Priština ima 4 dana dulju hospitalizaciju od novorođenčadi liječenih u KBC Rijeka. Utjecaj porođajne mase pokazao se najviše statistički značajanim podatkom u određivanju trajanja hospitalizacije. Rezultat koji je dobiven govori u prilog tome da je period hospitalizacije kraći 4 dana za novorođenčad s 100 g većom porođajnom masom. Srednja vrijednost rodne mase u QKUK

Prištini 1250 g, a u Rijeci 900 g. Navedeni rezultati idu u prilog utjecaju socioekonomskih čimbenika na liječenje.

8. SUMMARY

World Health Organization (WHO) defines premature birth as the completion of a pregnancy before the 37th gestational week (GT) (pregnancy lasting less than 259 days from the first day of a woman's last menstrual period). The mortality rate of premature infants depends on factors such as the degree of prematurity, determined by gestational age and birth weight, sex, race, congenital anomalies and the level of neonatal care. This retrospective study was conducted to analyze diagnostic and therapeutic methods at the Clinic of Pediatrics, Department of Neonatal Intensive Care in Rijeka, compared to the neonatology department of the University Hospital Prishtina, Kosovo. The hypothesis was tested that premature newborns of gestational age <30 weeks treated in Rijeka are more likely to have shorter hospitalization, due to more advanced methods, than those treated in Prishtina. Parameters such as sex, Apgar score, birth weight, gestational age, nCPAP use, mechanical ventilation, umbilical and peripherally inserted central venous catheter, surfactant treatment, sepsis and nutrition methods (total parenteral and enteral) were analyzed using a model of linear regression. The results show that receiving treatment in Kosovo increases hospitalization by 4 days. Birth weight was the most statistically significant data in determining the duration of hospitalization,

the median in Rijeka being 900gr, whereas 1250gr, in Prishtina. The results received can be attributed to the influence of socioeconomic factors on neonatal care.

Key words: prematurity, intensive care, length of stay

LITERATURA

1. Zavod za Javno Zdravstvo HZ. [Internet]. Prirodno kretanje u Hrvatskoj u 2020.godini. [ažurirano 05.06.2022.; citirano 05.06.2022]. Dostupno na https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/08/PRIRODNO_KRETANJE_2020_30082021_.pdf
2. Statistics | Eurostat [Internet]. Population on 1 January by age groups and sex – functional urban areas. [ažurirano 12.6.2022.; citirano 05.6.2022.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/urb_lpop1/default/table?lang=en
3. Kosovo Agency of Statistics [Internet]. Birth Deaths Marriages and

Divorces Statistics. [ažurirano 03.02.2022, citirano 10.06.2022]. Dostupno na <https://ask.rks-gov.net/media/6849/birtj-deth-mer-div-march-2022.pdf>

4. World Health Organization | WHO [Internet]. Preterm birth. [ažurirano 19.2.2018.; citirano 12.6.2022.] Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

5. Mardešić D. i suradnici. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.

6. Behrman RE, Butler AS. Preterm birth: Causes, Consequences, and Prevention. 1. Izd. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007.

7. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. 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): 2162-2172

8. Kent AL, Wright IMR, Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. Pediatrics. 2012; 129(1): 124-131

9. March of Dimes [Internet]. Premature birth in the United States black population. [citirano 13.6.2022.]. Dostupno na: <https://www.marchofdimes.org/materials/premature-birth-report-card-united-states.pdf>

10. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. Semin Perinatol. 2006; 30(1): 16-19

11. D'Antonio F, Benlioglu C, Sileo FG, Thilaganathan B, Papagerghiou A, Bhide A, et al. Perinatal outcomes of twin pregnancies affected by early twin-twin transfusion syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(9): 1121-1134
12. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Bonamy AE, Persson M, Wilkstrom AK, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013;309(22): 2362-2370
13. Wang T, Zhang J, Lu X, Xi W, Li Z. Maternal early pregnancy body mass index and risk of preterm birth. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 284(4): 813-819
14. Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012; 17(1): 12-19
15. Mandy GT. Short-term complications of the preterm infant. U: UpToDate, Martin R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 13.6.2022.]
Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
16. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician.* 2007; 76(7): 987-994.
17. Darnall RA, Kattwinkel J, Nattie C, Robinson M. Margin of safety for discharge after apnea in preterm infants. *Pediatrics.* 1997; 100(5): 795-801
18. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* 2010; 67(1): 1-8

19. Philips III JB. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. U: UpToDate, Garcia-prats JA, Fulton DR ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [citirano 13.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
20. Broxterman EC, Hug DA. Retinopathy of prematurity: A review of current screening guidelines and treatment options. *Mo Med*. 2016; 113(3): 187-190
21. Milardović A, Bilič Čače I, Smrkulj D. Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja -Long term outcomes of preterm infants. *MedFlum*.2021; 57(3): 228-235
22. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: A clinical overview. *Transl Pediatr* 2020;9:125-35.
23. Puia-Dumitrescu M, Smith PB, Zhao J, Soriano A, Payne EH, Harper B, et al. Dosing and safety of off-label use of caffeine citrate in premature infants. *J Pediatr*. 2019; 211: 27-32
24. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral nutrition in very low birth weight preterm infants. *Isr Med Assoc*. 2015; 17(5): 310-315
25. Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014; 133(1): 156-163
26. Mirzarahimi M, Barak M. Comparison efficacy of Curosurf and Survanta in preterm infants with respiratory distress syndrome *Pak J Pharm Sci*. 2018; 31(2): 469-472

27. Cummings JJ, Polin RA. Noninvasive respiratory support. *Pediatrics*. 2016;137(1)
28. Thekkevedu RK, El-Saie A, Prakash V, Katakam L, Shivanna B. Ventilation-induced lung injury (VILI) in neonates: Evidence-based concepts and lung-protective strategies. *J Clin Med*. 2022; 11(3): 557
29. Leybovitz-Haleluya N, Wainstock T, Sheiner E, Segal I, Landau D, Walfisch A. Low apgar scores in term newborns and long-term gastro-intestinal morbidity: a population-based cohort study with up to 18 years of follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 31(10): 1609-1614
30. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis P. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6): 1337-1351
31. Brinkis R, Albertsson- Winkland K, Tameliene R, Verkauskiene R. Nutrient Intake With Early Progressive Enteral Feeding of Very-Low-Birth-Weight Newborns. *Nutrients* 2022, 14, 1181
32. Bolisetty S, Osborn D, Sinn J, Wong, CS, Jacobs, S, Hewson MP, Standardised neonatal parenteral nutritions in newborns. *Australasian neonatal parenteral nutrition consensus update*, 2020. Feb 8;20(1):59
33. Maier R, Blondel B, Piedvache A, Petrou S, Reempts P, Franco F, Barros H, Duration and Time Trends in Hospital Stay for Very Preterm Infants Differ Across European Regions. *Neonatal intensive care*, 2018. Feb 7;22(5): 10.1097

ŽIVOTOPIS

Zanë Demiri rođena je 12.12.1996. godine u Gnjilane, Kosovo gdje je završila Osnovnu školu „Selami Hallaci“, a svoje srednjoškolsko obrazovanje stekla je u Prištini u gimnaziji „Mehmet Akif Ersoy College“, općeg usmjerenja, na engleskom jeziku. Pet godina trenirala je odbojku. Akademske godine 2015./2016. upisala tečaj hrvatskog jezika (Croaticum) u Zagrebu. Akademske godine 2016./2017. upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Akademske godine 2018/2019. preko *Erasmus+* provela je osam tjedana u University of Marmara, faculty of Medicine, u Istanbulu, kamo je volontirala na zavod za mikrobiologiju i bakteriologiju. Tijekom studiranja pasivno je sudjelovala na Globalnom Studentskom Kongresu u Beogradu 2019. godine. Aktivno je sudjelovala na Kongresu hitne medicine 2022. godine, Kongresu Debljine 2022.godine te Studentskom kongresu neuroznanosti. Materini jezik je albanski a aktivno vlada engleskim, hrvatskim i turskim.