

Ishodi liječenja bronhiolitisa u djece u Kliničkom bolničkom centru Rijeka prije i nakon primjene neinvazivne ventilacije

Kos, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:268267>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE

Maja Kos

ISHODI LIJEČENJA BROHNIOLITISA U DJECE U KLINIČKOM BOLNIČKOM
CENTRU RIJEKA PRIJE I NAKON PRIMJENE NEINVAZIVNE VENTILACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINE

Maja Kos

ISHODI LIJEČENJA BROHNIOLITISA U DJECE U KLINIČKOM BOLNIČKOM
CENTRU RIJEKA PRIJE I NAKON PRIMJENE NEINVAZIVNE VENTILACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 22.06.2023. u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Banac Srđan, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. doc. dr. sc. Milardović Ana, dr. med.
3. izv. prof. dr .sc. Đurđica Cekinović Grbeša, dr. med.

Rad sadrži 34 stranica, 8 slika, 4 tablice, 41 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Prije svega željela bih se zahvaliti mojoj mentorici doc. dr. sc. Kristini Lah Tomulić na samom vodstvu kroz cijeli proces istraživanja i pisanja ovog diplomskoga rada. Hvala Vam za motivaciju i samu priliku da pišem o onome što me zanima.

Posebno hvala mojim prijateljima, mojoj novopečenoj riječkoj obitelji, na bezbroj uspomena koje smo zajedno proživjeli i što ste mi ovih 6 godina učinili najljepšim životnim dobom!

Uz vas je vrijeme proletilo!

Najveće hvala mojim roditeljima, Snježani i Josipu, na pružanju neizmjerne ljubavi i bezuvjetne podrške. Hvala vam za sva vaša odricanja, ohrabrenja i povjerenje.

Vi ste moj uzor stoga ovaj rad posvećujem vama!

TABLICA SADRŽAJA

1. UVOD.....	1
1.1. BRONHIOLITIS.....	1
1.1.1. UZROČNICI.....	1
1.1.2. KLINIČKA PREZENTACIJA.....	1
1.1.3.FARMAKOLOŠKA TERAPIJA.....	2
1.2. NEINVAZIVNA MEHANIČKA VENTILACIJA.....	4
1.2.1. TERAPIJA VISOKIM PROTOKOM KISIKA PUTEVIMA.....	4
1.2.2. KONTINUIRANI POZITIVNI TLAK U DIŠNIM PUTEVIMA.....	4
2. SVRHA RADA.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1. OBRADA REZULTATA.....	8
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČCI.....	24
7. SAŽETAK.....	25
8. SUMMARY.....	26
9. LITERATURA.....	27
10. ŽIVOTOPIS.....	35

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

RSV – respiratorni sincicijski virus

HFOT – terapija visokim protokom kisika

NIV – neinvazivna ventilacija

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

BiPAP – dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom

WBS - Wang Bronchiolitis Severity Score

KRS - Kristjanssonov Respiratory Score

GRSS - Global Respiratory Severity Score

IPAP – inspiracijski pozitivni tlak

EPAP – ekspiracijski pozitivni tlak

SatO₂ - saturacija kisikom

KBC – Klinički bolnički centar

1. UVOD

1.1. BRONHIOLITIS

Bronhiolitis je akutna virusna infekcija donjeg dišnog sustava te najčešće zahvaća dojenčad i djecu mlađu od dvije godine. Uzrokuje začepljenje bronhiola, kao posljedice edema, nakupljanja sluzi i staničnih ostataka, a oni svi zajedno s bronhospazmom povećavaju otpor malih dišnih puteva i dovode do zarobljavanja zraka (1). Obično se javlja tijekom zimskih mjeseci i vrlo je zarazan jer se širi kapljičnim putem ili dodirivanjem kontaminiranih površina, a zatim dodirivanjem usta ili nosa (2).

1.1.1. UZROČNICI

Respiratorni sincicijski virus (RSV) najčešći je etiološki uzročnik virusnog bronhiolitisa. Ostali virusi otkriveni u nazofaringealnom sekretu djece koja su hospitalizirana s dijagnozom bronhiolitisa su rinovirus, adenovirus, virus parainflunce, humani metapneumovirus, koronavirus, a opisane su i brojne koinfekcije s RSV-om (2,3). Razlike u kliničkoj prezentaciji ovisno o pojedinom uzročniku ne postoje, iako mogu postojati određene razlike u težini kliničke slike. Čak 90% djece zaraziti će se RSV-om u prve dvije godine života. Ponovna infekcija RSV-om je česta i težeg kliničkog oblika, no nakon preboljele druge infekcije, stečena imunost osigurava značajno smanjenje ozbiljnosti treće ili sljedećih infekcija (3).

1.1.2. KLINIČKA PREZENTACIJA

Najčešća klinička prezentacija je dojenčce s poviješću prodromalnih simptoma u trajanju od tri do četiri dana: blaga vrućica, kataralni sekret iz nosa i smanjenje unosa tekućine. Nakon takvih simptoma najčešće je prisutna progresija u simptome donjeg dišnog sustava koji se očituju kao kašalj, tahipneja, pojačano korištenje pomoćne muskulature sve do razvoja simptoma respiratornog distresa. Razdoblje inkubacije iznosi od dva do osam dana (4). Druge manifestacije mogu se očitovati u obliku apnoičnih ataka s procjenom incidencije od 16-25%,

posebice kod mlađe dojenčadi, te hipotermija koja je najčešća u prva dva mjeseca života (5). Prilikom pregleda djeteta važno je primijetiti samo opće stanje djeteta. Ono može varirati od dobrog općeg stanja do letargije, što ga dovodi u direktnu korelaciju s težinom kliničke slike. Također, različita progresija respiratornih simptoma od blage tahipneje do nedostatka zraka i razvoja dispneje, s pojačanim retrakcijama prsnog koša, širenjem nosnica i krkljanjem upućuje na teže kliničko stanje. Nakon postavljanja dijagnoze, vrlo je važna procjena ozbiljnosti koja se prema novim smjernicama iz 2023. najtočnije opisuje pomoću bodovnih sustava „Wang Bronchiolitis Severity Score“ (WBSS) i „Kristjanssonov Respiratory Score“ (KRS) te algoritma „Global Respiratory Severity Score“ (GRSS). WBSS koristi obilježja koja uključuju dob djeteta, frekvenciju disanja, opće stanje djeteta s posebnim naglaskom letargije, prisutnost hripanja u auskultacijskom nalazu, korištenje pomoćne muskulature i boju kože. Striktnija ljestvica je KRS koja koristi samo frekvenciju disanja, opće stanje djeteta, prisutnost hripanja i retrakcija, te boju kože djeteta, dok algoritam GRSS obuhvaća sve kriterije obiju ljestvica uz dodavanje saturacije kisikom (SatO₂) kao vitalnog parametra (6,7). Dijagnoza samog bronhiolitisa postavlja se klinički, dok se diferencijalno dijagnostički klinička slika može prepisati astmi, pneumoniji, poremećajima mukocilijarnog klirensa (cistična fibroza, bronhiektazije), anatomskim abnormalnostima (kongenitalna strukturna anomalija dišnih puteva, vanjske abnormalnosti koje rezultiraju kompresijom prsnog koša) ili aspiracijskim sindromima (8).

1.1.3.FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Terapija bronhiolitisa fokusira se na ublažavanje simptoma i olakšavanje disanja. Farmakološka terapija usmjerena je na korištenje inhalacijskih bronhodilatatora, kortikosteroida, antikolinergičkih lijekova, ribavarina i antibiotika. U terapiji bronhiolitisa vrlo se često koriste inhalacijski bronhodilatatori. Unatoč mnogim randomiziranim i kontroliranim studijama, ne postoje čvrsti dokazi koji bi podupirali njihovu rutinsku upotrebu. Ukoliko primjena

bronhodilatatora rezultira poboljšanjem kliničkog stanja djeteta, indiciran je nastavak primjene (9). Sami antikolinergički lijekovi poput ipratropijevog bromida nisu se pokazali učinkovitima u liječenju bronhiolitisa. Naime, prijavljena su samo manja poboljšanja u oksigenaciji ispitanika, no nema dokazane značajne koristi za ukupan klinički tijek (10). Kortikosteroidi se koriste kod liječenja bronhiolitisa kao protuupalna sredstva. Njihova korist procjenjuje se kroz smanjenje upalnog odgovora donjih dišnih puteva, no u stvarnosti njihova primjena vrlo malo korelira s akutnim ili dugoročnim kliničkim ishodima, bilo da se primjenjuju sistemski ili inhalacijski. Preporučeni su kod specifičnih populacija bolesnika kao što su oni s pozitivnom obiteljskom anamnezom (atopija roditelja ili astma) čija bi već postojeća medicinska podloga mogla biti dodatni rizični faktor za razvoj bolesti (11). Ribavarin je sintetski nukleozidni analog koji *in vitro* pokazuje dobru aktivnost protiv RSV-a. Njegovu rutinsku primjenu otežavaju činjenice da je skup, teško ga je primijeniti i postoji mogućnost da je teratogen. Sve dostupne studije dosad dale su nekvalitetne i proturječne rezultate (12). Antibiotička terapija rijetko se koristi kod liječenja bronhiolitisa. Naime, rizik od bakterijske superinfekcije je prilično nizak (0,2%), čak i kad dijete ima vrućicu višu od 39 °C. Stopa rizika raste kod intubirane dojenčadi i težih kliničkih slika, gdje može iznositi čak 26%. Korištenje antibiotika opravdano je samo kod dokazane bakterijske infekcije (8,13). Suportivna terapija ima za cilj ublažavanje simptoma i pružanje udobnosti djetetu. Ona se sastoji od adekvatne hidracije, primjene toplog i ovlaženog zraka koji može pomoći u razrjeđivanju sluzi i olakšavanju kašlja, te redovitih toaleta dišnih puteva koje omogućavaju omekšavanje nosnih sekreta i čišćenje nosnih prolaza. Još jedna od metoda suportivne terapije su inhalacije 3% otopinom natrijevog klorida koje osmotskim izvlačenjem tekućine iz submukoznih prostora smanjuju edem dišnih puteva. Samim time pridonose manjoj viskoznosti sluzi, poboljšavajući tako mukocilijarni klirens kao i iskašljavanje same sluzi (14). Hranjenje putem sonde i infuzija mogu biti potrebni u slučaju teškog bronhiolitisa kada dijete ima poteškoća s hranjenjem ili dehidracijom.

1.2. NEINVAZIVNA MEHANIČKA VENTILACIJA

Neinvazivna mehanička ventilacija pozitivnim tlakom uključuje isporuku kisika u pluća pomoću pozitivnog tlaka bez potrebe za endotrahealnom intubacijom. Koristi se i kod akutnog i kod kroničnog respiratornog zatajenja i zahtijeva pažljivo praćenje i titraciju kako bi se osigurao njegov uspjeh i izbjegle komplikacije.

1.2.1. TERAPIJA VISOKIM PROTOKOM KISIKA PUTEM NOSNE KANILE

Terapija visokim protokom kisika putem nosne kanile (HFOT) jedna je od novijih terapijskih mjera kod liječenja bronholitisa. HFOT daje veliki protok zagrijanog i ovlaženog zraka, tako da isporučuje visok udio kisika u udahnuтой smjesi plinova (F_{iO_2}), stvara nisku razinu pozitivnog tlaka u plućima te tako sprječava stvaranje atelektaza. Samim time smanjuje se opterećenje pluća i rasterećuje pomoćna respiratorna muskulatura. HFOT terapija rezultira značajnijim smanjenjem tahipneje u usporedbi s ostalim oblicima respiratorne potpore, te manjom vjerojatnosti potrebe za endotrahealnom intubacijom (15,16).

1.2.2. KONTINUIRANI POZITIVNI TLAK U DIŠNIM PUTEVIMA

Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (engl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) uključuje isporuku stalnog protoka zraka a time i pozitivnog tlaka u dišne puteve kako bi ih održao otvorenima. Može biti isporučen putem respiratora ili zasebnog uređaja koji stvara potreban pozitivni tlak. Bolesniku se tlak u dišne puteve isporučuje putem maske ili nekog drugog sučelja koje se postavlja preko nosa ili nosa i usta s kojom je povezan putem cijevi (17).

Dvofazna ventilacija s pozitivnim tlakom (engl. Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP) za razliku od CPAP-a nudi dvije različite razine tlaka: viši tlak tijekom udisaja i niži tlak tijekom izdisaja. Takva varijabilnost može pružiti dodatnu podršku dišnim mišićima i povećati ukupnu učinkovitost disanja. Uređaj se sastoji od istih dijelova kao i kod CPAP-a, s tim da je se inspiracijski pozitivni tlak (IPAP) isporučuje tijekom udisaja, a ekspiracijski pozitivni tlak

(EPAP) tijekom izdisaja. Prednost BiPAP-a je u tome da pomaže poboljšati ventilaciju podržavanjem višeg inspiratornog tlaka, omogućava bolju izmjenu plinova i time utječe na rad disanja bolesnika (17,18).

2. SVRHA RADA

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije potrebnom za pisanje ovog diplomskog rada analizirani su podaci djece koja su bolovala od bronhiolitisa, a hospitalizirana su na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u šestogodišnjem razdoblju (01.01.2017. – 31.12.2022.). Sam cilj rada je utvrditi određene kliničke i epidemiološke karakteristike hospitalizirane djece te usporediti ishode liječenja dva razdoblja, prije i nakon uvođenja liječenjem neinvazivne ventilacije i utvrditi da li je neinvazivna ventilacija utjecala na ishode liječenja kao što je kraća potreba za kisikom i trajanje hospitalizacije.

3. ISPITANICI I METODE

ISPITANICI

Ispitanici su bila sva djeca koja su zaprimljena na Zavod za intenzivno liječenje te Zavod za kardiologiju, pulmologiju, reumatologiju, alergologiju i imunologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Rijeka pod radnom dijagnozom akutnog bronhiolitisa u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022.

METODE

Podaci potrebni za retrospektivnu analizu prikupljeni su iz Integriranog bolničkog informacijskog sustava (IBIS) kroz povijesti bolesti i njege ispitanika. Kroz razdoblje hospitalizacije, za svakog ispitanika, analizirani su slijedeći podaci:

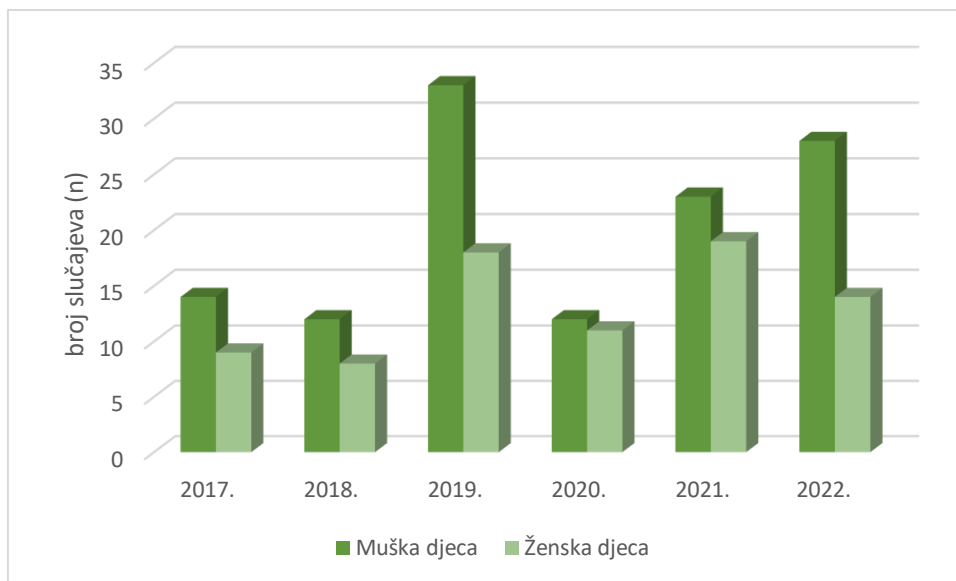
- broj hospitalizirane djece zbog bronhiolitisa
- mjesec i godina hospitalizacije
- demografski podaci (dob, spol)
- gestacijska dob pri rođenju
- prisutnost apnoičnih ataka
- provedenost imunoprofilakse
- vitalni parametri (respiratorna frekvencija, saturacija kisikom)
- prisutnost dispneje
- način primjene kisika i oblik respiratorne potpore (HFOT, NIV)
- duljina hospitalizacije
- terapija bronhodilatatorima i/ili kortikosteroidima
- pozitivitet na RSV
- analiza radiograma grudnih organa

3.1. STATISTIČKA OBRADA

Podaci skupljeni u šestogodišnjem razdoblju uneseni su u računalni program Microsoft Office Excel 365 kao elektroničke tablice. Sama analiza podataka napravljena je pomoću programskog jezika R u programu R studio gdje su dobivene statističke vrijednosti koje su prikazane grafičkim i tabelarnim prikazom. Od metoda deskriptivne statistike korišteno je izračunavanje frekvencija i proporcija u vidu postotaka. Od mjera centralne tendencije korištene su srednja vrijednost i medijan, a od mjera varijabilnosti korišten je raspon. Za potrebu izračunavanje korelacije duljine hospitalizacije bolesnika i respiratorne potpore korišten je Pearsonov koeficijent korelacije uz testiranje statističke vrijednosti pri čemu je uzet $p < 0,05$ kao granična vrijednost značajnosti.

4. REZULTATI

Na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u šestogodišnjem razdoblju od 01.01 2017. do 01.12.2022. hospitalizirano je ukupno 202 djece s dijagnozom bronhiolitisa. Podaci u ovom istraživačkom radu odnose se na prvu hospitalizaciju ispitanika. Od ukupnog broj ispitanika 122 (60,4%) su bili dječaci (Slika 1.). Najviše hospitalizirane djece s bronhiolitisom bilo je 2019. godine. Prosječna dob hospitalizirane djece je 176,7 dana, dok je medijan dobi 105 dana (3,5 mjeseci). Raspon dobi, od najmlađeg do najstarijeg ispitanika iznosi 1430 dana.



Slika 1. Prikaz broja hospitalizirane djece s bronhiolitisom u ispitivanom razdoblju (2017. – 2022.) prema godinama i spolu

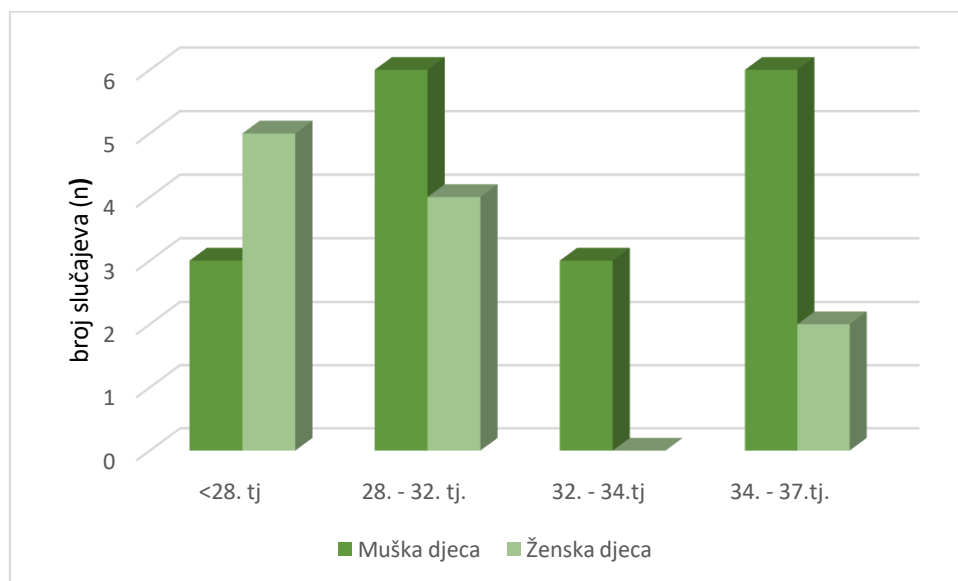
Tahipneja i dispneja bili su vodeći simptomi bronhiolitisa. Ostale kliničke karakteristike kod prijema bile su smanjena saturacija kisikom i apnoične atake. Imunoprofilaksa za RSV je provedena kod 47 (23,24%) bolesnika. Rezultati su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1.: Kliničke karakteristike djece zaprimljene zbog bronhiolitisa u ispitivanom razdoblju (2017. – 2022.)

KARAKTERISTIKE	N = 202	%
tahipneja	107	52,97
dispneja	139	68,81
Sato ₂ < 95%	61	30,19
apnoične atake	16	7,92
imunoprofilaksa	47	23,26

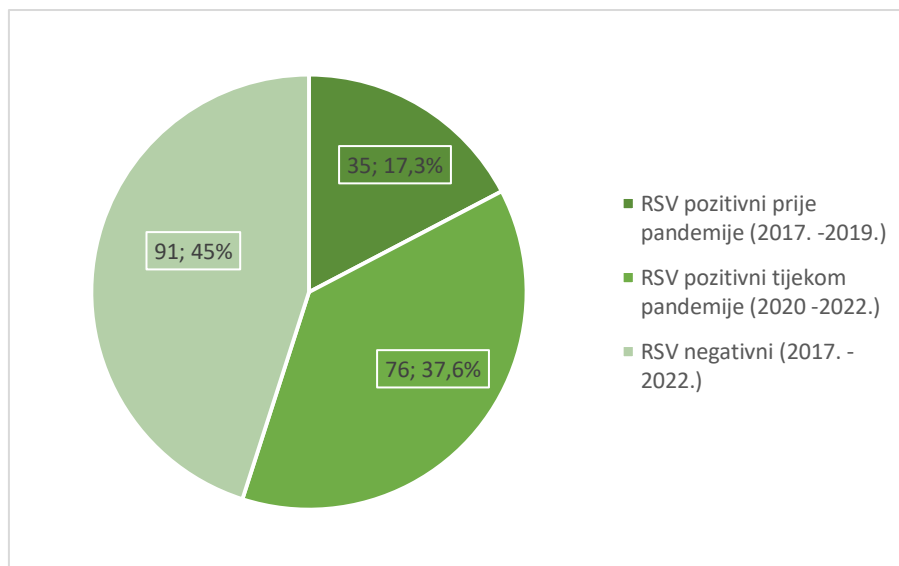
n – broj ispitanika; % - postotak

Od ukupnog broja ispitanika 29 (16,33%) su bili prematurusi, od čega su 18 bili dječaci. Raspon u kojem se gestacijska dob kreće je od 24. od 36. tjedana, s medijanom 31 (Slika 2.).



Slika 2. Prikaz prijevremeno rođene djece hospitalizirane zbog bronhiolitisa u ispitivanom razdoblju (2017. – 2022.) prema spolu i tjednim gestacije

Vodeći uzročnik bronhiolitisa u hospitalizirane djece bio je respiratorni sincicijski virus (RSV). Ukupni udio RSV pozitivnih ispitanika je 111 (55%); prije pandemije bilo ih je 35 (17,3%), a u vrijeme pandemije 76 (37,6%) (Slika 3.).



Slika 3. Udio hospitaliziranih ispitanika zbog dijagnoze bronhiolitisa, te oboljelih od RSV infekcije prije (2017. – 2022.) i tijekom razdoblja pandemije SARS Cov-19 (2020. – 2022.)

Analizirane su metode liječenja bronhiolitisa. Farmakološka terapija bronhiolitisa uključivala je inhalacijske bronhodilatatore, primjenu kortikosteroida i inhalacije hipertone otopine NaCl. Farmakološka terapija primijenjena je u 148 ispitanika (73,3%), od čega su svi ispitanici u terapiji imali inhalacije salbutamolom, a 77 ispitanika (52%) dobivalo je kortikosteroide (metilprednizolon). Simptomatska terapija (toaleta nosa, aspiracija sekreta iz dišnih puteva i hidracija) primjenjivana je kod svih ispitanika. U tablici 2. prikazani su svi lijekovi koji su korišteni u terapiji ispitanika, kao i njihov apsolutni broj i postotak.

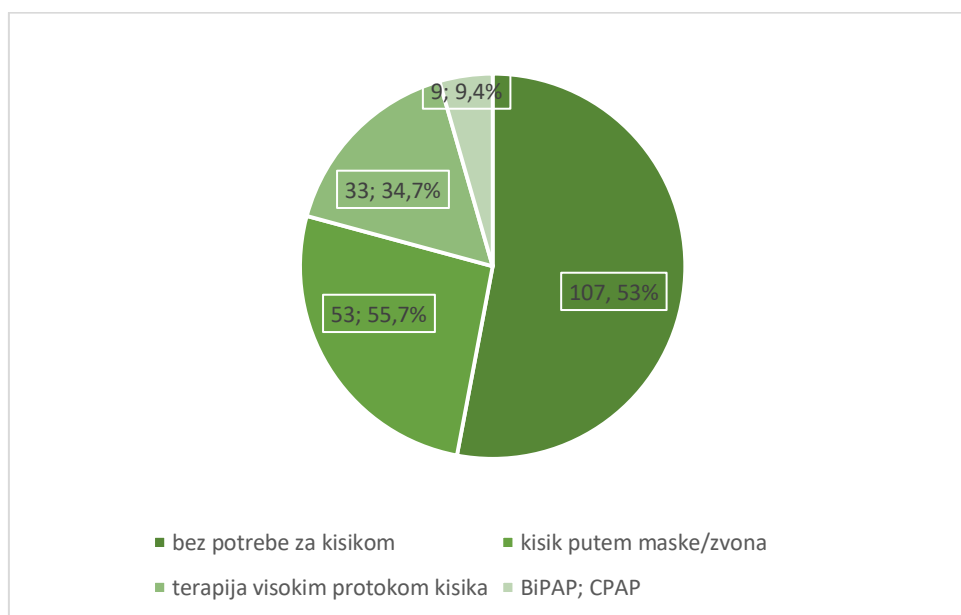
Tablica 2.: Prikaz farmakološke terapije u djece zaprimljene zbog bronhiolitisa u ispitivanom razdoblju (2017. – 2022.)

FARMAKOTERAPIJA	N= 148	%
Salbutamol	148	100
Metilprednizolon	77	52
Hipertona otopina NaCl	46	31

Ipratropij bromid	15	10,1
Simptomatska terapija	54	100
Adrenalin	2	1,3
Deksametazon	5	3,4
Budesonid	3	2,2

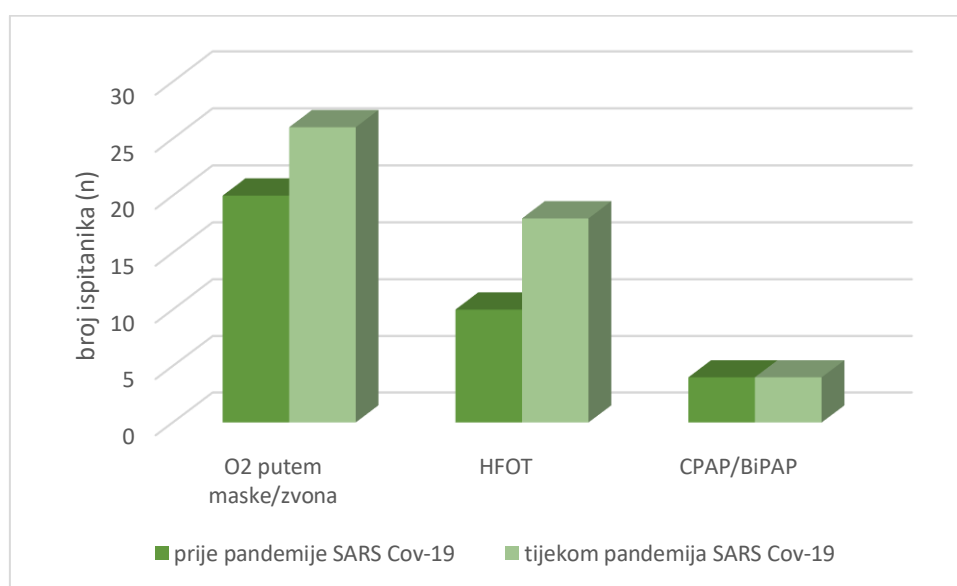
n – broj ispitanika; % - postotak

Dio ispitanika zahtijevao je uvođenje terapije kisikom i druge respiratorne potpore, te njihov postotak iznosi 47,1% odnosno 95 slučajeva. Korišteni oblici respiratorne potpore su bili: putem maske ili zvona u 53 bolesnika (55,7%), HFOT u 33 bolesnika (34,7%) te NIV u 9 bolesnika (9,4%) (Slika 4.).



Slika 4. Udio pojedinih oblika respiratorne potpore u djece zaprimljene zbog bronhiolitisa u ispitivanom razdoblju (2017. – 2022.)

U razdoblju prije pandemije SARS Cov-19 virusa (2017.-2019.) 20 ispitanika (58,82%) bilo je podvrgnuto primjeni kisika putem zvona ili maske, 10 ispitanika (29,41%) je bilo na HFOT-u, a četiri ispitanika (11,76%) je bilo na NIV-u. U tijeku pandemije kod većeg broja djece primjenjivana je respiratorna potpora. Broj ispitanika koji su primali kisik putem maske ili zvona se povećao na 26 ispitanika (54,16%), dok se broj ispitanika na HFOT-u gotovo udvostručio, 18 ispitanika (37,5%). Broj ispitanika nije se mijenjao kod terapije NIV-om (četiri ispitanika 8,33%) (Slika 5.).

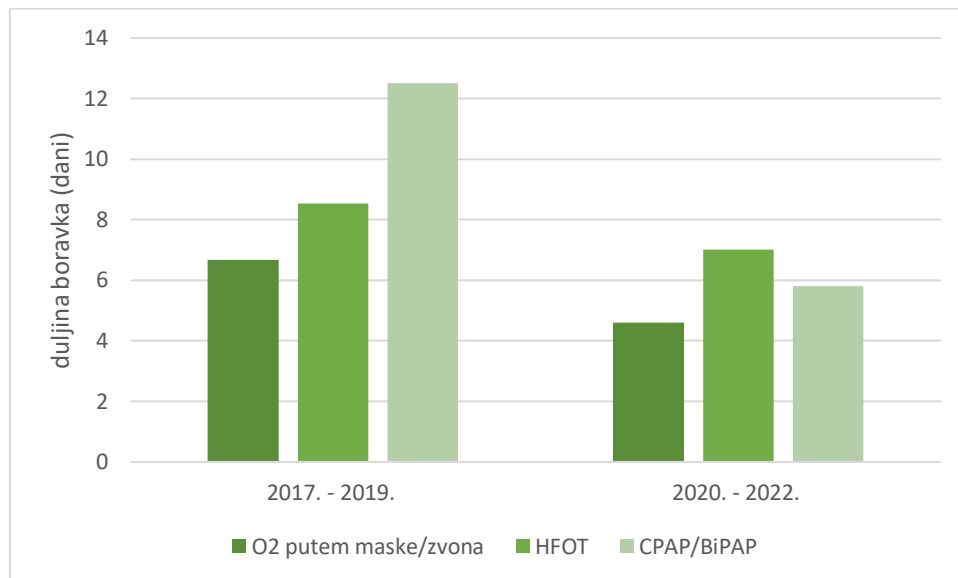


Slika 5. Udio ispitanika po pojedinim oblicima respiratorne potpore prije (2017. – 2019.) i tijekom razdoblja pandemije SARS Cov-19 virusa (2020. – 2022.)

Prosječno trajanje hospitalizacije bolesnika koji su bili na respiratornoj potpori u razdoblju prije pandemije (2017.-2019.) iznosilo je 5,28 dana, dok je tijekom razdoblja pandemije (2020.-2022.) bilo 4,24 dana. Sam medijan prije pandemije bio je četiri dana, a u tijeku pandemije tri dana. U razdoblju prije pandemije prosječna duljina hospitalizacije kod bolesnika koji su primali kisik putem maske ili zvona iznosila je 6,67 dana, kod bolesnika na HFOT-u 8,45 dana, a kod bolesnika na NIV-u 12,5 dana. Tijekom pandemije smanjila se prosječna duljina hospitalizacije kod svih bolesnika koji su imali potrebu za nekim od oblika respiratorne potpore:

bolesnici koji su primali kisik putem maske ili zvana 4,95 dana, HFOT-u 7 dana, NIV 5,8 dana.

Rezultati su prikazani na Slici 6.



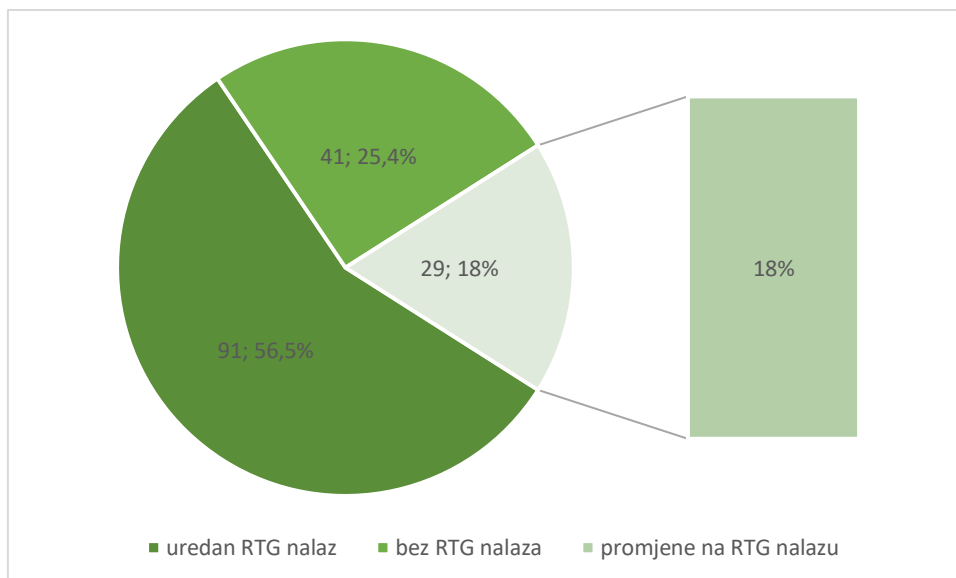
Slika 6. Prosječno trajanje hospitalizacije ispitanika po pojedinom obliku respiratorne potpore prije (2017. – 2019.) i tijekom pandemije SARS Cov-19 virusa (2020. – 2022.)

Kako bi se usporedila duljina hospitalizacije i oblik respiratorne podrške u dva promatrana razdoblja, izračunata je njihova korelacija u razdoblju prije i tijekom pandemije SARS Cov-19 virusa. Rezultati su pokazali da su sve izračunate korelacije u oba razdoblja pozitivne, što upućuje na postojanje sklonosti zajedničkom povećavanju vrijednosti ta dva parametra. Dobivene p-vrijednosti, statistički su značajne samo kod primjene HFOT-a ($p=0,00776$) i CPAP-a ($p=0,0003763$) u razdoblju prije pandemije te kod primjene HFOT-a ($p=5,105e-06$) tijekom pandemije SARS Cov-19. Rezultati su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. Korelacija duljine hospitalizacije bolesnika i respiratorne potpore u razdoblju prije (2017. – 2019.) i tijekom pandemije (2020. – 2022.).

Parametar 1.	Parametar 2.	Pearsonov	Statistička	Pearsonov	Statistička
		koeficijent	vrijednost	koeficijent	vrijednost
		2017. – 2019.		2020. – 2022.	
		(p vrijednost)		(p vrijednost)	
Duljina hospitalizacije	O ₂ putem maske ili zvana	0,1759872	0,08992	0,0694241	0,4753
Duljina hospitalizacije	HFOT	0,2729468	0,00776	0,4229711	5,105e-06
Duljina hospitalizacije	CPAP/BiPAP	0,3592728	0,000376	0,1041216	0,2835

Kod 161 ispitanika (80%), napravljen je radiogram grudnih organa. Uredan radiološki nalaz ima 91 ispitanik (56,5%). Patološke promjene plućnog parenhima u bronhiolitisu razvrstane su u četiri grupe: mrljasta zasjenjenja kod 32 ispitanika (15,84%), konsolidacija pluća kod 25 ispitanika (12,38%), pojačani vaskularni crtež kod pet ispitanika (2,47%) te atelektaze kod osam ispitanika (3,96%) (Slika 7., tablica 4.).



Slika 7. Udio ispitanika zaprimljen u Kliniku zbog bronhiolitisa u ispitivanom razdoblju (2017. -2022.) s učinjenim radiogramom grudnih organa

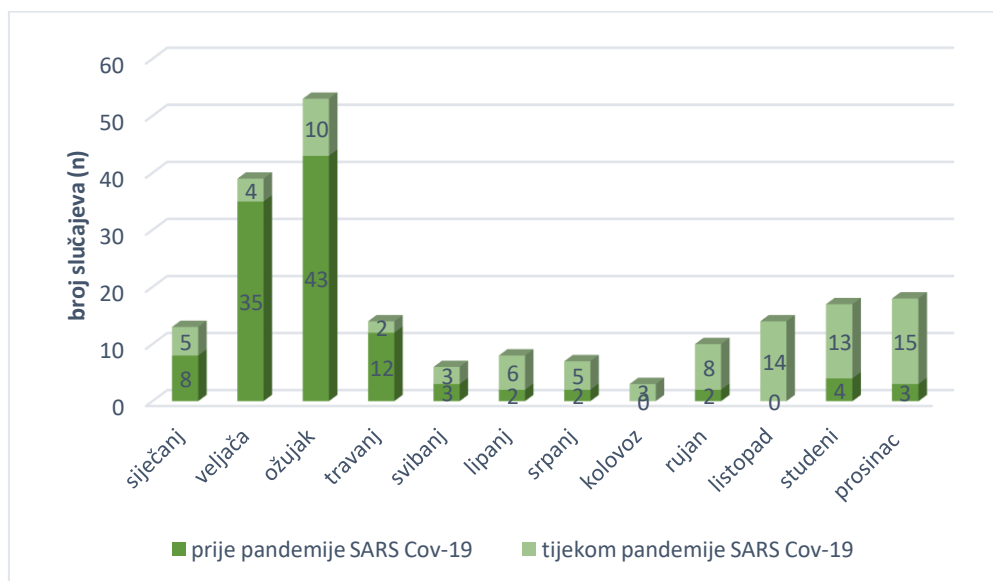
Tablica 4.: Prikaz radioloških promjena u djece zaprimljene zbog bronhiolitisa u ispitivanom razdoblju (2017. – 2022.)

OPIS PROMJENE NA RTG-u	N = 161	%
mrljasta zasjenjena	32	15,84
konsolidacija	25	12,38
atelektaze	8	3,96
pojačani vaskularni crtež	5	2,47

n – broj ispitanika; % - postotak

Na učestalost hospitalizacije tijekom godina utjecala je pojava pandemije SARS Cov-19 virusa. U razdoblju prije pandemije (2017. – 2019.) najviše zabilježenih slučajeva bilo tijekom ožujka i veljače, a u razdoblju pandemije (2020. – 2022.) u listopadu i prosincu. Kroz razdoblje

pandemije SARS Cov-19 virusa ističe se i činjenica da su slučajevi bronhiolitisa zabilježeni i u kolovozu što nije viđeno u prethodnom razdoblju (Slika 8.)



Slika 8. Udio hospitaliziranih ispitanika s bronhiolitismom prema mjesecima u godini u razdoblju od 2017. – 2022. u KBC Rijeka

5. RASPRAVA

Retrospektivna studija ovog istraživačkog rada prikazala je demografske podatke, klinička i radiološka obilježja, kao i prednosti HFOT i NIV terapija kod djece oboljele od bronhiolitisa u razdoblju od 1.siječnja 2017. do 31.prosinca 2022. na Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka. Ukupno je analizirano 202 ispitanika prezentiranih lakšom ili težom kliničkom slikom bronhiolitisa. Prema podacima u ovoj studiji većinu hospitaliziranih ispitanika su činili dječaci (60,4%). Zaključak istraživanja Shay i suradnika, koje govori o procjenjivanju broja hospitalizirane djece u ovisnosti o spolu, spominje da muška djeca imaju 1,6 puta veću vjerojatnost za hospitalizaciju, što su potvrdili i naši podaci (19). Prosjek dobi ispitanika iznosi 176,6 dana, za razliku od medijana dobi od 3,5 mjeseca koji govori u prilog tome da je značajno manji broj djece stariji od navedenog prosjeka, što korelira s brojnim istraživanjima (20).

U samoj dijagnozi bronhiolitisa postoji nekoliko ljestvica koje omogućuju lakše prepoznavanje kliničke slike i odjeljuju lakše od težih oblika bronhiolitisa. Prema meta analizi De Rose i suradnika, dvije su najznačajnije ljestvice WBSS i KRS te jedan algoritam GRSS. Karakteristike koje uzimaju u obzir ovi bodovni sustavi su: dob, saturacija kisikom, frekvencija disanja, opće stanje, auskultacijski nalaz nad plućima, korištenje pomoćne muskulature, boja kože i prisutnost letargije (6,7,21). Istraživanje Rodriguez-Martineza i suradnika pokazalo je da je najčešće primjenjivano obilježje tahipneja (81,3%), auskultacijski nalaz nad plućima (78,1%) (7,22). Prilikom prijema u bolnicu, kod ove studije 52,4% ispitanika je bilo tahipnoično, dok je drugi glavni kriterij bio prisutnost dispneje koja se očitovala kod 68,1% ispitanika. Od kriterija koje vežu navedene ljestvice i algoritam promatrana je i saturacija kisikom niža od 95% koja je pronađena kod 30,19% ispitanika. Apnoične atake, još jedan od promatranih parametara imalo je 7,9% ispitanika. Uspoređujući naše rezultate s rezultatima WBSS, KRS i GRSS dokazano je da procjena koja je napravljena pri prijemu bolesnika može uvelike korelirati s određenom stupnjem težine kliničke slike, te potrebom za nekim od oblika respiratorne

potpore. Razdjeljujući kliničku sliku bronhiolitisa, pokazalo se da dojenčad i mala djeca imaju veću vjerojatnost za razvoj dispneje i potrebe za respiratornom potporom, dok je kod starije djece veća vjerojatnost da će razviti vrućicu i komorbiditete (23). Jedan od uzročnika koji se najčešće spominje je RSV, koji je u ovom istraživanju bolest uzrokovao kod malo više od polovice (52%) ispitanika. Prema istraživanju iz Apulije procijenjeno je da RSV smanjuje kvalitetu života djeteta za gotovo 40% tijekom prvog tjedna od pojave simptoma kod bolesnika mlađih od dvije godine. Također, bolest ima utjecaj na roditelje koji doživljavaju zabrinutost, anksioznost i tjeskobu (24). Prema našim podacima, udio prematurusa bio je 16,3% s medijanom gestacijske dobi 31 tjedan. Takav podatak slaže s podacima ostalih studija gdje su gotovo sva djeca oboljela od RSV-a bila terminski rođena (23,24). Prema istraživanju Nuijtena i sur. sugerirana je profilaksa palivizumabom kod djece s visokim rizikom razvoja RSV infekcije gdje koristi profilakse mogu trajati i nakon jedne sezone (25). Rezultati u našem istraživanju pokazali su da je unatoč provedenoj imunoprofilaksi palivizumabom 23,27% djece oboljelo od RSV infekcije. Od ostalih virusnih uzročnika potvrđeni su *Adenovirus*, *Rhinovirus*, *Enterovirus*, *Humani metapneumovirus* i *virus Parainfluenzae*, dok su se od bakterijskih kultura izolirale *Bordetella parapertusis* i *Haemophilus influenzae*. Važno je naglasiti da je mogućnost koinfekcije mogla utjecati na dulje trajanje hospitalizacije ili povećanu potrebu za respiratornom potporom kod određenih bolesnika. Najnovija Cochrane meta analiza podataka pokazala je da primjena inhalacijskih bronhodilatatora u liječenju bronhiolitisa nije pokazala učinak na smanjenje trajanja hospitalizacije ili na povećanje saturacije kisikom. Nuspojave bronhodilatatora uključuju ubrzan rad srca i drhtavicu, s obzirom da se te nuspojave javljaju često, malo je dokaza koju upućuju da je korist terapije bronhodilatatorima veća od štetnosti (26). Od ostalih farmakoterapijskih mjera, koriste se još kortikosteroidi koji također nisu pokazali ulogu u sprječavanju težih oblika ili smanjenju duljine boravka u bolnici. Sugerira se kombinacija visokih doza sistemskog deksametazona i adrenalina koja bi mogla smanjiti

napredovanje u teži klinički oblik bronhiolitisa (27,28). Same smjernice Američke pedijatrijske akademije (AAP) i Nacionalnog instituta za izvrsnost zdravlja i njege (NICE) preporučuju upotrebu inhalacija hipertonične otopine NaCl-a samo kod hospitalizirane djece. Jedna od randomiziranih studija pokazala je da se vrijeme duljine boravka u bolnici smanjuje za 3% (27-29). U ovoj studiji farmakološka terapija primijenjena je u 73,3%, od čega su svi ispitanici u terapiji imali inhalacije salbutamolom, a 52% ispitanika dobivalo je metilprednizolon. Primjena kombinirane terapije inhalacijskog bronhodilatatora i kortikosteroida na primjer salbutamol + metilprednizolon potvrdila je snažniju korelaciju sa skraćenim vremenom hospitalizacije od korištenja samo inhalacijskog bronhodilatatora. Inhalacije hipertoničnom otopinom NaCl-a korištene su kod 31% ispitanika, no nisu pokazale statistički značajnu razliku u duljini trajanja hospitalizacije. Toaleta dišnih puteva i adekvatna hidracija, kao dva najvažnija postupka simptomatske terapije, primijenjena su kod 54 ispitanika, potvrđujući zaključak Piedimonte-a i suradnika da toaleta dišnih puteva može značajno poboljšati rad disanja i često prekinuti potrebu za dodatnom respiratornom potporom (30). U terapiji ispitanika ove studije korišten je i adrenalin kod 1,3% ispitanika, te deksametazon kod 3,4% ispitanika. Posljednjih godina HFOT i NIV dobivaju na važnosti u liječenju djece hospitalizirane s bronhiolitisom. HFOT i NIV postali su prvi terapijski izbor, posebice tijekom pandemije SARS Cov-19 virusa, kod dojenčadi s dijagnozom umjereno teških i teških oblika bronhiolitisa. Sam pojam NIV-a uključuje CPAP i BiPAP (17,18). Naglasak ovog istraživanja bio je primjena NIV-a koja bi prema hipotezi trebala smanjiti trajanje hospitalizacije. Primijenjeni oblici respiratorne potpore bili su primjena kisika putem zvana ili maske u 49,5% ispitanika, HFOT-a u 37,4% ispitanika i NIV-a u 9,4% ispitanika tijekom ispitivanog razdoblja. Razdjeljujući rezultate na dva razdoblja zbog pojave infekcije SARS Cov-19 virusa, pokazalo se da je u tijeku pandemije SARS Cov-19 gotovo dvostruko veći broj bolesnika (37,5%) bio na terapiji HFOT-om, dok je broj bolesnika na terapiji NIV-om (8,33%) ostao isti. U prilog našim podacima ide

istraživanje talijanskih pedijatara koje je pokazalo trend terapije HFOT-om; HFOT je primjenjivan u čak 66% djece tijekom pandemije za razliku od razdoblja prije pandemije kada je bio korišten kod 35% djece (31). Upravo zbog upotrebe HFOT-a, primijećen je pad prelaska terapije na NIV, iako prema istraživanju Paredes Gonzalez i suradnika mogućnost primjene NIV-a u ranoj fazi bronhiolitisa nudi i dodatnu kliničku korist, jer može spriječiti napredovanje bolesti (32). Ispitivani parametar u našoj studiji bila i duljina trajanja hospitalizacije u odnosu na pojedine oblike respiratorne potpore. Prije pandemije SARS Cov-19 virusa prosječna duljina hospitalizacija iznosila je 5,28 dana, a u tijeku pandemije 4,24 dana. U prilog tome govori i medijan prosječne duljine hospitalizacije koji je prije pandemije iznosio četiri dana, a u tijeku pandemije tri dana. Ovakav zaključak prikazan je u i meta analizi Lourdes i suradnika, koja je dokazala kraće trajanje hospitalizacije kod bolesnika koji su bili na terapiji NIV-om; odnosila se na učinkovitost NIV-a kod dojenčadi s težim oblikom bronhiolitisa (33). Prema podacima ove studije, izračunate prosječne vrijednosti duljine hospitalizacije kod bolesnika po pojedinim oblicima respiratorne potpore pokazale su smanjenje trajanja hospitalizacije tijekom pandemije SARS Cov-19 virusa. Kod bolesnika na primjeni kisika putem maske ili zvona vrijeme trajanja hospitalizacije se smanjilo za 1,72 dana, na HFOT-u za 1,45 dan, a na NIV-u za 6,7 dana. Iako, istraživanje Pelletiera i suradnika, koje opisuje trendove prakse neinvazivne ventilacije vezane uz bronhiolitis, upućuje da nema statističke značajne razlike kod primjene HFOT-a i NIV-a u duljini hospitalizacije tijekom pandemije SARS Cov-19, ova je studija pokazuje drukčije rezultate (34). U našoj studiji dobivena je slaba korelacija između duljine hospitalizacije i primjene terapije kisikom, HFOT-om i NIV-om u oba razdoblja. Statistički značajne razlike dobivene su kod primjene HFOT-a i CPAP-a u razdoblju prije pandemije te kod primjene HFOT-a tijekom pandemije SARS Cov-19, što bi značilo da je potvrđena smanjena duljina hospitalizacije bolesnika na HFOT-u u oba razdoblja. Ovakvi rezultati uvelike variraju od istraživanja do istraživanja, pa su trenutni dokazi vrlo neuvjerljivi. Posljednjih godina HFOT je

postao alternativa NIV-u jer se smatra da je terapiju lakše provesti (35). Posebice se to odnosi na dojenčad i malu djecu gdje je HFOT povezan s nižom stopom ozljeda nosne sluznice (36). Određene studije pokazuju i njegovu učinkovitost u sprječavanju uporabe agresivnijih modela mehaničke ventilacije (37). Također, jedna od pretpostavka ovog rada bila je činjenica da primjena HFOT-a ili NIV-a sprječava napredovanje bolesti. Iako su podaci u ovom istraživanju potvrdili da je kod većine bolesnika na HFOT-u i NIV-u vidljivo brže poboljšanje vitalnih i radioloških nalaza, obilježje koje nije uzimano u obzir su komorbiditeti bolesnika koji u određenim slučajevima utjecali na ishod bolesti. Radiografski nalazi prsnog koša u većini slučajeva hospitalizirane djece pokazuju uredan nalaz ili tek suptilne abnormalnosti. Takva se činjenica prvenstveno objašnjava time što bronhiolitis zahvaća male dišne puteve. Međutim u teškim slučajevima, mogu se otkriti znakovi hiperinflacije, mrljasta zasjenjenja ili područja konsolidacije (38). Skoro polovina (45%) naših ispitanika imala je uredan nalaz. Najveći broj ispitanika, čak njih 15,84%, imao promjene u vidu mrljastih zasjenjenja, a najmanje promjena bilo je vidljivo u obliku pojačanog vaskularnog crteža (2,47%). Od ostalih promjena pronađena je konsolidacije pluća kod 12,38% ispitanika, te atelektaze kod 3,96% ispitanika. Važno je napomenuti da slikovni prikazi ne moraju uvijek korelirati s kliničkom slikom, što je potvrdila i naša studija u kojoj se 15% ispitanika prezentiralo težim kliničkim stanjem, a urednim radiografskim nalazom. Pandemija SARS Cov-19 virusa drastično je promijenila epidemiologiju ostalih virusnih respiratornih infekcija kako kod odraslih, tako i kod djece. Sama učestalost infekcije uzrokovane SARS Cov-19 kod djece je niska, a bolest uzrokuje lakši oblik nego kod odraslih. Prema istraživanjima Flores-Perez i suradnika, primijećen je odgođen i strmiji „vrhunac ljetnog bronhiolitisa“ (39). Takav rezultat jasniji je i kroz ovo istraživanje gdje su u razdoblju tijekom pandemije SARS Cov-19 virusa zabilježeni slučajevi u kolovozu što nije viđeno u razdoblju prije pandemije. Također, podaci iz ove studije pokazali su da je u razdoblju prije pandemije (2017. – 2019.) najviše zabilježenih slučajeva bilo tijekom ožujka i

veljače, a u razdoblju pandemije (2020. – 2022.) u listopadu i prosincu. Što se tiče slučaja koinfekcije SARS Cov-19 i RSV-a, postoje studija u kojima je ona dokazana, ali se javlja vrlo rijetko te ne izaziva potencirani oblik bronhiolitisa (40). Također, broj RSV infekcija u razdoblju tijekom pandemije (2020. – 2022.) udvostručio se (68,5%). Prema članku Dee i suradnika, RSV pokreće upalni odgovor stvaranjem interferona koji većinu stanica čini nedopustivim za infekciju SARS Cov-19 virusom. Ako su ove tvrdnje točne, takvi bi nalazi podupirali teoriju o interferenciji virusa koja može promijeniti tijek epidemije, no i samu interakciju virusa u domaćinu kao utjecaj na promatranu populaciju (41).

6. ZAKLJUČCI

- 1) Bronhiolitis je uzrok značajnog broja hospitalizacije u djece ispod druge godine života u Klinici za pedijatriju. Najčešći uzročnik je respiratorni sincicijski virus i to u 55% slučajeva.
- 2) Značajan postotak djece hospitalizirane zbog bronhiolitisa su prijevremeno rođena djeca (16,3%).
- 3) U brznoj procjeni bronhiolitisa najčešće korišteni parametri su tahipneja i dispneja.
- 4) Teži oblici bronhiolitisa zahtijevali su primjenu HFOT i NIV-a.
- 5) Tijekom razdoblja pandemije SARS Cov-19 virusa (2020. – 2022.) skratilo se trajanje hospitalizacije kod bolesnika koji su bili na respiratornoj potpori HFOT-om i NIV-om u odnosu na razdoblje prije pandemije (2017. – 2019.).
- 6) Utvrđena je pojava „ljetnog bronhiolitisa“ tijekom pandemije SARS Cov-19 za razliku od razdoblja prije pandemije.
- 7) Primjena kombinirane terapije inhalacijskog bronhodilatatora i kortikosteroida skraćuje trajanje hospitalizacije u odnosu na drugu primjenjivanu terapiju.
- 8) U većini slučajeva, klinička slika djeteta s bronhiolitisom nije korelirala s promjenama na radiogramu grudnih organa.

7. SAŽETAK

Uvod: Bronhiolitis je akutna virusna infekcija donjeg dišnog sustava, te najčešće zahvaća dojenčad i djecu mlađu od dvije godine i čest je uzrok hospitalizacije u ranom djetinjstvu.

Cilj: Usporediti ishode liječenja prije i nakon uvođenja liječenjem neinvazivne ventilacije i utvrditi da li je neinvazivna ventilacija utjecala na ishode liječenja kao što je kraća potreba za kisikom i trajanje hospitalizacije.

Materijali i metode: Retrospektivno je analizirana medicinska dokumentacija 202 djece hospitalizirane zbog bronhiolitisa u Klinici za pedijatriju KBC-a Rijeka u šestogodišnjem razdoblju (01.01.2017-31.12. 2022).

Rezultati: Prosječna dob hospitalizirane djece bila je 6 mj. (raspon 10 dana- 4 godine).

Većina su bila muškog spola (64%). Njih 33 (16%) rođeni su kao prematurusi (gestacijska dob 24-36 tj). Prosječno trajanje hospitalizacije iznosilo je 5,1 dan (raspon 1-27 dana).

Prisutnost RSV-a dokazana je u nešto više od polovice djece (55%). Kisik je zahtijevalo 54% djece i to pomoću maske ili zvona (65%), HFOT-a (40%) te putem NIV-a (11%). Skraćena je duljina hospitalizacije tijekom SARS Cov-19 pandemije kod djece koja su bila na terapiji HFOT-om ili NIV-om u odnosu na razdoblje prije pandemije. Značajno veći broj djece liječeno je HFOT-om tijekom pandemije. U razdoblju pandemije COVID-19 zabilježeni su i slučajevi RSV bronhiolitisa u kolovozu što nije viđeno u prethodnom razdoblju.

Zaključak: Liječenje HFOT-om je sve češće u djece s umjereno teškim i teškim oblikom bronhiolitisa. Ukoliko se primjeni, utječe na smanjenje trajanja hospitalizacije i brži oporavak.

Ključne riječi: bronhiolitis, neinvazivna ventilacija, respiratorni sincicijski virus

8. SUMMARY

Introduction: Bronchiolitis is an acute viral infection of the lower respiratory tract that primarily affects infants and children under two.

Aim: To compare treatment outcomes before and after the implementation of non-invasive ventilation and determine whether non-invasive ventilation has influenced treatment outcomes such as shorter oxygen dependency and hospitalisation duration.

Materials and Methods: A retrospective analysis of medical records was conducted on 202 children hospitalised for bronchiolitis at the Department of Pediatrics, Clinical Hospital Center Rijeka, over six years (January 1, 2017, to December 31, 2022).

Results: The average age of hospitalised children was six months (range: 10 days to 4 years). The majority were male (64%). Thirty-three (16%) were born prematurely (gestational age: 24-36 weeks). The average duration of hospitalisation was 5.1 days (range: 1-27 days). The respiratory syncytial virus (RSV) presence was confirmed in just over half of the children (55%). Approximately the same proportion received oxygen therapy (54%), either through a mask or nasal cannula (65%), high-flow oxygen therapy (HFOT) (40%), or non-invasive ventilation (NIV) (11%). The duration of hospitalisation was shorter during the COVID-19 pandemic for children receiving HFOT or NIV compared to the pre-pandemic period. A significant difference was also observed in the number of children treated with HFOT, which nearly doubled during the pandemic. Cases of RSV bronchiolitis in August were recorded during the COVID-19 pandemic, which was not seen in the previous period.

Conclusion: Treatment with HFOT is becoming increasingly common in children with moderate to severe bronchiolitis. If applied, it affects the reduction of hospitalization duration and faster recovery.

Key words: bronchiolitis, non-invasive ventilation, respiratory syncytial virus

9. LITERATURA

1. Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8.izdanje, Zagreb, Školska knjiga, d.d., 2016.;761-764, 780-783.
2. Morillo B. Infectious Diseases: Bronchiolitis: Diseases and Conditions. Pediatric Oncall [Internet]. 2019. (citirano: 15.04.2023.) Dostupno na: <https://www.pediatriconcall.com/articles/infectiousdiseases/bronchiolitis/bronchiolitis-introduction>
3. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. American Family Physician. [Internet]. 2017. (citirano:15.04.2023.);95:94-99. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084708/>
4. Hodge D, Chetcuti PAJ. RSV: Management of the acute episode. Paediatric Respiratory Reviews. [Internet]. 2000.;1(3):215–20.
5. McNaughten B, Hart C, Shields M. Management of bronchiolitis in infants: key clinical questions. Paediatrics and child health. [Internet]. 2017. (citirano :16.042023.);27:324-327. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751722217300392>
6. Nayani K, Naeem R, Munir O, Naseer N, Feroze A, Brown N, et al. The clinical respiratory score predicts paediatric critical care disposition in children with respiratory distress presenting to the emergency department. BMC Pediatrics. [Internet]. 2018. (citirano: 20.04.2023.);18(1). Dostupno na: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-018-1317-2>

7. Justicia-Grande AJ, Pardo-Seco J, Cebey-López M, Vilanova-Trillo L, Gómez-Carballa A, Rivero-Calle I, et al. Development and Validation of a New Clinical Scale for Infants with Acute Respiratory Infection: The ReSVinet Scale. *PloS One* [Internet]. 2016. (citirano 24.04.2022.);11(6):e0157665. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27327497/>
8. A Piedra P, Stark A. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. 2021. (citirano: 2.05.2023.) Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/bronchiolitis-and-rsv-in-infants-and-children-beyond-the-basics#H1>
9. Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. [Internet]. 2008. (citirano: 02.05.2023.);4(4):895–903. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2621418/>
10. Petrarca L, Jacinto T, Nenna R. The treatment of acute bronchiolitis: past, present and future. *Breathe* [Internet]. 2017. (citirano: 02.05.2023.);13(1):e24–6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685214/>
11. Baraldi E, Lanari M, Manzoni P, Rossi GA, Vandini S, Rimini A, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Italian Journal of Pediatrics*. [Internet]. 2014. (citirano: 02.05.2023.);40(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344148/>
12. Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RR. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transplant Infectious Disease*. [Internet]. 2014. (citirano: 03.05.2023.);16(2):242–50. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621016/>

13. Mitchell I. Treatment of RSV bronchiolitis: drugs, antibiotics. *Paediatric Respiratory Reviews*. [Internet]. 2009. (citirano: 03.05.2023.);10(10):14–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19651393/>
14. Wang Z, Li X, Sun A, Fu X. Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A meta analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. [Internet]. 2019. (citirano: 03.05.2023.);18(2). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31384334/>
15. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of Translational Medicine*. [Internet]. 2017. (citirano: 04.05.2023.);5(14):297–7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537116/>
16. Dafydd C, Saunders BJ, Kotecha SJ, Edwards MO. Efficacy and safety of high flow nasal oxygen for children with bronchiolitis: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respiratory Research*. [Internet]. 2021. (citirano: 04.05.2023.);8(1):e000844. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8323377/>
17. Gong Y, Abdulghani Sankari. Noninvasive Ventilation [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing. [Internet]. 2022. (citirano: 15.05.2023.) Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578188/>
18. Jat KR, Mathew JL. Continuous positive airway pressure (CPAP) for acute bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019. (citirano 15.05.2023.) Dostupno na: https://www.cochrane.org/CD010473/ARI_continuous-positive-airway-pressure-cpap-acute-bronchiolitis-children

19. Shay DK. Bronchiolitis-Associated Hospitalizations Among US Children, 1980-1996. JAMA. [Internet]. 1999. (citirano: 20.05.2023.);282(15):1440. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10535434/>
20. Nizarali Z, Cabral M, Silvestre C, Abadesso C, Nunes P, Loureiro H, et al. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure from respiratory syncytial virus bronchiolitis. Revista Brasileira de Terapia Intensiva [Internet]. 2021. (citirano 20.05.2023.);24(4):375–80. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031822/>
21. De Rose DU, Maddaloni C, Martini L, Braguglia A, Dotta A, Auriti C. Comparison of three clinical scoring tools for bronchiolitis to predict the need for respiratory support and length of stay in neonates and infants up to three months of age. Frontiers in Pediatrics. [Internet]. 2023. (citirano: 2.05.2023.);11. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9983816/>
22. Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA, Nino G, Midulla F. The impact of viral bronchiolitis phenotyping: Is it time to consider phenotype-specific responses to individualize pharmacological management?. Paediatric Respiratory Reviews. [Internet]. 2020. (citirano: 2.05.2023.);34(5):53–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054799/>
23. Maria Elisabetta Baldassarre, Loconsole D, Centrone F, Caselli D, Martire B, Quartulli L, et al. Hospitalization for bronchiolitis in children aged ≤ 1 year, Southern Italy, year 2021: need for new preventive strategies? Italian Journal of Pediatrics [Internet]. 2023. (citirano 26.05.2023.);49(1). Dostupno na: <https://doi.org/10.1186%2Fs13052-023-01455-2>

24. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Internet]. 2013. (citirano: 26.05.2023.);45(3):331–79. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12016-013-8368-9>
25. Gil-Prieto R, Gonzalez-Escalada A, Marín-García P, Gallardo-Pino C, Gil-de-Miguel A. A Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children up to 5 Years of Age in Spain. *Medicine*. [Internet]. 2015. (citirano: 26.05.2023.);94(21):e831. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26020386/>
26. Gadomski, Anne M, and Melissa B Scribani. Bronchodilators for Bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Internet]. 2014. (citirano: 30.05.2023.) Dostupno na: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001266.pub4>
27. Bottau, Paolo, et al. “Something Is Changing in Viral Infant Bronchiolitis Approach.” *Frontiers in Pediatrics*. [Internet]. 2022. (citirano: 30.05.2023.);10;10. Dostupno na: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35498813/
28. Maria Elisabetta Baldassarre, Loconsole D, Centrone F, Caselli D, Martire B, Quartulli L, et al. Hospitalization for bronchiolitis in children aged ≤ 1 year, Southern Italy, year 2021: need for new preventive strategies?. *Italian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2023. (citirano:29.05.2023.);49(1). Dostupno na: <https://doi.org/10.1186%2Fs13052-023-01455-2>
29. Kooiman L, Blankespoor F, Hofman R, Kamps A, Gorissen M, Vaessen-Verberne A, et al. High-flow oxygen therapy in moderate to severe bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood* [Internet]. 2023. (citirano: 30.05.2023.);108(6):455–60. Dostupno na: <https://adc.bmj.com/content/108/6/455>

30. Piedimonte, Giovanni. Pharmacological Management of Acute Bronchiolitis. Therapeutics and Clinical Risk Management. [Internet]. 2008- (citirano: 30.05.2023.);4;895–903. Dostupno na: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1556>.
31. Ghirardo, Sergio, et al. Increased Use of High-Flow Nasal Cannulas after the Pandemic in Bronchiolitis: A More Severe Disease or a Changed Physician's Attitude?. European Journal of Pediatrics. [Internet]. 2022. (citirano:30.05.2023.);8;3931–3936. Dostupno na:<https://doi.org/10.1007/s00431-022-04601-w>.
32. Paredes González, Elena, et al. Non-Invasive Ventilation in Acute Bronchiolitis on the Ward. A Viable Option. Anales de Pediatría. [Internet]. 2019. (citirano: 30.05.2023.);90;119–121. Dostupno na: www.analesdepediatria.org/en-non-invasive-ventilation-in-acute-bronchiolitis-articulo-S2341287918302254, <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.04.007>
33. Lourdes C. Pagaspas, Maria, and Maria Cristina H. Lozada. Effectiveness of Non-Invasive Ventilation in Treating Infants Aged 1 to 12 Months with Severe Bronchiolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Acta Medica Philippina. [Internet]. 2021. (citirano: 30.05.2023.);56;8. Dostupno na: <https://doi.org/10.47895/amp.vi0.2770>
34. Pelletier, Jonathan H., et al. Trends in Bronchiolitis ICU Admissions and Ventilation Practices: 2010–2019. Pediatrics. [Internet]. 2021. (citirano: 02.06.2023.);147;6. Dostupno na:<https://doi.org/10.1542/peds.2020-039115>.
35. Ramos-Fernández JM, Piñero-Domínguez P, Abollo-López P, Moreno-Pérez D, Cordon-Martínez AM, Milano-Manso G, et al. Validation study of an acute bronchiolitis severity scale to determine admission to a paediatric intensive care unit.

- Anales de Pediatría (English Edition). [Internet]. 2018. (citirano: 02.06.2023.);89(2):104–10. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132843/>
36. Clayton JA, McKee B, Slain KN, Rotta AT, Shein SL. Outcomes of Children With Bronchiolitis Treated With High-Flow Nasal Cannula or Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Pediatric Critical Care Medicine*. [Internet]. 2019. (citirano: 05.06.2023.);20(2):128–35. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30720646/>
37. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. [Internet]. 2014. (citirano: 05.06.2023.);134:e1474. Dostupno na: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/134/5/e1474/75848/Clinical-Practice-Guideline-The-Diagnosis?autologincheck=redirected>
38. Van PJ, Castro AM, Salvador-Lloyd SA, Gilbert Lambert JM, Chen Q. High-Flow Nasal Cannula Use in Children with Bronchiolitis in a Community Hospital Setting: Evaluation of Safety, Flow Limits, and Intensive Care Unit Transfers. *The Permanente Journal* [Internet]. 2021. (citirano:01.06.2023.);25(3):1–6. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8784057/>
39. Clare van Miert, Fernandes RJ, Eccleson H, Bedson E, Lane SW, Peak M, et al. Non-invasive ventilation for the management of children with bronchiolitis: a feasibility study and core outcome set development protocol. *Trials*. [Internet]. 2018. (citirano: 10.06.2023.);19(1). Dostupno na: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2969-9>
40. Pipavath SJ, Lynch DA, Cool C et-al. Radiologic and pathologic features of bronchiolitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2005. (citirano: 10.06.2023.);185 (2): 354-63. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16037505/>

41. Flores-Pérez P, Gerig N, Cabrera-López MI, de Unzueta-Roch JL, del Rosal T, Calvo C. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica (English Ed)* [Internet]. 2022. (citirano 10.6.2023.);40(10):572–5. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9712299/>

10. ŽIVOTOPIS

Maja Kos rođena je 12.08.1998. godine u Čakovcu. Odrasla je u Prelogu, malom gradiću u Međimurju. Pohađala je OŠ Prelog od 2005. do 2013. godine. Potom je upisala Srednju školu Prelog smjer opća gimnazija te maturirala 2017. godine. Iste godine upisala je smjer medicinana Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od prve godine studija članica je udruge CroMSIC te je aktivno sudjelovala u njihovim projektima. Tijekom studiranja bila je dvije godine demonstrator na Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju. Aktivno je sudjelovala na kongresima u Osijeku (OSCON) i Rijeci (HitRI). Aktivno se služi engleskim jezikom, te njemačkim jezikom na osnovnoj razini.