

Bronhopulmonalna displazija

Prebeg, 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:184:833102>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



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 Prebeg
BRONHOPULMONALNA DISPLAZIJA
Diplomski rad

Rijeka, 2022.

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

Sara Prebeg
BRONHOPULMONALNA DISPLAZIJA
Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je 2022. godine u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.
2. Prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Ana Bosak Veršić, dr. med.

Rad sadrži 47 stranica, 79 literaturnih navoda.

ZAHVALE

Želim zahvaliti mentorici, doc.dr.sc. Ani Milardović na svim savjetima, vodstvu i strpljenju pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, posebno sestri Mii, Mateu i nećakinji Mai na podršci i pomoći tijekom izrade diplomskog rada, ali i tijekom cijelog studija.

Također se zahvaljujem svim svojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene tijekom mog studiranja i učinili ga zanimljivim i posebnim iskustvom, posebno Klari, na svim godinama zajedničkog učenja i druženja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	2
3. DEFINICIJA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI BPD-A	3
4. EPIDEMIOLOGIJA	6
5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA	7
5.1. Antenatalni rizični čimbenici	8
5.1.1. Genetska sklonost	9
5.1.2. Intrauterini zastoj u rastu	9
5.1.3. Korioamnionitis	10
5.1.4. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći	10
5.1.5. Pušenje u trudnoći	11
5.2. Neonatalni rizični čimbenici	11
5.2.1. Gestacijska dob i porođajna težina	12
5.3.1. Oksidativni stres i hiperoksija	12
5.3.2. Mehanička ventilacija	13
5.3.3. Sepsa	14
6. KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESTI	15
7. LIJEČENJE	17
7.1. Nutritivna potpora i restrikcija unosa tekućina	17
7.2. Mehanička ventilacija	18
7.3. Nadomjesna terapija kisikom	19
7.4. Kortikosteroidi	19
7.5. Bronhodilatatori	20
7.6. Diuretici	20
7.7. Matične stanice	21
8. DUGOROČNE POSLJEDICE BRONHOPULMONALNE DISPLAZIJE	21
8.1. Plućna funkcija	21
8.2. Stanje nalik astmi	22
8.3. Plućna hipertenzija	23

8.4. Bolest velikih dišnih putova.....	24
8.5. Opstruktivna apneja u spavanju.....	24
8.6. Hipoksemija u spavanju.....	24
8.7. Respiratorne infekcije	25
9. PREVENCIJA	26
9.1. Antenatalna i postnatalna primjena kortikosteroida.....	26
9.2. Surfaktant	27
9.3. Restrikcija unosa tekućina i nutritivna potpora.....	27
9.4. Kofein	28
9.5. Vitamin A	29
9.6. Mehanička ventilacija	29
10. RASPRAVA	31
11. ZAKLJUČCI.....	33
12. SAŽETAK.....	35
13. SUMMARY.....	36
14. LITERATURA	37
15. ŽIVOTOPIS.....	47

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

1. BPD - bronhopulmonalna displazija
2. RDS - respiratorni distress sindrom
3. PMD - postmenstruacijska dob
4. NIH - (engl. The National Institute of Health)
5. GD - gestacijska dob
6. NICHD - (engl. National Institute of Child Health and Human Development)
7. KGD - korigirana gestacijska dob
8. SpO₂ - saturacija hemoglobina kisikom mjerena pulsним oksimetrom
9. IUGR - intrauterini zastoj u rastu (engl. intrauterine growth restriction)
10. VEGF - vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. vascular endothelial growth factor)
11. IGF-I - inzulinu sličan faktor rasta-I (engl. insulin-like growth factor-I)
12. IL-6 - interleukin-6 (engl. interleukin-6)
13. IL-1 - interleukin-1 (engl. interleukin-1)
14. IL-8 - interleukin-8 (engl. interleukin-8)
15. FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (engl. forced expiratory volume in first second)
16. VALI - s ventilatorom povezana ozljeda pluća (engl. ventilator-associated lung injury)

17. PEEP - pozitivan tlak na kraju izdisaja (engl. positive end-expiratory pressure)
18. SaO₂ - saturacija arterijske krvi kisikom
19. CPAP - kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. continuous positive airway pressure)
20. HFNC - terapija visokim protokom putem nosne kanile (engl. high-flow nasal cannula)
21. FVC - forsirani vitalni kapacitet (engl. forced vital capacity)
22. REM - faza brzog pokretanja očnih jabučica kada sanjamo (engl. rapid eye movement)
23. RSV - respiratorni sincicijski virus (engl. Respiratory syncytial virus)
24. IU - internacionalna jedinica (engl. international unit)
25. PaCO₂ - parcijalni tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi
26. HFOV - visoko frekventna oscilatorna ventilacija (engl. high frequency oscillatory ventilation)
27. MAP – srednji tlak u dišnim putovima (engl. mean airway pressure)
28. nCPAP - nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (engl. nasal continuous positive airway pressure)
29. NIPPV - neizvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (engl. non-invasive positive pressure ventilation)

1. UVOD

Bronhopulmonalna displazija (BPD) je kronična, multifaktorijalna respiratorna bolest nedonoščadi, čija učestalost raste smanjenjem gestacijske dobi i porođajne težine. Jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta te je upravo zato prognostički najznačajnija komplikacija prijevremenog rođenja (1). Prvotna definicija BPD-a obuhvaćala je potrebu za dodatnim kisikom u 28. danu života uz kronične radiološke promjene, a proširena je 2000. godine (2). Od tada se dijeli na blagu, umjerenu i tešku bolest, ovisno o potrebi za respiratornom potporom i koncentraciji nadomjesnog kisika. Danas se BPD definira kao klinički sindrom koji zahvaća različite plućne strukture (alveole, vaskularni epitel) i time ima različitu kliničku prezentaciju i ishod tijekom života. Iako je poznata nekolicina rizičnih faktora, uključujući kroničnu upalu, obiteljsku sklonost, hiperoksiju, muški spol, nekrotizirajući enterokolitis i mehaničku ventilaciju, smatra se da je BPD rezultat međudjelovanja razvojno nezrelih pluća s perinatalnim i postnatalnim čimbenicima rizika (3,4).

Zbog nepostojanja uspješnih intervencija koje bi spriječile nastanak BPD-a i posljedičnih komplikacija, u današnje se vrijeme veliki naponi ulažu u otkrivanje ranih prediktivnih BPD biomarkera. Pronalazak takvih biomarkera omogućio bi pravovremeno prepoznavanje pacijenata s visokim rizikom za razvoj BPD-a, razlikovanje mehanizama uključenih u etiopatogenezu bolesti kod pojedinog pacijenta (endotip bolesti) i ovisno o tome, odabir ciljane individualizirane terapije. Biomarkeri moraju biti lako mjerljivi, dostupni, imati visoku senzitivnost i specifičnost te moraju biti indikatori kasnijeg razvoja plućne bolesti ili dugoročnih respiratornih komplikacija (5). Potrebna su daljnja istraživanja prije početka primjene BPD biomarkera u kliničkoj praksi (5,6).

BPD je bolest koja nosi brojne, dugoročne komplikacije. Pacijenti koji su imali BPD u anamnezi, kasnije tijekom života često imaju funkcionalna ograničenja, simptomatsku bolest pluća i time lošiju kvalitetu života. Smanjena fizička aktivnost u takvih pojedinaca dovodi do pogoršanja različitih stanja kojima su podložniji i zbog same prirode osnovne bolesti, kao što su depresija, anksioznost, debljina, hipertenzija, dijabetes i kardiovaskularne bolesti. Zbog toga se liječnici više educiraju i uključuju u multidisciplinarnе timove zadužene za liječenje pacijenata s BPD-om (7).

2. SVRHA RADA

Unatoč naprecima u neonatologiji tijekom posljednjih desetljeća, BPD i dalje ostaje jedna od najčešćih komplikacija prematuriteta. Zbog sve boljeg preživljenja ekstremno prijevremeno rođene novorođenčadi (<28 tjedana GD) u koje postoji visoki rizik za razvoj BPD-a, ulažu se iznimni napor i u istraživanju patoloških mehanizama uključenih u nastanak istog. Tijekom godina se mijenjala paradigma BPD-a. "Stari BPD", prije početka primjene surfaktanta i pošteđnijih načina ventilacije, javljao se kao posljedica oksidativne ozljede i primjene agresivne mehaničke ventilacije, a karakterizirala ga je abnormalna vaskularizacija s obliteracijom žilja i plućnom fibrozom. "Novi BPD", čiji se patofiziološki mehanizam temelji na zaustavljanju programiranog alveolarnog i vaskularnog sazrijevanja, karakteriziran je minimalnom fibrozom alveolarnih septi i manjim stupnjem oštećenja dišnih putova u odnosu na "stari BPD" (8). Danas postoje dokazi kako se alveolarizacija, za koju se smatralo kako traje do treće godine života, nastavlja kroz djetinjstvo i adolescenciju što bi moglo značiti da pluća imaju sposobnost oporavka od ranije nastalih

oštećenja. Terapije koje se razvijaju mogle bi imati potencijal te povoljno djelovati na proces alveolarizacije (9).

Unatoč značajnom napretku u razumijevanju patofiziologije i progresije BPD-a, njegova prevencija i liječenje i dalje predstavljaju jedan od vodećih izazova za neonatologe. Upravo zato je potrebno uložiti velike napore u provođenje meta-analiza i prospektivnih dvostruko slijepih randomiziranih studija s ciljem otkrivanja učinkovitih terapijskih intervencija.

Svrha rada je prikazati najnovije spoznaje o patologiji, patogenezi, dijagnostici, prevenciji i liječenju BPD-a s ciljem poboljšanja kvalitete života pacijenata (10).

3. DEFINICIJA I DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI BPD-A

Definicija BPD-a tijekom godina se mijenjala. Prva definicija BPD-a datira iz 1967. godine, kada su ovaj klinički entitet po prvi puta opisali Northway i suradnici. Oni su BPD definirali kao bolest koja se javlja u nedonoščadi s respiratornim distres sindromom (RDS) koja je bila podvrgnuta invazivnoj mehaničkoj ventilaciji i terapiji kisikom u trajanju više od 6 dana. Rane definicije BPD-a uključivale su radiološke, histološke te promjene u kliničkoj slici (tahipneja, retrakcije dišne muskulature i kreptacije) uz potrebu za oksigenoterapijom u 28. danu života (11). 1988. godine retrospektivna studija provedena u jednom centru, pokazala je kako je ovisnost o kisiku u 36. tjednu postmenstruacijske dobi (PMD) bolji prediktor abnormalnog plućnog nalaza (12). Ova saznanja inkorporirana su u Shennanovu definiciju BPD-a iz 1988. godine, koja se često koristi u kliničkim istraživanjima. Shennanova definicija temelji se na jednom kriteriju za dijagnozu BPD-a, a to je potreba za nadomjesnom terapijom kisikom u 36. tjednu korigirane gestacijske dobi (11).

Daljnja revizija definicije BPD-a učinjena je 2001. godine, kada je *The National Institute of Health* (NIH) definirao kao kriterij za postavljanje dijagnoze BPD-a potrebu za terapijom kisikom u trajanju od najmanje 28 dana po rođenju, nadodajući kriterije vezane uz gestacijsku dob (GD) i težinu bolesti. Procjena novorođenčadi, s obzirom na stupanj BPD-a, GD niže od 32 tjedna, radi se u 36. tjednu PMD ili nakon otpusta kući, ovisno o tome što prije nastupi. Novorođenčad GD veće od 32 tjedna procjenjuje se između 29. i 55. dana života ili po otpustu kući, ovisno o tome što prije nastupi. NIH je težinu bolesti podijelio na blagu, umjerenu i tešku ovisno o potrebi za kisikom i drugom respiratornom potporom (13). *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) studija je izvijestila da definicija donesena 2001. godine točnije predviđa plućne i neurorazvojne ishode od 18 do 22 mjeseca korigirane gestacijske dobi (KGD) u prematurusa, rođenih u 32. tjednu gestacije ili ranije, nego Shennanova iz 1988. godine. Ipak, glavno ograničenje ove definicije je činjenica da ona ne obuhvaća novorođenčad koja je koristila respiratornu potporu razvijenu nakon 2001. godine, čime je onemogućeno precizno određivanje dugoročnog plućnog morbiditeta (14).

Walsh sa suradnicima, 2004. godine, donosi fiziološku definiciju temeljenu na mjerenju saturacije hemoglobina kisikom (SpO_2) i kontroliranoj primjeni kisika. Prema toj definiciji nedonoščadi, koja u 36. tjednu PMD zahtijeva neki od oblika respiratorne potpore ili terapiju kisikom koncentracije veće od 30%, može se postaviti dijagnoza BPD-a. Kod nedonoščadi koja u 36. tjednu PMD zahtijeva terapiju kisikom koncentracije manje od 30%, koncentracija kisika se postupno smanjuje sve do vrijednosti koncentracije kisika u sobnom zraku. BPD se dijagnosticira u onih pacijenata koji ne prođu testiranje. Pozitivnim ishodom testiranja smatra se $SpO_2 \geq 88\%$ pri udisanju sobnog zraka u periodu od 60 minuta. Kriterij za dijagnozu BPD-a je SpO_2 između 80 i 87% tijekom 5 minuta ili $SpO_2 < 80\%$ tijekom 1 minute (15).

Definicija NIH-a iz 2001. godine, fiziološka definicija, te Shennanova definicija iz 1988. godine, pokazale su se manjkavima u kliničkoj praksi jer je čak 2-16% djece ostalo nedijagnosticirano. Iz toga je proizašla potreba za novom definicijom BPD-a (16).

NICHHD je 2018. godine donio reviziju definicije BPD-a (NIH 2018). U definiciju bolesti dodani su novi kriteriji kao što je primjena novih načina neinvazivne ventilacije (nosna kanila visokog protoka), radiografski nalaz plućne parenhimske bolesti te reklasifikacija težine bolesti prema stupnjevima (I-III A), pri čemu su stupnjem III A obuhvaćena djeca s ranim letalnim BPD-om koja preminu u dobi između 14. i 36. tjedna života (13). Ovom je definicijom obuhvaćen najveći udio pacijenata do sada te je ona pokazala visoki stupanj osjetljivosti u predviđanju kratkoročnih ishoda. Definicija još uvijek nije procijenjena u predviđanju dugoročnih ishoda bolesti (17).

Prospektivna studija NICHHD-a provedena na 2677 nedonoščadi rođenih između 2011. i 2015. godine procijenila je da je najbolja definicija za predviđanje smrti ili ozbiljnog respiratornog morbiditeta tijekom 18 do 26 mjeseci korigirane gestacijske dobi, ona koja se bazira na načinu respiratorne potpore primijenjene u 36. tjednu PMD, neovisno o korištenju dodatnog kisika. Upravo zato je najbolja dijagnostička definicija ona donesena 2019. godine, koja se temelji isključivo na vrsti respiratorne potpore (13).

Provode se daljnja istraživanja koja procjenjuju preciznost nove revidirane definicije u predviđanju ishoda BPD-a na temelju težine kliničke slike. Retrospektivna kohortna studija Vermont Oxford Networka je primijenila revidiranu definiciju iz 2019. na skupinu nedonoščadi (GD od 22 do 29 tjedana) rođenih 2018. u Sjedinjenim Američkim Državama. Među 24 896 dojenčadi uključenih u studiju, otprilike polovica nije razvila BPD, 37 % razvilo je BPD 1. ili 2. stupnja, 3,7 % razvilo je BPD 3. stupnja, a 10,3 % umrlo je prije 36. tjedna PMD. Dojenčad s BPD-om 3. stupnja, u usporedbi s dojenčadi bez BPD-a ili s BPD-om 1. ili 2. stupnja, vjerojatnije će imati značajne komorbiditete, smrtni ishod tijekom hospitalizacije po rođenju ili zahtijevati dodatnu potporu

kisikom pri otpustu. Glavno ograničenje ove studije je dob nedonoščadi, koja je većinom bila niža od 27 tjedana GD, zbog čega može nedostajati osjeljivosti i specifičnosti u predviđanju kratkoročnih i dugoročnih ishoda kod djece GD iznad 27 tjedana (18).

4. EPIDEMIOLOGIJA

Posljednjih desetljeća bilježi se porast prevalencije prijevremeno rođene djece (<37 tjedana gestacije). 2014. godine prevalencija prijevremeno rođene djece u svijetu iznosila je 10,6 %, što je značilo gotovo 15 milijuna prijevremenih poroda godišnje. Zahvaljujući suvremenoj neonatalnoj i pedijatrijskoj skrbi prijevremeno rođene novorođenčadi, čak 95% takve djece preživljava, kao i većina ekstremno prijevremno rođene novorođenčadi (<28 tjedanaGD) (19). U nedonoščadi, zbog zastoja rasta u kasnom kanalikularnom i sakularnom razvoju pluća, postoji povećan rizik za razvoj BPD-a (20). Incidenciju BPD-a je teško odrediti jer još uvijek ne postoji univerzalna klinička definicija bolesti koja je opće prihvaćena te na adekvatan način klasificira svu djecu s BPD-om (13). Incidencija BPD-a obrnuto je proporcionalna porođajnoj težini, stoga novorođenčad s porođajnom težinom manjom od 1250 g čini 97% slučajeva BPD-a, odnosno čak 40% ekstremno prijevremeno rođene novorođenčadi razvije BPD (21,22). U literaturi postoje oprečni rezultati glede incidencije BPD-a, pa je tako prema nekim literaturnim navodima ona stabilna, dok prema drugima opada zbog napretka u skrbi rizične djece (23). NICHD studija, koja se provodila 1993.-2012. godine, pokazala je porast incidencije BPD-a u ekstremno prijevremeno rođene novorođenčadi (4). U drugoj studiji, koja se provodila u periodu između 1993. i 2006. godine, apsolutna incidencija BPD-a godišnje se smanjivala za 3,3%. To je koincidiralo s 3,5 puta češćom

upotrebom neinvazivne ventilacije za koju se pokazalo da poboljšava respiratorne ishode u novorođenčadi s ekstremno niskom porođajnom masom (23). Studija provedena u Japanu, u razdoblju od 2003. do 2016. godine, pokazala je smanjenje stope smrtnosti ekstremno prijevremeno rođene novorođenčadi uz istovremeno povećanje incidencije BPD-a u subpopulaciji djece koja je preživjela (24).

5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Razvoj pluća može se podijeliti u pet histoloških stadija: embrionalni, pseudoglandularni, kanalikularni, sakularni i alveolarni. Tijekom embrionalnog stadija, koji traje od 4. do 7. tjedna GD, dolazi do odvajanja plućnog pupoljka od crijeva. Nakon toga slijedi morfogeneza grananja tijekom pseudoglandularnog stadija, koji traje od 7. do 17. tjedna GD. Potom nastupa kanalikularni stadij, u razdoblju od 16. do 25. tjedna GD, tijekom kojeg dolazi do stvaranja terminalnih grana bronhijalnog stabla, diferencijacije pneumocita tipa I i II, vaskularnog sazrijevanja i stanjivanja mezenhima. Sakularni stadij, koji traje od 24. do 38. tjedna GD, karakteriziran je stvaranjem primitivnih zračnih prostora, stanjivanjem vezivnog tkiva između plućnog žilja i zračnog prostora te početkom proizvodnje surfaktanta (bitnog za smanjenje površinske napetosti između zraka i alveola) od strane pneumocita tipa II. Tijekom alveolarnog stadija, koje započinje prije rođenja te se nastavlja kroz prvih nekoliko godina života, dolazi do diferencijacije alveola i alveo-kapilarne membrane (25). Nedonoščad s ekstremno niskom porođajnom težinom, kao i ona s vrlo niskom porođajnom težinom, rađa se nekoliko tjedana prije početka procesa alveolarizacije pa se stoga u njih ovaj kompleksan proces u potpunosti odvija nakon rođenja. Tijekom njegova trajanja, pluća

takve djece su vrlo osjetljiva na djelovanje različitih noksi (upala, oksigenoterapija, mehanička ventilacija, lijekovi, pušenje majki) (26). Ozljeda pluća u razvoju, nastala djelovanjem takvih čimbenika, rezultira manjim brojem alveola koje su ujedno i veće, abnormalnim vaskularnim rastom i upalom koja je slabija nego u slučaju "starog BPD-a" (21,26). U prijevremeno rođene djece pronalazi se pojednostavljena alveolarna struktura. Ipak, najnovija saznanja upućuju da se alveolarizacija nastavlja i tijekom djetinjstva (26).

Postoji razlika u etiopatogenezi BPD-a nekad i danas zbog razlika u terapijskom pristupu. "Stari BPD" viđao se u zrelije novorođenčadi (više od 28 tjedana GD), prije početka terapijske primjene surfaktanta 1980-ih godina. Oštećenje dišnog puta, upala i fibroza parenhima te hipertrofija glatkih mišića nastale zbog mehaničke ventilacije i toksičnosti kisika karakterističan su patološki nalaz. "Novi BPD", koji se javlja nakon početka primjene surfaktanta kao važne terapijske intervencije, karakteriziran je poremećajem u kasnom kanalikularnom i u sakularnom stadiju razvoja pluća, a patohistološki se odlikuje smanjenjem broja plućnih kapilara i alveola (14,21). U djece s teškim BPD-om mogu se naći elementi "starog i novog BPD-a" uz plućne vaskularne promjene, poput obliteracije krvnih žila (13).

Oštećenje u razvoju zračnog prostora pluća najčešće je praćeno poremećajem sazrijevanja plućnog žilja. To se klinički očituje ograničenjem izmjene plinova, nastalim zbog smanjene površine pluća, ali i smanjenjem kapilarne mreže. To dovodi do povećanog rizika za razvoj plućne hipertenzije (25% nedonoščadi s BPD-om) (27).

BPD je multifaktorijalna bolest nastala zbog djelovanja antenatalnih, natalnih i/ili postnatalnih rizičnih čimbenika koji ometaju rast i sazrijevanje plućnog žilja i alveola (28).

5.1. Antenatalni rizični čimbenici

5.1.1. Genetska sklonost

Povezanost između BPD-a i genetskih faktora još je uvijek nedovoljno istražena. Lavoie je sa suradnicima u prospektivnoj studiji, provedenoj na monoziotnim i diziootnim blizancima, otkrio da je gotovo 80% slučajeva umjerenog i teškog BPD-a genetski uvjetovano, s obzirom da je njegova incidencija bila veća u monoziotnih blizanaca. Povezanost gena s blažim oblicima BPD-a nisu uspjeli dokazati, budući da je incidencija bila podjednaka u obje skupine (22).

Ablacijom gena u životinjskih modela pokazalo se kako su određeni faktori, kao što je FGF-10, Bmp-4 i NKx2, ključni za rani razvoj pluća. Nove tehnike, koje omogućuju regulaciju gena u točno određenom trenutku razvoja pluća, pružit će ključne informacije o ulozi specifičnih gena u pojedinim razvojnim stadijima pluća, a koji imaju važnu ulogu u etiopatogenezi BPD-a (14).

5.1.2. Intrauterini zastoj u rastu

Intrauterini zastoj u rastu (*engl. intrauterine growth restriction, IUGR*) javlja se u 5 do 10 % trudnoća. Novorođenčad koja je imala IUGR ima 10-20 puta veći rizik od perinatalnog morbiditeta, uključujući BPD. Nedavna studija pokazala je da je u 27. tjednu GD 25% nedonoščadi bez IUGR-a razvilo BPD, dok je u skupini nedonoščadi s umjerenim IUGR-om, BPD zabilježen u 60% slučajeva, odnosno u čak 90% one s teškim IUGR-om (29). Do sličnih su rezultata došle i druge velike studije koje su provedene na nedonoščadi rođenih u i prije 32. tjedna GD (29). IUGR se smatra sinonimom za abnormalni plućni razvoj jer su faktori koji programiraju fetalni rast (vaskularni endotelni čimbenik rasta (*engl. vascular endothelial growth factor, VEGF*), inzulinu sličan faktor rasta-I (*engl. Insulin-like Growth Factor-I, IGF-I*)) istovjetni onima koji dovode do povećane plućne osjetljivosti i plućne ozljede. Kronična hipoksija i nutritivni deficit imaju

indirektan utjecaj na sazrijevanje dišnih putova i vaskulature pa se time objašnjava veća incidencija BPD-a u nezrele novorođenčadi (13,30).

5.1.3. Korioamnionitis

Korioamnionitis je upala plodovih ovoja, najčešće uzrokovana bakterijskom infekcijom. Još uvijek nije točno dokazana klinička povezanost korioamnionitisa i BPD-a. Kako bi se dokazala njihova stvarna povezanost, potrebna je patohistološka potvrda kliničke dijagnoze korioamnionitisa (28). Za sada postoje oprečni rezultati. Razlog tomu može biti heterogenost među studijama zbog razlike u njihovom dizajnu, GD pacijenata, terapijskim intervencijama i korištenim definicijama BPD-a i korioamnionitisa (31). Meta-analiza iz 2012. godine pokazala je povezanost između korioamnionitisa i razvoja BPD-a (32). Povišene koncentracije proinflammatoryh citokina interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 (IL-1), interleukina-8 (IL-8) u intraamnijskoj tekućini i trahealnom aspiratu djece, koja su razvila BPD, dokazuju ulogu infekcije u patogenezi BPD-a. Prisutnost navedenih medijatora upale dovodi do aktivacije komplementa, povećane vaskularne permeabilnosti te migracije neutrofila u intersticijske i alveolarne odjeljke. Posljedično, aktivacijom neutrofila dolazi do otpuštanja slobodnih kisikovih radikala, elastaze i kolagenaze koji uzrokuju plućno oštećenje (13).

U suprotnosti s prethodno navedenim rezultatima, neke studije su, pročavajući povezanost korioamnionitisa i BPD-a, došle do zaključka kako infekcija djeluje protektivno zbog bržeg sazrijevanja nezrelih pluća (33).

5.1.4. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći

Prevalencija hipertenzije u trudnoći i preeklampsije iznosi od 5 do 10% (34). Smatra se da je uzrok hipertenzivnih poremećaja u trudnoći neadekvatna implantacija placente i abnormalna vaskularizacija. Neprikladna signalizacija VEGF-a, koji se prenosi transplacentalno, može promijeniti vaskularni razvoj u fetusa i time doprinijeti razvoju BPD-a (35). Mala prospektivna studija pokazala je da je umjereni do teški oblik BPD-a češći u novorođenčadi majki s preeklampsijom (36). Isto su dokazale nedavne meta-analize i međunarodna kohortna studija koja je proučavala povezanost hipertenzivnih poremećaja trudnica s BPD-om pripadajuće novorođenčadi (37,38).

5.1.5. Pušenje u trudnoći

Pušenje u trudnoći može dovesti do niza loših ishoda, kao što su: prematuritet, kongenitalne anomalije, IUGR, prijevremeni porod i rana neonatalna smrt. Epidemiološki dokazi i animalne studije potvrđuju da intrauterino izlaganje cigaretnom dimu, prvenstveno nikotinu, usporava razvoj pluća i ima negativan utjecaj na kasniji razvoj respiratornih bolesti (39). Novorođenčad majki pušačica ima smanjeni forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (*engl. forced expiratory volume in first second*, FEV1), smanjenu respiratornu pomičnost i povećanu stopu hospitalizacija zbog respiratornih infekcija (40).

Populacijske kohortne studije iz Italije, Njemačke i Kanade dokazale su da nedonoščad majki koje su pušile u trudnoći imaju povećan rizik od razvoja BPD-a (13).

5.2. Neonatalni rizični čimbenici

5.2.1. Gestacijska dob i porođajna težina

Prematuritet i niska porođajna masa najznačajniji su rizični čimbenici za razvoj BPD-a (28). Ukupna incidencija BDP-a u novorođenčadi GD 23 tjedna je oko 78% (najveći broj onih s teškim oblikom BPD-a), dok u novorođenčadi GD 28 tjedana iznosi 23% (41). Prijevremeni porod predstavlja rizični čimbenik za razvoj BPD-a. Razlog tomu nisu samo strukturalna i funkcionalna nezrelost pluća u takve djece, već i potreba za oksigenoterapijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom. Navedene terapijske mjere mogu narušiti daljnji razvoj pluća zbog njihove oštećene reparativne sposobnosti (28).

5.3. Postnatalni rizični čimbenici

5.3.1. Oksidativni stres i hiperoksija

Prijevremeno rođena novorođenčad izložena su visokom riziku od oksidativnog stresa zbog nezrelog antioksidativnog enzimatskog sustava (superoksid dismutaza, katalaza, glutation-peroksidaza i sl.). Oksidativni stres dovodi do poremećaja sazrijevanja pluća putem različitih mehanizama, koji uključuju: apoptozu i proliferaciju stanica, poremećaje signalizacije faktora rasta i poremećeni vaskularni razvoj (28).

Hiperoksija podrazumijeva da opskrba tkiva kisikom premašuje njegovu potražnju, što uzrokuje proizvodnju toksičnih kisikovih radikala (superoksidni radikal, vodikov peroksid). Slobodni radikali vrlo su reaktivni i sposobni oksidirati membranske lipide, strukturne proteine i nukleinske kiseline, što dovodi do izravnog staničnog oštećenja (42). Dodatno, hiperoksija povećava migraciju upalnih stanica u pluća uslijed povećane ekspresije kemotaktičkih čimbenika. Izloženost hiperoksiji dovodi do disfunkcije endotelnih stanica uz poremećaj na razini alveo-kapilarne

membrane, što rezultira poremećajem izmjene plinova i nastankom alveolarnog edema. Iako se oksigenoterapija često koristi u nedonoščadi s hipoksičnim respiratornim zatajenjem, previsoka ili preduga izloženost kisiku dovodi do povećanog stvaranja toksičnih kisikovih radikala i ekspresije proupalnih citokina koji ometaju reparaciju pluća i dovode do razvoja BPD-a (28).

5.3.2. Mehanička ventilacija

Patogeneza ventilatorom povezane ozljede pluća (*eng. ventilator-associated lung injury, VALI*) kompleksna je i određena postavkama na ventilatoru i čimbenicima povezanim s pacijentom. VALI uključuje barotraumu, volotraumu, atelektotraumu i biotraumu. Barotrauma je ozljeda pluća uzrokovana povećanim tlakom u dišnim putovima, dok je volotrauma ozljeda pluća uzrokovana prekomjernim volumenom i distenzijom pluća. Zbog nezrelosti pluća postoji razlika u rastezljivosti između dišnih putova i plućnog parenhima. Povećanu rastezljivost dišnog puta uzrokuje slabo razvijena glatka muskulatura, a smanjenu rastezljivost plućnog parenhima nedovoljno razvijeni alveolarni prostori i zadebljanje alveolarnog zida. Iznenaadne promjene tlaka i velike distenzije dovode do oštećenja plućnog tkiva na razini spajanja rastezljivog dišnog puta i nerastezljivog plućnog parenhima, što uzrokuje nastanak intersticijskog emfizema (28). Dreyfuss je sa suradnicima u animalnom pokusu dokazao da je najveće oštećenje plućnog tkiva uzrokovano velikim respiratornim volumenima s niskim ili visokim tlakom. Nije dokazao nikakve abnormalnosti koristeći mali volumen i visoki tlak (43).

Atelektotrauma je uzrokovana kolapsom i ponovnim širenjem alveola uz disfunkciju surfaktanta i regionalnu hipoksiju. Korištenjem odgovarajućeg pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (*eng. positive end-expiratory pressure, PEEP*), smanjuje se rizik atelektotraume (44). Biotrauma je ozljeda pluća uzrokovana medijatorima upale, kemokinima i citokinima (28).

Nedonošćad je sklonija razvoju atelektaza zbog anatomske i funkcionalne nezrelosti dišnog sustava, ali i uslijed biokemijskih i biofizičkih oštećenja nastalih prilikom korištenja invazivne ventilacije. Zaključno, VALI rezultira upalnom kaskadom koja ometa signalne putove uključene u razvoj i reparaciju pluća te doprinosi razvoju BPD-a (28).

5.3.3. Sepsa

Postnatalna sepsa je neovisan čimbenik rizika koji povećava incidenciju BPD-a. Studije dokazuju kako je postnatalna infekcija bitniji prediktor BPD-a od antenatalne infekcije. Sepsa prekida patofiziološke puteve bitne za razvoj pluća i dovodi do BPD-a mehanizmima koji uključuju upalu, oksidativni stres i endotelnu disfunkciju (28,45).

5.3.4. Otvoreni arterijski duktus

Otvoreni arterijski duktus je stanje u kojemu ne dolazi do fiziološkog zatvaranja istog. Gotovo je uvijek prisutan u djece s niskom porođajnom težinom. Nakon rođenja, dolazi do smanjenja plućnog vaskularnog otpora uz istovremeno povećanje sustavnog vaskularnog otpora, što dovodi do promjene smjera protoka krvi u odnosu na fetalno razdoblje. To može dovesti do nastanka ili pogoršanja već postojeće plućne ozljede. Povećanjem plućnog protoka krvi, povisuje se intravaskularni hidrostatski tlak, što uzrokuje nastanak plućnog edema i smanjenje plućne popustljivosti. Navedeno dovodi do povećane potrebe za dugotrajnijom mehaničkom ventilacijom, što naposljetku može dovesti do VALI-a. Nadalje, povećani protok u plućnoj cirkulaciji uzrokuje marginalizaciju neutrofila i time dodatno povećava upalu pluća (13,28).

Međutim, odnos između BPD-a i otvorenog arterijskog duktusa i dalje ostaje upitan. Zatvaranje arterijskog duktusa indometacinom ne smanjuje učestalost i mortalitet od BPD-a, a neke studije pokazuju da je kirurško zatvaranje arterijskog duktusa čak povezano s pogoršanjem BPD-a (46,47).

5.3.5. Mikrobiom respiratornog sustava

Disbioza, koja označava neravnotežu u strukturi složenog mikrobioma, doprinosi razvoju bolesti u čijoj patogenezi temeljnu ulogu ima upala. Suprotno ranijem vjerovanju kako je respiratorni sustav u trenutku rođenja sterilan, novije studije pokazuju kako njegova kolonizacija započinje već intrauterino ili ubrzo nakon rođenja (28). Plućni mikrobiom, u kojem dominiraju bakterije koljena *Firmicutes* i *Proteobacteria*, sličan je u nedonošene i donošene djece neovisno o GD i načinu poroda. Čimbenici poput korioamnionitisa, korištenja antibiotika i kolonizacije crijeva mogu smanjiti raznolikost mikrobioma i dovesti do kolonizacije pluća patogenim bakterijskim sojevima. To potencijalno dovodi do upalnog plućnog fenotipa koji doprinosi razvoju BPD-a (28,48).

6. KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESTI

BPD je kronična plućna bolest koja se najčešće javlja u nedonoščadi u koje je primjenjivana agresivna terapija invazivnom mehaničkom ventilacijom te visokim koncentracijama udahnutog kisika. U gotovo 40% novorođenčadi s GD nižom od 28 tjedana dolazi do pogoršanja plućne funkcije unutar 2 tjedna po rođenju, a njih čak polovica razvije kroničnu plućnu bolest.

Novorođenčad u prvom tjednu života ima relativno malu potrebu za oksigenoterapijom te ventilacijskom potporom, ali odmah po njegovu isteku dolazi do pogoršanja plućne funkcije s povećanom potrebom za asistiranom ventilacijom s višim tlakovima i većom koncentracijom kisika u udahnutom zraku (49).

Djeca s blagim do umjerenim oblikom bolesti oporave plućnu funkciju tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci te se potpuno odvoje od respiratorne potpore, dok oni s teškim oblikom bolesti mogu zahtijevati primjenu mehaničke ventilacije u trajanju čak i do godinu dana (50). Plinskom analizom arterijske krvi djece s težim oblikom BPD-a pronalazi se hipoksemija i hiperkapnija. Takva djeca imaju oštećenu plućnu funkciju, što podrazumijeva smanjeni plućni volumen, povećani otpor plućne vaskulature i dišnih putova. To dovodi do "zarobljavanja" zraka i posljedično hiperinflacije pluća sa smanjenom sposobnošću ventilacije. U te djece također se pronalazi povišeni plućni vaskularni otpor, koji se javlja zbog poremećaja u vaskulogenezi i zbog alveolarne hipoksije koja uzrokuje lokalnu vazokonstrikciju. U djece koja prežive postoji visoka stopa rehospitalizacija (13). Nalaz fizikalnog pregleda varira. Novorođenčad s BPD-om najčešće je tahipnoična, a ukoliko razviju plućni edem i/ili atelektazu, klinički se prezentiraju umjerenim retrakcijama prsnog koša uz auskultatorni nalaz krepitacija i hropaca na kraju inspirija. Respiracijski volumeni su sniženi ili normalni. Ponekad se nalazi auskultatorni nalaz intermitentnog ekspiratornog zvižduka u djece s fibrozom pluća, retencijom mukoznog sekreta, edemom ili traheobronhomalacijom koja može uzrokovati kolaps dišnog puta tijekom ekspirija (51).

Nalaz radiograma grudnih organa ovisi o stadiju BPD-a. Rane faze razvoja BPD-a gotovo je nemoguće razlikovati od kasnih stadija RDS-a. Napredovanjem bolesti mijenja se i njezina radiološka slika. Radiogram grudnih organa može biti uredan, pri čemu se opisuju čista plućna polja ili promjene u vidu difuznog zasjenjenja plućnog parenhima i grubog ili umjerenog intersticijskog uzorka (fibroze) koji upućuje na atelektazu, upalu ili plućni edem. U novorođenčadi

s teškim oblikom BPD-a radiološki se opisuju radiolucetne cistične tvorbe, koje ukazuju na hiperinflaciju pluća, uz kardiomegaliju. Tijekom akutnih egzacerbacija radiološki se vide znakovi plućnog edema. U većine djece s BPD-om, radiološki je nalaz uredan nakon navršene druge godine života (13,51).

7. LIJEČENJE

Cilj liječenja BPD-a je minimizirati daljnju plućnu ozljedu i poticati rast, razvoj i reparaciju plućnog tkiva u svrhu poboljšanja plućne funkcije. Opće mjere liječenja uključuju adekvatnu nutritivnu potporu i restrikciju unosa tekućina. Primjena drugih intervencija ovisi o težini BPD-a, a one su usmjerene na održavanje SpO_2 između 90 i 95% (52).

7.1. Nutritivna potpora i restrikcija unosa tekućina

BPD i dalje ostaje najčešća i najozbiljnija komplikacija prijevremenog poroda. Adekvatna nutritivna potpora u djece s BPD-om ima bitnu ulogu u procesu sazrijevanja i reparacije plućnog tkiva. Ukoliko dođe do smanjenog energetskeg unosa, organizam prelazi iz anaboličkog u kataboličko stanje. Idealno, djeca s BPD-om trebala bi uzimati 120-150 kcal/kg na dan i ne više od 135-159 ml/kg tekućine na dan. Visoki energetskegi unos uz smanjeno volumno opterećenje stvara optimalne uvjete za njihov rast i razvoj (52). Istovremeno se započinje s agresivnom parenteralnom (unos lipida bitnih za antioksidativno djelovanje) i peroralnom prehranom. Prehrana s visokim udjelom masnoća doprinosi smanjenju proizvodnje ugljičnog dioksida. Bitno je nadoknaditi i

deficit kalcija i fosfora jer je uočeno da dolazi do demineralizacije kostiju, kao posljedice korištenja diuretika ili kortikosteroida. Zbog ograničene zalihe vitamina i brzog rasta novorođenčadi, potrebno ih je parenteralno nadoknađivati. Također je potrebna suplementacija cinkom, bakrom, manganom, kromom i molibdenom, koji su kofaktori antioksidativnih enzima (53).

7.2. Mehanička ventilacija

Cilj mehaničke ventilacije je osigurati zadovoljavajuću izmjenu plinova, a ne dodatno pogoršati plućnu funkciju i potencijalno uzrokovati BPD. Upravo zato je potrebno koristiti manje respiracijske volumene uz određeni stupanj permisivne hipoksemije i hiperkapnije (52).

Mehanička ventilacija u djece s BPD-om podrazumijeva upotrebu nižih respiracijskih volumena (4-6 ml/kg) uz ograničeni završni inspiratorni tlak, čime se smanjuje volotrauma. Primjenjuje se PEEP čime se sprječava nastanak atelektotraume. Međutim, dugotrajna mehanička ventilacija u novorođenčadi s ekstremno niskom porođajnom težinom dovodi do proširenja dišnih putova i povećanja omjera ventilacije mrtvog prostora i respiracijskog volumena. Uslijed toga se javlja potreba za isporukom većeg respiracijskog volumena u svrhu održavanja adekvatne respiracije. PEEP-om (5-7 cm H₂O), smanjenom frekvencijom ventilacije i produljenim inspirijem, izbjegava se stvaranje atelektaza. Ukoliko se poveća frekvencija ventilacije, skraćuje se trajanje ekspirija. Time sljedeći udah započinje u plućima koja su već djelomično ispunjena zrakom, što uzrokuje njihovu hiperinflaciju s posljedičnim smanjenjem venskog priljeva krvi u srce i srčanog minutnog volumena. Upravo zato, primarni je cilj osigurati dovoljno vremena za postizanje potpunog ekspirija. Poboljšanjem plućne funkcije, a time i kliničke slike, dolazi do postepenog ukidanja invazivne mehaničke ventilacije te prelaska na oblike neinvazivne ventilacije i oksigenoterapiju (51,52).

7.3. Nadomjesna terapija kisikom

Nadomjesna terapija kisikom koristi se kako bi se osigurala odgovarajuća oksigenacija tkiva i izbjegla alveolarna hipoksija koja povećava plućni vaskularni otpor i time dovodi do razvoja cor pulmonale (51). Potreban je oprez jer visoke koncentracije kisika imaju negativne učinke, povećavaju rizik retinopatije ili dodatno pogoršavaju novorođenačku pneumoniju te plućni edem. Ciljne vrijednosti zasićenja hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi (SaO₂) kreću se u rasponu od 90-95% za nedonošćad, no i dalje su predmet brojnih istraživanja (52).

7.4. Kortikosteroidi

Terapija kortikosteroidima koristi se kod liječenja djece koja su razvila teški oblik RDS-a ili BPD-a u svrhu smanjivanja upale pluća (52). Njihova se učinkovitost temelji na imunosupresivnim i protuupalnim učincima koje ostvaruju na genomskoj razini (54). Mogu se primijeniti prenatalno i postnatalno, uz pažljivo titriranje, kako bi korisnost terapije bila veća nego potencijalni neželjeni učinci. Prenatalno primijenjeni kortikosteroidi djeluju na RDS, ali ne i na BPD. Postnatalno primijenjeni kortikosteroidi djeluju na BPD, ali ne uvijek i na smanjivanje neonatalnog mortaliteta (55).

Iako sistemski primijenjeni kortikosteroidi poboljšavaju plućnu mehaniku, smanjuju potrebu za mehaničkom ventilacijom te ubrzavaju odluku o ekstubaciji, Američka akademija za pedijatriju (*engl. American Academy of Pediatrics, AAP*) i Kanadsko pedijatrijsko društvo (*engl. Canadian Paediatric Society, CPS*) ne preporučuju rutinsku primjenu kortikosteroida zbog štetnog utjecaja na neurološki razvoj djece i kasniji razvoj cerebralne paralize (52). Provode se studije koje bi

dokazale klinički značaj inhalatorne upotrebe kortikosteroida i omogućile njegovu implementaciju u bolnički rad.

Ipak, europske smjernice podupiru primjenu kortikosteroida u djece s teškim oblikom BPD-a. Doza primijenjenog hidrokortizona, kao manje potentnog kortikosteroida, iznosi 5/mg/kg na dan u trajanju do tri tjedna (56).

7.5. Bronhodilatatori

Inhalacija β_2 agonista (salbutamola) akutno smanjuje otpor u dišnim putovima i povećava popustljivost pluća. Ne preporuča se rutinska primjena inhalatornih bronhodilatatora zbog nedostatnih dokaza o njihovoj učinkovitosti na tijek i ishod BPD-a (52). Uz to, njihova primjena može dovesti do ozbiljnih sistemskih nuspojava, kao što su aritmije, hipertenzija, hipokalemija, tremor i agitacija (57). Zbog svega navedenog, bronhodilatatori se koriste isključivo u akutnim epizodama bronhokonstrikcije novorođenčadi (52).

7.6. Diuretici

Diuretska terapija pokazala je kratkoročne pozitivne učinke u vidu poboljšanja plućne mehanike, smanjenja otpora i poboljšanja plućne popustljivosti, dok njezini pozitivni učinci na dugoročni klinički ishod BPD-a nisu dokazani. Terapija se primjenjuje u novorođenčadi, koja je unatoč umjerenj restrikciji unosa tekućine i dalje ovisna o mehaničkoj ventilaciji, ili im je potreban PEEP osiguran kontinuiranom primjenom pozitivnog tlaka (*engl. continuous positive airway pressure*, CPAP), odnosno nosnom kanilom visokog protoka (*engl. high-flow nasal cannula*, HFNC). U djece koja su ovisna o respiracijskoj potpori, koriste se tiazidski diuretici i diuretici Henleove petlje (52). Dugotrajna terapija diureticima uzrokuje smanjenje tjelesne težine, gubitak elektrolita,

nefrokalcinozu i metaboličku bolest kostiju. Zbog toga je tijekom primjene diuretske terapije potrebno kontrolirati elektrolite i po potrebi nadomještati njihove gubitke (58).

7.7. Matične stanice

Najnovija istraživanja usmjerena su na terapiju matičnim i progenitornim stanicama koje pomažu sazrijevanju pluća. Smatra se da egzogena stanična terapija štiti i regenerira već oštećeni plućni parenhim. Terapeutski se učinak postiže parakrinim djelovanjem na upalu, fibrozu i angiogenezu. Stanice se mogu aplicirati intravenski ili intratrahealno. Ipak, kao relativno nova terapijska mjera, ona zahtijeva daljnju evaluaciju učinkovitosti u liječenju BPD-a. Važno je odabrati vrstu matičnih stanica, adekvatnu dozu i vrijeme primjene, ali i osigurati njihovu dostupnost u dovoljnoj količini (59).

8. DUGOROČNE POSLJEDICE BRONHOPULMONALNE DISPLAZIJE

Zbog novih načina ranog zbrinjavanja BPD-a njegove se dugoročne posljedice na respiratorni sustav djece i odraslih još uvijek istražuju. Novi terapijski pristupi BPD-u rezultiraju promjenama u njegovim kliničkim i patološkim karakteristikama. Iako se kliničko poboljšanje BPD-a očekuje unutar prve dvije godine života, u neke djece on može dovesti i do cjeloživotnih posljedica.

8.1. Plućna funkcija

Djeca i odrasli s BPD-om u anamnezi često imaju abnormalne testove plućne funkcije. U njih se pronalazi smanjeni FEV1 i smanjen omjer FEV1 i forsiranog vitalnog kapaciteta (*engl. forced vital capacity, FVC*), što ukazuje na ograničenje protoka zraka i opstrukciju malih dišnih putova. Ograničenje protoka zraka može biti rezultat nesrazmjera u rastu plućnog parenhima te duljine i promjera dišnih putova, što dovodi do fiksne opstrukcije protoka zraka. U djece s BPD-om prisutna je i smanjena osjetljivost kemoreceptora, koja može perzistirati i u odrasloj dobi. Oni se mogu prezentirati nemogućnošću povećanja ventilacijskog odgovora na hipoksiju. Mehanizmi koji se nalaze u podlozi su višestruki, a mogu uključivati abnormalan odgovor perifernih i centralnih kemoreceptora na hipoksiju te poremećaj u funkciji respiratorne muskulature. U pacijenata s BPD-om također ne dolazi do adekvatnog smanjenja ventilacijskog odgovora u slučaju hiperoksije (60). Dok je kod djece s BPD-om plućna funkcija vidno narušena tijekom prve godine života, ona se može oporaviti kroz djetinjstvo uz istovremeno poboljšanje kliničkih simptoma. To objašnjava činjenicu da pacijenti koji su prijevremeno rođeni, u ranoj odrasloj dobi mogu imati urednu plućnu funkciju. Ipak, vjerojatnije je da će bolesnici s težim oblicima BPD-a i dalje imati abnormalne testove plućne funkcije (61). Jedna studija dugoročno je pratila rezultate plućne funkcije pojedinaca starosne dobi između 10 i 35 godina života. Pokazalo se kako je u onih koji su rođeni ekstremno prijevremeno, u usporedbi s onima rođenima u terminu, plućna funkcija smanjena. Ipak, navedeni deficiti u plućnoj funkciji u pacijenata koji su rođeni ekstremno prijevremeno smanjivali su se kroz svaku dekadu od 1980.-2000. godine (62). To govori u prilog sve boljoj skrbi koja uspijeva smanjiti plućnu ozljedu i time poboljšati plućnu funkciju u djece i odraslih koji su rođeni ekstremno prijevremeno (60).

8.2. Stanje nalik astmi

Rekurentne epizode zviždanja u ekspiriju, koje počinju u predškolskoj dobi i traju sve do adolescencije, česte su u djece koja su bolovala od BPD-a. One su praćene smanjenom tolerancijom napora i lošijom ventilacijom pluća koja se dokazuje spirometrijom (60). Ono što ovo stanje razlikuje od astme je manja vjerojatnost hiperreaktivnosti dišnih putova i smanjeni terapijski odgovor na primjenu bronhodilatatora (samo 40-50% djece s BPD-om) (63). U dojenčadi s traheobronhomalacijom, brohodilatatori mogu i dodatno pogoršati zviždanje u ekspiriju. Djeca s BPD-om mogu imati pozitivan terapijski odgovor na primjenu inhalacijskih kortikosteroida, no on nije toliko konzistentan kao što je to u slučaju njihove primjene u djece s astmom (60).

8.3. Plućna hipertenzija

Plućna hipertenzija razvija se u 20-40% dojenčadi s BPD-om. Rizik je najveći u djece s kardiovaskularnim anomalijama i ekstremno prijevremeno rođene novorođenčadi. Rani poremećaj angiogeneze dovodi do dismorfne plućne vaskulature, što uzrokuje plućnu hipertenziju i poremećaj u razvoju alveola (64). Mehanizmi koji doprinose razvoju plućne hipertenzije su redukcija broja kvnih žila, hiperplazija glatkog mišićja plućnih arterija i vazoreaktivnost (60).

Čimbenici koji povećavaju rizik nastanka plućne hipertenzije u djece s BPD-om su težina BPD-a, ekstremno niska GD (<28 tjedana), dugotrajna oksigenoterapija i invazivna mehanička ventilacija, korioamnionitis, IUGR te mnogi drugi (65).

Svoj djeci s umjerenim ili teškim BPD-om u dijagnostičkoj obradi potrebno je učiniti ehokardiografiju u svrhu postavljanja dijagnoze plućne hipertenzije. U djece koja prežive inicijalne stadije plućne hipertenzije najčešće dolazi do njezina poboljšanja ili potpune rezolucije uslijed rasta i razvoja pluća (60,65).

8.4. Bolest velikih dišnih putova

Veliki dišni putovi pružaju se od glotisa do segmentalnih bronha. Njihovo oštećenje nastalo tijekom dojenačke dobi može perzistirati u ranom djetinjstvu ili čak i dulje, a klinički se očituje slijedećim stanjima: traheobronhomalacijom, stenozom dušnika i bronha te subglotičnom stenozom (66). Dojenčad i mala djeca s BPD-om izložena su povećanom riziku kolapsa velikih dišnih putova i opstrukcije. To može dovesti do epizoda hipoksije ili cijanoze koje mogu biti životno ugrožavajuće, kroničnog ekspiratornog zviždanja koje ne reagira na terapiju bronhodilatatorima, rekurentnih atelektaza, lobarnog emfizema te nemogućnosti odvajanja od mehaničke ventilacije (60).

8.5. Opstruktivna apneja u spavanju

Pacijenti s BPD-om imaju povećani rizik za razvoj poremećaja disanja u spavanju, a ono uključuje simptome poput hrkanja, zastoja u rastu te trajnu potrebu za suplementacijom kisikom u dobi od dvije godine života. Stoga se u takve dojenčadi, djece i adolescenata preporučuje učiniti polisomnografiju (67). Istraživanja upućuju na to kako djeca s prematuritetom u anamnezi imaju povećani rizik od razvoja opstruktivne apneje u spavanju u odnosu na opću populaciju, bilo tijekom druge i treće godine života ili u kasnijem djetinjstvu. To se može nastaviti u odrasloj dobi u vidu kroničnog hrkanja koje je učestalije u mladih odraslih koji su rođeni prijevremeno. Opstruktivna apneja u spavanju tijekom djetinjstva uzrokuje deficite kognitivnih i egzekutivnih funkcija, a moguće i neuronalnu ozljedu. Upravo zato, neliječena dovodi do zaostajanja u rastu, koje je već učestalije u djece s prematuritetom u anamnezi (60,68).

8.6. Hipoksemija u spavanju

Djeca s BPD-om imaju češće epizode hipoventilacije i hipoksemije tijekom spavanja koje mogu biti klinički neprepoznate (69). Brojna dojenčad i djeca s BPD-om zahtijevaju suplementaciju kisikom tijekom noći i nakon otpusta iz jedinice intenzivnog liječenja. Epizode desaturacije češće su u fazi brzog pokretanja očnih jabučica u snu (*engl. rapid eye movement, REM*) kada su interkostalni mišići i mišići gornjih dišnih putova opušteni, što dovodi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća i povećanja rezistencije gornjih dišnih putova. Hipoksemija u spavanju može biti i uzrokom smanjene biventrikularne funkcije srca i smanjene autonomne kontrole rada srca. U dojenčadi ona može dovesti do zaostajanja u rastu, dok kod starije djece može imati potencijalno negativne učinke na kognitivni razvoj (60).

8.7. Respiratorne infekcije

Čak do 50% djece s BPD-om zahtijeva rehospitalizaciju unutar prve dvije godine života zbog respiratornih infekcija koje su najčešće uzrokovane virusima. One mogu nepovoljno utjecati na razvoj pluća u ranom postnatalnom periodu te stoga imati negativne učinke na plućnu funkciju u kasnijem životu. Također mogu imati i životno ugrožavajuće posljedice, posebice u djece kod koje se u trenutku infekcije zahtijeva suplementacija kisikom. Respiratorni sincicijski virus (*engl. Respiratory syncytial virus, RSV*) među najčešćim je uzročnicima akutne infekcije donjih dišnih putova, a ona u djece s komorbiditetima poput BPD-a može imati težu kliničku sliku (60,70). Još uvijek ne postoji učinkovita antivirusna terapija RSV-a, a mjere prevencije ograničene su na kontrolu širenja infekcije te postnatalnu profilaksu pavalizumabom. Međutim, obećavajući su rezultati studija koje se bave razvojem RSV cjepiva. Trenutno je čak 16 monoklonalnih protutijela/ cjepiva u različitim fazama kliničkih ispitivanja (71). Dokazano je kako djeca koja su preboljela

BPD imaju promjene u respiratornom mikrobiomu i imunosti posredovanoj limfocitima te su time podložnija infekcijama dišnog sustava (62).

9. PREVENCIJA

Patogeneza BPD-a temelji se na poremećaju razvoja pluća nedonoščadi i daljnjoj ozljedi nezrelih, vulnerabilnih pluća uslijed djelovanja brojnih čimbenika, među kojima su VALI, toksičnost kisika i infekcija. Iako su isprobane brojne strategije u svrhu prevencije razvoja BPD-a, one se nisu pokazale osobito uspješnima s obzirom na multifaktorijalnu etiologiju poremećaja. Zbog toga je potrebno istovremeno primijeniti više različitih preventivnih mjera. Opće mjere prevencije, koje se provode u sve djece s GD niže od 28 tjedana, uključuju antenatalnu primjenu kortikosteroida, protektivne strategije mehaničke ventilacije, primjenu kofeina te restrikciju unosa tekućina uz adekvatnu nutritivnu potporu. U novorođenčadi koja je ovisna o mehaničkoj ventilaciji tjedan dana nakon rođenja i time ima visok rizik za razvoj BPD-a, primjenjuje se i vitamin A, kortikosteroidi te diuretska terapija (72).

9.1. Antenatalna i postnatalna primjena kortikosteroida

Antenatalna primjena kortikosteroida dokazano smanjuje RDS i time potrebu za mehaničkom ventilacijom i oksigenoterapijom, koji su rizični čimbenici za nastanak BPD-a. Kortikosteroidna

terapija ubrzava razvoj pneumocita tipa I i II, poboljšava plućnu mehaniku i izmjenu plinova. Također, navedena terapija potiče plućne beta-receptore koji imaju ulogu u otpuštanju surfaktanta i apsorpciji alveolarne tekućine (73).

Terapija se provodi u trudnica kojima prijeti prijevremeni porod unutar narednih 7 dana, trajanja gestacije između 23 i 34 tjedna. Postnatalna primjena kortikosteroida rezervirana je za novorođenčad ovisnu o mehaničkoj ventilaciji i oksigenoterapiji u dobi od 2 do 4 tjedna (72).

9.2. Surfaktant

Egzogena primjena surfaktanta u prvih 30 do 60 minuta života učinkovita je mjera prevencije i terapije RDS-a (72). Surfaktant se najčešće primjenjuje endotrahealno, iako je novim tehnikama (minimalno invazivnim) moguća primjena putem intratrahealnog katetera, nebulizatora ili laringealne maske. Primjenjuju se prirodni i sintetski surfaktant, ali prirodni dodatno sadrži analoge proteina B i C čime postiže veću učinkovitost. Brojna su klinička istraživanja i meta-analize koje potvrđuju smanjenje mortaliteta i morbiditeta povezanih s RDS-om u novorođenčadi GD niže od 28 tjedana u koje je primjenjen surfaktant (74).

Kasna primjena (nakon navršenih 7 dana života) surfaktanta temeljila se na teoriji kako je uzrok kontinuirane respiratorne insuficijencije upravo nedostatatak endogeno sintetiziranog surfaktanta. Ipak, zbog nedostatnih dokaza učinkovitosti njegove primjene, ovakva je primjena surfaktanta ukinuta (72).

9.3. Restrikcija unosa tekućina i nutritivna potpora

Upalni intersticijski plućni edem opisan je kao dio patogeneze ranog BPD-a u nedonoščadi (75). NICHD studija, koja se provodila na 1382 novorođenčadi ekstremno niske porođajne težine,

pokazala je kako su viši unos tekućine i smanjeni gubitak tjelesne težine u prvih 10 dana života vezani uz povišeni rizik za razvoj BPD-a. Objavljene su samo tri prospektivne studije, provedene na novorođenčadi vrlo niske rodne mase, koje su procjenjivale ishode u slučaju niskog ili umjerenog unosa tekućina, ali nisu pokazale značajne razlike u incidenciji BPD-a. Međutim, dokazan je bolji ishod u novorođenčadi kod koje je primjenjivana restrikcija unosa tekućina, u vidu smanjene incidencije otvorenog arterijskog duktusa, nekrotizirajućeg enterokolitisa te mortaliteta. Dnevni gubitak težine do 5%, i ukupni gubitak težine do 15% porođajne težine tijekom prvog tjedna života smatraju se sigurnim i korisnim. Preporučuje se i daljnja restrikcija unosa tekućina dok je novorođenče ovisno o oksigenoterapiji i ima simptome plućne bolesti. Malnutricija također predstavlja rizični čimbenik za nastanak BPD-a, stoga je potrebno pravovremeno započeti s parenteralnom prehranom (76).

9.4. Kofein

Odmah po rođenju, u ekstremno prijevremeno rođene novorođenčadi, započinje se s profilaktičkom primjenom kofeina (metilksantina). Metilksantini kompetitivno inhibiraju adenozienske receptore, čime dovode do povećanja frekvencije disanja, pojačanja kontraktilnosti dijafragme, te smanjenja otpora dišnih putova. Njihova primjena indicirana je u sve ekstremno prijevremeno rođene novorođenčadi s ciljem smanjenja potrebe za intubacijom i mehaničkom ventilacijom, odnosno u svrhu ranije ekstubacije. Sigurni su za korištenje zbog širokog raspona između preporučenih i maksimalnih dozvoljenih doza, uz relativno zanemarive nuspojave. Upravo zato nisu potrebne stalne kontrole serumske razine kofeina. Najčešće se primjenjuje kofein citrat, intravenski u dozi od 20 mg/kg/dan u trajanju do nekoliko tjedana (72,77).

9.5. Vitamin A

Vitamin A ima ulogu u rastu i diferencijaciji plućnog epitela te se stoga primjenjuje u svrhu poticanja reparacije pluća nakon ozljede. Nedonoščad po rođenju ima smanjene razine vitamina A, što se povezuje s većim rizikom za razvoj BPD-a. Iz toga proizlazi potreba za njegovom nadoknadom u svrhu prevencije razvoja BPD-a. Aplikira se intramuskularno u dozi od 5000 internacionalnih jedinica (IU) unutar 24 sata po rođenju. Meta-analiza provedena na 1165 novorođenčadi pokazala je relativno malu korist od sistemske aplikacije vitamina A kada se uspoređivala s kontrolnom skupinom, pri čemu se evaluirao kombinirani ishod BPD-a i smrti. Nije dokazana razlika u neurorazvojnem ishodu nedonoščadi korigirane gestacijske dobi od 18 do 22 mjeseca koja je primala vitamin A u odnosu na kontrolnu skupinu (51,72).

9.6. Mehanička ventilacija

Mehanička ventilacija uzrokuje ozljedu tkiva koja doprinosi razvoju BPD-a. Nove strategije ventilacije imaju za cilj minimizirati ozljedu pluća uz postizanje odgovarajuće ventilacije i oksigenacije (72). Osnovne postavke mehaničke ventilacije uključuju minimalni respiracijski volumen (4-6 ml/kg) uz permisivno povećanje razine parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida (PaCO_2 od 40-65 mmHg). Meta-analizom iz 2001. godine, koja je uključivala 269 novorođenčadi na mehaničkoj ventilaciji s postavkama permisivne hiperkapnije odnosno normokapnije, dokazala je da je u 36. tjednu PMD rizik od BPD-a jednak u obje skupine (78). Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (*engl. high frequency oscillatory ventilation*, HFOV) je tehnika koja se koristi ukoliko i dalje, nakon kontrolirane mehaničke ventilacije, nije postignuta adekvatna izmjena plinova. HFOV isporučuje male respiracijske volumene brzom frekvencijom s namještenim konstantnim srednjim tlakom u dišnim putovima (*engl. mean airway pressure*, MAP) čime se alveole drže otvorenima, a

oscilacijama oko MAP-a postiže se adekvatna izmjena plinova. Meta-analizom iz 2015. godine pokazalo se kako je incidencija BPD-a u novorođenčadi GD 36 tjedana bila manja u onih na HFOV-u nego na kontroliranoj mehaničkoj ventilaciji (30 naspram 35%) (51,72).

U nedonoščadi s rizikom za nastanak ili s utvrđenim RDS-om, nazalna kontinuirana primjena pozitivnog tlaka (*engl. nasal continuous positive airway pressure, nCPAP*) preporučena je metoda neinvazivne mehaničke ventilacije prema preporukama Američke akademije za pedijatriju (72). nCPAP-om se šire kolabirane alveole, dolazi do povećanja respiratorne površine i posljedično oksigenacije. Oksigenacija djeluje na smanjenje plućnog vaskularnog otpora i smanjene frekvencije disanja. Navedenim se postiže pravilnije disanje u nedonoščadi (51). Randomizirane kliničke studije uspoređivale su primjenu nCPAP-a i invazivne mehaničke ventilacije te pokazale smanjenu plućnu ozljedu, a posljedično i BPD u grupi tretiranoj nCPAP-om (79).

Neinvazivna ventilacija intermitentnim pozitivnim tlakom (*engl. non-invasive positive pressure ventilation, NIPPV*) je oblik neinvazivne mehaničke ventilacije koja na osnovne postavke CPAP-a dodaje zadani broj respiracija poduprtih PEEP-om (51,79). Meta-analiza koja je uključivala 4078 novorođenčadi dokazala je da je korištenje NIPPV-a povezano s manjom potrebom za kasnijom invazivnom mehaničkom ventilacijom, kada se uspoređivalo s primjenom CPAP-a i HFNC-a (79). HFNC ima sličan učinak kao nCPAP u pogledu smanjivanja potrebe za intubacijom kada je korištena kao primarna respiratorna potpora u nedonoščadi s BPD-om. Prednost je smanjeni rizik od traume nosne sluznice, ali negativna je strana nemogućnost točne procjene količine isporučenog kisika novorođenčetu (72).

10.RASPRAVA

Unatoč sve boljoj neonatalnoj skrbi, BPD i dalje ostaje jedna od najozbiljnijih komplikacija prematuriteta (8). Još uvijek ne postoji univerzalna definicija koja bi obuhvatila svu novorođenčad s BPD-om te bila učinkovita u procjeni njegovih ishoda (11-18). S obzirom na to, potrebno je donijeti jedinstvene kriterije za postavljanje dijagnoze i klasifikaciju BPD-a, čime bi se smanjila heterogenost među studijama te bi time njihovi rezultati bili konzistentniji (11-18). Sljedeći problem koji proistječe iz nepostojanja jedinstvenih dijagnostičkih kriterija je činjenica da nije poznata ukupna incidencija BPD-a, već se pregledom literature nalaze različiti rezultati. Stoga se potiču daljnja istraživanja s ciljem utvrđivanja točne incidencije ove bolesti (4, 13, 23). Danas je poznato kako je BPD multifaktorijalna bolest nastala djelovanjem antenatalnih, natalnih i/ili postnatalnih rizičnih čimbenika koji rezultiraju slabijim rastom i sazrijevanjem plućnog žilja i alveola (13, 14, 22, 28-30, 31-42). Multifaktorijalna etiologija ove bolesti ujedno je i razlog zašto još uvijek ne postoje učinkovite mjere prevencije njezina nastanka unatoč brojnim isprobanim strategijama (72). Prema novijoj literaturi potiče se razvoj prediktivnih BPD biomarkera koji bi omogućili ne samo rano prepoznavanje pacijenata s rizikom za razvoj BPD-a, već i otkrivanje etiopatogenetskih mehanizama koji se nalaze u njegovoj podlozi (endotip bolesti) (5). Ipak, potrebna su daljnja istraživanja prije početka njihove primjene u kliničkoj praksi (5,6). Prepoznavanje etiopatogeneze bolesti u svakog pojedinog pacijenta ujedno bi bio temelj za razvoj ciljane i individualizirane terapije (5). Trenutačno se još uvijek primjenjuju opće terapijske mjere, kao što su adekvatna nutritivna potpora i restrikcija unosa tekućina, uz mjere koje osiguravaju adekvatnu izmjenu plinova i oksigenaciju tkiva (52). Temeljem navedenog može se zaključiti kako postoji potreba za provođenjem kvalitetnih studija koje bi donijele daljnje spoznaje o

etiopatogenezi ove multifaktorijalne bolesti i temeljem toga omogućile kvalitetnije liječenje ovih pacijenata (5,6,52). Iako se kliničko poboljšanje BPD-a očekuje unutar prve dvije godine života, moguće su i brojne dugoročne komplikacije kao što su funkcijska ograničenja, simptomatske bolesti pluća ili pogoršanje već postojećih bolesti poput hipertenzije, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, depresije i drugih. S obzirom na dalekosežne posljedice koje BPD može imati, predstavlja značajan javnozdravstveni problem te je stoga u budućnosti potrebno oformiti educirane multidisciplinarne timove za dugoročno praćenje takvih pacijenata (7).

11. ZAKLJUČCI

- Bronhopulmonalna displazija (BPD) je kronična, multifaktorijalna respiratorna bolest nedonoščadi te predstavlja jednu od najznačajnijih komplikacija prematuriteta.
- Definicija BPD-a tijekom godina se mijenjala, a za sada se najboljom pokazala Jensenova iz 2019. godine koja se bazira isključivo na načinu respiratorne potpore primijenjene u 36. tjednu PMD.
- Nije poznata točna incidencija BPD-a, no prema literaturi ona je stabilna ili bilježi pad zbog bolje skrbi rizične djece.
- Etiopatogeneza BPD-a kroz godine se mijenjala zbog uvođenja novih terapijskih intervencija u skrbi prijevremeno rođene djece, prije svega primjene surfaktanta, koja je započela 1980.-ih godina.
- "Novi BPD", kakav se danas viđa u ekstremno prijevremeno rođene djece (<28 tjedana GD), karakteriziran je poremećajem u kasnom kanalikularnom i u sakularnom stadiju razvoja pluća, dok se "stari BPD" javljao u zrelije novorođenčadi (> 28 tjedana GD) kao posljedica primjene mehaničke ventilacije i toksičnosti kisika.
- BPD je multifaktorijalna bolest nastala djelovanjem antenatalnih (genetska sklonost, IUGR, korioamnionitis, hipertenzivni poremećaji i pušenje u trudnoći), natalnih (niska GD i porođajna masa) i/ili postnatalnih (oksidativni

stres i hiperoksija, mehanička ventilacija, sepsa, otvoreni arterijski duktus, disbioza mikrobioma respiratornog sustava) rizičnih čimbenika koji ometaju rast i sazrijevanje plućnog žilja i alveola.

- BPD se prezentira raznolikom kliničkom i radiološkom slikom, ovisno o stadiju bolesti.
- Cilj liječenja BPD-a je minimizirati daljnju plućnu ozljedu i potaknuti reparaciju plućnog tkiva u svrhu poboljšanja plućne funkcije.
- Opće mjere liječenja uključuju adekvatnu nutritivnu potporu i restrikciju unosa tekućina uz primjenu mjera kojima se osigurava odgovarajuća izmjena plinova i oksigenacija tkiva (mehanička ventilacija, oksigenoterapija).
- BPD može imati dugoročne posljedice na respiratorno zdravlje djece u vidu poremećaja plućne funkcije potvrđene testovima, razvoja stanja nalik astmi, plućne hipertenzije, bolesti velikih dišnih putova, opstruktivne apneje i hipoksemije u spavanju te sklonosti respiratornim infekcijama.
- Mjere prevencije BPD-a uključuju antenatalnu primjenu kortikosteroida, protektivne strategije mehaničke ventilacije, primjenu kofeina te restrikciju unosa tekućina uz adekvatnu nutritivnu potporu.

12.SAŽETAK

Bronhopulmonalna displazija je kronična, multifaktorijalna respiratorna bolest nedonošćadi koja zahvaća različite plućne strukture te time ima različite kliničke prezentacije i ishode. Radi se o bolesti u čiju su etiopatogenezu uključeni razni antenatalni i postnatalni rizični čimbenici koji dovode do ozljede nezrelih pluća. S obzirom na navedeno, ne postoji jedinstvena terapijska strategija temeljena na samoj etiopatogenezi bolesti. Naglasak se stavlja na prevenciju samog nastanka BPD-a, a u tu svrhu se primjenjuju različite intervencije od kojih su najučinkovitije: antenatalna primjena kortikosteroida, postnatalna primjena surfaktanta i odabir optimalnih postavki mehaničke ventilacije te adekvatna nutritivna potpora. Najnovija istraživanja ukazuju na potencijalnu korist primjene terapije matičnim i progenitornim stanicama, no potrebna su daljnja istraživanja. BPD može imati dugoročne posljedice koje zahtijevaju stalno praćenje i terapiju takvih bolesnika. Potrebno je stoga, staviti naglasak na otkrivanje prediktivnih BPD biomarkera te ranu prevenciju bolesti, s ciljem smanjenja morbiditeta i mortaliteta od BPD-a.

KLJUČNE RIJEČI: bronhopulmonalna displazija, nedonošćad, plućna ozljeda, prevencija

13.SUMMARY

Bronchopulmonary dysplasia is a chronic, multifactorial respiratory disease of preterm infants that affects different lung structures and thus has different clinical presentations and outcomes. It is a disease whose etiopathogenesis involves various antenatal and postnatal risk factors, leading to injury to the immature lungs. Given the above, there is no single therapeutic strategy based on the etiopathogenesis of the disease itself. Emphasis is placed on the prevention of BPD, and for this purpose various interventions are used, the most effective of which are: antenatal administration of corticosteroids, postnatal administration of surfactant and selection of optimal mechanical ventilation settings and adequate nutritional support. Recent research indicates the potential benefit of stem cell and progenitor cell therapy, but further research is needed. BPD can have long-term consequences that require constant monitoring and therapy of such patients. Therefore, emphasis should be placed on the detection of predictive BPD biomarkers and early disease prevention, with the aim of reducing morbidity and mortality from BPD.

KEY WORDS: bronchopulmonary dysplasia, prematurity, lung injury, prevention

14. LITERATURA

1. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 [citirano 15.6.2022];200(6):751–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30995069/>
2. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: Chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. *J Clin Med* [Internet]. 2017 [citirano 15.6.2022];6(1):4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067830/>
3. Wang S-H, Tsao P-N. Phenotypes of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citirano 15.6.2022];21(17):6112. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21176112>
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* [Internet]. 2015 [citirano 15.6.2022];314(10):1039. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348753/>
5. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 [citirano 15.6.2022];5(1):78. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0127-7>
6. Cuna A, Halloran B, Faye-Petersen O, Kelly D, Crossman DK, Cui X, et al. Alterations in gene expression and DNA methylation during murine and human lung alveolar septation. *Am J Respir Cell Mol Biol* [Internet]. 2015 [citirano 15.6.2022];53(1):60–73. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2014-0160OC>
7. Malleske DT, Chorna O, Maitre NL. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2018 [citirano 15.6.2022];26:55–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031795/>
8. Sahni M, Bhandari V. Patho-mechanisms of the origins of bronchopulmonary dysplasia. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2021;8(1):21. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s40348-021-00129-5>

9. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance: New evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;185(2):186–91. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201107-1348OC>
10. Hennelly M, Greenberg RG, Aleem S. An update on the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Health Med Ther* [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];12:405–19. Dostupno na: <https://www.dovepress.com/an-update-on-the-prevention-and-management-of-bronchopulmonary-dysplas-peer-reviewed-fulltext-article-PHMT>
11. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* [Internet]. 1979 [citirano 15.6.2022];95(5 Pt 2):851–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/385819/>
12. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* [Internet]. 1988;82(4):527–32. Dostupno na: <https://europepmc.org/article/med/3174313>
13. Eichenwald EC, Stark AR. Bronchopulmonary dysplasia: Definition, pathogenesis, and clinical features. U: UpToDate, Redding G, Matin R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022.[citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
14. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;163(7):1723–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
15. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* December 2005; 116 (6): 1353–1360. 10.1542/peds.2005-0249
16. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ* [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];375:n1974. Dostupno na: <https://www.bmj.com/content/375/bmj.n1974>
17. Kim F, Bateman DA, Goldshtrom N, Sahni R, Wung JT, Wallman-Stokes A. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia in premature infants at a single center quaternary

- neonatal intensive care unit. *J Perinatol* [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];41(4):756–63. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41372-021-00980-4>
18. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DEY, Horbar JD. Severity of bronchopulmonary dysplasia among very preterm infants in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];148(1):e2020030007. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078747/>
19. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev* [Internet]. 2020 [citirano 15.6.2022];150:105187. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105187>
20. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2017;367(3):427–44. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-016-2545-0>
21. Northway WH Jr. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* [Internet]. 1990;65(10 Spec):1076–81. Dostupno na: https://adc.bmj.com/content/archdischild/65/10_Spec_No/1076.full.pdf
22. Yu K-H, Li J, Snyder M, Shaw GM, O’Brodivich HM. The genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2016 [citirano 15.6.2022];28(3):318–23. Dostupno na: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Abstract/2016/06000/The_genetic_predisposition_to_bronchopulmonary.11.aspx
23. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics* [Internet]. 2010;126(2):291–7. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-3456>
24. Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S, et al. Trends in bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants in Japan, 2003-2016. *J Pediatr* [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];230:119-125.e7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33246013/>
25. Shahzad T, Radajewski S, Chao C-M, Bellusci S, Ehrhardt H. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: when inflammation meets organ development. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2016 [citirano 15.6.2022];3(1):23. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1186/s40348-016-0051-9>

26. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretta M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev* [Internet]. 2013 [citirano 15.6.2022];89 Suppl 3:S3-5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23932350/>
27. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: Pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2013 [citirano 15.6.2022];25(3):329–37. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23615175/>
28. Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med* [Internet]. 2017 [citirano 15.6.2022];132:170–7. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.014>
29. Sehgal A, Gwini SM, Menahem S, Allison BJ, Miller SL, Polglase GR. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J Physiol* [Internet]. 2019 [citirano 15.6.2022];597(4):1209–20. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1113/JP276040>
30. Rozance PJ, Seedorf GJ, Brown A, Roe G, O’Meara MC, Gien J, et al. Intrauterine growth restriction decreases pulmonary alveolar and vessel growth and causes pulmonary artery endothelial cell dysfunction in vitro in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2011 [citirano 15.6.2022];301(6):L860-71. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873446/>
31. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AMT, Degraeuwe P, Zimmermann LJI, Kramer BW, et al. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review, meta-analysis, and metaregression: A systematic review, meta-analysis, and metaregression. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 [citirano 15.6.2022];2(11):e1914611. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693123/>
32. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2012 [citirano 15.6.2022];97(1):F8–17. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21697236/>
33. Choi CW, Lee J, Oh JY, Lee SH, Lee HJ, Kim BI. Protective effect of chorioamnionitis on the development of bronchopulmonary dysplasia triggered by postnatal systemic

- inflammation in neonatal rats. *Pediatr Res* [Internet]. 2016 [citirano 15.6.2022];79(2):287–94. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2015.224>
34. Garovic VD, August P. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2013 [citirano 15.6.2022];15(2):114–21 Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-013-0329-4>
35. Abman SH. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2010 [citirano 15.6.2022];661:323–35. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20204740/>
36. Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012 [citirano 15.6.2022];25(12):2681–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22759075/>
37. Gemmell L, Martin L, Murphy KE, Modi N, Håkansson S, Reichman B, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of preterm infants of 24 to 28 weeks' gestation. *J Perinatol* [Internet]. 2016 [citirano 15.6.2022];36(12):1067–72. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583388/>
38. Razak A, Florendo-Chin A, Banfield L, Abdul Wahab MG, McDonald S, Shah PS, et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol* [Internet]. 2018 [citirano 15.6.2022];38(1):46–53. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095432/>
39. González-Luis GE, van Westering-Kroon E, Villamor-Martinez E, Huizing MJ, Kilani MA, Kramer BW, et al. Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 [citirano 15.6.2022];8:160. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411634/>
40. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary effects of maternal smoking on the fetus and child: Effects on lung development, respiratory morbidities, and life long lung health. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2017 [citirano 15.6.2022];21:27–33. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639458/>
41. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network.

- Pediatrics [Internet]. 2010 [citirano 15.6.2022];126(3):443–56. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732945/>
42. Kulkarni AC, Kuppusamy P, Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. Antioxid Redox Signal [Internet]. 2007 [citirano 15.6.2022];9(10):1717–30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17822371/>
43. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis [Internet]. 1988 [citirano 15.6.2022];137(5):1159–64. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3057957/>
44. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. Chest [Internet]. 1999 [citirano 15.6.2022];116(1 Suppl):9S-15S. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10424561/>
45. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia: Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol [Internet]. 2014 [citirano 15.6.2022];100(3):145–57. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24639412/>
46. Slaughter JL, Reagan PB, Newman TB, Klebanoff MA. Comparative effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment vs no treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. JAMA Pediatr [Internet]. 2017 [citirano 15.6.2022];171(3):e164354. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4354>
47. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. J Pediatr [Internet]. 2016 [citirano 15.6.2022];177:66-71.e1. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27453374/>
48. Gallacher DJ, Kotecha S. Respiratory microbiome of new-born infants. Front Pediatr [Internet]. 2016;4:10. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2016.00010>
49. Laughon M, Allred EN, Bose C, O’Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. Pediatrics [Internet]. 2009 [citirano 15.6.2022];123(4):1124–31. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19336371/>

50. Shepherd EG, Lynch SK, Malleske DT, Nelin LD. Mechanical ventilation of the infant with severe bronchopulmonary dysplasia. In: Aly H, Abdel-Hady H, editors. Respiratory Management of Newborns. London, England: InTech; 2016.
51. Topić I. Kronična plućna bolest nedonoščadi [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018 [citirano 15.6.2022.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:375628>
52. Stark AR, Eichenwald EC. Bronchopulmonary dysplasia: Management. U: UpToDate, Redding G, Matin R ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022.[citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
53. Rocha G, Guimarães H, Pereira-da-Silva L. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: A literature review and clinical approach. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];18(12):6245 Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207732/>
54. Htun ZT, Schulz EV, Desai RK, Marasch JL, McPherson CC, Mastrandrea LD, et al. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];41(8):1783–96. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41372-021-01083-w>
55. Olaloko O, Mohammed R, Ojha U. Evaluating the use of corticosteroids in preventing and treating bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. Int J Gen Med [Internet]. 2018 [citirano 15.6.2022];11:265–74. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30013381/>
56. Clauss C, Thomas S, Khodak I, Tack V, Akerman M, Hanna N, et al. Hydrocortisone and bronchopulmonary dysplasia: variables associated with response in premature infants. J Perinatol [Internet]. 2020 [citirano 15.6.2022];40(9):1349–57. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32382114/>
57. Euteneuer JC, Kerns E, Leiting C, McCulloh RJ, Peeples ES. Inhaled bronchodilator exposure in the management of bronchopulmonary dysplasia in hospitalized infants. J Perinatol [Internet]. 2021;41(1):53–61. Dostupno na: <https://europepmc.org/article/med/32759956>
58. Ramanathan R. Pharmacology review. Neoreviews [Internet]. 2008 [citirano 15.6.2022];9(6):e260–7. Dostupno na: <https://publications.aap.org/neoreviews/article->

[abstract/9/6/e260/87162/Pharmacology-ReviewBronchopulmonary-Dysplasia-and?redirectedFrom=fulltext?autologincheck=redirected](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463286/)

59. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med* [Internet]. 2018 [citirano 15.6.2022];16(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463286/>
60. McGrah-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>
61. Vollsæter M, Clemm HH, Satrell E, Eide GE, Røksund OD, Markestad T, et al. Adult respiratory outcomes of extreme preterm birth. A regional cohort study. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2015 [citirano 15.6.2022];12(3):313–22. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25616079/>
62. Bårdsen T, Røksund OD, Benestad MR, Hufthammer KO, Clemm HH, Mikalsen IB, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* [Internet]. 2022 [citirano 15.6.2022];thoraxjnl-2021-218400. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35410959/>
63. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr* [Internet]. 2013 [citirano 15.6.2022];162(4):813-818.e1. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110946/>
64. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2012 [citirano 15.6.2022];129(3):e682-9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22311993/>
65. Collaco JM, McGrah-Morrow S. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. U: UpToDate, Martin R, Mallory GB ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022.[citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
66. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir*

- Crit Care Med [Internet]. 2003 [citirano 15.6.2022];168(3):356–96. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12888611/>
67. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, Curtis S, Loughlin GM. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. Chest [Internet]. 1995 [citirano 15.6.2022];108(3):610–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7656605/>
68. Paruthi S. Evaluation of suspected obstructive sleep apnea in children.U: UpToDate, Chervin RD ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022.[citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
69. Garg M, Kurzner SI, Bautista DB, Keens TG. Clinically unsuspected hypoxia during sleep and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics [Internet]. 1988 [citirano 15.6.2022];81(5):635–42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3357725/>
70. Greenough A, Alexander J, Boit P, Boorman J, Burgess S, Burke A, et al. School age outcome of hospitalisation with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. Thorax [Internet]. 2009 [citirano 15.6.2022];64(6):490–5. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19213770/>
71. Chaw PS, Hua L, Cunningham S, Campbell H, Mikolajczyk R, Nair H, et al. Respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infections in children with bronchopulmonary dysplasia: Systematic review and meta-analysis. J Infect Dis [Internet]. 2020 [citirao 15.6.2022];222(Suppl 7):S620–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31825072/>
72. 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>
73. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what’s happened since Drs Liggins and Howie? Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2009 [citirano 15.6.2022];200(4):448–57. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19318156/>
74. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2001 [citirano 15.6.2022];(2):CD000144. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11405951/>

75. Barrington KJ, Fortin-Pellerin E, Pennaforte T. Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citirano 15.6.2022];2(2):CD005389. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28176308/>
76. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* [Internet]. 2005 [citirano 15.6.2022];147(6):786–90. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16356432/>
77. Shenk EE, Bondi DS, Pellerite MM, Sriram S. Evaluation of timing and dosing of caffeine citrate in preterm neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 [citirano 15.6.2022];23(2):139–45. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-23.2.139>
78. Bamat N. Eichenwald EC. Approach to mechanical ventilation in very preterm neonates. U: UpToDate, Martin R ed. *UpToDate* [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022.[citirano 11.6.2022.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
79. Dumpa V, Bhandari V. Non-invasive ventilatory strategies to decrease bronchopulmonary dysplasia-where are we in 2021? *Children (Basel)* [Internet]. 2021 [citirano 15.6.2022];8(2):132. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33670260/>

15. ŽIVOTOPIS

Sara Prebeg rođena je 31. listopada 1997. godine u Rijeci. Školovanje je započela 2004. godine u Osnovnoj školi Milan Brozović u Kastvu, a nakon toga nastavila srednješkolno obrazovanje u Prvoj riječkoj hrvatskoj gimnaziji, opći smjer. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta Rijeci upisuje akademske godine 2016./2017. Na studiju obnaša dužnost demonstratora na Katedri za internu medicinu i Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu. Aktivno se služi se engleskim i talijanskim jezikom.