

Dugoročni ishodi prematuriteta

Smrkulj, Dorotea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:184:376009>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



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

Dorotea Smrkulj

DUGOROČNI ISHODI PREMATURITETA

Diplomski rad

Rijeka, 2020

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Dorotea Smrkulj

DUGOROČNI ISHODI PREMATURITETA

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

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

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Roganović dr. med.

2. doc. dr. sc. Kristina Lah-Tomulić dr. med.

3. prof. dr. sc. Goran Palčevski dr. med

Rad sadrži ___ 43 ___ stranice, ___ 0 ___ slika, ___ 2 ___ tablice, ___ 73 ___ literaturnih navoda.

Zahvala

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

Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na podršci koju su mi pružali tijekom studija.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Svrha rada.....	1
3. Prematuritet.....	2
3.1. Definicije	2
3.2. Učestalost i mortalitet	4
3.3. Komplikacije	6
3.3.1. Kratkoročne komplikacije	6
4. Dugoročne komplikacije	9
4.1. Dugoročne komplikacije prematuriteta u predškolske djece.....	9
4.1.1 Učestale hospitalizacije	9
4.1.2. Poremećaji rasta	10
4.1.3. Neurorazvojne komplikacije	11
4.1.4. Poremećaji psihičkog razvoja i smetnje ponašanja	16
4.2. Dugoročne komplikacije prematuriteta u školskoj i adolescentnoj dobi.....	17
4.2.1. Poremećaji rasta, razvoja i nastupa puberteta.....	17
4.2.2. Kronične bolesti	18
4.2.3. Akademske uspjeh	23
4.2.4. Poremećaji psihičkog razvoja i smetnje ponašanja	24
4.3. Dugoročne komplikacije prematuriteta u odrasloj dobi.....	25
4.3.1. Kronične bolesti	25
4.3.2. Socioekonomske posljedice i mentalno zdravlje	26

5. Rasprava	28
6. Zaključci.....	30
Sažetak.....	31
Summary	32
Literatura.....	33
Životopis.....	43

Popis skraćenica

1. GA- gestacijska dob
2. LPT- kasno prijevremeno rođena nedonoščad
3. MPT- umjereno prijevremeno rođena nedonoščad
4. VPT- vrlo prijevremeno rođena nedonoščad
5. EPT- ekstremno prijevremeno rođena nedonoščad
6. LBW- niska rodna masa
7. VLBW- vrlo niska rodna masa
8. ELBW- ekstremno niska rodna masa
9. SGA- novorođenče maleno za gestacijsku dob
10. AGA- novorođenče prikladno za gestacijsku dob
11. LGA- novorođenče veliko za gestacijsku dob
12. SD- standardna devijacija
13. RDS- respiratorni distres sindrom
14. ROP- retinopatija novorođenčadi
15. PDA- otvoren ductus arteriosus
16. BPD- bronhopulmonalna displazija
17. NEC- nekrotizirajući enterokolitis
18. IVH- intraventrikularno krvarenje
19. PVL- periventrikularna leukomalacija
20. BMI- index tjelesne mase
21. MND- minimalne cerebralne disfunkcije
22. IQ- kvocijent inteligencije

1. Uvod

Implementacija novih znanstvenih spoznaja u svakodnevnu kliničku praksu te poboljšanje kvalitete medicinske opreme u posljednjih su pedeset godina značajno unaprijedili ishod i zdravlje djece koja su rođena prije vremena. Uslijed prijevremenog okončanja intrauterinog života, odnosno prekida fiziološkog fenomena trudnoće prije za to predviđenog vremena, nedonešena novorođenčad iskazuje spektar poteškoća u početnoj prilagodbi i funkcioniranju na vanmaternične uvjete. Komplikacije koje nosi nedovršen rast i razvoj organa mogu se ublažiti zahvaljujući adekvatnoj skrbi u neonatološkim jedinicama. Medicinski postupci u prvim satima, danima, odnosno tjednima života ključni su za daljnji napredak takve novorođenčadi. U dugoročnom praćenju ishoda prematuriteta uočava se niz potencijalnih komplikacija koje se mogu, ali i ne moraju razviti i tako izravno utjecati na ukupnu kvalitetu života pojedinca. Promatrajući prematuruse kao izdvojenu skupinu primijećeno je da se suočavaju s povećanim rizicima za brojne fizičke i psihičke bolesti. Čini se da poznavanje istih i praćenje dinamike njihova pojavljivanja može biti korisno, pogotovo u stanjima gdje se primarnom i sekundarnom prevencijom može spriječiti, odnosno zaustaviti napredovanje određene bolesti. (1, 2)

2. Svrha rada

Svrha ovog diplomskog rada jest promotriti fenomen prijevremenog rođenja u kontekstu dugoročnih posljedica na zdravlje i život u cijelosti. Sukladno tome, u radu će biti prikazan sažeti pregled literature na temu dugoročnih ishoda i mogućih komplikacija u tijeku života novorođenčadi rođene prije termina.

3. Prematuritet

3.1. Definicije

Prematuritet se definira pomoću gestacijske dobi (engl. *gestational age*, GA). Gestacijsku dob novorođenčeta računamo kao vrijeme koje je prošlo od prvog dana zadnje menstruacije do poroda. Dogovorno, normalno vrijeme gestacije iznosi 280 dana, odnosno 40 tjedana. Novorođenčad koja je rođena prije 37. tjedna gestacije (manje od 259 dana) nazivamo nedonešenom, tj. nedonoščad, dok se ona rođena nakon 42. tjedna (294 ili više dana) nazivaju prenešenom. Novorođenčad rođena između punih 37 i 42 tjedna (od 259 do 293 dana) trudnoće nazivamo donešeno ili terminsko novorođenče. Nadalje, temeljem GA nedonešeno novorođenče klasificiramo u četiri grupe: kasno (engl. *late preterm*, LPT), umjereno (engl. *moderate preterm*, MPT), vrlo (engl. *very preterm*, VPT) i ekstremno (engl. *extremely preterm*, EPT) prijevremeno rođena nedonoščad. Precizniji prikaz podjele naveden je u tablici 1 (1).

Tablica 1. Klasifikacija nedonoščadi temeljem gestacijske dobi (2)

Prijevremeno rođena nedonoščad	Gestacijska dob
Kasno (LPT)	Od početka 34. do kraja 36. tjedna
Umjereno (MPT)	Od početka 32. do kraja 33. tjedna
Vrlo (VPT)	Od početka 28. do kraja 31. tjedna
Ekstremno (EPT)	Manja od 28 tjedna

Uz gestacijsku dob u evaluaciji zrelosti nedonoščadi u obzir se uzimaju i podaci o rodnoj masi. Svako novorođenče rodne mase manje od 2500 grama, neovisno o trajanju gestacije, smatra se novorođenčetom male rodne mase. Klasifikacija na temelju male rodne mase novorođenčadi razlikuje novorođenčad niske (engl. *low birth weight*, LBW), vrlo niske (engl. *very low birth weight*, VLBW) i ekstremno niske (engl. *extremely low birth weight*, ELBW) rodne mase. Precizniji prikaz podjele naveden je u tablici 2 (1, 2).

Tablica 2. Klasifikacija nedonoščadi temeljem rodne mase (2)

Rodna masa	Rodna masa (g)
Niska (LBW)	Manje od 2500 g
Vrlo niska (VLBW)	Manje od 1500 g
Ekstremno niska (ELBW)	Manje od 1000 g

Važno je napomenuti da mala rodna masa novorođenčeta nije isključivo posljedica prematuriteta, već se može promatrati kao posljedica intrauterinog zaostajanja u rastu, pri čemu BW ne odgovara očekivanom za GA pri rođenju. Iz tog se razloga povijesna definicija nedonoščeta na temelju male rodne mase (manje od 2500 grama) danas ne smatra prikladnom (1).

Grafički prikaz odnosa GA i BW u Republici Hrvatskoj najčešće je prikazan Fentonovim krivuljama. Krivulje također uzimaju u obzir i centilne vrijednosti opsega glavice te spol novorođenčeta (4). Pomoću njih možemo procijeniti koja je novorođenčad najugroženija za razvoj kratkoročnih i dugoročnih komplikacija te koja ima najveći rizik letalnog ishoda (1). Točnije, procjenjuje se prenatalni tjelesni razvoj, temeljem kojeg novorođenčad može pripadati nekoj od

sljedećih skupina: malena za gestacijsku dob (engl. *small for gestational age*, SGA), prikladna za gestacijsku dob (engl. *appropriate for gestational age*, AGA) te velika za gestacijsku dob (engl. *large for gestational age*, LGA). SGA novorođenčadi, odnosno hipotrofičnom smatramo onu čija je rodna masa za dvije standardne devijacije (engl. *standard deviation*, SD) niža od prosječne ili je ispod desete percentile za gestacijsku dob. AGA novorođenčadi, odnosno eutrofičnom smatramo onu čija je rodna masa između desete i devedesete percentile. Konačno, LGA novorođenčadi, odnosno hipertrofičnom smatramo onu čije je rodna masa iznad devedesete percentile (1, 3).

3.2. Učestalost i mortalitet

U svijetu je u 2014. godini rođeno 14.84 milijuna (10.6%) prematurusa od ukupno 139.95 milijuna živorođene djece. Usporedbom podataka za 107 zemalja pokazalo se da je učestalost prematuriteta varirala od 8.7% za određene dijelove Europske Unije do 13.4% za područje sjeverne Afrike (5). U Republici Hrvatskoj svake se godine prosječno rodi 1900 djece s rodnom masom manjom od 2500 g (6). Valja napomenuti da prevalencija novorođenčadi niske rodne mase ovisi o konstitucijskim obilježjima i etničkoj pripadnosti. Primjerice, prevalencija LBW novorođenčadi Roma mnogo je veća u odnosu na ostale etničke skupine u RH, međutim njihovo preživljenje i razvoj u prosjeku su mnogo bolji (1). Usporedbom podataka o GA i BW u zemljama s niskim i srednjim prihodima, utvrđeno je da jedno od pet novorođenčadi spada u grupu SGA. Prema uzroku SGA-a, 41% uzrokovano je prematuritetom, a preostalih 59% zaostajanjem u intrauterinom rastu (7). U 2012. godini prije je vremena rođeno 1.5 milijuna SGA novorođenčadi u zemljama s niskim i srednjim prihodima. Važnost je navedenog podatka u tome što su najugroženija skupina novorođenčadi upravo ona rođena prerano i premalena za GA. S obzirom na vulnerabilnost spomenute skupine, kod njih se prati najviše povećanje rizika za razvoj

kratkoročnih i dugoročnih komplikacija, ali i mortaliteta (8, 9).

Prema podacima UN-a iz 2018. godine procjena globalne smrtnosti uzrokovane komplikacijama prematuriteta iznosila je 35%, od kojih se 16% smrti bilježi u neonatalnoj dobi, a 2% do pete godine života (10). Napredak intenzivne njege, noviji terapijski pristup te implementacija *evidence-based* postupaka u svakodnevnu kliničku praksu doveli su do smanjenja sveukupne stope mortaliteta prematurusa (11-14). Tercijarni centri zdravstvene zaštite, koji su u mogućnosti provesti sve ranije navedeno, pokazuju značajno poboljšanje stopa preživljenja za EPT i VPT novorođenčad (15). S druge strane, nedovoljna razina zdravstvene skrbi nedonoščadi povezana je s povećanim mortalitetom, a kao uzroci mortaliteta navode se hipotermija te neadekvatna kardiovaskularna i ventilacijska potpora (16). Iako se sveukupni mortalitet djece smanjio u odnosu na prethodne godine, postoje značajne razlike ovisno o mjestu rođenja. Primjerice, novorođenčad rođena na području subsaharske Afrike ima 14 puta veću šansu za letalan ishod u prvih 5 godina života u odnosu na djecu rođenu u Europskoj Uniji (10, 17). Što se tiče zemalja s visokim prihodima, prematuritet se danas, uz kongenitalne anomalije, nalazi na vodećem mjestu uzroka smrti djece (10). Dijagnostički pristup i zahtjevni terapijski postupci, poglavito kirurški, zbog male mase djeteta, predstavljaju dodatni izazov za liječnike. Stoga, novorođenčad s kongenitalnom srčanom greškom ima veći rizik za letalan ishod (18-20). U RH se kao rezultat poboljšanja zdravstvene zaštite uočava pad ranog neonatalnog mortaliteta u razdoblju od 1991. do 1993. godine te 2011. godine (1). Nadalje, multinacionalnom studijom provedenom u 10 različitih zemalja, novorođenčad na granici vijabilnosti (GA <25 tjedna) opisana je kao najugroženija te su za njih utvrđene stope mortaliteta od 35% do 84%. Varijabilnost podataka posljedica je različito regulirane granice vijabilnosti od države do države (21).

3.3. Komplikacije

Fiziološke i anatomske osobitosti nedonoščadi i funkcionalna nezrelost, koja postaje sve izraženija smanjenjem tjedna GA i BW-a pri rođenju, može biti uzrok otežanoj prilagodbi na ekstrasuterini život te posljedično pojavi komplikacija (1). Komplikacije se dijele na kratkoročne, koje nastaju za vrijeme neonatalnog razdoblja i dugoročne, koje se mogu javljati i kasnije, a često nedonoščad prate čitav život.

3.3.1. Kratkoročne komplikacije

Najčešće kratkoročne komplikacije kod VLBW novorođenčadi su: respiratorni distress sindrom (engl. *respiratory distress syndrome*, RDS), retinopatija novorođenčadi (engl. *retinopathy of prematurity*, ROP), otvoren ductus arteriosus (engl. *patent ductus arteriosus*, PDA), bronhopulmonalna displazija (engl. *bronchopulmonary dysplasia*, BPD), kasna neonatalna sepsa, nekrotizirajući enterokolitis (engl. *necrotizing enterocolitis*, NEC), intraventrikularno krvarenje (engl. *intraventricular hemorrhage*, IVH) te periventrikularna leukomalacija (engl. *periventricular leukomalacia*, PVL) (22).

Neadekvatno uspostavljena centralna regulacija disanja, manjak surfaktanta u plućima te smanjen učinak mehaničke ventilacije zbog slabije razvijene respiracijske muskulature ometaju uspostavljanje funkcije disanja i na taj način uzrokuju pojavu respiratornih komplikacija (1). Stoga je potrebno već od rođenja pažljivo pratiti oksigenaciju te omogućiti potporu kada je ona potrebna kako bi se umanjili kratkoročni i dugoročni štetni utjecaji hipoksije na novorođenče (22). Najozbiljnija komplikacija respiratornog sustava je BPD, koji je posljedica oštećenja pluća nastalog zbog liječenja zatajenja disanja mehaničkom ventilacijom pozitivnim tlakom i visokim

koncentracijama kisika dulje od nekoliko dana (1). Zbog strukturalnih i funkcionalnih promjena na plućima koje uzrokuje, utvrđeno je da BPD predstavlja rizik za razvoj plućne hipertenzije i češće javljanje respiratornih infekcija. S obzirom na dugotrajnu terapiju i učestale hospitalizacije, preporuča se korištenje neinvazivnih postupaka i terapije respiratornih komplikacija u cilju prevencije razvoja BPD-a (23).

Kardiovaskularne komplikacije prematuriteta odnose se na povećani rizik pojave srčanih grešaka i/ili sistemne hipotenzije. Nedonoščad u koje se uočava značajan pad tlaka ugrožena je zbog gašenja mehanizma cerebralne autoregulacije. Posljedično im prijeti pojava drugih komplikacija, primjerice neuroloških (IVH) (22). Najčešća je srčana greška WLBW novorođenčadi, s incidencijom od 30%, PDA. Iako većina djece ne pokazuje simptome, značajni pretoci mogu dovesti do apneje, RDS-a ili srčanog zatajivanja. Ukoliko se ne liječi, ima lošu prognozu, a posljedice ovise o veličini samog pretoka te odgovoru srca i pluća na pretok (1, 22).

Retinopatija nedonoščadi nastaje kao posljedica poremećaja u proliferaciji krvnih žila mrežnice. Prematuritet, hipoksija, srčane greške, IVH, pojava apneje i slična stanja mogu dovesti do smanjenja opskrbe kisikom, a kako su krvne žile retine izuzetno osjetljive na te promjene, dolazi do zbrajanja učinaka i pojave retinopatije. U početnim fazama proces je reverzibilan, međutim ukoliko se ne liječi može doći do gubitka vida (1).

Najznačajnije neurološke komplikacije su IVH i PVL. IVH nastaje kada u germinativnom matriksu, koji čine nezrele cerebrovaskularne strukture, pod djelovanjem promjene volumena i tlaka te sastava krvi (hipoksija i acidoza) uslijed pucanja fragilnih krvnih žila nastaju krvarenja. Klinički se obično prezentira u prva 24 sata života. Prognoza ovisi o stupnju krvarenja, odnosno

ozbiljnosti nastalog oštećenja, koje proporcionalno prati stopa mortaliteta. Lošiji dugoročni ishodi (cerebralna paraliza, zaostajanje u mentalnom razvoju) povezani su s opsežnošću krvarenja i istodobnom pojavom PVL-a. Iako nije direktna posljedica IVH, PVL je stanje koje često nalazimo udruženo s krvarenjem, a odraz je selektivne nekroze bijele periventrikularne moždane tvari (1).

U nedonoščadi je utvrđen obrazac neregularnog enteralnog hranjenja, koji se objašnjava slabije razvijenom koordinacijom refleksa sisanja, gutanja i disanja. Kako bi se postigla optimalna prehrana i zadovoljile energetske potrebe nedonoščadi, nužno je uz majčino mlijeko uvesti i dopunske enteralne ili parenteralne pripravke. S obzirom na nedostatne zalihe energije, odnosno nemogućnosti dovoljne proizvodnje topline, javlja se hipotermija. Njoj pridonose i velika površina novorođenčeta u odnosu na masu, slaba termička izolacija zbog nedostatka smeđeg masnog tkiva i slabija oksigenacija (1). Ukoliko se novorođenče ne zbrine na adekvatan način, hipotermija može dovesti do pojave IVH, RDS, krvarenja i hipoglikemije te je veći rizik za letalan ishod (22).

Poremećaj u regulaciji razine glukoze u krvi javlja se kao odgovor na nereguliranu razliku proizvodnje i potrošnje energije. Rezultat poremećaja je razvoj hipoglikemije ili hiperglikemije. Ipak, zbog smanjenih rezervi glikogena i već spomenute povećane potrošnje termoregulacijom, nedonoščad je sklonija razvoju hipoglikemije (1). Vrlo je važno pažljivo monitoriranje razine glukoze u krvi već u prva dva do tri sata od rođenja pa sve do uspostave zadovoljavajućeg hranjenja i normalnih vrijednosti glukoze (22).

Nekrotizirajući enterokolitis je akutna, potencijalno smrtonosna bolest novorođenčadi (1). Češće se javlja kod nedonoščadi; stopa incidencije za WLBW skupinu iznosi 2-10% (22). Karakteristika NEC-a je brzi razvoj nekroze stijenke crijeva s perforacijom i sekundarnim

peritonitisom. Čak i uz ranu terapiju, prognoza je loša sa smrtnošću od 20% do 40% (1). Novorođenčad koja preživi akutnu fazu bolesti ima povećan rizik za neurorazvojne poremećaje i dugoročne posljedice na gastrointestinalnom sustavu (22). Česta komplikacija je stenoza koja se razvije u zacijeljenom segmentu crijeva (1).

Prisutnost bakterijemije uz opće znakove infekcije u prvim danima života nazivamo sindromom novorođenačke sepsa. Razlikujemo ranu i kasnu sepsu, a kao jedan od najznačajnijih rizičnih faktora navodi se prematuritet. Kasna sepsa se javlja nakon trećeg dana života te je uzrok viših stopa mortaliteta, slabijeg neurorazvoja i zaostajanja u rastu (1, 22).

4. Dugoročne komplikacije

Dugoročne komplikacije prematuriteta odnose se na poremećaje rasta i razvoja koje imaju posljedice u vidu neurorazvojnih poremećaja i kroničnih bolesti. Osim toga, već od vrlo rane životne dobi mogu se uočiti poteškoće u psihosocijalnom i emocionalnom funkcioniranju prematurusa, a koje će imati utjecaj na svaki aspekt u njihovom daljnjem životu.

4.1. Dugoročne komplikacije prematuriteta u predškolske djece

4.1.1 Učestale hospitalizacije

Učestalost hospitalizacija novorođenčadi obrnuto proporcionalno prati GA i BW pri rođenju, što znači da niža GA i BW predstavlja veći rizik hospitalizacija u predškolskoj dobi. Istraživanja su pokazala da djeca rođena između 23. i 31. tjedna GA i/ili s BW koji je iznosio manje od 1500 grama, spadaju u najrizičniju skupinu, u kojoj se očekuje tri ili više hospitalizacija tijekom pedijatrijske skrbi. Najčešći razlozi hospitalizacija su problemi s probavnim i respiratornim sustavom (24-27).

Prema podacima dobivenim nacionalnom kohortnom studijom provedenoj u Velikoj Britaniji najveći rizik od lošijeg zdravstvenog statusa te posljedično učestalijih hospitalizacija utvrđen je u skupini djece rođene između 23. i 31. tjedna GA. Ta su djeca imala veći postotak učestalih hospitalizacija, 13.6%, u odnosu na djecu rođenu u terminu, kod kojih je isti postotak iznosio 2.8%. Parametri koji su poslužili u praćenju zdravstvenog statusa bili su idući: rast u duljinu, prirast mase, prisutnost dugoročne bolesti, astme ili *wheezing*-a (24). Nadalje, slični rezultati dobiveni su i istraživanjem Stephensa i sur. gdje je kontinuiranim praćenjem hospitalizacija uočen proporcionalni rast učestalosti istih u skupinama djece s nižom GA. Najveći rizik za ponovne hospitalizacije utvrđen je u prvoj godini života za svu prijevremeno rođenu djecu i to zbog respiratornih tegoba (astma, bronhitis i pneumoniju) te gastrointestinalnih infekcija (25). Također, prema podacima izraelske opažajne studije utvrđeno je da djeca s prisutnom jednom ili više kratkoročnih komplikacija, najčešće NEC, IVH, PVL, BPD i ROP, imaju značajno veći rizik hospitalizacija u odnosu na zdravu VLBW novorođenčad. Pokazalo se da najznačajniji utjecaj na zdravlje i učestalost hospitalizacija VLBW djece kroz cjelokupnu pedijatrijsku skrb imaju oštećenja središnjeg živčanog sustava uzrokovana IVH-om, PVL-om i ROP-om (26). U posebnom istraživanju ista skupina zaključuje kako su vrste odjela na koje su VLBW djeca ponovno hospitalizirana ovisne o prisutnosti kratkoročnih komplikacija. Najčešće se radilo o odjelima opće pedijatrije, opće kirurgije i intenzivne skrbi, dok su učestale hospitalizacije na odjele ortopedije i oftalmologije bile povezane s IVH-om i PVL-om (27).

4.1.2. Poremećaji rasta

Rast nedonoščeta u duljinu i prirast težine u predškolskoj dobi također su u ovisnosti o GA i BW pri rođenju. Iako kod neke djece postoji varijabilan kompenzacijski mehanizam ubrzanog

rasta, on često nije dovoljan za dostizanje adekvatne težine i duljine u kasnijoj dobi. Ubrzanje rasta tipično nastupa unutar prve dvije godine života te je kratkoročno vrlo efektivno, ali dugoročno (poglavito nakon druge godine života) može predstavljati značajan zdravstveni problem zbog povezanosti s kroničnim bolestima, metaboličkim bolestima i pretilošću (28).

Istraživanja su pokazala da EPT, MPT i VPT novorođenčad usprkos ubrzanom rastu ostaje značajno niža i lakša od svojih vršnjaka rođenih u terminu (29, 30). Očekivano bi bilo da opseg glave proporcionalno prati povećanje težine i dužine djeteta, međutim izmjerene su značajno niže vrijednosti u skupini novorođenčadi rođene u 23. tjednu GA. Zaključeno je da ubrzani rast ne utječe na povećanje opsega glave, a GA i BW predstavljaju najznačajnije dodatne faktore o kojima opseg ovisi (29). Osim toga, pratio se i indeks tjelesne mase (engl. body mass index, BMI), s ciljem prikazivanja utjecaja veličine novorođenčeta pri rođenju i GA na tjelesne proporcije. Utvrđeno je da djeca rođena prerano i u SGA skupini pokazuju značajno niže vrijednosti BMI-a u odnosu na djecu rođenu prerano, ali u AGA skupini. Navedeni podatci upućuju na zaključak da veličina novorođenčeta pri rođenju ima veći utjecaj na rast i razvoj nego izolirana GA (30).

4.1.3. Neurorazvojne komplikacije

Najveći zamah u rastu mozga uočava se tijekom prvih 1000 dana života, a do kraja predškolske dobi mozak se poveća četiri puta i time dostiže 90% svoje veličine. Utvrđeno je da porast mase moždanog tkiva uzrokuje povećanje opsega glave, a da mala rodna masa i poremećaji rasta uzrokuju smanjenje istog, što uz povećanu učestalost perinatalnih oštećenja mozga, nedovoljne prehrane i duljine boravka u inkubatoru čini takvu novorođenčad neurorizičnima. Neurorazvojne komplikacije uključuju gruba i fina motorička oštećenja, oštećenja senzorne i

kognitivne funkcije (1, 31). Iako je posljednjih godina došlo do značajnijeg napretka intenzivne skrbi nedonoščadi, pojavnost komplikacija i dalje je visoka te približno jedno od šestoro VPT ili VLBW novorođenčadi razvije jedan od navedenih poremećaja, a jedno od 15 djece prezentira se kliničkom slikom cerebralne paralize (32).

4.1.3.1. Motorne komplikacije

Najznačajniji poremećaj u skupini motornih komplikacija je cerebralna paraliza. Radi se o neprogresivnom neurološkom poremećaju koji zahvaća mišićni tonus, pokret, ravnotežu i koordinaciju. Motorne poteškoće često su praćene sekundarnim poremećajima senzacije, percepcije, kognicije, komunikacije i ponašanja, a utvrđena je i veza s epilepsijom i sekundarnim muskuloskeletnim poteškoćama (33). Rizični čimbenici koje povezujemo sa cerebralnom paralizom u prematurusa su peri-intraventrikularna krvarenja, PVL i BPD (34-35). Najčešće se dijagnoza postavlja tijekom prvih nekoliko godina života, a nakon toga učestalost pada. Razlog tome može biti što u neke djece dolazi do spontane rezolucije između druge i pete godine života. Ključna dijagnostička karakteristika jest prisutstvo primitivnih refleksa iznad očekivane dobi. Ukoliko je primijećena nemogućnost izvedbe određenih motornih vještina očekivanih za dob, mora se posumnjati na cerebralnu paralizu. Spastičnost, diskinezija, hipotonija i ataksija ili njihove kombinacije učestali su znakovi koje vežemo uz cerebralnu paralizu. Njihova izraženost vrlo je varijabilna te varira od blažih poremećaja, primjerice trčanja ili sličnih vještina koje dijete ne izvodi sa sigurnošću te ga možemo opisati kao nespretno pa sve do potpune nepokretnosti i ovisnosti o roditeljima ili skrbnicima (33). Prema novoj klasifikaciji na temelju kliničke slike razlikujemo spastični (jednostrani i obostrani), diskinetički (koreoatetozni i distonični) i ataksijski oblik. Postavljanje konačne dijagnoze i tipa paralize ne preporuča se prije četvrte godine, zbog

promjenjivosti kliničkih znakova tijekom sazrijevanja mozga u prvim godinama života (1). Radi bolje lokalizacije patološkog procesa u mozgu može se učiniti magnetska rezonanca čiji rezultati ukazuju na malformacije mozga, intrauterinu asfiksiju ili gubitak bijele tvari, međutim taj podatak nema utjecaja na ishod poremećaja (1, 33). Prognoza ishoda cerebralne paralize varira ovisno o obliku i pratećim komorbiditetima; primjerice smrtnost se povećava ukoliko se zbog neadekvatne prehrane razvije pothranjenost (36).

Minimalne cerebralne disfunkcije (engl. *minor neurological dysfunction*, MND) opisuju neurološki profil u djece koja imaju manje ili više uočljive neurološke poteškoće, ali u kojih se nije razvila cerebralna paraliza. Problemi s držanjem, regulacijom tonusa mišića, ravnotežom, blagim abnormalnostima refleksa, koordinacijom i funkcijama kranijalnih živaca najčešće se dovode u vezu s MND-om. Ukoliko dijete pokazuje pojedini od navedenih problema, govorimo o jednostavnom tipu MND-a. Nadalje, definiran je i pojam kompleksnog MND-a, koji se povezuje ne samo s motornim i kognitivnim komplikacijama, već i sa smetnjama ponašanja. Usporedbom terminski rođene djece s nedonešenom pokazalo se kako je novorođenčad s najnižom GA najugroženija. Iako se MND dovodi u vezu s prematuritetom, može se protumačiti i kao neonatalna komplikacija, primjerice kao komplikacija porodne ozljede mozga. Klinička važnost MND-a je u tome što može utjecati na svakodnevno funkcioniranje djeteta, a kao primjer navodi se opažanje roditelja o nespretnosti djece prilikom vožnje bicikla ili trčanja (1, 37).

4.1.3.2. Senzorne komplikacije

Oštećenja senzorne funkcije u nedonoščadi prvenstveno se odnose na oštećenja vida i sluha, odnosno njihov gubitak. Prema istraživanju provedenom u Finskoj 2019. godine incidencija

gubitka sluha za VPT novorođenčad iznosila je 2.46%, dok je za vid iznosila 3.63%. Uzrok lošijeg ishoda senzornih funkcija nedonoščadi najčešće je ozljeda mozga uzrokovana IVH-om ili konvulzijama. Nadalje, nizak Apgar indeks i potreba za mehaničkom ventilacijom razmatraju se kao potencijalni markeri za otkrivanje hipoksije, koja posljedično dovodi do smanjene oksigenacije kohlearnog aparata i mogućeg gubitka sluha (38). S obzirom na ovisnost razvoja govora i komunikacijskih sposobnosti o funkciji slušnog aparata, važno je provoditi probir na slušne poremećaje prije napuštanja rođilišta ili najkasnije do kraja trećeg mjeseca života, kako bi se rano dijagnosticirale i pravodobno riješile moguće komplikacije (1). Prilikom interpretacije podataka o incidenciji sljepoće i poremećaja vida u VPT novorođenčadi važno je imati na umu da sljepoća i poremećaji vida mogu biti dugoročna posljedica ROP-a. Što se tiče poremećaja vidnog aparata, nevezanih za ROP, za sada ne postoje standardizirani testovi za njihovo otkrivanje, ali je ipak uočena 2.4 puta veća incidencija poremećaja pokreta mišića oka, akomodacije i refrakcije oka u odnosu na skupinu novorođenčadi rođene u terminu (38). Nadalje, dokazano je da slabija funkcija vidnog aparata može utjecati na poteškoće prilikom učenja, dovesti do poremećaja pažnje i ponašanja te utjecati na uspjeh pojedinca u adolescenciji i odrasloj dobi. Uglavnom se poteškoće dovode u vezu s oštećenjem okcipitalnog dijela moždane kore, odnosno primarnog vidnog korteksa, koji je zaslužan za više vidne funkcije, kao što je percepcija pokreta. Još, međutim, nije razjašnjena točna veza između prematuriteta i obrade vidnih podražaja (39).

4.1.3.3. Kognitivne komplikacije

Kognitivne funkcije uključuju govor, sposobnost pisanja, računanja, pažnju, pamćenje i složene izvršne funkcije kao što su sposobnost donošenja odluka, planiranja, procjene i slično. Zaostajanje i poteškoće u razvoju govora jedan su od najočitijih znakova poremećaja kognitivnog

razvoja. Uzevši u obzir činjenicu da je za funkciju govora potrebna visoka razina funkcije pamćenja, pažnje te brzine procesuiranja informacija, smatra se da su komplikacije u njegovu razvoju obično posljedica globalnog kognitivnog zaostajanja, a ne lokalnog oštećenja specifične regije mozga. Zaključeno je da se razlog tome nalazi u neadekvatnom sazrijevanju mozga u prvih godinu dana života, koje dovodi do atipične funkcionalne organizacije i strukturnih promjena na mozgu. Nadalje, nedonoščad zbog smještaja u jedinice intenzivne skrbi u prvim mjesecima života često je izložena preglasnom ili pretihom okolišu inkubatora. Uzevši u obzir i duge periode separacije od roditelja, pokazalo se da ta djeca često ne steknu adekvatne jezične i kognitivne vještine. U prilog tome govori i činjenica da djeca koja su rano izložena govoru odraslih, primjerice pjevanju majke, pokazuju puno bolje kognitivne ishode u kasnijem razdoblju života (40). Parametri koji se prate prilikom procjene kognitivnih funkcija su inteligencija, izvršne funkcije i brzina kojom djeca rješavaju kognitivne zadatke (41). Dijagnostički izazov predstavlja i testiranje djece mlađe od tri godine, stoga se značajnim smatraju samo testiranja nedonoščadi između treće i šeste godine života. Međutim, i u tim dobnim skupinama kognitivne poteškoće vrlo često ostaju neprepoznate radi suptilnih i nespecifičnih simptoma. Istraživanjem se pokazalo kako razlika kvocijenta inteligencije (engl. *intelligence quotient*, IQ) nedonoščadi i terminske novorođenčadi iznosi 0.77 SD, odnosno 11.5 bodova (42). Razlog tome mogli bi biti već spomenuti nedovoljno razvijen mozak nedonoščadi prilikom rođenja i alterirani neurorazvoj tijekom života (41). Uzevši u obzir okolišne čimbenike, odnosno socioekonomske prilike, utvrđeno je da države viših prihoda imaju manji stupanj ozljeda mozga nedonoščadi i prikladniju perinatalnu skrb djeteta, što se očituje manjim rizikom razvoja kognitivnih poteškoća (43).

4.1.4. Poremećaji psihičkog razvoja i smetnje ponašanja

Utvrđena je značajna prevalencija smetnja ponašanja, emocionalnih problema i poremećaja psihičkog razvoja u skupinama djece rođene prije vremena i niske rodne mase, osobito u onih ženskog spola. Najčešće istraživani poremećaji jesu poremećaji iz spektra autizma, deficit pažnje, anksioznost i depresija, a istražuju se prvenstveno radi njihovog značajnog utjecaja na dinamiku funkcioniranja čitave obitelji te uspostavu socijalne interakcije djeteta u predškolskoj dobi. Stvarna prevalencija navedenih stanja zapravo se ne može precizno utvrditi jer ne postoje standardizirani testovi, ali i zbog niske dobi djece prilikom provođenja testiranja (44-46). Ipak, otkriveni su određeni mehanizmi koji se mogu povezati s povećanim rizikom pojave navedenih stanja u prvim godinama razvoja djeteta. Jedan od mehanizama je izostanak rane uspostave adekvatnog odnosa majke i oca s djetetom, koji je posljedica razdvajanja zbog česte potrebe prematurusa za intenzivnom skrbi i učestalim hospitalizacijama. Iz tog je razloga u određenim državama proveden sustav tzv. *kangaroo* skrbi, kojim se pokušava imitirati te što kvalitetnije provesti ranu uspostavu odnosa djeteta s roditeljima. Jedan od najboljih primjera bio bi rani početak dojenja, koji osim utjecaja na interakciju djeteta i majke ima niz drugih dobrobiti u vidu uspostave regularnog obrasca hranjenja i promicanja rasta. Pokazalo se da novorođenčad uključena u navedeni program ima dugoročno bolje ishode socijalnog ponašanja i prilagodbe. Drugi mehanizam povezan je s okolišnim čimbenicima, mentalnim zdravljem roditelja i roditeljskim stilom odgoja (44). Nadalje, povezanost spola sa smetnjama ponašanja i emocionalnim problemima objašnjava se različitim stupnjem socijalnog razvoja kod djevojčica i dječaka u dobi od tri godine. Poznato je da djevojčice brže sazrijevaju od dječaka, stoga prije započinju s kompleksnijim i strukturiranim igrama, za koje je ključ dobra komunikacija.

Posljedično, svaki poremećaj razvoja komunikacije i socijalnih vještina će se ranije očitovati kod djevojčica. U tom slučaju one mogu pokazivati niz emocionalnih problema od tuge, usamljenosti, pretjeranog oslanjanja na roditelje i slično (45-46).

4.2. Dugoročne komplikacije prematuriteta u školskoj i adolescentnoj dobi

4.2.1. Poremećaji rasta, razvoja i nastupa puberteta

Pokazalo se da ubrzani linearni rast u djetinjstvu ima značajan utjecaj na dostizanje adekvatne visine u dobi od osam godina, međutim do 18. godine taj se utjecaj gubi te nedonošćad ne dostiže ciljane vrijednosti visine za odraslu dob (47). Poboljšanje prehrane i skrbi u ranoj dobi nedonošćadi dovelo je do njihova boljeg preživljenja, ali i više stope pretilosti s pratećim kardiovaskularnim i metaboličkim komplikacijama. Istraživanjem se pokazalo da jedno od pet EPT novorođenčadi u ranoj školskoj dobi ima povećan BMI, odnosno pretilost centralnog tipa. Pojavnost pretilosti pripisuje se ranom ubrzanju rasta, a kako je već spomenuto, isti utječe na razinu lipida u krvi, inzulina i krvni tlak u kasnijoj dobi. Nadalje, pronađena je i povezanost pretilosti sa sjedilačkim načinom života, čiji se utjecaj, iako nije specifičan za prematuritet, može primijetiti i u ovoj skupini. EPT djeca koja koriste digitalnu tehnologiju više od 40 sati u tjednu imaju povećan rizik za razvoj pretilosti, manje se bave fizičkim aktivnostima i pokazuju veću učestalost problema s učenjem (48). Sličan obrazac može se pratiti sve do 18 godine. Zaključno, prematurusi pokazuju podložnost utjecajima rizičnih čimbenika za pretilost u sličnoj mjeri kao i terminski rođena djeca (47). Važnost ovog zaključka leži u tome što pretilost potencijalno ima utjecaj na vrijeme nastupa puberteta. Predloženi mehanizam odgovoran za rani nastup puberteta u novorođenčadi male rodne mase podrazumijeva rano nakupljanje visceralne masti zbog ubrzanog rasta, što dovodi do rezistencije na inzulin i hiperinzulinemije. Pokazalo se da takvo

stanje pogoduje razvoju hiperandrogenizma i ranijem nastupu menarhe u SGA djevojčica (49). Međutim, dosadašnja istraživanja ukazuju na tek blago povećani trend ranijeg nastupa puberteta u djevojčica rođenih prerano. Dio istraživanja pri ispitivanju nastupa menarhe nije uzeo u obzir uzročno-posljedičnu povezanost okolišnih čimbenika, primjerice socioekonomski status roditelja, edukaciju i dob majke, koji se najčešće spominju u kontekstu kvalitete prehrane novorođenčeta. Nadalje, u studijama nema dovoljno podataka o genetskim i psihosocijalnim čimbenicima, kao što su stres ili traume iz ranijeg djetinjstva. Zato što ti podaci mogu utjecati na značajnost dobivenih rezultata, zaključeno je da veza između ranijeg nastupa puberteta i prematuriteta nije jasno definirana te su potrebna daljnja istraživanja. Za prerano rođene dječake nije utvrđen obrazac nastupa puberteta - dosadašnje studije pokazuju vrlo raznolike rezultate od preranog, prekasnog ili nastupa puberteta u očekivanoj dobi (50).

4.2.2. Kronične bolesti

Preuranjena izloženost okolišu izvan maternice može ubrzati proces sazrijevanja novorođenčeta na štetu razvoja bioloških funkcija te konačno dovesti do ozljede jednog ili više ključnih organskih sustava. Posljedično dolazi do blažih ili težih disfunkcija koje se obično počinju očitovati u školskoj dobi, a s vremenom mogu progredirati u kronična stanja. Utvrđena je proporcionalna veza GA i funkcioniranja kardiovaskularnog, renalnog, metaboličkog i respiratornog sustava te je zaključeno da djeca s najnižom GA pri rođenju imaju i najveći rizik razvoja bolesti navedenih sustava (51, 52).

4.2.2.1. Kardiovaskularne komplikacije

Ubrzani rast uobičajeno prati rast i razvoj arterija i kapilarne mreže. Međutim, već od

najranije dobi mogu se pratiti nedostatne strukturalne i funkcionalne promjene na krvožilnom sustavu. One uključuju redukciju veličine malih i velikih arterija, promjene na intimi i endotelu krvnih žila, povećanu kapilarnu propusnost i otežanu mogućnost vazodilatacije. Iako točan mehanizam nastanka ovih promjena nije utvrđen, pretpostavlja se da su neadekvatna sinteza elastina i disfunkcija endotela, uzrokovane promjenama u mehanizmima angiogeneze, ključni događaji (51, 52). Dodatno, treba uzeti u obzir i antenatalnu primjenu steroida, koja može dovesti do ubrzanog sazrijevanja s posljedičnim funkcionalnim zastojem razvoja krvožilnog sustava. Takvo stanje u konačnici dovodi do povećane pojavnosti hipertenzije i arterioskleroze (52). Meta-analizom se pokazalo da djeca rođena prerano imaju razlike u sistoličkim tlakovima od 3.8 mmHg do 4.6 mmHg te razliku dijastoličkog tlaka od 2.6 mmHg u odnosu na terminsku novorođenčad. Klinička je važnost ovakvog nalaza u povećanju smrtnosti od infarkta za 20% te drugih vaskularnih bolesti za 15% ukoliko se tlak poveća za 4 mmHg (51). Iako je hipertenzija česta dijagnoza u prerano rođene djece školske dobi bez obzira na njihovu tjelesnu masu, istraživanja su pokazala da djeca sa centralnim tipom pretilosti gotovo u pravilu imaju i hipertenziju. Mjerenjem sistoličkog krvnog tlaka u djece čiji se BMI nalazi iznad 85-te percentile, a opseg struka iznad 90-te percentile dobivaju se vrijednosti krvnog tlaka iznad 90-te percentile (53). Nadalje, prematuritet se veže i uz promjene strukture i funkcije srca. Prijevremenim prekidom intrauterinog razvoja srca dolazi do prekida proliferacije miocita. S obzirom da je nakon rođenja nedovoljno zrelo srce izloženo visokotlačnom hemodinamskom sustavu, dolazi do kompenzacijske hipertrofije i neadekvatnog sazrijevanja miocita. Navedeno objašnjenje dokazano je u istraživanjima na animalnim modelima, ali isto do sada nije potvrđeno na humanim modelima (52). Klinički najznačajnije komplikacije prematuriteta na srcu jesu redukcija mase, rigidnost i alterirana sistolička i dijastolička funkcija

lijeve klijetke (51, 54). Ipak, valja napomenuti da je dio istraživanja utvrdio povećanje mase miokarda lijeve klijetke u adolescentnoj i odrasloj dobi koje nije bilo praćeno hipertenzijom (54). Međutim, ukoliko se uz povećanje mase lijeve klijetke nađe i hipertenzija, u djece može doći do pogoršanja hipertrofije te se povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti (52, 54).

4.2.2.2. Renalne komplikacije

Prematuritet je povezan sa smanjenim brojem nefrona i volumenom bubrega (51, 52). Većina nefrona formira se u trećem trimestru trudnoće, između 28. i 34. tjedna GA. Ukoliko je dijete rođeno prije ili tijekom tog perioda, broj nefrona prilikom rođenja može biti značajno manji u odnosu na broj nefrona terminske novorođenčadi. Smatra se da radi povećanih ekstrauterinih potreba dolazi do povećanja glomerularne filtracije te posljedične pojave hipertenzije, s ciljem osiguravanja dostatne natriureze. Zbog ovih kompenzacijskih mehanizama dolazi do razvoja glomerularne hipertenzije, povećanja tubula i glomerula, renalne hipertrofije te konačno renalne ozljede, odnosno skleroze (52). Ovaj mehanizam čini začarani krug u kojem daljnji gubitak nefrona povećava potrebu za jačom kompenzacijom te s vremenom može dovesti do razvoja kronične bubrežne bolesti (55). Nadalje, brojni postnatalni faktori također mogu imati utjecaj na pogoršanje ranije spomenutih stanja uzrokovanih kompenzacijskim mehanizmima. Kao jedan od primjera navodi se kako prehrana djeteta, odnosno povećan unos proteina, dovodi do indukcije hipertenzije, proteinurije te pogoršanja bubrežne insuficijencije i glomerularne skleroze (52). Osim promjena u broju nefrona, moguća je i promjena u veličini bubrega, odnosno redukcija volumena koja se očituje u djece s kroničnom bubrežnom bolešću (51). Istraživanjem se pokazalo da prematurusi imaju dva do tri puta veći rizik za razvoj kronične bubrežne bolesti, neovisno o spolu, genetskim ili okolišnim čimbenicima. Uzevši u obzir da je veća incidencija kronične bubreže

bolesti pronađena i u skupini djece rođene nakon 36. tjedna GA, odnosno nakon završetka nefrogeneze, zaključeno je da postoji drugi, još neotkriveni, uzrok njenog nastanka. Kronična bubrežna bolest u djece većinom ostane nedijagnosticirana, zbog čega je potrebno redovno kontrolirati krvni tlak prematurusa i održavati ga u fiziološkim granicama te tijekom života provoditi redovne kontrole bubrežnih parametara. Osim toga, preporučeno je izbjegavati potencijalno nefrotoksične lijekove (55).

4.2.2.3. Metaboličke komplikacije

Promjene metaboličkog sustava najčešće uključuju varijacije tjelesne mase, prvenstveno pretilost koja je objašnjena u prethodnim odlomcima, te šećernu bolest (51). Istraživanjem provedenim u Švedskoj pokazalo se da prijevremeno rođena djeca do 18. godine imaju otprilike 1.2 i 1.3 puta veći rizik od razvoja dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2, u odnosu na onu rođenu u terminu. Nakon 18. godine rizik za dijabetes tipa 2 raste na 1.5, a rizik za razvoj dijabetesa tipa 1 ostaje isti. Predloženi mehanizam razvoja dijabetesa temelji se na poremećaju razvoja funkcije beta stanica i rezistencije na inzulin. Beta stanice gušterače većinski se razvijaju u trećem trimestru trudnoće, a ukoliko se dijete rodi prije termina dolazi do redukcije broja stanica. Ovdje je također uočena ograničena količina dokaza na humanim modelima, radi čega se predlažu daljnja istraživanja povezanosti prematuriteta s brojem beta stanica gušterače. Nadalje, u rizične faktore uvrštena je alterirana funkcija T stanica koja može biti potencijalni uzrok autoimunog dijabetesa tipa 1. Osim toga, antenatalnu terapiju kortikosteroidima i ubrzanje rasta, koji povećava rizik od razvoja pretilosti centralnog tipa i rezistencije na inzulin, svrstavamo u dodatne rizične faktore za razvoj metaboličkih poremećaja, hipertenzije i posljedično povećanog kardiovaskularnog rizika (56).

4.2.2.4. Respiratorne komplikacije

Dugoročne komplikacije prematuriteta vezane uz respiratornu funkciju klinički se manifestiraju u vidu kroničnog kašalja i ekspiracijskih zvučnih fenomena poput zviždanja (engl. *wheezing*). Sveukupni rizik nastanka ove simptomatologije veći je za 1.71 puta u odnosu na terminski rođenu djecu, a raste sa smanjenjem trajanja GA. Točan mehanizam nastanka još uvijek nije utvrđen te se za sada povišenje rizika pripisuje majčinskim faktorima u trudnoći i okolišnim faktorima nakon rođenja, od kojih se izloženost duhanskom dimu u oba slučaja opisuje kao jedan od najznačajnijih (57). Nadalje, pokazalo se da ukoliko dijete ima pridruženi BPD, ostvaruje lošije rezultate na testovima plućne funkcije. Stoga je BPD izdvojen kao samostalni rizični faktor za razvoj kronične plućne opstrukcije u kasnijem životu. Upalni procesi i poremećaj vaskularizacije smatraju se središnjim događajima u razvoju ireverzibilnih oštećenja plućnog parenhima, ali i ova je teorija zasad potvrđena samo na animalnim modelima (58). Dijagnostika plućne funkcije temelji se na rezultatima spirometrije, koji u slučajevima prematurusa u dobi od 8 do 16 godina govore u prilog smanjenja funkcije. Rezultatima impulsne oscilometrije sa 16 godina potvrđeni su prethodni rezultati te je dodatno istaknut poremećaj na razini malih dišnih puteva u muških ispitanika, iako sa sigurnošću nije potvrđen utjecaj spola na razvoj plućnoga tkiva (59). Smanjenje forsiranog ekspiratornog volumena, poremećaj alveolarno-kapilarne izmjene plinova i poremećaj ventilacije u nalazu upućuju na astmu, međutim ostaje otvoreno pitanje je li to u potpunosti točno. Potvrđeno je da u 20% do 25% slučajeva nedonoščad koristi bronhodilatatore i/ili inhalacijske kortikosteroide u terapiji, ali otprilike 70% nedonoščadi su nereaktori na bronhodilatacijsku terapiju. Također, rezultati ekshaliranog NO-a i alergološke obrade ne idu u prilog astme kao dijagnoze te je zaključeno kako u prerano rođene djece simptomi opstruktivne

bolesti pluća imaju drugačiji patofiziološki mehanizam nastanka od onog u terminski rođene djece (51).

4.2.3. Akademska uspjeh

Neurorazvojne komplikacije, opisane u ranijem odlomku, uvelike utječu na akademski uspjeh u školskoj dobi djeteta. Prvenstveno se to odnosi na poremećaje kognitivnog razvoja, iako poremećaji senzornih funkcija i motornih vještina također pridonose lošijim ishodima učenja (60). Školska dob djeteta vrijeme je kada počinje sazrijevanje specifičnih izvršnih funkcija, dok se opće izvršne funkcije i inteligencija razvijaju u predškolskoj dobi. Pokazalo se da prerano rođena djeca ni u kasnijoj dobi ne dostižu rezultate kao njihovi terminski rođeni vršnjaci, iz čega je zaključeno kako se ne radi o zaostajanju, već o deficitu općih izvršnih funkcija i inteligencije. S druge strane, pretpostavlja se da GA i BW nemaju utjecaja na specifične izvršne funkcije (41). Prilikom procjene deficita i akademskog uspjeha povezanog s njime, najčešće su praćeni parametri sposobnost čitanja i rješavanja matematičkih zadataka. Zaostajanje čitalačkih sposobnosti može pokrenuti kaskadu koja obuhvaća lošije rezultate u području matematike i prirodnih znanosti. Povezanost kognicije i akademskog uspjeha može se objasniti na primjeru rješavanja matematičkih problemskih zadataka i radne memorije. Pretpostavlja se kako je radna memorija kritični čimbenik matematičkog uspjeha jer obuhvaća primanje informacija uz istovremenu obradu kontekstualnih informacija iz dugoročne memorije (61). Drugi negativni prediktor kognitivnog razvoja odnosi se na spol; u skupini EPT novorođenčadi pronađena je značajna razlika u korist djevojčica, koje pokazuju bolje rezultate kognitivnih sposobnosti. Moguće objašnjenje temelji se na promijenjenom hormonskom statusu u prematurusa i povećanim koncentracijama testosterona u muške djece, koji povećava rizik od rane moždane ozljede. Nadalje, navodi se kako razlika u

stupnju sazrijevanja mozga, odnosno funkcionalne nezrelosti sustava neurotransmitera, može u dječaka predisponirati povećani rizik za slabiji uspjeh u akademskom smislu (62). Osim toga, proučen je utjecaj GA i BW kao zasebnih rizičnih čimbenika na kognitivne funkcije te se pokazalo da VPT novorođenčad rođena s normalnom rodnom masom ima viši IQ te manju prevalenciju gubitka sluha. Slični rezultati dobiveni su i u adolescenata (63).

4.2.4. Poremećaji psihičkog razvoja i smetnje ponašanja

Psihički i emocionalni poremećaji primijećeni u prematurusa izravno utječu na međuljudske odnose i kvalitetu života, pridonoseći tako izazovima s kojima se susreću tijekom školskih godina. U gotovo polovice EPT ili ELBW novorođenčadi u dobi od 11 godina, bez većih pratećih komorbiditeta zabilježen je povećan rizik razvoja simptoma iz autističnog spektra, poremećaja pažnje, hiperaktivnosti i emocionalnih problema. Navedeni rezultati idu u prilog dva do osam puta većem riziku razvoja poremećaja mentalnog zdravlja kod ove skupine novorođenčadi. Dodatno, usporedbom upitnika roditelja i nastavnog osoblja zamijećena je razlika u odgovorima vezanim za procjenu mentalnog zdravlja učenika. Moguće objašnjenje ovakve diskrepance mogu biti različita očekivanja socijalnog ponašanja i razvoja kod kuće i u školi. Drugo objašnjenje temelji se na smanjenom kapacitetu roditelja prilikom objektivne procjene mentalnog zdravlja vlastitog djeteta (64). Nadalje, definiran je termin bihevioralnog fenotipa prematurusa, kojega karakteriziraju anksioznost, socijalni problemi i poremećaj pažnje, a koji dovodi do povećanja rizika za razvoj poremećaja iz autističnog spektra, ADHD-a i emocionalnih problema. Posljedično, povećana je stopa dijagnosticiranja anksioznih poremećaja, depresije i fobija u EPT, ELBW i VLBW djece (65). Također je istražena razlika između LPT novorođenčadi koja nakon rođenja nije bila hospitalizirana i terminske novorođenčadi koja je nakon rođenja smještena na

odjel intenzivne njege. Postotak bihevioralnih problema u prvoj skupini iznosio je 44% za dječake te 38% za djevojčice, dok je u grupi djece rođene u terminu iznosio 8% za oba spola. Usporedbom rezultata LPT novorođenčadi koja nije bila hospitalizirana pokazalo se da LPT novorođenčad hospitalizirana u jedinicama intenzivne njege ima veći rizik od razvoja emocionalnih problema i smanjene kvalitete života, što se povezuje s duljinom hospitalizacije. Stoga je zaključeno da osim prematuriteta, boravak u jedinici intenzivne skrbi može predstavljati dodatni rizični čimbenik razvoja navedenih poremećaja u školskoj dobi (66).

4.3. Dugoročne komplikacije prematuriteta u odrasloj dobi

4.3.1. Kronične bolesti

Individualni rizik razvoja kroničnih bolesti u prematurusa nije značajno povišen te većina u odrasloj dobi ostaje dobrog zdravlja, međutim kada se ukupni rizik promatra u kontekstu populacije ipak se nalaze značajne razlike u odnosu na terminski rođenu djecu. Stoga je uveden termin: „fenotip prematuriteta u odrasloj dobi“ (engl. *adult preterm phenotype*) koji uključuje više stope mortaliteta, kardiometaboličkog rizika, respiratornih problema i dugoročnih posljedica prematuriteta na socioekonomsko stanje (67). Potrebno je istaknuti da se rizik povećava sa smanjenjem GA pa je stoga EPT novorođenčad najugroženija skupina u kojoj se očituje i najviši rizik. Nadalje, Crump i sur. prikazali su povezanost smrtnosti i prematuriteta u prematurusa koji nisu imali prateće velike komorbiditete. Pokazalo se da je u dobi od 18. do 43. godine 54.6% novorođenčadi rođene prije 37. tjedna GA te 22.3% EPT novorođenčadi živo i zadovoljavajućeg zdravlja, dok je za skupinu terminski rođene djece ta brojka iznosila 63.0%. Nije pronađena veza spola, godine rođenja, perinatalnih i majčinskih faktora, genetike ni okolišnih faktora s dobivenim rezultatima (68). S obzirom na činjenicu da je rizik razvoja metaboličkog sindroma u mlađih LPT

odraslih 2.5 puta veći te da je veća šansa razvoja pretilosti, hipertenzije i masne jetre, postavilo se pitanje kako i kada početi s prevencijom navedenih stanja (67, 69). Pretpostavlja se kako bi rana farmakološka terapija i promjena stila života mogla prevenirati hipertenziju te dovesti do poboljšanja pratećih komorbiditeta, primjerice pretilosti i smanjene funkcije bubrega. Preduvjet za prevenciju ranije navedenih stanja je jasno naveden GA i BW u anamnezi odraslih, budući da prematuritet može biti zamaskirani rizični čimbenik (69). Također, istražen je utjecaj prematuriteta na respiratorne komplikacije u odrasloj dobi, a rezultati idu u prilog kronične opstruktivne plućne bolesti. Jednako kao i za kardiometaboličke rizike, ovdje se također preporuča rana intervencija i promjena životnog stila pojedinca, posebice apstinencija od duhanskih proizvoda, čak i u skupinama koje nemaju značajnih zdravstvenih problema koji bi upućivali na plućnu simptomatologiju. Pretpostavlja se da pojačana tjelesna aktivnost bez drugih promjena životnog stila neće doprinijeti poboljšanju opstruktivne bolesti pluća, s obzirom da se nalaz smanjene aktivnosti smatra posljedicom bolesti. Međutim, zbog brojnih dobrobiti za opće stanje pojedinca od velike je važnosti pokušati navesti pacijenta na promjenu u stilu života, što uključuje i povećanu aktivnost (70).

4.3.2. Socioekonomske posljedice i mentalno zdravlje

Formiranje samosvijesti, autonomije i vlastitog identiteta, posebno seksualnog, označava prelazak u odraslu dob (1). Samoprocjenom mentalnog zdravlja VLBW nedonoščadi u dobi od 26 godina uočena je povećana stopa psihijatrijskih simptoma, točnije poremećaja pažnje, internalizacije i eksternalizacije. Oni utječu na socijalnu interakciju i prilagodbu pojedinca te posljedično mogu dovesti do dodatnih ekonomskih posljedica. Poremećaji pažnje predstavljaju izazov prilikom svakodnevnog života u smislu nedostatne selektivne i naizmjenične pažnje,

posebno u situacijama većih grupa, koje zahtijevaju dobro razvijene komunikacijske i socijalne vještine. Osim toga, česte promjene raspoloženja i agresivno ponašanje, najčešći predstavnici eksternalizacijskih poremećaja, kao i anksioznost i depresija, predstavnici internalizacijskih poremećaja, mogu dodatno komplicirati daljnji napredak prematurusa u odrasloj dobi (71). Meta-analizom se potvrdilo da prematuritet predstavlja rizični čimbenik za usvajanje lošijih akademskih kvalifikacija, niže stope zaposlenosti i više stope primanja socijalne pomoći. Potrebno je naglasiti da prilikom interpretacije podataka treba uzeti u obzir u kojoj je državi istraživanje provedeno, s obzirom da nemaju sve države jednake mogućnosti u pružanju socijalne i ekonomske pomoći (72). Konačno, socijalne veze i ekonomska situacija utječu na romantične veze i roditeljstvo, koji se najčešće promatraju u kontekstu kvalitete života. Smatra se da bliski, intimni odnosi pridonose boljem općem stanju i sreći pojedinca. Iako prematurusi rjeđe stupaju u takve odnose, njihova kvaliteta nije narušena. Pokazalo se da je šansa za pronalazak životnog partnera u EPT novorođenčadi u odrasloj dobi manja za 67%, dok je 69% manja vjerojatnost da će se ostvariti kao roditelji. Zaključeno je da bihevioralni fenotip prematuriteta otežava angažiranje pojedinca u pogledu započinjanja romantičnih odnosa, ali ne i njihovog održavanja. Smatra se da je navedeno posljedica lošijeg ekonomskog statusa, općeg fizičkog i mentalnog zdravlja, koji prolongiraju adekvatnu socijalnu tranziciju u odrasloj dobi (73).

5. Rasprava

Nove znanstveno-medicinske spoznaje, unaprjeđenje metodologije rada te razvoj medicinske opreme u cilju dijagnostike i liječenja u posljednjih su 50-tak godina značajno poboljšali sveukupnu stopu preživljenja i ukupni broj prematurusa u općoj populaciji. Iz pregleda literature utvrđena je povezanost prijevremenog rođenja s brojnim fizičkim i mentalnim bolestima te njihovim utjecajima na kvalitetu života pojedinca. Razumijevanje istih u djece i odraslih koji su rođeni prije vremena može bitno poboljšati pristup i skrb za te pacijente. Valja naglasiti da osim prematuriteta i male rodne mase na ishode nedonoščeta utječu i zahvati te skrb primljena u najranijim godinama života. Premda je fokus stavljen isključivo na prematuritet, ne smije se zaboraviti da su konačni ishodi pod složenim multifaktorijalnim utjecajima te se primjerice majčinski i/ili okolišni čimbenici ne smiju izostaviti prilikom promišljanja o mogućim kratkoročnim i dugoročnim komplikacijama.

Uslijed pretraživanja literature nailazi se na nekoliko problema. Prvenstveno je riječ o metodološkim razlikama prilikom definiranja kriterija za praćenje komplikacija na temelju gestacijske dobi. Naime, u recentnim meta-analizama objašnjava se kako u pojedinim istraživanjima dolazi do generalizacije zaključaka prilikom praćenja komplikacija prematuriteta. Točnije, ističe se potreba za pojedinačnim prikazom podataka pojedine skupine nedonoščadi kako bi se disproporcija u interpretaciji konačnih rezultata s drugim istraživanjima svela na minimum. Također, dokazana je korelacija gestacijske dobi i rodne mase za pojedine komplikacije, ali i ovdje za pojedine bolesti nije dodatno istražen pojedinačni utjecaj navedenih kriterija. Idući problem veže se na manji broj istraživanja koja prate prematuruse sve do odrasle dobi (28, 32, 34-35, 41-42, 50, 57, 61, 67, 73). Valja naglasiti da je za odrasle iznad 50. godine antenatalna i postnatalna

skrb bila bitno drugačija te se uvrštavanjem rezultata starijih istraživanja može dovesti do pogrešnih zaključaka. Stoga je naglašeno da točno tumačenje komplikacija i smrtnosti u odrasloj dobi zasad još uvijek nije moguće (41, 57, 60, 72). Nadalje, dobivene rezultate treba pratiti i iz konteksta ekonomije i organizacije zdravstvene zaštite, pri čemu treba uzeti u obzir velike razlike između pojedinih država. Primjerice, vrlo je malo studija koje se bave mentalnim zdravljem i socioekonomskim problemima prematurusa iz zemalja niskih prihoda, što ne znači da oni nisu prisutni. Međutim, te iste zemlje uglavnom svoja istraživanja temelje na mortalitetnoj statistici u prvim godinama života, jer razina zdravstvene zaštite nije dostatno visoka kako bi omogućila preživljenje nedonoščadi do odrasle dobi (32, 41, 67, 72). Na sličan način mogu se interpretirati i podaci o zastupljenosti kroničnih bolesti. Ovdje valja navesti i činjenicu da su sve skupine prematurusa uobičajeno pod pojačanim zdravstvenim nadzorom te stoga pronalazak određenih bolesti ili stanja može biti posljedica slučajnoga nalaza, a da pritom ne predstavljaju značajan problem za pacijenta. Implementacija novih pristupa i saznanja u skrbi nedonoščadi doveli su do postavljanja kognitivnih funkcija djece te njihovu akademsku i poslovnu uspješnost u kasnijem životu u prvi plan. S obzirom na lošije ishode koje je moguće pratiti kroz sve dobne skupine, preporuča se uvođenje adekvatnih suportivnih mjera u toku različitih životnih faza prematurusa s ciljem minimaliziranja takvih ishoda. One bi uključivale edukaciju roditelja i prosvjetnih radnika u školskoj dobi, odnosno organiziranje grupa za socijalnu pomoć u odrasloj dobi. Također, važna je i uloga države, koja optimalnom organizacijom zdravstvenog sustava i materijalnom pomoći može doprinijeti boljoj prilagodbi i ukupnoj kvaliteti života pojedinca (41, 60-61, 67).

6. Zaključci

Prematuritet povećava rizik od pojave niza kratkoročnih i dugoročnih komplikacija koje se mogu povezati s višim stopama smrtnosti. Spektar komplikacija koje se mogu pojaviti vrlo je širok, s obzirom da one mogu zahvatiti svaki organski sustav te utjecati na mentalno zdravlje. Neurorazvojne poteškoće i kronične bolesti identificirane su kao najznačajnije komplikacije koje se dovode u vezu s prematuritetom, s obzirom da njihova pojavnost u najvećoj mjeri utječe na kvalitetu života pojedinca kako u zdravstvenom, tako i u socioekonomskom aspektu. Zaključno, čini se da je korisno promatrati prematuritet kao samostalni rizični čimbenik i podatke o gestacijskoj dobi djeteta uvrstiti u svakodnevni rad liječnika obiteljske medicine i pedijataru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ali i kliničara zaposlenih u sekundarnim i tercijarnim ustanovama, kako bi sveukupna priprema, dijagnostika i skrb za pacijenta dosegla svoj puni potencijal.

Sažetak

Prematuritet se definira pomoću gestacijske dobi, odnosno vremena koje je prošlo od prvog dana zadnje menstruacije do poroda. Dogovorno, normalno vrijeme gestacije iznosi 40 tjedana, stoga novorođenčad koja je rođena prije 37. tjedna gestacije nazivamo nedonešenom, tj. nedonoščad. Uz gestacijsku dob u evaluaciji zrelosti nedonoščadi u obzir se uzimaju i podaci o rodnoj masi. Fiziološke i anatomske osobitosti nedonoščadi i funkcionalna nezrelost, koja postaje sve izraženija smanjenjem tjedna GA i BW-a pri rođenju, može biti uzrok otežanoj prilagodbi na ekstrauterini život te posljedično pojave komplikacija. Iako su napredak intenzivne njege, noviji terapijski pristup i implementacija *evidence-based* postupaka u svakodnevnu kliničku praksu, doveli do smanjenja sveukupne stope mortaliteta prematurusa, spektar komplikacija koje se mogu pojaviti i dalje je vrlo širok. Neurorazvojne poteškoće i kronične bolesti identificirane su kao najznačajnije komplikacije koje se dovode u vezu s prematuritetom, s obzirom da njihova pojavnost u najvećoj mjeri utječe na kvalitetu života pojedinca kako u zdravstvenom, tako i u socioekonomskom aspektu. Razumijevanje istih u djece i odraslih koji su rođeni prije vremena može bitno poboljšati pristup i skrb za te pacijente. Čini se da je korisno promatrati prematuritet kao samostalni rizični čimbenik te podatke o gestacijskoj dobi djeteta uvrstiti u svakodnevni rad liječnika obiteljske medicine i pedijataru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ali i kliničara zaposlenih u sekundarnim i tercijarnim ustanovama, kako bi sveukupna priprema, dijagnostika i skrb o pacijentu dosegla svoj puni potencijal.

Ključne riječi: prematuritet, dugoročne komplikacije, kronične bolesti, mentalno zdravlje, socijalne posljedice, ekonomske posljedice

Summary

Prematurity is defined by gestational age, estimated from the beginning of the woman's last menstrual period to the day of the delivery. Normal gestational age is agreed to be 40 weeks, therefore all newborns born before 37th gestational week are considered preterms or preemies. While evaluating the maturity of preterms, birth weight is also considered. Physiological and anatomical differences in preterms and their functional immaturity, which expresses more as the GA and BW are lower, can cause more difficult adjustment to extrauterine life and, consequently, more complications. Even though the advances made in the field of intensive care, new therapeutic approaches and implementation of evidence-based medicine in the clinical practice lead to lower mortality rates in preterms, the variability of complications that can arise is still extensive. Neurodevelopmental difficulties and chronic illnesses are identified to be the most prominent complications in preterms, considering their incidence affects one's the quality of life both health-wise and socioeconomically. Their understanding in prematurely born children and adults alike lead to significantly better approach and care of those patients. Observing and implementing data about prematurity, as well as gestational age, as an independent risk factor proved to be very useful to primary care physicians, both family medicine and pediatrics specialists, as well as physicians working in secondary and tertiary medical centres, in order for complete diagnostic and therapeutic patient care to reach its full potential.

Keywords: prematurity, long-term complications, chronic illnesses, mental health, social consequences, economic consequences

Literatura

1. Mardešić D, Barić I, Barišić N, Batinić D, Begović D, Benjak V, et al. Pedijatrija. 8 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Mandy GT. Long-term outcome of the preterm infant. U: UpToDate, Weisman LE ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 09.03.2020.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/long-term-outcome-of-the-preterm-infant?topicRef=4966&source=see_link
3. Wollmann HA. Children born small for gestational age: Definitions and etiology. *Pediatr Adolesc Med.* 2009;13(1):1–10.
4. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* [Internet]. 20.04.2013. [citirano: 09.03.2020.]; 2013;13:59. Dostupno na: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59>
5. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal.* 2019;7(1):e37–46.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj 2018. godine. Rodin U, Draušnik Ž, Cerovečki I, Jezdić D, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018 [citirano: 22.03.2020.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/07/Porodi_2018.pdf
7. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Heal.* 2013;1(1).

8. Lee ACC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21 st standard: Analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 2017;358:1–11.
9. Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Mar;104(2):F192–F198
10. Unicef, Levels & Trends in Child Mortality. Report 2019. [Internet] New York, USA, 2019. [citirano: 26.03.2020.]. Dostupno na: <https://www.unicef.org/media/60561/file/UN-IGME-child-mortality-report-2019.pdf>
11. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(10):1039–51.
12. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics*. 2009;124(3):866–74.
13. Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(3):181–8.
14. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, Van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: Results from the EPICE population based cohort. *BMJ*. 2016;354:1–10.

15. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, Morgan AS, Draper ES, et al. The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: Retrospective population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(7).
16. Acolet D, Elbourne D, McIntosh N, Weindling M, Korkodilos M, Haviland J, et al. Project 27/28: Inquiry into quality of neonatal care and its effect on the survival of infants who were born at 27 and 28 weeks in England, Wales, and Northern Ireland. *Pediatrics*. 2005;116(6):1457–65.
17. WHO, *Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn*. Key findings. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2019. [citirano: 03.04.2020.]. Dostupno na: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/care-small-sick-newborns-survive-thrive/en/
18. Pappas A, Shankaran S, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Laptook AR, et al. Outcome of extremely preterm infants (<1,000 g) with congenital heart defects from the national institute of child health and human development neonatal research network. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(8):1415–26.
19. Adams-chapman AI, Hansen NI. Ten-Year Review of Major Birth Defects in VLBW Infants. *Pediatrics*. 2013;132(1):X6–X6.
20. Boghossian NS, Horbar JD, Carpenter JH, Murray JC, Bell EF. Major chromosomal anomalies among very low birth weight infants in the Vermont Oxford Network. *J Pediatr*. 2012;160(5):774–80.
21. Helenius K, Sjörs G, Shah PS, Modi N, Reichman B, Morisaki N, et al. Survival in very

- preterm infants: An international comparison of 10 national neonatal networks. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(4):187–9.
22. Mandy GT. Short-term complications of the preterm infant. U: UpToDate, Weisman LE ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2019 [citirano 19.04.2020.] Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/short-term-complications-of-the-preterm-infant?search=short%20term%20outcomes%20preterm&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
23. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: Clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* [Internet]. 20.2.2018. [citirano: 19.04.2020.]; 2018;16(1):1–13. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1417-7>
24. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: Population based cohort study. *BMJ.* 2012;344(7848):1–14.
25. Stephens AS, Lain SJ, Roberts CL, Bowen JR, Nassar N. Survival, Hospitalization, and Acute-Care Costs of Very and Moderate Preterm Infants in the First 6 Years of Life: A Population-Based Study. *J Pediatr* [Internet]. 01.02.2016. [citirano: 04.03.2020.]; 2016;169:61-68.e3. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.028>
26. Kuint J, Lerner-Geva L, Chodick G, Boyko V, Shalev V, Reichman B, et al. Rehospitalization Through Childhood and Adolescence: Association with Neonatal Morbidities in Infants of Very Low Birth Weight. *J Pediatr.* 2017;188:135-141.e2.
27. Kuint J, Lerner-Geva L, Chodick G, Boyko V, Shalev V, Reichman B. Type of Re-

- Hospitalization and Association with Neonatal Morbidities in Infants of Very Low Birth Weight. *Neonatology*. 2019;115(4):292–300.
28. Martin A, Connelly A, Bland RM, et al. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. *Matern Child Nutr*. 2017;13(1):e12297.
29. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: Growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(2).
30. Lindström L, Ahlsson F, Lundgren M, Bergman E, Lampa E, Wikström AK. Growth patterns during early childhood in children born small for gestational age and moderate preterm. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
31. Scharf RJ, Stroustrup A CM. Growth and development in children born very low birthweight *Archives of Disease in Childhood. Fetal Neonatal Ed*. 2016;344(6188):1173–8.
32. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):342–55.
33. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: A clinical overview. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):S125–35.
34. Gotardo JW, de Freitas Valle Volkmer N, Stangler GP, Dornelles AD, de Athayde Bohrer BB, Carvalho CG. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-

- analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):1–17.
35. Gou X, Yang L, Pan L, Xiao D. Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(9):e020735.
36. Kim HJ, Kang TU, Park KY, Kim J, Ahn HS, Yim SY. Which growth parameters can affect mortality in cerebral palsy? *PLoS One*. 2019;14(6):1–15.
37. Broström L, Vollmer B, Bolk J, Eklöf E, Ådén U. Minor neurological dysfunction and associations with motor function, general cognitive abilities, and behaviour in children born extremely preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(8):826–32.
38. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, et al. Visual and hearing impairments after preterm birth. *Pediatrics*. 2018;142(2).
39. Leung MPS, Thompson B, Black J, Dai S, Alsweiler JM. The effects of preterm birth on visual development. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1):4–12.
40. Vandormael C, Schoenhals L, Hüppi PS, Filippa M, Borradori Tolsa C, Montirosso R. Language in Preterm Born Children: Atypical Development and Effects of Early Interventions on Neuroplasticity. *Neural Plast*. 2019;2019.
41. Brydges CR, Landes JK, Reid CL, Campbell C, French N, Anderson M. Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(5):452–68.
42. Arpi E, D'Amico R, Lucaccioni L, Bedetti L, Berardi A, Ferrari F. Worse global intellectual and worse neuropsychological functioning in preterm-born children at preschool age: a meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2019;108(9):1567–79.
43. Benavente-Fernández I, Synnes A, Grunau RE, Chau V, Ramraj C, Glass T, et al.

- Association of Socioeconomic Status and Brain Injury With Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Children. *JAMA Netw open*. 2019;2(5):e192914.
44. Hernandez AL. The Impact of Prematurity on Social and Emotional Development. *Clin Perinatol*. 2018;45(3):547-55.
45. Stene-Larsen K, Lang AM, Landolt MA, Latal B, Vollrath ME. Emotional and behavioral problems in late preterm and early term births: Outcomes at child age 36 months. *BMC Pediatr* [Internet]. 01.12.2016. [citirano: 15.04.2020.]; 2016;16(1):1–7. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0746-z>
46. Potijk MR, De Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Higher rates of behavioural and emotional problems at preschool age in children born moderately preterm. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):112–7.
47. Belfort M, Gillman M, Buka S, McCormick M. Preterm infant linear growth and adiposity gain: tradeoffs for later weight status, and IQ. *J Pediatr*. 2013;163(6):1–15.
48. Vohr BR, Heyne R, Bann CM, Das A, Higgins RD, Hintz SR et al. Extreme Preterm Infant Rates of Over- weight and Obesity at School Age in the SUPPORT Neuroimaging and Neurodevelopmental Outcomes Cohort. *J Pediatr*. 2018; 200:132–139.e3.
49. Verkauskiene R, Petraitiene I, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(2):69–77.
50. James E, Wood CL, Nair H, Williams TC. Preterm birth and the timing of puberty: A systematic review. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):1–12.
51. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):305–14.

52. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(4):219–26.
53. Vohr BR, Heyne R, Bann C, Das A, Higgins RD, Hintz SR. High blood pressure at early school age among extreme preterms. *Pediatrics.* 2018;142(2).
54. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P, et al. The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2).
55. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: National cohort study. *BMJ.* 2019;365.
56. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia.* 2020;63(3):508–18.
57. Been J V., Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2014;11(1).
58. Um-Bergström P, Hallberg J, Thunqvist P, Berggren-Broström E, Anderson M, Adenfelt G, et al. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):1–8.
59. Thunqvist P, Gustafsson PM, Schultz ES, Bellander T, Berggren-Broström E, Norman M, et al. Lung function at 8 and 16 years after moderate-to-late preterm birth: A prospective cohort study. *Pediatrics.* 2016;137(4).

60. Allotey J, Zamora J, Cheong-See F, Kalidindi M, Arroyo-Manzano D, Asztalos E, et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: a meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(1):16–25.
61. McBryde M, Fitzallen GC, Liley HG, Taylor HG, Bora S. Academic Outcomes of School-Aged Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2020;3(4):e202027.
62. Kuban KC, Joseph RM, O’shea TM, Allred EN, Heeren T, Douglass L, et al. Girls and boys born before 28 weeks gestation: Risks of cognitive, behavioral, and neurologic outcomes at age 10 years. *J Pediatr* 2016; 173:69–75. e1.
63. Hollanders JJ, Schaëfer N, Van Der Pal SM, Oosterlaan J, Rotteveel J, Finken MJJ. Long-Term Neurodevelopmental and Functional Outcomes of Infants Born Very Preterm and/or with a Very Low Birth Weight. *Neonatology.* 2019;115(4):310–9.
64. Fevang SKE, Hysing M, Markestad T, Sommerfelt K. Mental health in children born extremely preterm without severe neurodevelopmental disabilities. *Pediatrics.* 2016;137(4).
65. Samuelsson M, Holsti A, Adamsson M, Serenius F, Hägglöf B, Farooqi A. Behavioral patterns in adolescents born at 23 to 25 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2017;140(1).
66. Polić B, Bubić A, Meštrović J, Markić J, Kovačević T, Furlan IA, et al. Emotional and behavioral outcomes and quality of life in school-age children born as late preterm: Retrospective cohort study. *Croat Med J.* 2017;58(5):332–41.
67. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born

- late preterm or early term – What do we know? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 09.11.2018. [citirano: 21.05.2020.]; 2019;24(1):66–83. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.11.001>
68. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Prevalence of Survival Without Major Comorbidities Among Adults Born Prematurely. *JAMA* [Internet]. 22.10.2019. [citirano: 20.05.2020.]; 2019;322(16):1580–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.15040>
69. Jones DW, Clark D, Hall ME. Preterm Birth Is Associated With Increased Blood Pressure in Young Adults: Important Opportunities for Blood Pressure Management. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):119–21.
70. Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanmä Ki M, Matinolli HM, Eriksson JG, Järvelin MR, et al. Lung function in adults born preterm. *PLoS One*. 2018;13(10):1–15.
71. Lærum AMW, Reitan SK, Evensen KAI, Lydersen S, Brubakk AM, Skranes J, et al. Psychiatric symptoms and risk factors in adults born preterm with very low birthweight or born small for gestational age at term. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1–14.
72. Bilgin A, Mendonca M, Wolke D. Preterm birth/low birth weight and markers reflective of wealth in adulthood: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;142(1).
73. Mendonça M, Bilgin A, Wolke D. Association of Preterm Birth and Low Birth Weight with Romantic Partnership, Sexual Intercourse, and Parenthood in Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(7):1–14.

Životopis

Dorotea Smrkulj rođena je 03.12.1993. u Zagrebu. Nakon završetka Osnovne škole Ljudevita Gaja u Zaprešiću, upisuje smjer opće gimnazije u Srednjoj školi Bana Josipa Jelačića u Zaprešiću. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja, 2013. upisuje medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija aktivno i pasivno sudjeluje na lokalnim i međunarodnim kongresima te. Aktivno se služi engleskim jezikom u govoru i pismu.