

Prevenција bronhopulmonalne displazije: postnatalna primjena kortikosteroida

Smeraldo, Sara

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:184:885799>

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

Sara Smeraldo

PREVENCIJA BRONHOPULMONALNE DISPLAZIJE: POSTNATALNA PRIMJENA

KORTIKOSTEROIDA

Diplomski rad

Rijeka, 2022. Godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Sara Smeraldo

PREVENCIJA BRONHOPULMONALNE DISPLAZIJE: POSTNATALNA PRIMJENA

KORTIKOSTEROIDA

Diplomski rad

Rijeka, 2022. Godina

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

Diplomski rad ocjenjen je

dana _____ u/na _____, pred

povrjenstvom u sastavu:

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

2. Doc.dr.sc. Ana Milardović, dr.med

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

Rad sadrži 48 stranica, 11 slika, 3 tablice, 28 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici, doc.dr.sc. Iva Bilić Čače, dr.med.na suradnji, pomoći i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala svim prijateljima i kolegama koji su mi fakultetsko razdoblje učinili nezaboravnim djelom života. Veselim se budućoj suradnji i stvaranju novih uspomena.

Hvala mojoj obitelji na podršci kroz cijelo moje školovanje i što nikada nisu izgubili vjeru u mene.

I na kraju, hvala mojem Ivanu što smo si bili međusobna potpora kroz sve lijepe i ružne trenutke studija. Bez tebe ovo ne bi bilo isto.

Popis skraćenica i akronima

ANS- antenatalni steroidi

BPD- bronhopulmonalna displazija

CGA- engl. *corrected gestational age*; korigirana gestacijska dob

CNS- engl. *central nervous system*; središnji živčani sustav

CRP- C- reaktivni protein

DART- engl. *Dexamethasone: A Randomized Trial*

GD- gestacijska dob

HHNHF- engl. *Heated Humidified Nasal High Flow*

IBIS - integrirani bolnički informacijski sustav

IJ- internacionalna jedinica

IL- interleukin

nCPAP- engl. *Nasal Continuous Positive Airway Pressure*

NT-proBNP- engl. *N-terminal proBrain Natriuremic Peptide*

RD- rodna dužina

RM- rodna masa

UTZ- ultrazvuk

Sadržaj

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Definicija bronhopulmonalne displazije..... | 1 |
| 1.2. Epidemiologija i patogeneza bronhopulmonalne displazije | 1 |
| 1.3. Patofiziologija bronhopulmonalne displazije | 3 |
| 1.4. Klinička slika, dijagnoza i liječenje bronhopulmonalne displazije | 4 |
| 1.5. Ishod i komplikacije bronhopulmonalne displazije..... | 5 |
| 1.6. Prevencija bronhopulmonalne displazije..... | 6 |
| 1.6.1. Antenatalni glukokortikoidi | 6 |
| 1.6.2. Postnatalni kortikosteroidi..... | 7 |
| 1.6.3. Vitamin A..... | 8 |
| 1.6.4. Kofein..... | 8 |
| 1.6.5. Egzogeni surfaktant..... | 9 |
| 1.6.6. Regulacija unosa tekućine | 9 |
| 1.6.7. Majčino mlijeko | 10 |
| 1.6.8. Ventilacijske strategije | 10 |
| 1.6.9. Ostali postupci..... | 10 |
| 2. CILJ RADA | 12 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 13 |
| 4. REZULTATI..... | 14 |
| 5. RASPRAVA | 27 |
| 6. ZAKLJUČAK | 34 |
| 7. SAŽETAK | 36 |
| 8. SUMMARY | 37 |
| 9. LITERATURA | 38 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 42 |

1. UVOD

1.1. Definicija bronhopulmonalne displazije

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, definicija bronhopulmonalne displazije (BPD) doživjela je višestruke revizije s ciljem boljeg razumijevanja same bolesti. U početku se BPD opisivala kao bolest novorođenčadi koja nastaje zbog primjene kisika unutar 28 postnatalnih dana ili 36 tjedana od posljednje menstruacije žene (1). Uvidjelo se da ovakvo definiranje ima nedostatke, stoga je 2001. godine National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) nadodao kriterije gestacijske dobi i težine bolesti. Time je postignuto preciznije predviđanje ishoda pulmonalnog i neurološkog razvoja djeteta, no s vremenom je došlo do razvoja tehnike respiratorne potpore u novorođenčadi što je zahtjevalo nove izmjene kriterija. 2016. godine dolazi do nadopune novim načinima neinvazivne ventilacije, radiološkim dokazima pulmonalne bolesti te se vrši reklasifikacija i stupnjevanje od I do III, IIIA (1). Ovim pristupom unaprijeđeno je dugotrajno predviđanje respiratorne funkcije djeteta, a u kriterije se uključila i rana smrt novorođenčeta uzrokovana bronhopulmonalnom displazijom (IIIA). Zadnje izmjene dogodile su se 2019. godine gdje se naglasak stavlja na način respiratorne potpore, a ne na postotak primjenjenog kisika (1,2).

1.2. Epidemiologija i patogeneza bronhopulmonalne displazije

Raspon incidencije BPD-a vrlo je širok (~20–75%) te ovisi o razini skrbi koju ustanova može pružiti, ali i o definiciji koja se primjenjuje (3). Prevalencija BPD je obrnuto proporcionalna rodnoj masi (RM) i gestacijskoj dobi (GD) novorođenčeta. Izuzetno se rijetko javlja nakon 32. tjedna gestacije, a više od 97% slučajeva čine djeca RM manje od 1250 g (1). Nesukladnost metodologija istraživanja na temu BPD dovodi do nemogućnosti komparacije rezultata pojedinih istraživanja na temu što rezultira nepoznatom dinamikom kretanja incidencije u proteklih nekoliko godina/destljeća (1,3).

BPD je multifaktorijalna bolest novorođenčadi kod koje dolazi do ozljede i poremećaja razvoja pluća uslijed prisustva određenih antenatalnih i/ili postnatalnih uzročnih čimbenika (1). Pluća prematurusa su sklonija razvoju bolesti zbog njihove nezrele i nerazvijene strukture, deficijencije surfaktanta, manjka antioksidativnog djelovanja i neadekvatne mogućnosti otklanjanja tekućine (1). Kao glavni faktor rizika za nastanak/razvoj BPD dokazana je uporaba mehaničke ventilacije koja uzrokuje oštećenje volutraumom/barotraumom. Prednost se stoga, u suvremenoj neonatološkoj praksi, daje neinvazivnoj ventilaciji, a ukoliko je neizbježna mehanička ventilacija, primjenjuje se minimalno invazivna kojom se stvara minimalni respiratorni volumen uz što manji tlak (1,3). Također, visoke koncentracije kisika mogu djelovati toksično zbog stvaranja i djelovanja slobodnih kisikovih radikala i nezrelosti antioksidativnog sustava kod prematurusa što stvara upalu i dovodi do oštećenja plućnog tkiva (1). Ovo stanje dodatno pogoršava stvaranje povećane razine proinflammatoryh medijatora i kemotaktičkih faktora nad kontraregulacijskim citokinima što rezultira nereguliranom perzistentnom upalom (1,3). Kao važan faktor rizika dokazana je prisutnost antenatalne ili postnatalne infekcije, a poglavito postnatalne infekcije uzrokovane *Ureaplasma Urealyticum* koja uzrokuje poremećaj imunološkog upalnog odgovora (1). Intrauterini zastoj u rastu povećava rizik za razvoj BPD za više od dva puta u usporedbi s djecom čiji biometrijski profil prati GD (1). Rezultati dosadašnjih istraživanja dokazali su povećani rizik za nastanak BPD u prijevremeno rođene djece majki koje su tijekom trudnoće pušile (1). Uloga genetičke predispozicije, otvorenog ductus arteriosusa, kasnog nedostatka surfaktanta i poremećaji angiogeneze se smatraju da mogu imati utjecaj u razvoju BPD, ali još uvijek nema dovoljno istraživanja koja bi u potpunosti poduprijela ove teorije (1, 3).

1.3.Patofiziologija bronhopulmonalne displazije

Respiratorna funkcija pluća ponajviše ovisi o arhitekturi perifernih sakula i alveola, ali i razvoju alveolarnog epitela te endotela plućnog vaskularnog sustava (3). Embrionalni razvoj pluća započinje između 3. i 6. tjedna gestacije stvaranjem plućnog pupoljka koji morfogenezom tijekom embrionalnog razvoja prijeđe iz solidne strukture u organ građen od multiplih alveola koji omogućuje izmjenu plinova (3). U zadnjem trimestru dolazi do povećanja respiracijske površine pluća septiranjem prostora, odnosno stvaranjem i povećanjem broja alveola. To je proces koji traje i nakon rođenja te pluća svoj rast završavaju u adolescenciji (3). Nakon 26. tjedna gestacije dolazi do stanjivanja epitelnih stanica (alveolarne stanice tip I) što omogućuje lakši prijenos plinova do kapilara i postupnog stvaranja alveolarnih stanica tipa II koje produciraju surfaktant (3).

Prematuritet te posljedično nepotpuni razvoj alveolarnih stanica tipa II rezultira manjkom surfaktanta što stvara potrebu za asistiranom ventilacijom i terapijom kisikom (3). Administracijom egzogenog surfaktanta ubrzao se prijelazak na disanje bez potpore i dodatnog kisika, ali se povisio rizik za razvoj BPD zbog boljeg preživljenja novorođenčadi (3). Postnatalna adaptacija pluća prematurusa opterećena je početnom plućnom ozljedom zbog nedostatka surfaktanta, potrebe za mehaničkom ventilacijom i kisikom, neadekvatne nutricije, moguće upale i infekcije, što skupno dovodi do otežanog sazrijevanja pluća i smanjenjem respiracijske površine (1). Stoga se zaključuje da je BPD klinički sindrom u kojem dolazi do ozljede pluća te poremećaja procesa alveolarizacije i mikrovaskularizacije što posljedično dovodi do poremećaja normalne izmjene plinova (1,3)

Razvojem medicine povećala se mogućnost preživljenja prematurusa ekstremno niske porođajne težine što je doprinijelo razvoju „nove“ vrste BPD obilježen manjim brojem velikih alveola te dizmorfijom krvnih žila pluća. (4,5,6)

1.4. Klinička slika, dijagnoza i liječenje bronhopulmonalne displazije

Kliničke manifestacije BPD u novorođenčadi mogu biti vrlo varijabilne. Najčešće uključuju pojavu tahipnoičnog disanja i inspiratornih retrakcija koje mogu varirati od blagih do ekstremno teških. Od zvučnih fenomena mogu biti prisutni raspršeni hropci, a ponekad i intermitentno ekspiratorno zviždanje koje nastaje zbog suženja dišnih putova formiranjem ožiljaka, kolapsa, nakupljanjem sluzi i/ili edema. Kod težih oblika bolesti dolazi do razvoja hipoksije i hiperkapnije što zahtjeva mehaničku ventilaciju i terapiju kisikom. (1) Kako se razvija BPD tako se mijenja i rendgenska slika pluća koja u početku prikazuje normalan nalaz, a kasnije difuzni sitnomrežasti crtež kojemu anatomsku podlogu čine emfizemski proširene alveole okružene fibroziranim intersticijem i zadebljanjem stjenke dišnih putova. Kod težih oblika može biti prisutna i hiperinflacija pluća. (7)

Za postavljanje kliničke dijagnoze BPD najčešće se primjenjuje kriterij potrebe za potporu dodatnim kisikom unutar 36 tjedana postmenstrualne dobi. Kriterij se može nadopuniti testom redukcije kisika prilikom kojeg se utvrđuje stvarna potreba za dodatnim kisikom. Novorođenče koje ima BPD doživjeti će pad saturacije kisikom ispod 90% disanjem kisika parcijalnog tlaka 21% u trajanju od 60 minuta (1). Definicija bolesti prema NICHD primarno se primjenjuje u istraživačke svrhe (1).

Cilj liječenja pacijenta s BPD podrazumijeva poticanje rasta i razvoja pluća, minimaliziranje daljnje plućne ozljede ukoliko ona progredira te poboljšanje plućne funkcije (8). Kako bi se to postiglo, svi pacijenti moraju imati adekvatnu nutriciju s blagom restrikcijom tekućine te ovisno o težini bolesti, dodatne intervencije kojima se održava ciljna saturacija kisikom od 90-95% (8). Kod najtežeg oblika bolesti neizbježna je mehanička ventilacija što može dodatno pogoršati plućnu ozljedu pa se u tome slučaju preporuča primjena minimalnih minutnih volumena koji omogućavaju optimalnu saturaciju (8). Farmakološke intervencije fokusirane su na poboljšanje plućne funkcije i odvikavanje od dodatne potpore disanja te one

uključuju primjenu diuretika, sistemskih i inhalacijskih kortikosteroida te bronhodilatatore (8).

1.5. Ishod i komplikacije bronhopulmonalne displazije

Većina pacijenata postupno se oporavi tijekom dva do četiri mjeseca od dijagnoze BPD (1). U tom se periodu najčešće modificiraju oblici respiratorne potpore- prelazak s intenzivnijih oblika potporne ventilacije kao što su mehanička ventilacija i potpora disanju neprekidnim pozitivnim tlakom u dišnim putovima (CPAP) na visoko protočne nazalne kanile (HFNC) s dodatnim kisikom ili samo dodatni kisik te naposljetku samostalno disanje na sobnom zraku s adekvatnom saturacijom krvi. U pojedinim slučajevima klinički tijek se komplicira te se zahtjeva potpora dodatnim kisikom duže vrijeme- šest mjeseci i više (1,5).

Jedna od mogućih i češćih komplikacija je razvoj plućne hipertenzije zbog disrupcije rasta pulmonalnih krvnih žila što rezultira povećanom vaskularnom plućnom rezistencijom (1,5). Alveolarna hipoksija u neventiliranim područjima izaziva lokalnu vazokonstrikciju te s povišenjem tlaka potiče nakupljanje tekućine u perivaskularni intersticij i razvoj plućnog edema (5). Od ostalih plućnih komplikacija može se razviti bronhospazam, stečena traheobronhomalacija, subglotična stenoza i aspiracija (1). Nerespiratorne komplikacije povezane s BPD su razvoj bakterijske sepse i meningitisa, ozljede CNS-a (intraventricularno krvarenje ili cistična periventricularna leukomalacija), nezatvaranje ductusa arteriosusa, nekrotizirajući enterokolitis te prematura retinopatija (1).

Dugoročna posljedica BPD je smanjena plućna funkcija koja se može oporaviti tijekom djetinjstva, no djeca koja su rođena ekstremno niske tjelesne težine nose povećani rizik za prolongacijom ovog problema i u odraslu dob (5). Povećana je sklonost razvoja simptoma koji nalikuju astmi, ali tek 40-50% djece razvija hiperreaktivnost dišnih putova izazvanih tjelovježbom, histaminom ili metakolinom te zadovoljavajući odgovor na primjenu

bronhodilatatora. Više od 50% djece bude rehospitalizirano unutar prve dvije godine života zbog povećane sklonosti razvoja težih oblika bolesti uzrokovanih respiratornim virusima (5).

1.6. Prevencija bronhopulmonalne displazije

U suvremenoj se kliničkoj praksi stavlja naglasak na spriječavanje razvoja BPD i smanjenje njene incidencije u novorođenčadi (8). Primjenjuju se mjere za sve prematuruse koji nose rizik, poglavito one ekstremno niske tjelesne težine i GD < 28 tjedana. Sve trudnice od 23. do 34. tjedna gestacije kod kojih postoji visoki rizik za preuranjeni porođaj unutar 7 dana, trebaju primiti antenatalne glukokortikoide s ciljem ubrzanja maturacije fetalnih pluća (8). Opće mjere zbrinjavanja rizičnog novorođenčeta uključuju i blagu restrikcija unosa tekućine, zadovoljavajuća nutricija (što raniji unos majčinog mlijeka) te administracija kofeina unutar prvih nekoliko sati života (8). U pojedinim centrima primjenjuje se i vitamin A kod pacijenata ekstremno niske tjelesne težine na mehaničkoj ventilaciji. Ukoliko je potrebna respiratorna potpora teži se primjeni protektivne ventilacijske strategije u kojoj se minimalizira barotrauma/volutrauma (8).

1.6.1. Antenatalni glukokortikoidi

Primjena antenatalnih glukokortikoida smanjuje incidenciju sindroma respiratornog distresa novorođenčeta, a time i potrebu postavljanja djeteta na mehaničku ventilaciju i suplementaciju kisikom. Najveća se učinkovitost postiže primjenom od 2 do 7 dana prije porođaja. Osim što djeluju povoljno na razvoj pluća, kod djece koja spadaju u ekstremno prematurnu novorođenčad (< 28 tjedana gestacije) smanjuju i incidenciju neurorazvojnog oštećenja (8,9). U ove svrhe upotrijebljavaju se betametazon i deksametazon. Prednost se daje betametazonu zbog istraživanja koja su pokazala pojavu redukcije intraventrikularnog krvarenja u skupini djece liječene ovim lijekom, ali bez statističkog značaja (9).

1.6.2. Postnatalni kortikosteroidi

Upala predstavlja ključnu ulogu u patogenezi BPD te se kao jedna od preventivnih mjera pojavila i postnatalna primjena sistemskih kortikosteroida, odnosno lijekova koji suprimiraju inflamatorni proces (10). Međutim, sustavna primjena kortikosteroida (primarno deksametazona) ima i svoje neželjene posljedice stoga su American Academy of Pediatrics i Canadian Paediatric Society izdali preporuke u kojima ne podržavaju rutinsku upotrebu u svrhu prevencije BPD kod sve ekstremno prematurne novorođenčadi (10). Preporuke su sustavne primjene kortikosteroida u ekstremno prematurne novorođenčadi koja su na mehaničkoj ventilaciji 2-4 tjedna postnatalne dobi s bezuspješnim pokušajima odvajanja i/ili ovise o suplementaciji kisikom > 50% (8). U ovim slučajevima primjenjuje se niska doza deksametazona prema DART (Dexamethasone: A Randomized Trial) protokolu (10). Indikacija za primjenu sustavnih kortikosteroida je i dojenčad ≥ 36 tjedana postmenstrualne dobi kod koje je potrebna ventilacijska potpora i dodatni kisik ili imaju akutno pogoršanje plućne funkcije (10). Ukoliko se terapija primjenjuje prvih 7-10 dana od rođenja smanjuje se incidencija BPD, ali se doprinosi većem riziku za razvoj nuspojava (10). Moguće kratkoročne nuspojave su nastup hiperglikemije, hipertenzije, gastrointestinalnog krvarenja i perforacije te razvoj hipertrofične kardiomiopatije. Poremećaj neurološkog razvoja, poglavito cerebrealna paraliza, izazivaju najveću zabrinutost kao moguću dugoročnu komplikaciju primjene sustavnih kortikosteroida (10). Kao što je već spomenuto, u ovu svrhu najčešće se koristi deksametazon te su navedene nuspojave upravo najviše opisane u skupini novorođenčadi liječene deksametazonom. Ukoliko je prisutan veliki rizik za razvoj BPD, benefit ove terapije nadvladava potencijalni rizik i ona se primjenjuje u niskoj dozi 10 dana prema DART protokolu, na način da je kumulativna doza lijeka 0.89 mg/kg čime se nastoje izbjeći neželjeni učinci lijeka (10). Osim deksametazona u ovu svrhu primjenjivao se i hidrokortizon koji je potencijalno imao manju mogućnost razvoja nuspojava, no prema najnovijim istraživanjima

koja su objavljena u travnju 2022. godine, ukazalo se da hidrokortizon ne reducira učestalost BPD u prematurne novorođenčadi (11). Primjena inhalacijskih kortikosteroida predstavlja opciju koja nosi manji rizik za razvoj nuspojava, ali ne postoji dovoljno istraživanja koja bi sa sigurnošću potvrdila njihovu učinkovitost u ove svrhe (10). Štoviše, postoje istraživanja koja ukazuju da može doći do povećanja mortaliteta dojenčadi liječene inhalacijskim kortikosteroidima te se i oni primjenjuju ukoliko procijenjeni benefit nadvlada rizik (8,10). Koriste se kod starije dojenčadi koja imaju teži oblik BPD, na mehaničkoj su ventilaciji i potpori kisikom te imaju znakove opstrukcije dišnih putova. Intratrakelna primjena kortikosteroida (budezonida) sa surfaktantom postoji kao mogućnost primjene za koju nisu provedena veća istraživanja te se zbog manjka informacija o učinkovitosti i sigurnosti ovaj pristup ne preporučuje (10).

1.6.3. Vitamin A

Smatra se da ekstremno prematurna novorođenčad imaju manjak vitamina A što može utjecati na razvoj BPD. Međutim, podaci istraživanja su kontradiktorni te ukoliko postoji benefit, on nije velik (8). Trenutno, sukladno smjericama zasnovanim na dokazima, najčešće se primjenjuje kod novorođenčadi na mehaničkoj ventilaciji i onih sa ekstremno niskom rodnom masom (8). Prva doza vitamina A administrira se unutar 24h od rođenja intramuskularno u dozi od 5000 IU, a zatim ista doza 3 puta tjedno kroz 4 tjedna. Ne upotrebljava se rutinski u svakom centru zbog cijene i nedostupnosti. (8)

1.6.4. Kofein

Kofein se primjenjuje kao metoda profilakse BPD kod sve novorođenčadi RM manje od 1000 g i one GD < 30 tj jer smanjuje potrebu za intubacijom i mehaničkom ventilacijom (8). Reducira pojavu apneje i djeluje povoljno na neurološki razvoj uz minimalan razvoj nuspojava. Početna doza je 20 mg/kg primjenjena intravenski ili enteralno, a zatim 5-10 mg/kg 24h nakon prve doze (8,12).

1.6.5. Egzogeni surfaktant

Sindrom respiratornog distresa novorođenčadi (RDS) je glavni uzročnik plućne bolesti prematurusa (poglavito kod pacijenata <32 tjedna gestacije). Kako bi se smanjio rizik za razvoj RDS, a time i potreba za mehaničkom ventilacijom i suplementacijom kisikom, preporučuje se primjena egzogenog plućnog surfaktanta (13). Najveći učinak postiže se administracijom unutar prva dva sata života kod one novorođenčadi koja zahtijevaju $FiO_2 > 0.3$ do 0.4 za održavanje $SpO_2 > 90\%$ neovisno o respiratornoj potpori koja je u suvremenim neonatološkim centrima dominantno ona koja se provodi primjenom nCPAP-a (8,13). Primjena surfaktanta se standardno provodi endotrahealnim putem. Zbog mogućih komplikacija takvog načina primjene sve se veća važnost pridaje minimalno invazivnim pristupima kao što su korištenje tankih intratrahealnih katetera. Trenutno su u tijeku brojna istraživanja o mogućnosti primjene egzogenog surfaktanta neinvazivnim metodama u obliku aerosola/nebulizatora, ili faringealnih instalacija i laringealnih maski, no osim potonje primjene, niti jedan drugi oblik nije dokazano uspješan (13). Dodatne doze surfaktanta se mogu primjenjivati ukoliko postoje kliničke indikacije (13). U tijeku su istraživanja o upotrebi kombinacije surfaktanta i budezonida, ali se takav oblik terapije još uvijek ne može preporučiti zbog premalo dokaza o njenoj učinkovitosti i sigurnosnom profilu. (8,10,13)

1.6.6. Regulacija unosa tekućine

Preporučuje se održavanje normalnih dnevnih potreba unosa tekućine ili blaga restrikcija s naglaskom na učestalo monitoriranje pacijenta kako bi se izbjegla dehidracija ili hiperhidracija. Uobičajena je praksa restrikcije unosa tekućine na 130 do 140 mL/kg po danu, iza 5-dana života (8). Pritom treba voditi računa o svim oblicima mogućeg gubitka tekućine kod novorođenčadi uz podsjetnik kako je količina gubitka tekućine putem evaporacije obrnuto proporcionalna GD (14). Ne preporučuje se rutinska upotreba diuretika u ove svrhe osim ako nije riječ o pacijentu koji je ovisan o ventilatoru i ima srednje/teško plućno oštećenje te se

razina tekućine ne može na drugi način iskorrigirati. Tada se upotrijebljavaju tijazidski diuretici ili furosemid. (8,14)

1.6.7. Majčino mlijeko

Unos majčinog mlijeka naspram formule ima višestruke prednosti među kojima je i smanjenje incidencije BPD (8). Mehanizam djelovanja temelji se na unosu bioaktivnih komponenta majčinog mlijeka koje reduciraju oksidativni stres i smanjuju upalu. Istraživanja su pokazala da učinak korelira s količinom unesenog majčinog mlijeka te je preporuka što ranije krenuti na potpuni enteralni unos samo majčinog mlijeka ukoliko je to moguće. (8,15)

1.6.8. Ventilacijske strategije

Mehanička ventilacija je metoda bez koje prematurna novorođenčad sa slikom teškog RDS ne bi preživjela. Usprkos očitom benefitu, mehanička ventilacija ima brojne komplikacije na koje treba obratiti pozornost (8,16). Mehanička ventilacija može prouzročiti opsežna tkivna oštećenja i upale volutraumom što pridonosi razvoju BPD. Cilj pri primjeni mehaničke ventilacije je postizanje adekvatne ventilacije i oksigenacije uz što manje ozljede plućnog tkiva te se u tu svrhu mogu primjeniti sljedeće strategije. (8,16)

- Izbjegavanje mehaničke ventilacije kada je to moguće
- Ventilacija manjim i ciljanim volumenima (4-6 mL/kg)
- Korištenje visokofrekventne oscilatorne ili jet ventilacije kao spasonosne terapije kod refrakternog respiratornog zatajenja (8)

1.6.9. Ostali postupci

Ostali postupci za prevenciju BPD nisu dokazano učinkoviti ili su još u fazi istraživanja. Među njima je upotreba pentoksifilina (sintetski metilksantin) i superoksid dismutaze za čiju korist nema dovoljno dokaza (8).

Inhalacija dušikovog oksida može se primjenjivati samostalno ili u kombinaciji sa surfaktantom, ali se ne preporuča kao rutinska metoda prevencije BPD kod novorođenčadi <34 tjedana gestacije (8).

Kasni nedostatak plućnog surfaktanta može doprinjeti razvoju BPD i tada se može vršiti kasnija primjena egzogenog plućnog surfaktanta, no istraživanja ukazuju da se tim postupkom ne reducira rizik za razvoj BPD (8,13).

Pojedine dugolančane masne kiseline se sintetiziraju tek u posljednjem trimestru trudnoće što dovodi do nedostatka tih masnih kiselina u prematurne djece. Među njima valja istaknuti dokozaheksaensku kiselinu i druge omega-3 dugolančane polinezasićene masne kiseline koje su važne sastavnice mozga i retinalne fosfolipidne membrane. Suplementacija ovim dugolančanim masnim kiselinama nije se dokazala kao značajnom metodom za prevenciju BPD, ali ima pozitivne učinke na neurokognitivni i oftalmološki razvoj prematurnog djeteta (8).

2. CILJ RADA

Ovaj je rad koncipiran u dva dijela. Prvi dio rada je pregledni članak koji ukratko opisuje BPD, uz naglasak na prevenciju BPD. Cilj je, pretraživanjem literature na temu BPD-a, obraditi i prikazati dosadašnje spoznaje o ovom entitetu. .

Drugi dio rada predstavlja znanstveno istraživanje čiji je cilj analizirati utjecaj i djelotvornost postnatalne primjene kortikosteroida kroz dva modaliteta (DART protokol, Pulmicort ili primjena obje terapije) u skupini prematurne novorođenčadi.

3. ISPITANICI I METODE

Ovo istraživanje je retrospektivnog tipa i uključuje 29 pacijenata hospitaliziranih u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka na Odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi u periodu od 2019. do 2021. godine. Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije bolnice, a podaci su dobiveni uvidom u medicinsku dokumentaciju kroz integrirani bolnički informacijski sustav (IBIS) i kartone pacijenata.

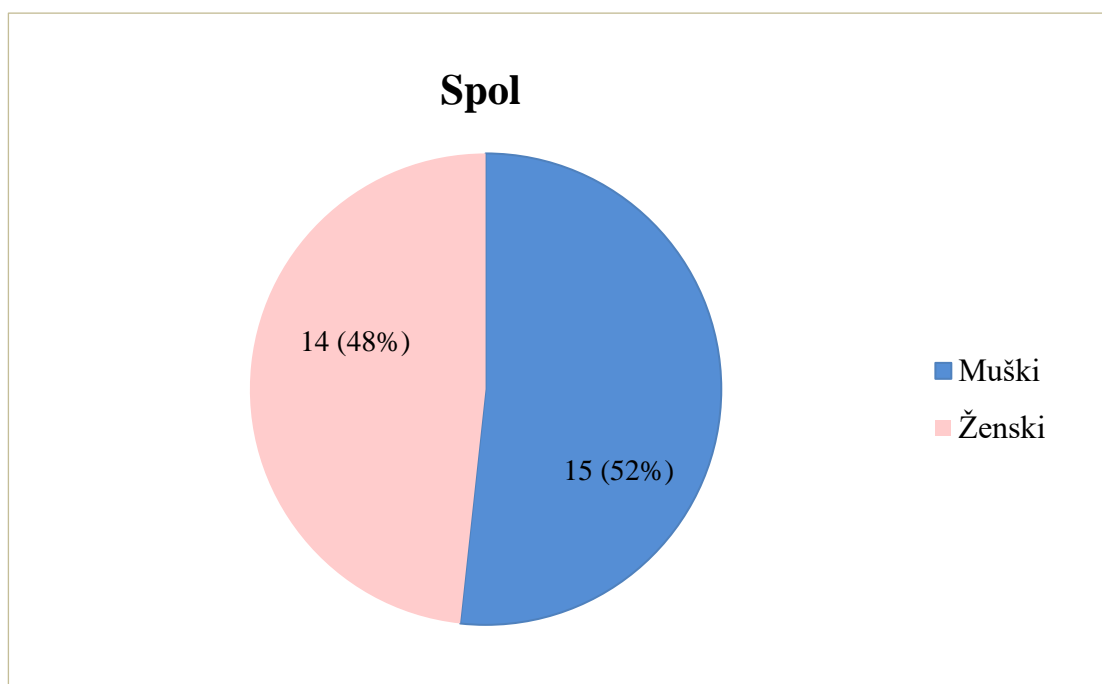
Svi ispitanici su novorođenčad gestacijske dobi manje od 31 tjedan i rodne mase manje od 1400 g te su primali kortikosteroidnu terapiju (DART, Pulmicort ili oboje) u svrhu prevencije BPD. Pacijenti su birani nasumično, oni liječeni s obje terapije prvo su primili terapiju prema DART protokolu pa Pulmicort. Ciklusi terapije ponavljani su kod pacijenata kojima se zdravstveno stanje nije poboljšalo nakon provedenog liječenja. Podaci koji su promatrani su spol, GD, RM, RD, OG, Apgar test u prvoj i petoj minuti života, primjena antenatalnih steroida (ANS), prisutnost hiperglikemije, potpora disanja (nCPAP, HHNHF i mehanička ventilacija), način oživljavanja pri porodu, primjena kofeina i Curosurfa, razvoj sepse tijekom boravka i duljina primjene O₂. Dio ispitanika primio je terapiju samo po DART protokolu ili Pulmicort, a ostatak je dobio oboje tijekom boravka. Analizirao se utjecaj ovih varijabli na dužinu hospitalizacije na Odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi. Također, ispitivani su rezultati pretraga prvog i zadnjeg UTZ mozga zajedno s terapijom za prevenciju BPD, spolom, GD, APGAR ocjenom, MgSO₄ te potrebom za reanimacijom nakon porođaja.

Alat korišten za sistematizaciju i obradu podataka je Microsoft Excel verzija 14.0, a statistička analiza napravljena je metodom linearne regresije (*Ordinary Least Square model*).

Glavno ograničenje ovog rada je relativno mala grupa ispitanika. Druga limitacija bio je nedostatak informacija nakon premještaja za 8 pacijenata koji su zbog komplikacija bolesti prebačeni na Odjel za intenzivno liječenje djece lokaliteta Kantrida

4. REZULTATI

Obradom podataka je dobiveno da je u periodu od 4. mjeseca 2019. do 11. mjeseca 2021. godine na Klinici za pedijatriju, Odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi 29 prijevremeno rođene novorođenčadi primilo terapiju za prevenciju BPD. Od 29 pacijenata, 15 je bilo muškog spola (52%), a 14 ženskog spola (48%) što je prikazano na Slici 1.



Slika 1. Raspodjela pacijenta prema spolu

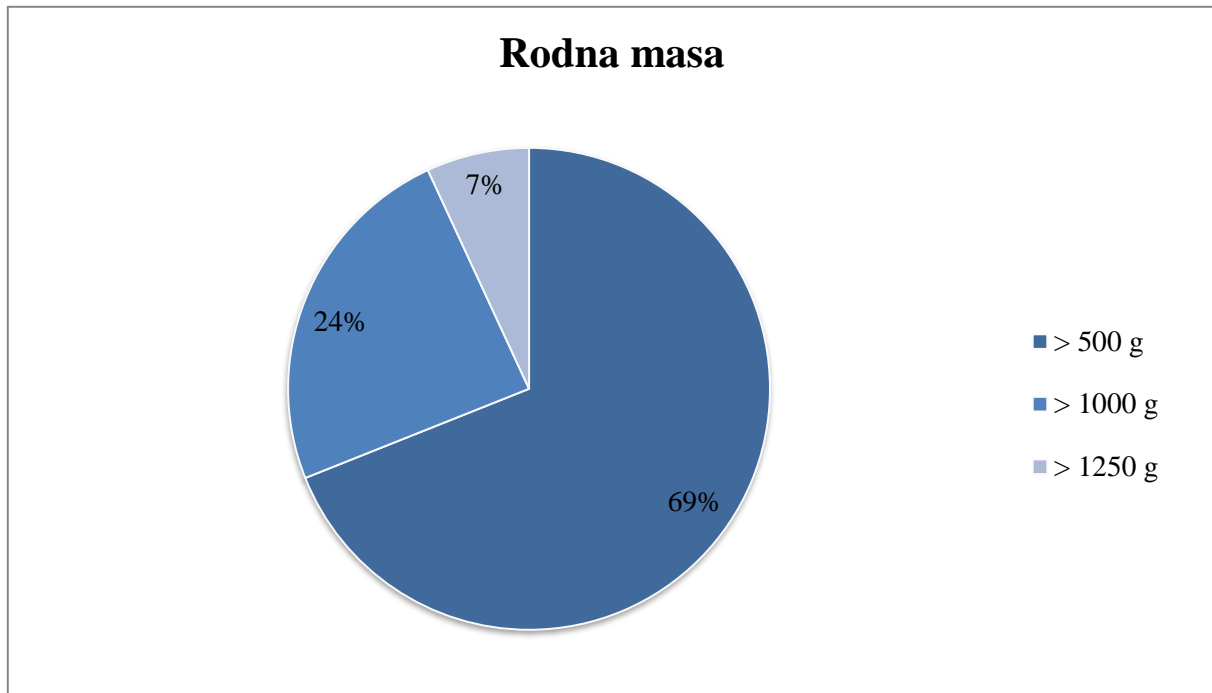
U navedenoj skupini pacijenata GD ima raspon od 24. do 31. tjedna, pri čemu su 2 ispitanika rođena u 24. tjednu, 3 u 25. tjednu, 7 u 26. i 27. tjednu, 5 u 28. tjednu, 4 u 29. tjednu, 0 u 30. tjednu te 1 u 31. tjednu. Najveća skupina pacijenata rođena je u 26. i 27. tjednu. (Tablica 1.)

Tablica 1. Prikaz broja pacijenata prema gestacijskoj dobi

| Gestacijska dob u tjednima | Broj rođene djece koja su primila terapiju za prevenciju bronhopulmonalne displazije |
|----------------------------|---|
| 24. | 2 |
| 25. | 3 |
| 26. | 7 |
| 27. | 7 |
| 28. | 5 |
| 29. | 4 |
| 30. | 0 |
| 31. | 1 |

Rodna masa (RM) ispitanika unutar skupine kreće se od 680 g do 1400 g (median RM u ovome istraživanju je 928 g) od čega je 20 pacijenata (69%) RM ispod 1000 g te spada u skupinu djece izrazito male rodne mase. Ostalih 9 pacijenata (31%), je RM iznad 1000 g, ali ne iznad 1499 g i pripada skupini djece s vrlo malom rodnom masom. Od ispitanika koji su u skupini djece s izrazito malom RM, 13-ero njih ima RM u rasponu od 800 g do 999 g, a 7 od 680 g do 799 g. Na Slici 2. prikazana je raspodjela pacijenata unutar tri skupine prema rodnoj masi: 20 pacijenata (69%) ulazi u kategoriju > 500 g, 7 pacijenata (24%) u > 1000 g, a samo 2 > 1250 g.

Statistička obrada pokazala je značajnu ulogu RM na duljinu hospitalizacije pacijenata, na način da RM ima značajnu ulogu na dužinu hospitalizacije te svakih dodatnih 100 g mase pri rođenju smanjuje dužinu boravka u bolnici za 11 dana u ispitanom uzorku ($P = 0.011$).



Slika 2. Rodna masa podjeljena u 3 skupine: > 500 g, > 1000 g i > 1250 g

Raspon rodne dužine pacijenta uključenih u ovo istraživanje iznosio je od 31 cm do 41 cm sa srednjom vrijednošću koja iznosi 35 cm. Raspon opsega glave iznosio je od 21.5 do 29 cm sa srednjom vrijednošću 24.7 cm

Raspon početka enteralnog unosa majčinog mlijeka iznosio je od 1. do 13. dana života srednje vrijednosti od 2.64 dana. Niti jedan ispitanik iz navedene skupine nije odmah bio samo na enteralnoj prehrani, nego na kombinaciji parenteralne i enteralne prehrane ili samo na totalnoj parenteralnoj prehrani. Raspon početka potpunog enteralnog unosa hranjivih tvari iznosio je od 8. dana života do 46. dana života sa srednjom vrijednošću od 24.62 dana.

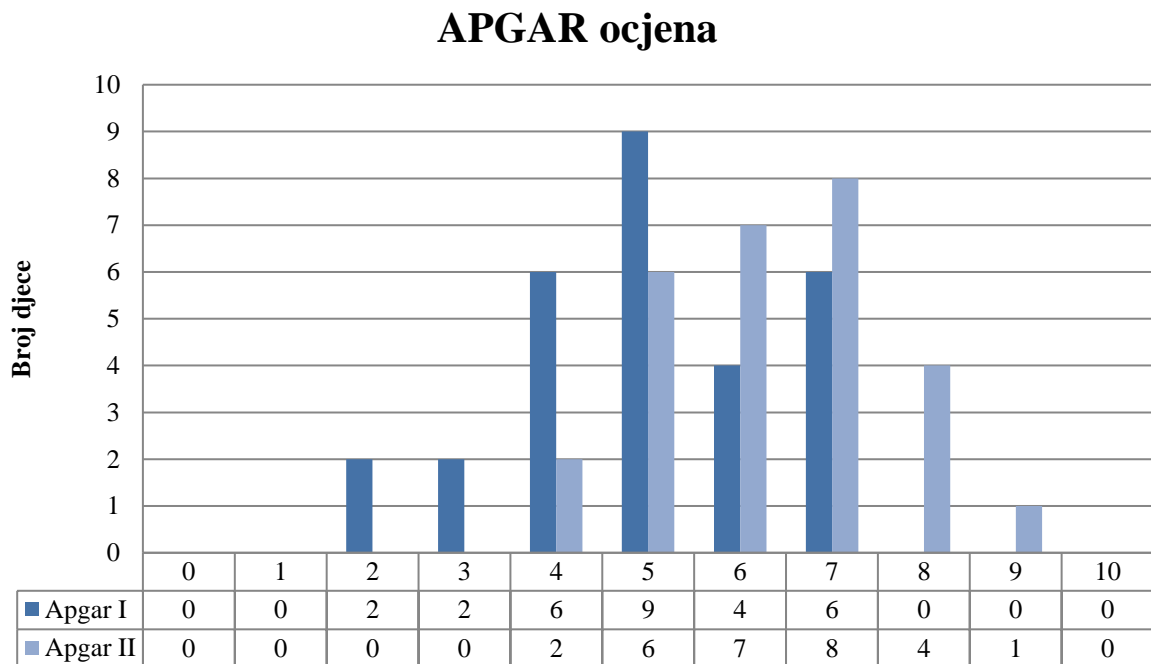
Tablica 2. Prikaz dužine trajanja suplementacije kisikom u pacijenata liječenih na Odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi KBC-a Rijeka

| Gestacijska dob u tjednima | Broj pacijenta | Medijan dužine primjene O ₂ u danima | Medijan korigirane gestacijske dobi u tjednima |
|----------------------------|----------------|---|--|
| 25. | 2 | 72,5 | 35+2 |
| 26. | 3 | 57,3 | 34+5 |
| 27. | 7 | 49,15 | 34+2 |
| 28 | 3 | 36,66 | 33+4 |
| 29. | 4 | 29,75 | 33+4 |

Tablica broj 2. prikazuje razlike u medijanu trajanja suplementacijske terapije kisikom u skupinama pacijenata podijeljenih po gestacijskoj dobi u tjednima te medijan korigirane gestacijske dobi (CGA). Kod navedenih pacijenata, suplementacija kisikom duža od 36 tjedana CGA bila je prisutna kod jednog pacijenta rođenog u 25. tjednu gestacije (40+5), kod jednog pacijenta rođenog u 26. tjednu gestacije (36+6) te kod troje pacijenata iz skupine rođenih u 27. tjednu gestacije (37+5, 36+4, 38+0). Niti jedan pacijent rođen u 28. i 29. tjednu gestacije nije bio na suplementaciji kisikom dužoj od 36 tjedana CGA.

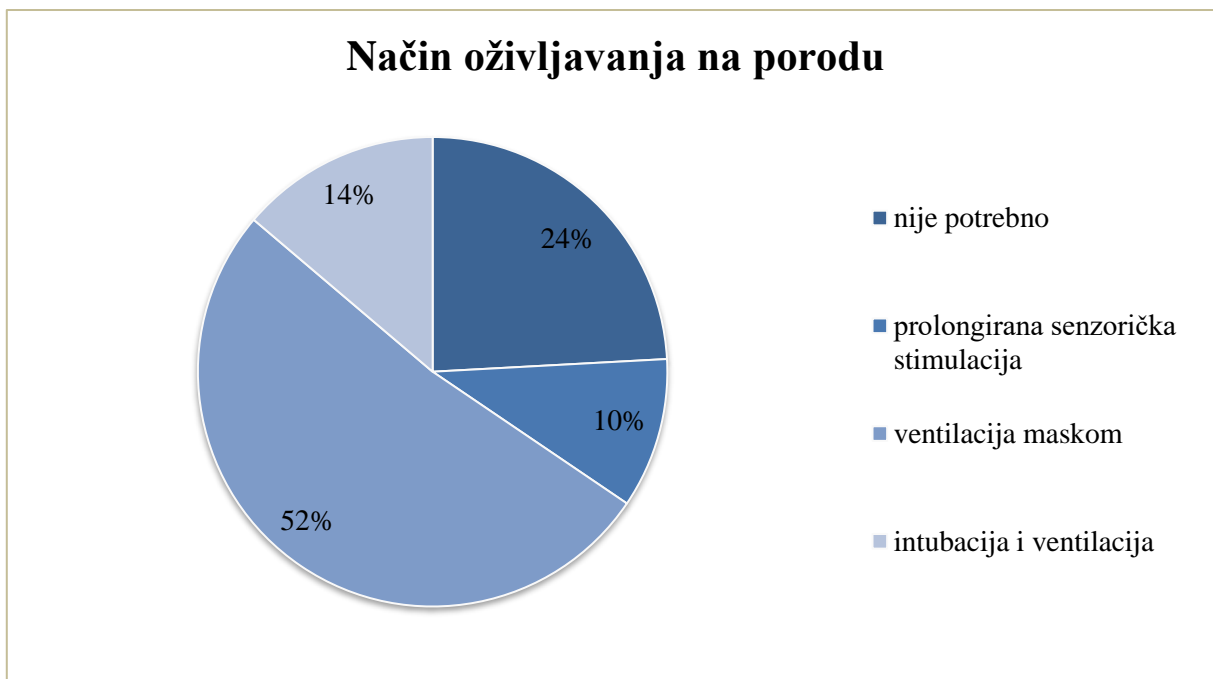
Dvoje ispitanika izostavljeno je iz ove analize zbog nedovoljne količine podataka, a osam ispitanika zbog premještanja na Odjel za intenzivno liječenje djece lokaliteta Kantrida.

Raspon APGAR ocjena u 1. minuti iznosio je od 2 do 7, a u 5. minuti od 4 do 9. Najčešća APGAR ocjena u 1. minuti iznosila je 5, a u 5.-oj minuti 7. Na Slici 3. prikazane su APGAR ocjene u 1. i APGAR ocjene u 5. minuti života (Slika 3.).



Slika 3. Prikaz APGAR ocjene u 1. i APGAR ocjene u 5. minuti života

Analizom podataka u ovisnosti o provedenim mjerama reanimacije na porodu kod 7 novorođenčadi (24%) nije bilo potrebe za bilo kakvim mjerama oživljavanja pri porodu, 3 pacijenta (10%) su zahtjevala prolongiranu senzoričku stimulaciju, 15 pacijenata (52%) ventilirano je maskom te je 4 pacijenta (14%) intubirano i ventilirano (Slika 4.). U ispitivanoj skupini nije bilo slučaja reanimacije masažom srca i/ili davanjem lijekova.

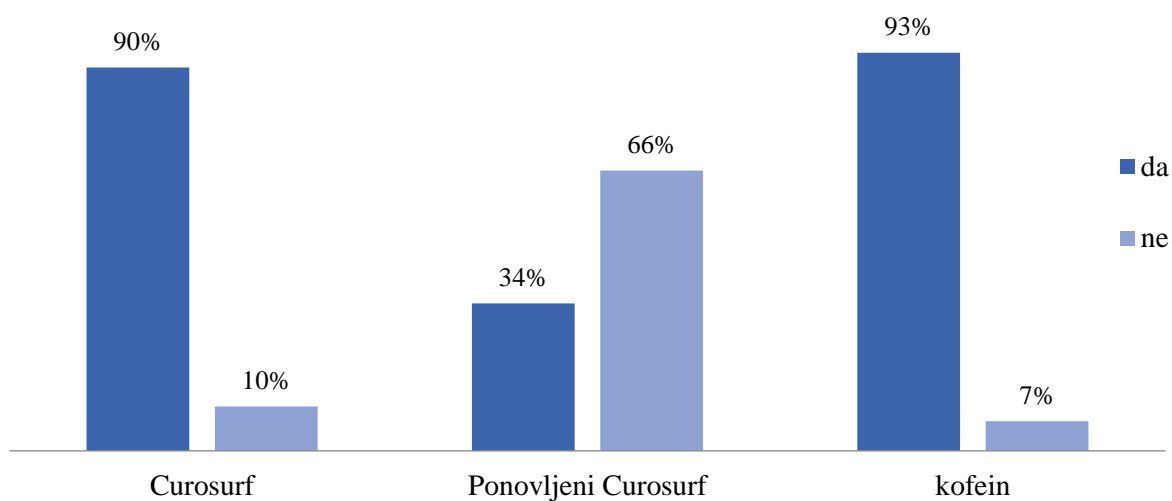


Slika 4. Način oživljavanja novorođenčadi na porodu

Rana primjena surfaktanta (Curosurf), odnosno primjena neposredno nakon rođenja, administrirana je kod 26 novorođenčadi (90%), dok 3 novorođenčeta (10%) nije primilo terapiju. Curosurf je u ispitanoj skupini doziran u rasponu od 100 do 240 mg/kg s srednjom vrijednošću od 163 mg/kg. Ponovna administracija učinjena je kod 10 pacijenata (34%), a ostatak (66%) nije više primio ovu terapiju tijekom hospitalizacije (Slika 5.).

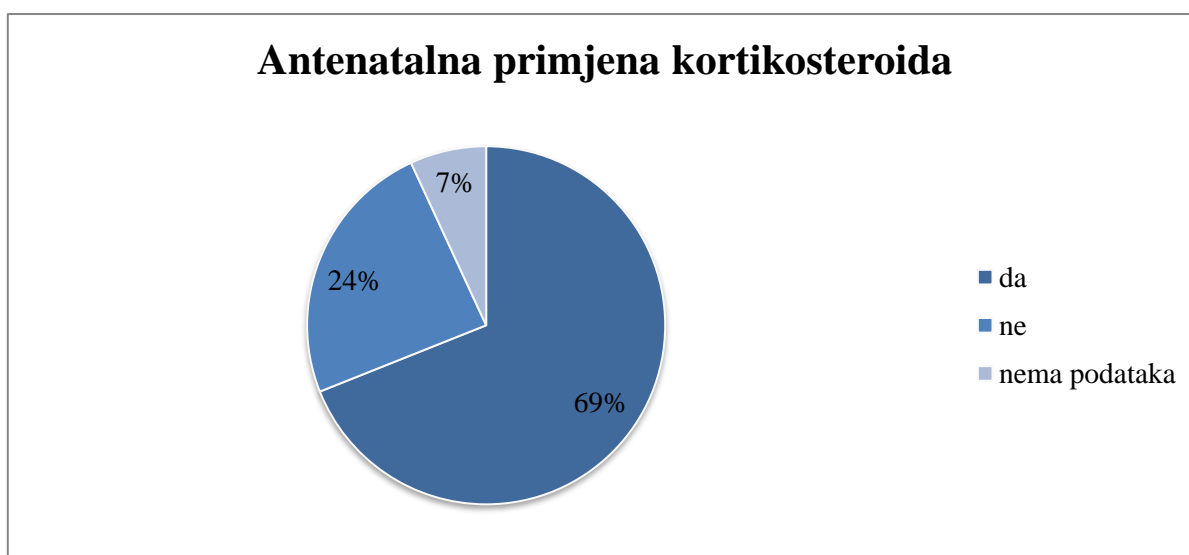
Većina je pacijenata imala u terapiji kofein, njih 27 (93%), a samo 2 pacijenta (7%) nisu primila ovaj lijek (Slika 5.). Najkraća primjena trajala je 23 dana, a najduža 73 dana. Prosječno trajanje terapije kofeinom u ispitivanoj skupini bilo je 45 dana. Korigirana gestacijska dob pacijenata do koje su primali kofein ima raspon od 31 do 37 tjedana, a medijan je 33 tjedna i 3 dana.

Primjena Curosurfa i kofeina



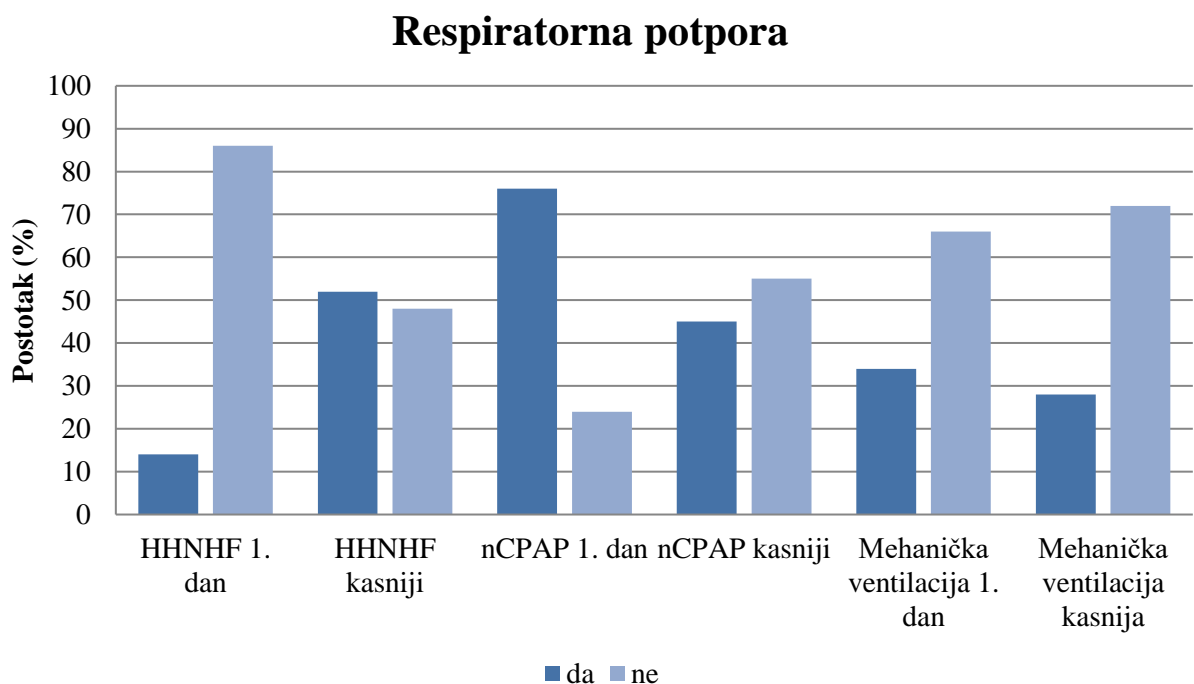
Slika 5. Prikaz primjene Curosurfa i kofeina u svih ispitanika

Antenatalna primjena kortikosteroida (ANS) administrirana je kod 20 pacijenata (69%), 7 pacijenata (24%) nije primilo antenatalne kortikosteroide, a za 2 pacijenta (7%) nema dostupnih podataka (Slika 6.).



Slika 6. Prikaz primjene antenatalnih kortikosteroida

Kod gotovo svih pacijenata korišten je barem jedan oblik respiratorne potpore, izuzetak je 1 pacijent koji nije trebao niti jedan oblik respiratorne potpore te 1 za kojeg podaci nisu pronađeni. U prvom danu života *Heated Humidified Nasal High Flow* (HHNHF) primjenjen je kod 4 pacijenta (14%), dok je u kasnijoj fazi hospitalizacije korišten u 15 pacijenata (52%). *Nasal Continuous Positive Airway Pressure* (nCPAP) prvi dan života upotrijebljen je kod 22 ispitanika (76%) te kasnije tijekom boravka u bolnici kod 13 ispitanika (45%). Potreba za mehaničkom ventilacijom odmah pri rođenju bila je prisutna kod 10 novorođenčadi (34%), a kasnije tijekom hospitalizacije kod 8 dojenčadi (28%) (Slika 7.).



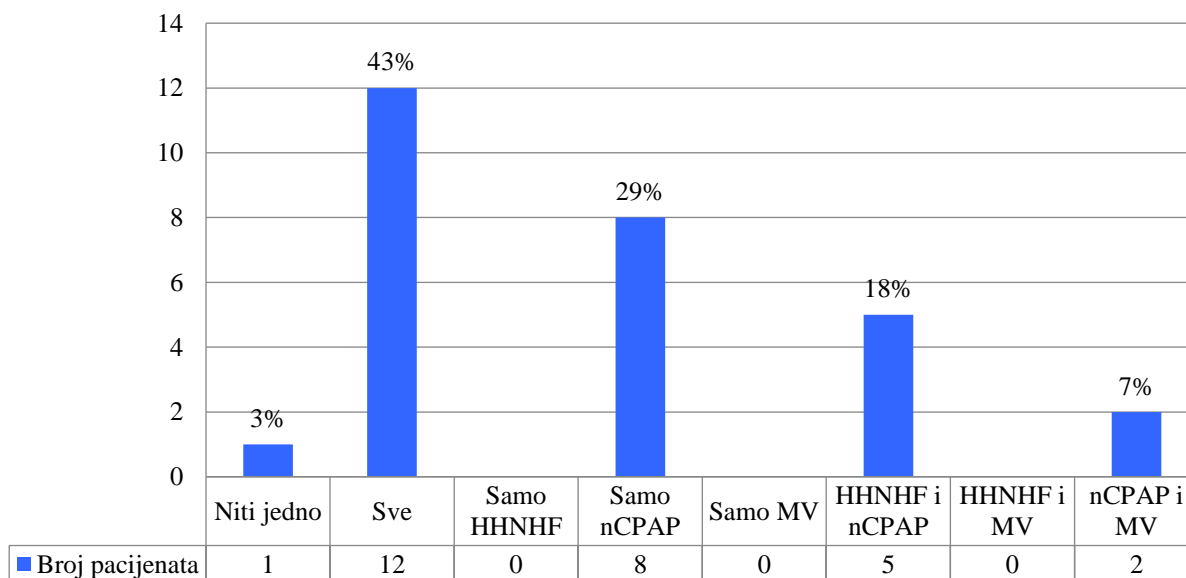
Slika 7. Prikaz potreba za različitim metodama respiratorne potpore u 1. postnatalnom danu i kasnije tijekom hospitalizacije

HHNHF = *Heated Humidified Nasal High Flow* , nCPAP = *Nasal Continuous Positive Airway Pressure* , MV = mehanička ventilacija

U ispitivanoj skupini među pacijentima koji su koristili HHNHF prosječno vrijeme upotrebe je 6,97 dana, nCPAP 7 dana te mehaničke ventilacija 3,26 dana.

Tijekom svoje hospitalizacije na svim ovdje navedenim oblicima respiratorne potpore na bilo je 12 (43%) pacijenata. Dvije različite metode respiratorne potpore primjenjivale su se kod 7 pacijenata (25%) od kojih 5 (18%) pripada skupini liječenoj kombinacijom HHNHF i nCPAP, a 2 (7%) kombinacijom nCPAP i mehaničke ventilacije. Jedan oblik respiratorne potpore upotrijebljen je kod 8 pacijenata (29%) te pripadaju u skupinu kojoj je primjenjivan samo nCPAP. Niti jedan oblik respiratorne nije bio potreban kod 1 pacijenta (3%). U ovoj ispitivanoj skupini nije bilo pacijenata koji su bili samo na HHNHF, mehaničkoj ventilaciji ili HHNHF i mehaničkoj ventilaciji (Slika 8.).

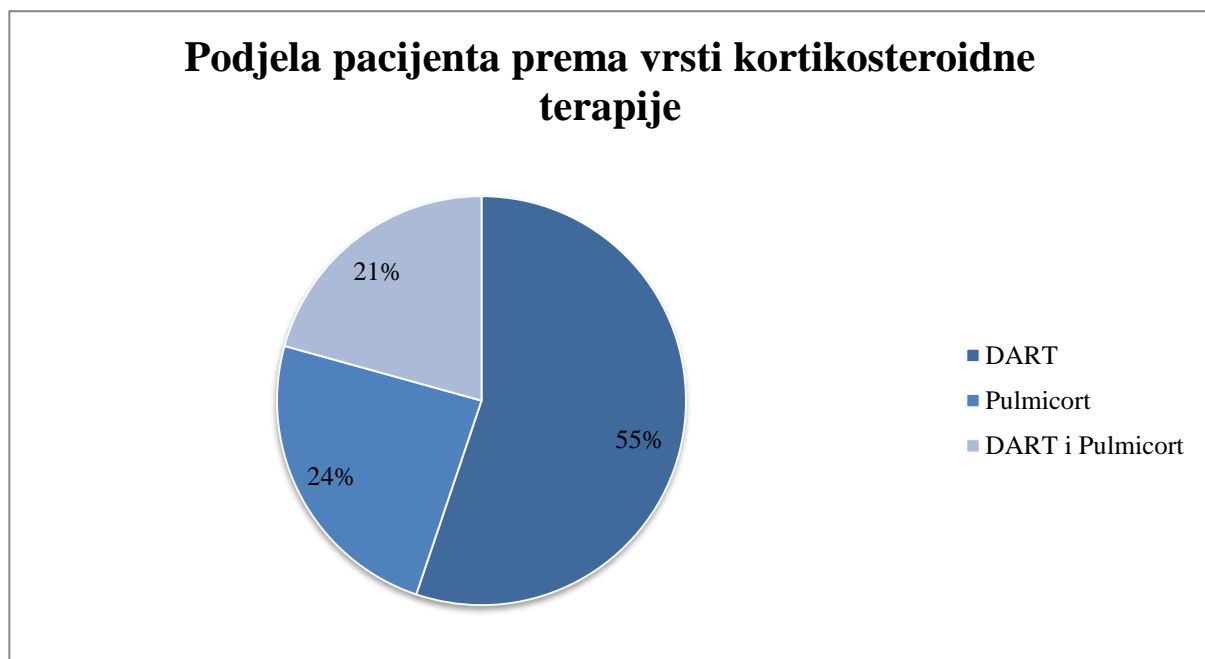
Broj pacijenata i vrsta respiratorne potpore



Slika 8. Prikaz broja pacijenata raspoređenih po skupinama ovisno o primjenjenoj metodi respiratorne potpore

HHNHF = *Heated Humidified Nasal High Flow* , nCPAP = *Nasal Continuous Positive Airway Pressure* , MV = mehanička ventilacija

U ovome istraživanju ispitanici su podijeljeni u tri skupine s obzirom na vrstu primljene kortikosteroidne terapije za prevenciju BPD. Prvu skupinu sačinjavaja 16 pacijenata (55%) kojima je primjenjivana terapija prema DART protokolu. Drugoj skupini primjenjivan je Pulmicort (budezonid) koji je administriran kod 7 pacijenata (24%). Najmanju grupu ispitanika čini 6 pacijenata (21%) koji su primili obje terapije (kombinacija DART protokola i Pulmicorta) (Slika 9.).



Slika 9. Prikaz pacijenata prema tipu terapije za prevenciju BPD - DART protokol, Pulmicort ili kombinacija obje terapije

BPD = bronhopulmonalna displazija

U tablici 3. prikazan je broj pacijenata prema tipu terapije za prevenciju BPD i načinu respiratorne potpore. Terapiju prema DART protokolu primili su pacijenti koji su upotrebljavali samo nCPAP, kombinaciju HHNHF i nCPAP te sve oblike respiratorne potpore navedene u ovome radu. Nadalje, pacijentima koji su koristili samo nCPAP, kombinaciju HHNHF i nCPAP ili niti jedan oblik respiratorne potpore, primjenjena je terapija

Pulmicortom. Terapija prema DART protokolu i Pulmicort upotrijebljena je kod pacijenata koji su bili na svim oblicima respiratorne potpore, kombinaciji nCPAP i mehaničkoj ventilaciji ili HHNHF i nCPAP.

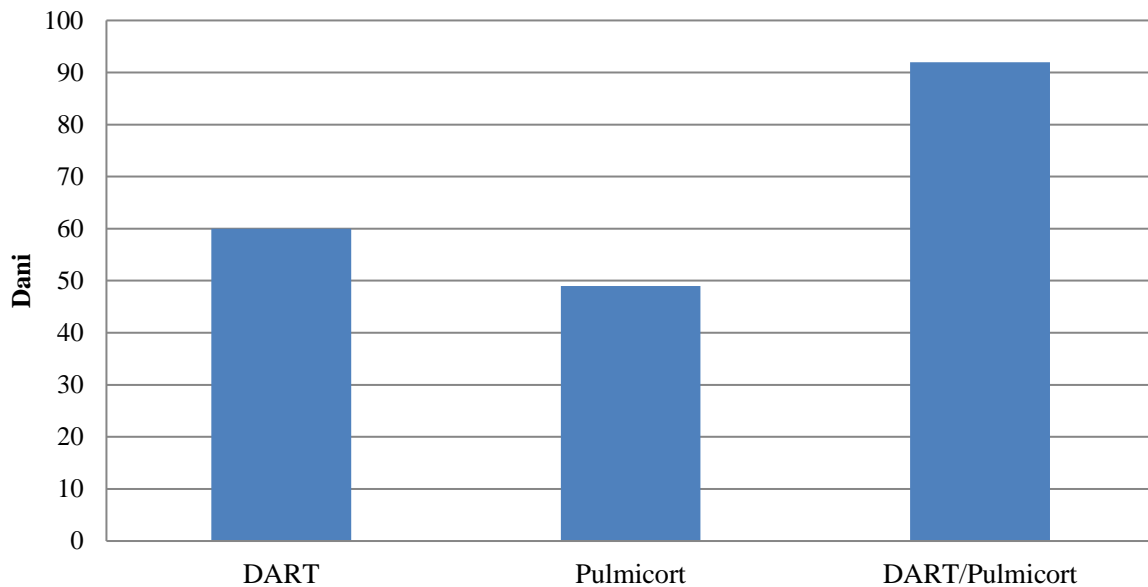
Tablica 3. Broj pacijenata prema tipu terapije za prevenciju BPD i načina respiratorne potpore

| | DART | Pulmicort | DART i Pulmicort |
|----------------------|-------------|------------------|-------------------------|
| Samo HHNHF | / | / | / |
| Samo nCPAP | 5 | 3 | / |
| Samo MV | / | / | / |
| HHNHF i nCPAP | 1 | 3 | 1 |
| HHNHF i MV | / | / | / |
| nCPAP i MV | 1 | / | 1 |
| Sve | 8 | / | 4 |
| Niti jedno | / | 1 | / |

BPD = bronhopulmonalna displazija, HHNHF = *Heated Humidified Nasal High Flow* , nCPAP = *Nasal Continuous Positive Airway Pressure* , MV = mehanička ventilacija

Prosječna dužina hospitalizacije u ispitivanoj skupini kod terapije prema DART protokolu je 60 dana, kod terapije Pulmicortom je 49 dana te kod primjene obje terapije je 92 dana (Slika 10.). U navedeni izračun nisu pridodani pacijenti koji su premješteni na Odjel za intenzivno liječenje djece lokaliteta Kantrida, a njih je bilo kod terapije prema DART protokolu troje, terapijom Pulmicort dvoje i terapijom s oba dva lijeka četvero. Uočava se trend porasta dužine boravka u bolnici kod ispitanika koji su imali obje terapije, no on nam statistički nije značajan. Također, statističkom obradom nije pokazana relevantna povezanost između dužine hospitalizacije te načina respiratorne potpore i vrste terapije za prevenciju BPD.

Prosječna dužina hospitalizacije



Slika 10. Prikaz prosječne dužine hospitalizacije pacijenata na terapiji prema DART protokolu, Pulmicortu ili obje terapije

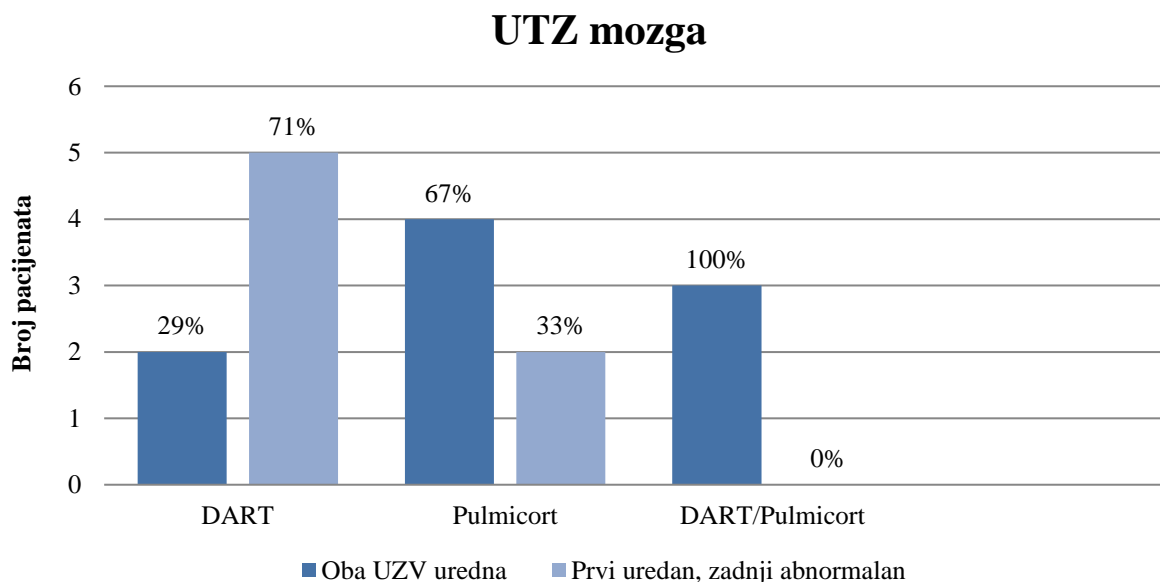
BPD = bronhopulmonalna displazija

U ispitivanoj skupini promatrana je prisutnost hiperglikemije i proizvoljno je uzeta granična vrijednost od > 10 mmol/l pri čemu je 11 pacijenata (41%) pripalo u tu kategoriju, a 16 pacijenata (59%) nije. Za dvoje pacijenta podaci nisu pronađeni te su oni izdvojeni iz statističke obrade. U skupini koja je bila na terapiji prema DART protokolu 40% pacijenata je razvilo hiperglikemiju u određenom trenutku svoje hospitalizacije, a 60% nije. Kod pacijenata koji su primili Pulmicort samo 17% je razvilo hiperglikemiju, a ostalih 83% nije dok je kod pacijenata koji su bili na obje terapije čak 67% razvilo hiperglikemiju, a 33% nije. Statističkom obradom ovi podaci nisu relevantni, ali zamjećuje se trend porasta hiperglikemije kod sistemskih kortikosteroida i kombinacije obje terapije.

Od 29 ispitanika sepsa je bila prisutna u 14 pacijenata (48%), a kod ostalih 15 pacijenata (52%) nije došlo do razvoja sepse tijekom hospitalizacije. Od 16 dojenčadi koja su primila

terapiju prema DART protokolu, njih čak 9 (56%) je razvilo sepsu tijekom boravka u bolnici. Pacijenti koji su liječeni Pulmicortom imali su pojavnost sepse od 29%, a oni kojima su administrirane obje terapije je došlo do razvoja sepse u 50% slučajeva.

U ispitivanoj skupini svim pacijentima je napravljen UTZ mozga na početku hospitalizacije, odnosno prije primjene terapije u svrhu prevencije BPD. Prvi UTZ mozga bio je abnormalan kod 13 pacijenata (45%), a ostalih 16 (55%) je imalo uredan nalaz. U daljnje promatranje uzet je broj ispitanika koji je imao normalan nalaz prije primjene terapije koritkosteroida bilo kojeg oblika. Zadnji UTZ mozga učinjen je nakon terapije za prevenciju BPD, u većini slučajeva neposredno pred završetak hospitalizacije. Kod pacijenata koji su liječeni prema DART protokolu, uočava se povećanje patoloških nalaza zadnjeg UTZ mozga kod čak 71% ispitanika. Pacijenti koji su primili Pulmicort imaju patološki nalaz u 33% slučajeva dok ne postoji pacijent kojemu su administrirana oba dva lijeka s patološkim nalazom zadnjeg UTZ – mozga u ovoj ispitivanoj skupini (Slika 11.). Navedeni podaci nemaju statističkog značaja.



Slika 11. Prikaz pacijenata s urednim prvim UTZ mozga prije i poslije terapije prema DART protokolu, Pulmicort i obje terapije

UTZ = ultrazvuk

5. RASPRAVA

Bronhopulmonalna displazija je kronična plućna bolest novorođenčadi i jedan od važnijih uzroka respiratorne patologije kod prerano rođene djece (1). Zbog složene i multifaktorijalne prirode BPD, prevencija obuhvaća široki spektar metoda i lijekova. Postnatalna primjena kortikosteroida pokazala se kao jedna od mogućih metoda prevencije BPD (8). U ove je svrhe najčešće primjenjivan sustavni oblik kortikosteroida prema DART protokolu te nešto rijeđe i ostali oblici lijekova koji se primjenjuju inhalacijskim (Pulmicort) ili intratrahealnim putem (10). U ovome istraživanju pacijenti su odabarni nasumično, dio je liječen prema DART protokolu (55%), dio s Pulmicortom (24%), a ostatak s oba lijeka (21%). Pacijenti liječeni s obje terapije prvo su primili terapiju prema DART protokolu pa Pulmicort, a pacijentima kojima se zdravstveno stanje nije poboljšalo nakon provedenog liječenja, ponavljani su ciklusi terapije. Zamjećuje se češća upotreba samo sustavnih kortikosteroida u odnosu na druge terapijske opcije. Ovakav pristup može se protumačiti činjenicom da je najviše istraživanja provedeno upravo na ovaj oblik terapije stoga postoji najviše podataka o uspješnosti liječenja te mogućim nuspojavama (8,10). U ovome radu korištena je dužina hospitalizacije kao mjera učinkovitosti liječenja. Od dobivenih rezultata prosječna dužina hospitalizacije kod pacijenata liječenih prema DART protokolu iznosi 60 dana, kod terapije Pulmicortom 49 dana i kod primjene obje terapije 92 dana. Uočava se da je najduži period liječenja bio kod pacijenata koji su imali oba oblika terapije, no on nam statistički nije značajan. Promatranjem sakupljenih podataka uviđa se da su to pacijenti težeg općeg stanja kojima se pristupilo terapijom kombinacije oba lijeka s ciljem boljeg učinka. Postavlja se otvoreno pitanje je li duži ostanak u bolnici uzrokovan negativnom stranom kortikosteroidne terapije ili je njihova duža hospitalizacija prouzročena težom kliničkom slikom, nižom gestacijskom dobi, podliježećim komplikacijama prematuriteta. Najkraći prosječni ostanak u bolnici bio je kod pacijenata na terapiji Pulmicortom. To je inhalacijski oblik kortikosteroida za koji se smatra

da uzrokuje manje nuspojava nego sustavni oblik, ali još uvijek nije provedeno dovoljno istraživanja koja bi u potpunosti poduprijela ovu tvrdnju i njegovu učinkovitost u prevenciji BPD (10). Najveći faktori rizika za razvoj BPD su volutrauma/barotrauma i suplementacija kisikom stoga su uspoređivani terapijski odabiri kod pacijenata na različitim metodama respiratorne potpore i njihova dužina boravka u bolnici. Podaci su bez statističkog značaja, ali se njihovim promatranjem prati različiti trend kretanja. Prvi dan života najčešća metoda respiratorne potpore bila je nCPAP, a kasnije tijekom hospitalizacije HHNHF pa zatim ponovno nCPAP. Ovakav pristup je u skladu s preporukama kojima se potiču manje invazivne metode ventilacije s ciljem minimaliziranja plućne ozljede (6,8). Naravno, ukoliko to nije moguće, pristupa se mehaničkoj ventilaciji koja je u ovome uzorku bila neophodna u prvom danu života kod 34% pacijenata, a kasnije tijekom hospitalizacije kod 28% pacijenata-sve oni niže gestacijske dobi. Tijekom boravka u bolnici kod većine pacijenata (43%) su primjenjeni svi oblici respiratorne potpore navedene u ovom radu, a samo 3% pacijenata nije trebalo niti jedan način respiratorne potpore. Najveći broj pacijenata bio je na terapiji prema DART protokolu te se uočava trend njegove najveće upotrebe kod pacijenata koji su u određenom trenutku svoje hospitalizacije bili na svim metodama respiratorne potpore. Također, najveći broj pacijenata koji su primili kombinaciju DART protokola i Pulmicorta čine oni na svim oblicima respiratorne potpore. Terapija Pulmicortom je primjenjivana kod ispitanika koji su bili postavljeni na nCPAP ili kombinaciju nCPAP i HHNHF te se nije koristila kod ispitanika na invazivnijim oblicima respiratorne potpore. Ovakav pristup može se protumačiti činjenicom da pacijenti koji su zahtjevali invazivnije oblike respiratorne potpore su teže kliničke slike te se njima pristupilo terapijom sustavnih kortikosteroida ili kombinacijom sustavnih i inhalacijskih kortikosteroida, dok onima na manje invazivnim metodama i s blažom kliničkom slikom samo s inhalacijskim kortikosteroidima. Kortikosteroidna terapija je povezana s ozbiljnim nuspojavama od kojih najveću zabrinutost

izazivaju one povezane s utjecajem na središnji živčani sustav stoga ukoliko se donese odluka o primjeni u svrhu prevencije BPD, njezin benefit mora nadvladati rizik (6,10). Važan dio ovog istraživanja bio je prikazati postoji li utjecaj ove terapije na našu skupinu ispitanika te se promatrala razlika između prvog (urednog) i zadnjeg UTZ mozga koji se izveo nakon završetka kortikosteroidne terapije. Dobiveni podaci nemaju statističkog značaja, ali njihovom analizom uočava se trend u kojemu čak 71% pacijenata na terapiji prema DART protokolu ima patološki nalaz zadnjeg UTZ mozga nakon početno urednog nalaza. Pacijenti koji su bili na terapiji Pulmicortom razvili su abnormalni nalaz u 33% slučajeva dok kod pacijenata koji su bili na obje terapije nije bilo patološkog nalaza na posljednjem UTZ mozga što se može pripisati izuzetno malom uzorku ispitanika. Ovi rezultati idu u prilog istraživanju iz 2021. godine u kojemu je dokazano da primjena deksametazona povećava rizik za razvoj komplikacija vezanih uz središnji živčani sustav (17). Jedna od mogućih kratkoročnih nuspojava primjene kortikosteroida je razvoj hiperglikemije (10). U promatranoj skupini ispitala se prisutnost glukoze u krvi te je proizvoljno odabrana granična vrijednost od > 10 mmol/l pri čemu je 40% pacijenata koji su bili na terapiji prema DART protokolu razvilo hiperglikemiju, dok je samo 17% pacijenata koji su primili Pulmicort razvilo hiperglikemiju tijekom svoje hospitalizacije. Pacijenti koji su primili i sustavne i inhalacijske kortikosteroide imaju porast učestalosti hiperglikemije (67%) u odnosu na primjenu samo jednog tipa terapije. Sustavni i inhalacijski kortikosteroidi povezani su s razvojem hiperglikemije te istovremena primjena oba oblika povećava rizik od razvoja te nuspojave (18). Poznati faktor rizika za razvoj neonatalne sepse osim prematuriteta jesu i višestruke doze antenatalnih kortikosteroida (19). Upitan je utjecaj postnatalnih kortikosteroida na razvoj sepse te je u ovome istraživanju proučavana njezina pojavnost. Tijekom svoje hospitalizacije 48% pacijenata razvilo je sepsu, a najveću grupu čine pacijenti koji su liječeni prema DART protokolu (56%) i kombinacijom obje terapije (50%). Povećana učestalost sepse u ispitanika liječenih po DART protokolu može

biti posljedica imunomodulacijskog djelovanja kortikosteoida ili djelovanja drugih čimbenika poput postavljanja intravenskog puta (centralni venski kateter ili periferni) radi sistavne primjene kortikosteroida, za razliku od inhalacijskih kortikosteroida koji ne zahtijevaju otvoreni venski put (10). Postoji hipoteza koja je bazirana na mogućnosti početka razvoja BPD u antenatalnom periodu života. Smatra se da je povišena razina proinflammatoryh citokina (interleukin [IL]-6, IL-1 beta i IL-8) u amnionskoj tekućini faktor rizika koji upućuje na povećanu mogućnost razvoja BPD (20). BPD se povezuje s pojavom korioamnionitisa, no postoji velika heterogena skupina studija koje se razlikuju u kriterijima i povezanost se ne može sa sigurnošću dokazati (1). Prema istraživanju iz 2003. godine prikazan je trend povišenja incidencije kronične plućne bolesti, cerebralne paralize, mortaliteta i vidnog poremećaja kod ekstremno prematurne novorođenčadi s korioamnionitisom (21). Suprotno tome, u istraživanju iz 2017. godine navodi se povezanost redukcije učestalosti BPD s razvojem korioamnionitisa te se kao glavni mehanizam djelovanja opisuje povećana razina IL-1 i IL-6. Smatra se da oni stimuliraju proizvodnju plućnog surfaktanta i potiču sazrijevanje fetalnih pluća (22).

U prenatalnom periodu važnu ulogu ima primjena antenatalnih kortikosteroida kod trudnica za koje postoji visoki rizik od preuranjenog porođaja unutar 2 do 7 dana (9). U ovome istraživanju 20 pacijenata (69%) je liječeno s ANS (deksametazon), 7 pacijenata nije (24%) i za 2 pacijenta (7%) nema dostupnih podataka. Unutar ove istraživane skupine nema statistički značajne razlike u dužini hospitalizacije između pacijenata koji su primili ANS i onih koji nisu. Razlog zašto dio pacijenata nije primio ANS može biti kriva procjena za rizik od preuranjenog porođaja i nezadovoljavanje vremenskog kriterija njihove primjene (npr. pacijenti kod kojih brzo nastupi prijevremeni porod). ANS potenciraju razvoj plućnog tkiva te se smanjuju rizik za razvoj RDS, a s time i potrebu za mehaničkom ventilacijom i suplementacijom kisikom (9). Najbolji učinak postižu deksametazon i betametazon te se

postavlja pitanje koji je od ova dva lijeka bolji izbor. Istraživanja u kojima se uspoređivao učinak betametazona i deksametazona sa placeboom upućuju na bolji učinak i sigurnosni profil betametazona, ali meta-analizom nije dokazana statistički značajna razlika između lijekova (9,23).

U ovome istraživanju sudjelovalo je 15 pacijenata muškog spola (52%), a 14 pacijenata ženskog spola (48%). Prematurna novorođenčad muškog spola ima dokazano veći rizik za razvoj morbiditeta poput BPD (24). Navedena ispitivana skupina obuhvaća prematurnu novorođenčad od 31. do 24. tjedna gestacije s prosječnom RM od 928 g. Statističkom obradom podataka dobiveni su rezultati da RM ima značajnu ulogu na dužinu hospitalizacije te da svakih dodatnih 100 g pri rođenju smanjuje dužinu boravka u bolnici za 11 dana ($P=0.011$). Prema podacima istraživanja iz Sjedinjenih Američkih Država, mortalitet i teže kliničke slike pacijenata koreliraju s RM i GD (24). APGAR ocjena u prvoj minuti života ni jednog pacijenta nije bila 8 ili više, ali niti 1 ili 0. APGAR ocjena u petoj minuti života očekivano je bila viša kod ove ispitivane skupine te niti jedan pacijent nije imao 3 ili manje. Ovi podaci pružaju nam uvid u stanje novorođenčeta odmah nakon rođenja te se ne smiju koristiti kao prognostički faktor dugoročnog ishoda jer u te svrhe nisu opravdani (24). U skladu s dobivenom APGAR ocjenom, veći dio pacijenata (76%) ispitivane skupine trebao je neki oblik stimulacije i oživljavanja pri porodu. Prehrana majčinim mlijekom je preferirani način nutricije jer u njene mnogobrojne prednosti spada i snižavanje rizika za razvoj BPD (8). Teži se što ranijem enteralnom unosu hranjivih tvari te je u ovoj ispitivanoj skupini medijan početka enteralnog unosa majčinog mlijeka bio 2.64 dana, a medijan potpunog enteralnog unosa 24.62 dana. Terapija egzogenim surfaktantom je jedan od načina prevencije BPD jer smanjuje rizik za razvoj RDS, a time i potrebu za mehaničkom ventilacijom i suplementacijom kisikom (13). Najveći učinak postiže se primjenom unutar 2 sata od rođenja, iako se može ponoviti i kasnije (8,13). U ispitivanoj skupini potrebu za egzogenim

surfaktantom (Curosurf) neposredno nakon rođenja imalo je 90% novorođenčadi, raspon primjenjene terapije bio je od 100 do 240 mg/kg (prema preporukama je 200 mg/kg), a srednja vrijednost 163 mg/kg. Ponavljanje terapije izvršilo se kod 34% novorođenčadi. Prema dostupnim podacima kliničkih istraživanja uviđa se smanjenje mortaliteta novorođenčadi < 30 tjedana gestacije s RDS nakon ponavljajućih doza egzogenog plućnog surfaktanta (25). Rutinska upotreba kofeina preporučuje se kod sve djece RM manje od 1000 g (ili < 30 tjedana GD) zbog njegovog povoljnog utjecaja na smanjenje respiratorne patologije, a time i BPD (8,11). Dobiveni podaci istraživanja u skladu su s navedenim te su prisutna samo 2 pacijenta koja nisu primila kofein. Medijan korigirane gestacijske dobi do koje je kofein primjenjivan je 33 tjedna i 3 dana (preporuka u smjernicama je 33-34 tjedna). Suplementacija kisikom je jedna od najčešće primjenjivanih terapija u neonatologiji te se kod pacijenata koji boluju od BPD preporuča se održavati saturaciju kisika između 93% i 95% uz kontinuirano monitoriranje. Preporuke su temeljene na nesigurnim dokazima te se smatra da su potrebna daljnja istraživanja za sa sigurnošću utvrditi najbolji mogući protokol kod suplementacije kisikom u bolesnika s BPD (26). Obradom rezultata o duljini suplementacije kisikom može se zamjetiti trend od 25. do 29. tjedna gestacije u kojemu je obrnuto proporcionalan odnos GD s dužinom trajanja suplementacije kisikom. Iz promatrane skupine petero pacijenata je imalo suplementaciju kisikom duže od 36 tjedana CGA i time zadovoljilo kriterije za definiciju BPD.

Nastoji se pronaći rane markere koji bi ukazali na povećani rizik za razvoj BPD što bi omogućilo selektivniji pristup prevenciji ove bolesti (3). U istraživanju iz 2008. godine dokazala se povećana razina pepsina u aspiratu traheje kod prematurusa koji su razvili BPD. Također, njegove razine ovisile su o težini bolesti te su pacijenti s težim oblikom imali veće razine pepsina u aspiratu traheje od onih koji su imali blaži oblik BPD (27). Istraživanje iz 2010. godine promatralo je korelaciju između NT-pro-BNP i BPD. Utvrdilo se da su pacijenti

koji su razvili BPD imali veće razine serumskog NT-pro-BNP od pacijenata koji nisu razvili BPD te da njihova koncentracija korelira s težinom bolesti (28). U rutinske svrhe za predikciju BPD još uvijek se ne koriste ovi markeri jer dobar marker mora biti lagano mjerljiv, cjenovno dostupan te visoke senzitivnosti i specifičnosti (3).

6. ZAKLJUČAK

Zbog svoje kompleksnosti i multifaktorijalnih uzroka bolesti, prevencija bronhopulmonalne displazije je širokog spektra i obuhvaća antenatalne i postnatalne mjere. Od antenatalnih mjera vrlo je važna primjena antenatalnih kortikosteroida ukoliko postoji visoki rizik za preuranjenim porođajem unutar 2 do 7 dana kod djeteta < 34 tjedana gestacije. To je najčešće korištena metoda sprječavanja razvoja kronične plućne bolesti kojom se snizuje mogućnost pojave sindroma respiratornog distresa novorođenčadi te time smanjuje potreba za mehaničkom ventilacijom i suplementacijom kisika.

Postnatalno, kortikosteroidna terapija može se primjeniti u sustavnom ili inhalacijskom obliku. U ovome su istraživanju pacijenti na terapiji Pulmicortom imali najkraći prosječni ostanak u bolnici (49 dana), zatim pacijenti na terapiji prema DART protokolu (60 dana), a najduži pacijenti na obje terapije (92 dana). Najveću zabrinutost primjene postnatalnih kortikosteroida izaziva njihov utjecaj na središnji živčani sustav te su se promatranjem prvog (urednog) i zadnjeg UTZ mozga dobili rezultati u kojima pacijenti na terapiji prema DART protokolu imaju najviše patoloških promjena (71%), a zatim pacijenti na terapiji Pulmicortom (33%). Pacijenti koji su primili obje terapije u ovoj ispitivanoj skupini nisu razvili patološki nalaz zadnjeg UTZ mozga nakon početno urednog nalaza. Ovi podaci nemaju statističkog značaja, ali se mora istaknuti trend promjena koji se uvidio analizom podataka.

Iz rezultata istraživanja može se zamjetiti nešto kraći boravak u bolnici, te tako i veću uspješnost terapije, kod primjene inhalacijskih kortikosteroida u usporedbi sa sistemskim kortikosteroidima, no potrebna su veća randomizirana multicentrična istraživanja kako bi se dokazala sa sigurnošću učinkovitost i sigurnosni profil terapija. Pacijenti kod kojih je primjenjena kombinacija terapija prema DART protokolu i Pulmicort u ovome istraživanju su bili najdulje hospitalizirani, ali razlog tome može biti što su ovim pristupom liječeni najteži slučajevi.

Ne smijemo zaboraviti i ostale metode prevencije koje mogu biti vrlo bitne u cjelokupnom spriječavanju razvoja BPD i njezinih komplikacija koje mogu dugoročno utjecati na život pacijenta. U budućnosti se teži otkrivanju markera za BPD kojim bismo na vrijeme pronašli rizičnu skupinu djece te ciljano toj populaciji primjenjivali profilaktičnu terapiju.

7. SAŽETAK

Bronhopulmonalna displazija (kronična plućna bolest) je multifakorijska plućna bolest novorođenčadi koja pretežno pogađa prematuruse < 32 tjedna gestacije i rodne mase manje od 1250 g. Patogeneza joj se temelji na primarno nedovoljno zrelih plućima i plućnoj ozljedi koja može nastati zbog mehaničke distenzije dišnih puteva, toksičnog djelovanja kisika, infekcije i drugih uzroka. Klinička slika može biti vrlo varijabilna, ali najčešće uključuje pojavu tahipnoičnog disanja i inspiratornih retrakcija te kod težih oblika bolesti razvoj hipoksije i hiperkapnije. Većina pacijenata oporavi se u potpunosti kroz 2-4 mjeseca, no u pojedinim slučajevima klinički tijek se komplicira te je potrebna potpora dodatnim kisikom duže od šest mjeseci. Dugoročna posljedica BPD je smanjena plućna funkcija i povećana sklonost razvoja težih kliničkih slika infektivnih respiratornih bolesti.

Prevenција BPD može obuhvatiti antenatalne i postnatalne terapijske metode. U ovome istraživanju sudjelovalo je 29 pacijenata GD <31 i RM <1400 g te su svi primali kortikosteroidnu terapiju (DART, Pulmicort ili oboje) u svrhu prevencije BPD. Promatrala se dužina hospitalizacije i moguće nuspojave u odnosu na vrstu terapije. Dobiveni rezultati statistički nisu značajni, ali se uočava trend u kojemu najkraću hospitalizaciju imaju pacijenti na terapiji Pulmicortom (49 dana), zatim prema DART protokolu (60 dana) i najdužu kod obje terapije (92 dana). Također, pacijenti na terapiji prema DART protokolu su imali patološke promjene na zadnjem UTZ mozga u 71% slučajeva nakon početno urednog nalaza. Postnatalna primjena kortikosteroida zahtjeva dodatna istraživanja kojima će se bolje razumjeti njihov učinak i razvoj nuspojava na prematuruse. Administrira se kod pacijenata kod kojih benefit nadvladava mogući rizik terapije.

Ključne riječi: bronhopulmonalna displazija, kortikosteroidi, neonodošće, prevencija

8. SUMMARY

Bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease) is a lung disorder that affects preterm infants, particularly those born before the 32nd week of gestation and those with a birth weight below 1250g. BPD is primarily caused by a lack of lung maturation at birth and pulmonary tissue damage which can be caused by mechanical trauma, oxygen poisoning and infection. Clinical findings differ between patients. Most patients present with tachypnea and respiratory retractions while hypoxia and hyperkapnia is present in severe cases. Most patients make a complete recovery in about 2-4 months, however complicated and severe cases may require oxygen supplementation >6 months after birth. Long-term consequences of BPD include a decreased pulmonary function and frequent complicated pulmonary infections.

BPD prevention includes antenatal and postnatal methods. In this study 29 patients with a gestational age below 31 weeks and weight at birth below 1400g were treated with corticosteroids (DART, Pulmicort or both) for BPD prevention. Differences in hospital stay and therapy side effects were observed. A pattern was noted in which the patients treated with Pulmicort had the shortest hospital stay (49 days), followed by the patients treated with DART (60 days) and the longest stay was noted in those treated with both (92), however no statistically significant differences were found between the 3 groups. 71% of patients treated with the DART protocol that had a regular initial ultrasound had an abnormal ultrasound after therapy was completed. Postnatal corticosteroid use requires more studies in which their effectiveness and side effects should be properly assessed. It is currently administered in patients whose benefit should be higher than the possible side effects.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, corticosteroids, preterm infant, prevention

9. LITERATURA

1. Eichenwald EC, Stark AR. Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. U: UpToDate, Redding G, Martin R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 10.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
2. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(6): 751-759
3. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1)
4. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2012; 23(2): 167-172
5. McGrath-Morrow S, Collaco JM. Complications and long-term pulmonary outcomes of bronchopulmonary dysplasia. U: UpToDate, Redding G, Garcia-Prats JA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
6. Thebaud B, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175(10): 978-985
7. Mardešić D. i suradnici. *Pedijatrija.* 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
8. Stark AR, Eichenwald EC. Bronchopulmonary dysplasia: Prevention. U: UpToDate, Martin R, Redding G ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
9. Lee MJ, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. U: UpToDate, Lockwood

- CJ, Martin R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 9.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
10. Stark AR, Eichenwald EC. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: Postnatal use of corticosteroids. U: UpToDate, Martin R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
 11. Watterberg KL, Walsh MC, Li L, Chawla S, D'Angio CT, Goldberg RN, et al. Hydrocortisone to improve survival without bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 2022; 386(12): 1121-1131
 12. Martin R. Management of apnea of prematurity. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, Mallory GB ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 9.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
 13. Martin R. Management of respiratory distress syndrome in preterm infants. U: UpToDate, Garcia-Prats JA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 9.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
 14. Ringer S. Fluid and electrolyte therapy in newborns. U: UpToDate, Abrams SA, Mattoo TK ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 9.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
 15. Parker MG. Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants. U: UpToDate, Abrams SA ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 10.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
 16. Bamat N, Eichenwald EC. Approach to mechanical ventilation in very preterm neonates. U: UpToDate, Martin R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 10.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

17. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Early (< 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 10(10): 1146
18. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroid: An overview. *Open Respir Med J.* 2014; 8: 59-65 Salem SY, Sheiner E, Zmora E, Vardi H, Shoham-Vardi I, Mazor M. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274(4): 198-202
19. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12: 1465-1858
20. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(4): 825-830
21. Fung G, Bawden K, Chow P, Yu V. Chorioamnionitis and outcome in extremely preterm infants. *Ann Acad Med Singap.* 2003; 32(3): 305-310
22. Raymond SL, Rincon JC, Wynn JL, Moldawer LL, Larson SD. Impact of early-life exposures to infections, antibiotics, and vaccines on perinatal and long-term health and disease. *Front Immunol.* 2017; 8: 729
23. Mandy GT. Preterm birth: Definitions of prematurity, epidemiology, and risk factors for infant mortality. U: UpToDate, Weisman LE ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
24. Mckee-Garret TM. Overview of the routine management of the healthy newborn infant. U: UpToDate, Weisman LE ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022 [Citirano 12.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

25. Corbet A, Long JGW, Evila E, Puri A, Rosenberg A, Edwards K, Cook L. Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: effects on mortality rate. American Exosurf Neonatal Study Groups I and Iia. *J Pediatr.* 1995; 126(6): 969-978
26. Kapur N, Nixon G, Robinson P, Massie J, Prentice B, Wilson A, et al. Respiratory management of infants with chronic neonatal lung disease beyond the NICU: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand, *Respirology.* 2020; 25(8): 880-888
27. Farhath S, He Z, Nakhla T, Saslow J, Soundar S, Camacho J, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2008; 121(2): 253-259
28. Joseph L, Nir a, Hammerman C, Goldberg S, Shalom EB, Picard E. N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Am J Perinatol.* 2010; 27(5): 381-386

10. ŽIVOTOPIS

Sara Smeraldo rođena je 28.05.1996. godine u Rijeci. Završila je Osnovnu Školu „Kostrena“ kao učenik generacije, nakon čega upisuje Prvu Riječku Hrvatsku Gimnaziju. Maturirala je 2015. godine. Akademske godine 2016./2017. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci.

Tijekom studija bila je aktivni član udruga SOSS i CroMSIC. Od 2020. do 2022. godine obavlja dužnost demonstratora na Katedri za internu medicinu iz kolegija Klinička propedeutika. Sudjelovala je na više kongresa tijekom studija. Autor je tri, a koautor četiri sažetka prezentirana na domaćim studentskim kongresima. Na Kongresu hitne medicine 2022. godine osvojila je nagradu za najbolju poster prezentaciju koju je prezentirala i na međunarodnom kongresu hitne medicine. Fakultetske obaveze na studiju izvršava u roku.

U slobodno vrijeme rekreativno se bavi odbojkom i slikarstvom.