

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Iva Topić

Kronična plućna bolest nedonoščadi

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Emilje Juretić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis kratica

BPD – bronhopulmonalna displazija

CLD – kronična plućna bolest (*engl. chronic lung disease*)

ELBW – izuzetno niska rodna masa (*engl. extremely low birth weight*)

FEV1 – forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi

FVC – forsirani vitalni kapacitet

GD – gestacijska dob

HFNC – nosna kanila visokog protoka (*engl. high-flow nasal cannula*)

HFOV – visokofrekventna oscilatorna ventilacija (*engl. high frequency oscillatory ventilation*)

IUGR – intrauterini zastoj u rastu (*engl. intrauterine growth restriction*)

KBC – klinički bolnički centar

NCPAP – nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (*engl. nasal continuous positive airway pressure*)

NICHD – *engl. National Institute of Child Health and Human Development*

NIPPV – nazalna ventilacija intermitentnim pozitivnim tlakom (*engl. nasal intermittent positive pressure ventilation*)

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikova dioksida

PAH – plućna arterijska hipertenzija

PEEP – pozitivni tlak na kraju ekspirija (*engl. positive end-expiratory pressure*)

PMD – postmenstruacijska dob

PPV – ventilacija pozitivnim tlakom (*engl. positive-pressure ventilation*)

RDS – respiratorni distres sindrom

RM – rodna masa

RSV – respiratorni sincicijski virus

SpO₂ – saturacija hemoglobina kisikom

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (*engl. vascular endothelial growth factor*)

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
1.1. Definicije	1
1.2. Razvoj dijagnostičkih kriterija	1
1.3. Epidemiologija	3
1.4. Etiologija i patogeneza	4
1.4.1. Stara bronhopulmonalna displazija.....	5
1.4.2. Nova bronhopulmonalna displazija.....	6
1.4.3. Rizični čimbenici	6
1.5. Klinička slika i tijek bolesti	8
1.6. Prevencija.....	9
1.7. Liječenje	11
1.8. Ishod i dugoročna prognoza.....	13
2. Cilj rada.....	15
3. Ispitanici i metode.....	16
4. Rezultati	17
5. Rasprava	24
6. Zaključak.....	27
7. Zahvale	28
8. Literatura.....	29
9. Životopis	34

Sažetak

KRONIČNA PLUĆNA BOLEST NEDONOŠČADI

Iva Topić

Kronična plućna bolest je bolest pluća koja nastaje akutnim zbivanjem u novorođenačkom razdoblju. Većina nastaje iz bronhopulmonalne displazije, koja se uobičajeno opisuje kao posljedica liječenja respiratornog distres sindroma u nedonoščadi kisikom i mehaničkom ventilacijom. Definira se kao ovisnost o dodatnom kisku u trajanju duljem od 28 dana. Bronhopulmonalna displazija se prvenstveno objašnjava kao razvojni poremećaj izuzetno nedonošene djece u kojemu prijevremeni porod i preuranjeni početak izmjene plinova interferiraju s normalnim razvojem alveola i plućnih krvnih žila. Tijekom ovog ranog razvojnog stadija, čak i minimalna izloženost štetnim čimbenicima, kao što su mehanička ventilacija, toksično djelovanje kisika ili infekcija, može poremetiti ovaj proces. Prevencija kronične plućne bolesti prvenstveno je usmjerena na prevenciju prijevremenog poroda. Od ostalih strategija koriste se manje invazivni oblici mehaničke ventilacije, primjena surfaktanta, sprječavanje prekomjerne izloženosti kisiku, terapija kofeinom i dr. Glavni cilj liječenja je svođenje daljnje ozljede pluća na što manju razinu, usporedno stvarajući optimalne uvjete za rast i oporavak. U većine pacijenata s cijeljenjem i rastom pluća dolazi do postupnog poboljšanja.

Cilj ovog rada bio je prikazati obilježja djece rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb tijekom 2017. koja su zahtijevala nadomjesnu terapiju kisikom najmanje 28 dana nakon poroda. U navedenom periodu rođeno je ukupno 41 takvo dijete, što odgovara incidenciji od 1%. Većina novorođenčadi rođena je prije navršenog 28. tjedna gestacije i rodne mase manje od 1000 g. Incidencija i težina kliničke slike bronhopulmonalne displazije bile su obrnuto proporcionalne gestacijskoj dobi i rodnoj masi. Ostali promatrani rizični čimbenici uključivali su intrauterini zastoj u rastu, Apgar ocjenu, izloženost kisiku i vrste respiratorne potpore. Ovo istraživanje deskriptivne je naravi, a provedeno je na relativno malom uzorku, te zbog toga nije pouzdano u donošenju općenitih zaključaka.

Ključne riječi: kronična plućna bolest, bronhopulmonalna displazija, nedonošče, mehanička ventilacija, kisik

Summary

CHRONIC LUNG DISEASE IN PREMATURE INFANTS

Iva Topić

Chronic lung disease is a respiratory disease that usually evolves from an acute respiratory disorder experienced by a newborn infant. The majority of cases arise from bronchopulmonary dysplasia, which is usually described as a disease subsequent to oxygen and/or ventilator therapy for respiratory distress syndrome in preterm newborns. It is defined by oxygen requirement for at least 28 days. Bronchopulmonary dysplasia is primarily interpreted as a developmental disorder in extremely premature infants in which premature birth and the initiation of pulmonary gas exchange at this early stage appear to interrupt the normal alveolar and vascular growth. At this early developmental stage, even minimal exposure to injurious factors, such as mechanical ventilation, oxygen toxicity, or infection, may interrupt this process. Prevention of chronic lung disease is primarily focused on preventing preterm birth. Other strategies include the use of less invasive mechanical ventilation strategies, surfactant administration, prevention of excess oxygen exposure, caffeine therapy, etc. Management is directed at minimizing further injury and providing an optimal environment to support growth and recovery. Most patients gradually improve as healing occurs and lung growth continues.

The aim of this thesis was to present the characteristics of infants born at the Department of Gynecology and Obstetrics, University Hospital Center Zagreb, in the year 2017, who required supplemental oxygen for at least 28 postnatal days. During this period, 41 such infants were born, which corresponds to an incidence of 1%. The majority of newborns were born before 28 weeks of gestation and weighing less than 1000 g. The incidence of bronchopulmonary dysplasia, as well as the severity of the disease, increased with decreasing gestational age and birth weight. Additional risk factors that were observed include intrauterine growth restriction, Apgar score, exposure to oxygen and respiratory support modalities. This descriptive research was carried out on a relatively small sample and therefore it is not reliable in making general conclusions.

Keywords: chronic lung disease, bronchopulmonary dysplasia, prematurity, mechanical ventilation, oxygen

1. Uvod

1.1. Definicije

Nedonošče je svako novorođenče čija je gestacijska dob (GD) manja od punih 37 tjedana, odnosno 259 dana, računajući od prvog dana posljednje menstruacije (1). Među nedonošenom djecom posebno se izdvaja skupina izuzetno prijevremeno rođene nedonoščadi (*engl. extremely preterm*), odnosno nedonoščadi rođene prije navršenog 28. tjedna gestacije (2). Ranije se nedonošenim smatralo svako novorođenče rodne mase (RM) manje od 2500 grama, međutim, danas se zna da trećinu takve novorođenčadi čini donošena novorođenčad koja je intrauterino sporije rasla. Svu novorođenčad rodne mase manje od 2500 grama, bez obzira na termin rođenja, definiramo kao novorođenčad male rodne mase (LBW, *engl. low birth weight*). Radi boljeg praćenja pobolijevanja i smrtnosti nedonoščadi, kao posebna skupina se izdvaja nedonoščad vrlo niske rodne mase (VLBW, *engl. very low birth weight*), odnosno RM manje od 1500 grama, te izuzetno niske rodne mase (ELBW, *engl. extremely low birth weight*), odnosno RM manje od 1000 grama. Budući da GD i RM svaka sama za sebe nisu dostatne za procjenu zrelosti ploda, u obzir se uzimaju oba mjerila (1).

Kronična plućna bolest (CLD) zajednički je naziv za heterogenu skupinu plućnih bolesti koje započinju akutnim zbivanjem u novorođenačkom razdoblju. Najčešće nastaje kao posljedica respiratornog distress sindroma (RDS-a), ali i druga stanja zbog kojih nastaje ozljeda pluća mogu rezultirati razvojem kronične plućne bolesti, poput: pneumonije, plućne hipoplazije, traheozofagealne fistule, kongenitalne dijafragmalne hernije i dr. (3).

Bronhopulmonalna displazija (BPD) najčešći je oblik CLD-a. Radi se o respiratornoj bolesti nedonoščadi kod koje dolazi do oštećenja pluća uz izostanak adekvatne reparacije. Ta su djeca dugo ovisna o terapiji kisikom i/li ventilacijom pozitivnim tlakom. Prema definiciji i stupnju bolesti to može biti dulje od 28 dana života ili 36 tjedana postmenstruacijske dobi (3,4).

Iako je kronična plućna bolest općenitiji pojam od bronhopulmonalne displazije, s obzirom da BPD u svakodnevnoj praksi čini većinu slučajeva CLD-a, u literaturi se često pronalazi preklapanje ovih dvaju termina. Budući da je cilj ovoga rada prikazati kroničnu plućnu bolest koja nastaje kao posljedica nedonošenosti i terapije mehaničkom ventilacijom i povećanim udisajnim koncentracijama kisika, ta će dva izraza u daljnjem tekstu biti upotrebljavani kao sinonimi.

1.2. Razvoj dijagnostičkih kriterija

Definicija bronhopulmonalne displazije mijenjala se i nadograđivala od 1967. godine kad su ovu bolest prvi put opisali Northway, Rosan i Porter kao rezultat upotrebe mehaničke ventilacije i visokih koncentracija kisika u nedonoščadi s

respiratornim distres sindromom (RDS) dulje od šest dana (5). S ciljem definiranja zajedničkih obilježja i povezanosti s mehaničkim oštećenjem pluća zbog strojne ventilacije, Bancalari je 1979. predložio sljedeće kriterije: potreba za ventilacijom pozitivnim tlakom barem tri dana u prvom tjednu života, razvijena klinička slika s tahipnejom, krepitacijama i retrakcijama dišne muskulature, potreba za nadomjesnim kisikom u 28. danu života te kronične promjene na rentgenogramu pluća (6). Revizijom iz 1988., uz definiciju ovisnosti o nadomjesnom kisiku 28. dana, dodaje se i kriterij ovisnosti u 36. tjednu postmenstruacijske dobi (PMD), kao bolji prediktor dugoročnog ishoda (7). Porastom preživljavanja izuzetno prijevremeno rođene nedonoščadi, kao i ELBW nedonoščadi, te porastom prevalencije blažih oblika BPD-a zbog uspješnijeg liječenja RDS-a, javila se potreba za novom definicijom koja bi u obzir uzimala gestacijsku dob i stupnjeve težine bolesti (8).

Današnja definicija usuglašena je 2001. godine na konferenciji NICHD-a, a uz potrebu za kisikom, dodaju se kriteriji gestacijske dobi (GD) i stupnjevi težine bolesti (9). Vrijeme procjene novorođenčadi ovisi o gestacijskoj dobi, na način da se pacijenti GD < 32 tjedna procjenjuju u 36. tjednu PMD ili pri otpustu iz bolnice (što nastupi ranije), a pacijenti GD ≥ 32 tjedna u razdoblju između 28. i 55. dana postnatalno ili pri otpustu iz bolnice (što nastupi ranije). Novorođenčad koja zahtijeva terapiju kisikom najmanje 28 dana nakon rođenja se dalje klasificira u blagi, umjereni ili teški oblik BPD-a, ovisno o koncentraciji nadomjesnog kisika i potrebi za dodatnom respiratornom potporom (Tablica 1.).

Tablica 1. Definicija BPD: dijagnostički kriteriji. Prema (9).

Gestacijska dob	< 32 tjedna	≥ 32 tjedna
Vrijeme procjene	36. tjedan PMD ili pri otpustu (što nastupi ranije)	> 28 dana, ali < 56 dana postnatalno ili pri otpustu (što nastupi ranije)
	Terapija kisikom > 21% najmanje 28 dana uz dodatno:	
Blaga BPD	disanje sobnog zraka u 36. tjednu PMD ili pri otpustu (što nastupi ranije)	disanje sobnog zraka 56. dana postnatalno ili pri otpustu (što nastupi ranije)
Umjereni BPD	potreba* za < 30% kisika u 36. tjednu PMD ili pri otpustu (što nastupi ranije)	potreba* za < 30% kisika 56. dana postnatalno ili pri otpustu (što nastupi ranije)
Teška BPD	potreba* za ≥ 30% kisika i/li pozitivnim tlakom (PPV ili NCPAP) u 36. tjednu PMD ili pri otpustu (što nastupi ranije)	potreba* za ≥ 30% kisika i/li pozitivnim tlakom (PPV ili NCPAP) 56. dana postnatalno ili pri otpustu (što nastupi ranije)

* fiziološki test koji potvrđuje potrebu za kisikom u vrijeme procjene tek treba definirati

Zbog sve veće potrebe za standardiziranim testom koji bi bio jednostavno primjenjiv u različitim institucijama, Walsh je sa suradnicima razvila fiziološku definiciju BPD koja se temelji na istovremenom mjerenju saturacije hemoglobina kisikom (SpO_2) i kontroliranoj primjeni kisika (10). Nedonoščadi koja u 36. tjednu PMD zahtijeva neki od oblika mehaničke ventilacije, CPAP, ili terapiju kisikom koncentracije veće od 30% bez dodatnog se testiranja dijagnosticira BPD. Kod nedonoščadi koja u 36. tjednu PMD zahtijeva terapiju kisikom koncentracije manje od 30%, koncentracija se postupno smanjuje do vrijednosti sobnoga zraka, odnosno do potpunog ukidanja. BPD se dijagnosticira u pacijenata koji ne prođu testiranje. Pozitivnim ishodom testiranja smatra se $SpO_2 \geq 88\%$ pri udisanju sobnog zraka u periodu od 60 minuta. Negativnim ishodom, odnosno kriterijem za dijagnozu BPD, smatra se SpO_2 između 80 i 87% tijekom 5 minuta ili $SpO_2 < 80\%$ tijekom 1 minute.

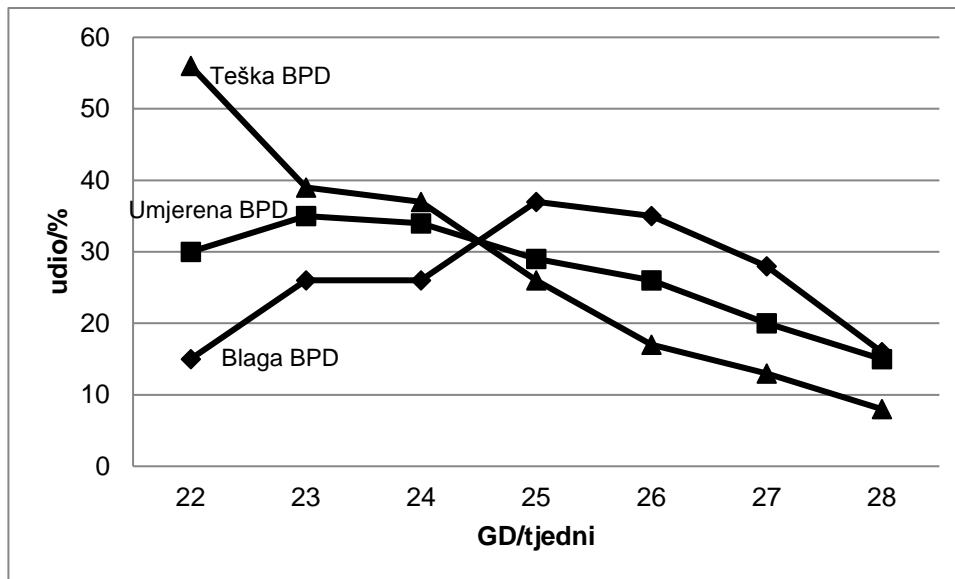
Daljnji razvoj definicije bi u budućnosti, s porastom našeg razumijevanja patofiziologije BPD, uz kliničke pokazatelje, vjerojatno mogao uključivati genetičko testiranje i specifične biomarkere, s ciljem preciznijeg predviđanja dugoročnog ishoda (11).

1.3. Epidemiologija

Postoje varijabilni podatci o incidenciji bronhopulmonalne displazije u različitim medicinskim centrima, što se djelomično objašnjava korištenjem različitih kliničkih definicija, razlikama u distribuciji novorođenčadi niske gestacijske dobi te razlikama u kriterijima za nadomjestak kisika, budući da u centrima s većom ciljnom saturacijom hemoglobina postoji veći broj djece kojima je potreban nadomjestak kisika (12,13).

Incidencija bronhopulmonalne displazije mijenja se u ovisnosti o rodnoj masi na način da se povećava kako se RM smanjuje. Novorođenčad rodne mase manje od 1250 g sačinjava 97% novorođenčadi s BPD-om (14).

Uz rodnu masu, incidencija BPD-a obrnuto je proporcionalna gestacijskoj dobi. U većini slučajeva BPD se pojavljuje u nedonoščadi gestacijske dobi manje od 30 tjedana (15). U multicentričnoj studiji *NICHD Neonatal Research Network* na 9575 ekstremno prijevremeno rođene nedonoščadi u periodu od 2003. do 2007. godine, incidencija BPD-a se nije mijenjala kroz godine, a iznosila je 42% kada se u obzir uzme tradicionalna definicija, odnosno potreba za nadomjesnim kisikom s navršenih 36 tjedana PMD (16). Primjenom definicije NICHD iz 2001. godine (9), incidencija BPD-a je iznosila 68%, a primjenom fiziološke definicije (10) 40%. Promatrajući ishod, BPD je prema definiciji iz 2001. stupnjevana na blagu, umjerenu i tešku. Krivulje (Grafikon 1.) prikazuju kako manja gestacijska dob povećava rizik razvoja težeg oblika BPD (16,17).



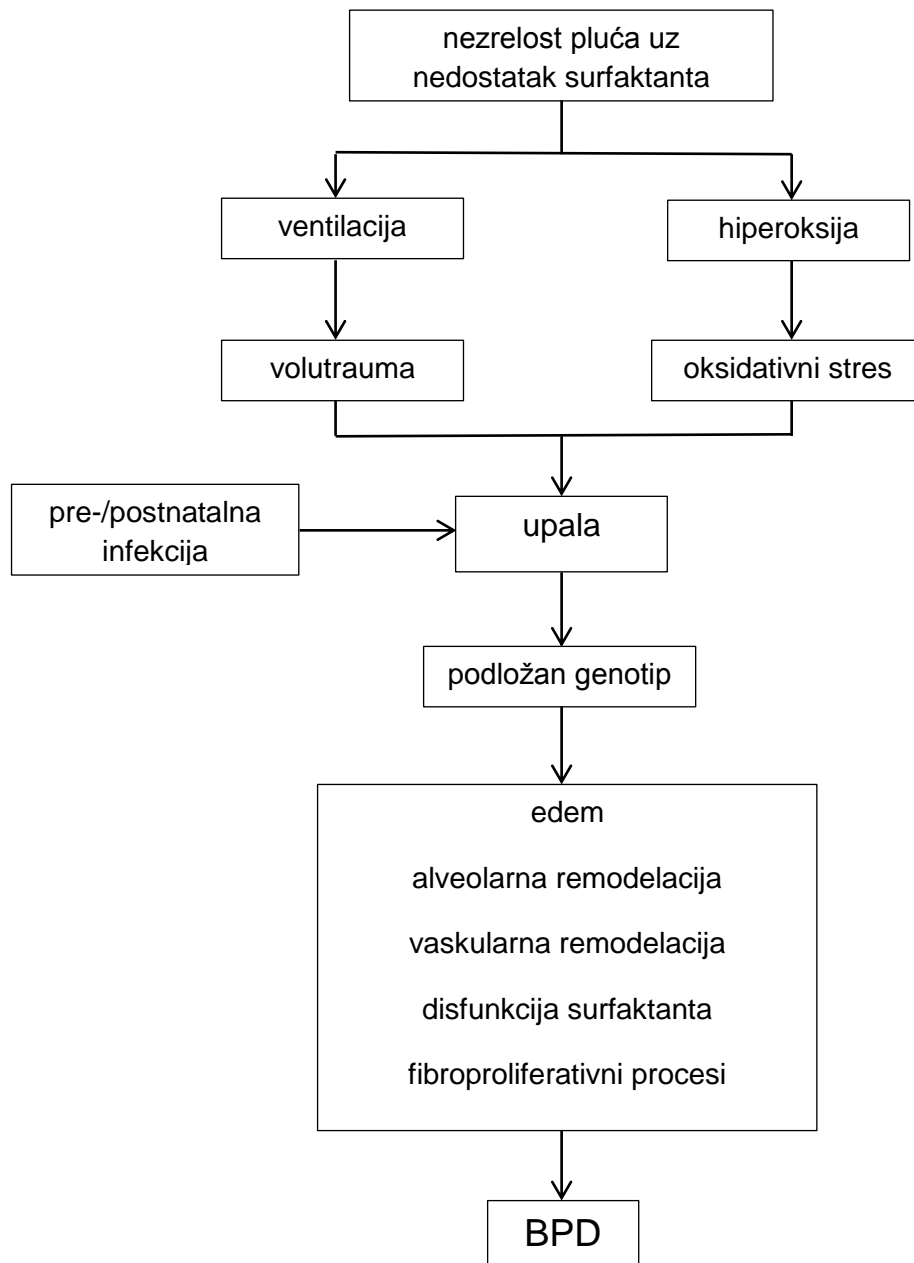
Grafikon 1. Udio djece s BPD-om u odnosu na trajanje gestacije. Prema (16,17).

S druge strane, u studiji koja je analizirala podatke o novorođenačkoj hospitalizaciji iz *United States National Database – Nationwide Inpatient Sample* za period od 1993. do 2006., pokazan je pad u incidenciji BPD-a od 4,3% godišnje što se pripisuje sve većoj primjeni neinvazivnih oblika respiratorne potpore (18).

1.4. Etiologija i patogeneza

Etiologija bronhopulmonalne displazije je multifaktorijalna i obuhvaća izloženost različitim prenatalnim i/li postnatalnim čimbenicima, kao što su mehanička ventilacija, toksično djelovanje kisika, infekcija i dr., koji narušavaju proces razvoja dišnog sustava i mogu dovesti do oštećenja izrazito osjetljivih i nezrelih pluća nedonoščeta (8).

BPD je prvenstveno rezultat abnormalnih reparativnih procesa koji nastaju kao odgovor na ozljedu i upalni proces koji se zbiva u nezrelim plućima genetski podložnog djeteta (Slika 1.). U podlozi nastanka ove bolesti nalazi se izrazita nezrelost pluća koju dodatno komplicira ijtrogeno oštećenje toksičnim djelovanjem kisika te velikim volumenima i tlakovima mehaničke ventilacije. Predisponirajući čimbenici uključuju infekciju, upalu, plućni edem, neravnotežu tjelesnih tekućina, nedovoljnu uhranjenost i dr. (12,19).



Slika 1. Patofiziologija bronhopulmonalne displazije. Prema (19).

S obzirom na mehanizam nastanka ozljede pluća i na promjene u načinu liječenja respiratornog distres sindroma, postoje određene etiopatogenetske razlike između „stare“ i „nove“ bronhopulmonalne displazije.

1.4.1. Stara bronhopulmonalna displazija

Prvotno je bronhopulmonalna displazija bila opisana u starije nedonoščadi koja je preboljela teški oblik RDS-a i koja je bila izložena agresivnoj mehaničkoj ventilaciji i visokim udisajnim koncentracijama kisika. Stara BPD bila je karakterizirana difuznim oštećenjem dišnih putova, hipertrofijom glatkih mišića, upalom, fibrozom i posljedičnom disrupcijom normalne strukture pluća (15,20).

1.4.2. Nova bronhopulmonalna displazija

Napretkom skrbi, prelaskom na neinvazivne metode mehaničke ventilacije, kao i većom stopom preživljavanja ELBW nedonoščadi, posljednjih godina glavni slučajevi čini novi oblik BPD-a, koji se opisuje kao razvojni poremećaj u kojemu izrazito prijevremeni porod i početak izmjene plinova interferiraju s normalnim razvojem alveola i plućnih krvnih žila i time stvaraju kliničku sliku BPD-a. Glavna karakteristika novog oblika je difuzna nezrelost i nedovoljna razvijenost alveola koja rezultira klinički značajnim smanjenjem površine za izmjenu plinova. Ozljeda alveola, upala i fibroza su obično blažeg intenziteta nego kod starog oblika BPD-a (15,20).

1.4.3. Rizični čimbenici

Različiti rizični čimbenici koji na dijete djeluju prije i nakon rođenja sudjeluju u razvoju bronhopulmonalne displazije:

Nedonošenost i posljedična plućna nezrelost, koja uključuje strukturalnu nerazvijenost i nedostatak protektivnih biokemijskih komponenata, čine glavni rizični čimbenik za razvoj BPD-a (13). Normalan se razvoj pluća odvija kroz 4 razdoblja. U pseudoglandularnom razdoblju (5-16 tjedana GD) bronhioli se uzastopno dijele do završnih bronhiola, a tek se u kanalikularnom razdoblju (16-26 tjedana) svaki završni bronhiol dijeli na respiracijske bronhiole, a zatim i na alveolarne hodnike. U sakularnom razdoblju (26 tjedana do rođenja) nastaju završne vrećice koje dolaze u kontakt s kapilarama. Broj završnih vrećica se u posljednja dva mjeseca gestacije i prvim godinama života neprestano povećava, a stanice koje ih oblažu (pneumociti tipa 1) postaju sve tanje pa se okolne kapilare izbočuju u vrećice. Tek u alveolarnom razdoblju (8 mjeseci do djetinjstva) nalazimo diferencirane alveole s dobro razvijenim epitelno-endotelnim odnosima alveo-kapilarne membrane. Potkraj 6. mjeseca u stijenkama alveola razvijaju se i pneumociti tipa II, stanice koje proizvode surfaktant, tekućinu bogatu fosfolipidima, koja smanjuje površinsku napetost između zraka i alveole (21). Nedonoščad rođena u kasnom kanalikularnom i sakularnom stadiju može preživjeti, jer je izmjena plinova na alveo-kapilarnoj membrani moguća, ali je znatno otežavaju odsustvo diferenciranih alveola, manja ukupna površina dostupna za izmjenu plinova, povećana difuzijska udaljenost alveola i kapilara te prevelika površinska napetost uslijed manjka surfaktanta (15,22,23). Strukturna i funkcionalna nezrelost čine pluća nedonoščeta dodatno osjetljivima na vanjske čimbenike i podložnima ozljedama koje negativno utječu na normalan razvoj plućne mikrocirkulacije i alveola (8).

Mehanička ventilacija uzrokuje ozljedu i oštećenje nezrelih pluća prvenstveno upuhivanjem velikih volumena zraka koji pretjerano rastežu dišne putove (volutrauma). Ostali mehanizmi uključuju visoki tlak u dišnim putovima (barotrauma), kolabiranje i ponovno širenje alveola (atelektotrauma) i veću učestalost upale (biotrauma) (8,24). U nepotpuno razvijenih pluća postoji značajna razlika između rastezljivosti dišnih putova i okolnog parenhima. Rastezljivost dišnih putova je povećana zbog slabo razvijene glatke muskulature i vezivnog tkiva, dok je rastezljivost parenhima smanjena zbog nerazvijenosti zračnih prostora i zadebljanja

alveolarnog zida, a taj se omjer rastezljivosti dodatno pogoršava zbog nedostatka surfaktanta. Najosjetljiviji su respiratorni bronhioli i alveolarni hodnici jer se nalaze na mjestu spajanja rastezljivog dišnog puta i slabo rastezljivih završnih vrećica. Nagle promjene tlaka i prevelika distenzija dovode do mehaničkog oštećenja tkiva i destrukcije epitela te posljedičnog nastanka edema i emfizema u intersticiju. Mehaničko oštećenje tkiva pozitivnim tlakom potiče upalne procese, produkciju citokina, akumulaciju granulocita te oslobođenje kisikovih radikala, proteaza i elastaza, što za posljedicu ima oštećenje stanica i međustaničnog matriksa (22,25). Istraživanje na nezreloj janjadi pokazalo je da je dovoljno primijeniti svega nekoliko dubokih udaha netom po rođenju da nastane oštećenje nezrelih pluća i da se umanjeno djelovanje naknadno primijenjenog surfaktanta u odnosu na kontrolnu skupinu životinja (26).

Toksičnost kisika očituje se produkcijom slobodnih radikala koji oštećuju tkivo nezrelih pluća, koja su, uslijed terapije respiratorne insuficijencije, češće izložena povećanoj koncentraciji kisika i hiperoksiji. Nedonoščad je posebno osjetljiva na djelovanje kisikovih radikala zbog neadekvatne protekcije koja nastaje uslijed nedovoljnog unosa antioksidansa prehranom i nezrelog antioksidativnog enzimatskog sustava. Uz to, nedonošena djeca su sklonija upali i infekciji, što dodatno povećava oksidativni stres (27,28). Razvoj fetalnih pluća normalno se odvija u uvjetima relativne hipoksije, a prijevremenim porodom novonastala hiperoksija negativno utječe na razvoj plućnih krvnih žila, uz ostale mehanizme, supresijom VEGF-a i indukcijom angiopoetina 2 (11).

Infekcija je povezana s nastankom BPD-a, bilo da je nastala *in utero* ili nakon rođenja. Istraživanja pokazuju kako novorođenačka sepsa povećava rizik oštećenja pluća i nastanka kronične plućne bolesti (29). Postoje različiti podatci o utjecaju korioamnionitisa na razvoj CLD-a. U studiji Yoon i suradnika pronađena je povišena koncentracija proupalnih citokina u amnijskoj tekućini djece koja su kasnije razvila BPD u odnosu na zdravu kontrolu (30). U metaanalizi iz 2012. godine pokazano je da korioamnionitis povećava rizik nastanka BPD-a, ali su autori zamijetili snažno odstupanje u publikacijama i potencijalnu precijenjenost ove povezanosti (31). S druge strane, postoje studije u kojima se korioamnionitis pokazao kao zaštitni čimbenik u nastanku bolesti, što se pripisuje teoriji da prenatalna infekcija ubrzava sazrijevanje nezrelih pluća (29,32). Od uzročnika infekcije, studije ističu kako je plućna kolonizacija bakterijom *Ureaplasma urealyticum* značajno povezana s razvojem BPD-a (33).

Povećana koncentracija proupalnih i kemotaktičnih čimbenika u djece koja su razvila BPD nastaje kao posljedica različitih rizičnih čimbenika, a povezana je s aktivacijom komplementa, povećanom propusnošću krvnih žila, propuštanjem proteina i mobilizacijom neutrofila u intersticij i alveole. Oslobođeni upalni medijatori izravno utječu na strukturu nezrelih pluća narušavajući integritet stanica, bazalne membrane i međustaničnog matriksa te inducirajući apoptozu. Infiltracija upalnih

stanica povezana je s gubitkom intersticijskih glikozaminoglikana koji imaju važnu ulogu u inhibiciji fibroze (8,34,35).

Nasljedna sklonost razvoju BPD-a sve je češći predmet istraživanja. U studiji koja je uspoređivala povezanost razvoja BPD-a između monzigotnih i dizigotnih blizanaca GD \leq 30 tjedana pokazano je da postoji genetski uvjetovana podložnost razvoju umjerenog i teškog oblika ove bolesti (36). Studija *Genome-wide association* dokazala je povezanost nekoliko poznatih genetskih putova uključenih u razvoj i popravak pluća koji su znakoviti za teški oblik BPD-a (37).

1.5. Klinička slika i tijek bolesti

Dijagnozu kronične plućne bolesti u pravilu je moguće postaviti relativno kasno, tek nakon nekoliko tjedana, iako se klasični oblik bolesti u neke prodisavane nedonoščadi može očitovati već u prvom tjednu života difuznim smanjenjem rentgenske prozračnosti pluća (1).

U anamnezi pacijenata postoji podatak o izuzetnoj nedonošenosti i terapiji mehaničkom ventilacijom i povećanim udisajnim koncentracijama kisika (1).

Plućna bolest u nedonoščadi GD $<$ 28 tjedana često započinje blagom slikom s tek neznatnom potrebom za nadomjesnim kisikom i ventilacijskom potporom tijekom prvog tjedna života, ali nakon toga uslijedi pogoršanje plućne funkcije s povećanom potrebom za nadomjesnim kisikom i ventilacijskom potporom (38).

Klinička slika je varijabilna, a djeca su uobičajeno tahipnoična. Zbog povećanog dišnog napora, ovisno o proširenosti plućnog edema ili atelektaza, prisutne su retrakcije prsnog koša i pomoćne dišne muskulature. U auskultatornom nalazu najčešće se čuju difuzne kreptacije, ali u pacijenata se mogu pojaviti i ekspiratorni zvižduci zbog formacije ožiljkastog tkiva, retencije sluzi ili kolapsa, koji dovode do posljedičnog suženja dišnih putova (8).

U analizi plinova u krvi pronalazi se hipoksemija s hiperkapnijom, koje su izraženije što je bolest više uznapredovala. Acidobazni status pokazuje respiracijsku acidozu uz metaboličku kompenzaciju (20).

Rentgenska slika srca i pluća mijenja se usporedno s progresijom bolesti. Northway je sa suradnicima prateći tijek bolesti opisao četiri različita stadija progresije radiološkog nalaza (5). Prvi stadij se nije razlikovao od opisa respiratornog distress sindroma, dok je drugi stadij okarakteriziran opacifikacijom pluća. U trećem stadiju vidljive su radiolucentne cistične tvorbe koje se dodatno povećavaju u četvrtom stadiju, u kojem se izmjenjuju s trakastim područjima radiodenziteta uz prisutnu kardiomegaliju. Nova BPD najčešće je okarakterizirana promjenama drugog stadija, ali u slučaju pogoršanja kliničke slike, promjene mogu nalikovati i trećem i četvrtom stadiju (39).

U pacijenata s teškim oblikom kronične plućne bolesti dolazi do pogoršanja plućne funkcije koja se očituje smanjenim respiracijskim volumenom, povećanim otporom dišnih putova te smanjenom popustljivošću pluća uz nepovoljan omjer ventilacije i perfuzije. Često se nalazi povišen plućni vaskularni otpor zbog poremećaja u građi plućnih krvnih žila, kao i lokalne vazokonstrukcije uslijed alveolarne hipoksije. Plućni edem nastaje kao posljedica filtracije tekućine iz kapilara u plućni intersticij te usporene limfne drenaže koja nastaje kao posljedica povišenog tlaka u desnom atriju (8).

1.6. Prevencija

Prevencija kronične plućne bolesti zasniva se na sprječavanju prijevremenog poroda i smanjivanju upalnih procesa koji nastaju kao posljedica mehaničke ozljede, oštećenja kisikom ili infekcije. Budući da brojni čimbenici imaju ulogu u nastanku ove bolesti, prevencija se zasniva na multidisciplinarnom pristupu (40).

Prenatalna primjena kortikosteroida u trudnica koje su pod povećanim rizikom od prijevremenog poroda smanjuje perinatalnu smrtnost, incidenciju respiratornog distres sindroma te intraventrikularnog krvarenja, a svoje djelovanje postižu ubrzanjem sazrijevanja pluća i sinteze surfaktanta. Smanjenje učestalosti RDS-a u novorođenčadi čije su majke prije poroda liječene kortikostereoidima smanjuje potrebu za mehaničkom ventilacijom i terapijom kisikom, koji su među glavnim rizičnim čimbenicima za razvoj kronične plućne bolesti, međutim, incidencija CLD-a se njihovom primjenom ne smanjuje, što se objašnjava većim preživljavanjem izuzetno nedonošene djece. Preporuča se primjena kortikosteroidne terapije u svih trudnica trajanja gestacije između 23 i 34 tjedna koje su pod rizikom prijevremenog poroda unutar narednih 7 dana (40–42).

Rana intubacija i primjena surfaktanta u prvih 30 do 60 minuta života učinkovita je u prevenciji i liječenju RDS-a, čime se smanjuje potreba za mehaničkom ventilacijom i oksigenoterapijom kao glavnim rizičnim čimbenicima za razvoj BPD-a. Terapija surfaktantom nije dovela do smanjenja incidencije BPD-a, što se povezuje s povećanim preživljenjem VLBW nedonoščadi (40,41). Novija istraživanja pokazuju sigurnost i uspješnost manje invazivnih metoda primjene surfaktanta putem tankih trahealnih katetera (43).

Kasna primjena surfaktanta mogući je odgovor na neke od čimbenika koji sudjeluju u nastanku teške BDP, kao što su taloženje staničnog detritusa u distalnim dišnim putovima, disfunkcija pneumocita tipa II, utjecaj mehaničke ventilacije na ekspresiju surfaktanta i dr. U francuskoj studiji na 118 nedonoščadi GD < 33 tjedna koja su zahtijevala mehaničku ventilaciju 14. dana nakon poroda nije pokazano poboljšanje kliničke slike s navršenih 36 tjedana PMD ili prilikom otpusta, ali su djeca kod kojih je kasno primijenjen surfaktant (nakon 14. dana) pokazala bolji plućni ishod u dobi od 1 godine u odnosu na kontrole (44).

Ograničenje unosa tekućine može imati važnu ulogu u prevenciji BPD-a. U studiji NICHD-a na kohorti od 1382 ELBW nedonoščadi primijećeno je da su djeca koja su završila smrtnim ishodom ili razvila BPD imala veći unos tekućine i manji gubitak tjelesne težine u prvih 10 dana života (na koji utječe fiziološka kontrakcija ekstracelularnog prostora zbog negativne bilance tekućine) u odnosu na djecu koja su preživjela i nisu razvila BPD (45). Smanjeni unos tekućine potencijalno umanjuje plućni edem i s njime povezano oštećenje pluća koje doprinosi razvoju BPD-a. U istraživanju provedenom na novorođenčadi RM \leq 1750 grama kojima je smanjen unos tekućine u razdoblju od 4 tjedna nakon poroda, značajno više djece je preživjelo bez radioloških znakova BPD-a (46). Također, umjereno ograničenje unosa tekućine smanjuje rizik od razvoja BPD-a umanjujući vjerojatnost razvoja simptomatskog otvorenog arterijskog duktusa i s njime povezanog lijevo-desnog pretoka i opterećenja plućne cirkulacije (40).

Različite strategije mehaničke ventilacije razvijene su s ciljem izbjegavanja, odnosno umanjivanja, ozljede pluća koja pridonosi razvoju kronične plućne bolesti. Minimalno invazivna mehanička ventilacija podrazumijeva korištenje čim manjih respiracijskih volumena sa svrhom ublažavanja volutraume i prekomjerne distenzije pluća. U izbjegavanju velikih respiracijskih volumena dozvoljava se određena razina hiperkapnije, odnosno povećane razine parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida (PaCO_2 između 50 i 55 mmHg), čime je uz ublažavanje traume moguće skratiti trajanje strojne ventilacije (47,48). Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV, prema engl. *high frequency oscillatory ventilation*) je tehnika kojom se isporučuju vrlo mali respiracijski volumeni brzom frekvencijom čime se nastoji držati alveole otvorenima konstantnim srednjim tlakom, a oscilacijama oko njegove vrijednosti postići adekvatnu izmjenu plinova. Istraživanja nisu pokazala da HFOV utječe na smanjenje incidencije CLD-a u odnosu na konvencionalne metode (49,50). Metode neinvazivne mehaničke ventilacije, posebice NCPAP (engl. *nasal continuous positive airway pressure*), pokazale su se učinkovitijima u prevenciji BPD-a. U studiji Van Marter i suradnika iz 2000. godine uspoređivane su razlike u kliničkoj praksi između bolnice sveučilišta Columbia, u kojoj je češće primjenjivan NCPAP, i dvije bostonske bolnice koje su davale prednost mehaničkoj ventilaciji uz primjenu surfaktanta (51). Rezultati su pokazali da je na Columbiji incidencija CLD-a, definiranog kao potrebe za nadomjesnim kisikom u 36. tjednu PMD, bila oko 5 puta manja u odnosu na druge dvije bolnice, što se pripisuje ranoj primjeni NCPAP-a. Brojni su fiziološki učinci NCPAP-a na plućnu mehaniku. Povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća zbog širenja kolabiranih alveola povećava respiratornu površinu i smanjuje lijevo-desni pretok. Bolja oksigenacija dovodi do smanjenja plućnog vaskularnog otpora i povećanja protoka krvi kroz pluća. Otvorenost alveola smanjuje otpor u dišnim putovima, a posljedično i ukupni rad disanja, dok je plućna popustljivost povećana. Stabilizacijom prsnog koša i ošita disanje postaje pravilnije (22,52). Sprječavanje kolapsa alveola omogućuje očuvanje i pojačano stvaranje surfaktanta u nedonoščadi, a studije govore u prilog djelotvornosti rane primjene NCPAP-a i bez intubacije i primjene egzogenog surfaktanta (22,53). Kao drugi oblik neinvazivne

mehaničke ventilacije upotrebljava se nazalna ventilacija intermitentnim pozitivnim tlakom (NIPPV, prema engl. *nasal intermittent positive pressure ventilation*) koja na bazične postavke CPAP-a superponira zadani broj respiracija koje su poduprte pozitivnim tlakom. Metaanaliza *Cochrane* kolaboracije pokazuje manju vjerojatnost naknadne intubacije i mehaničke ventilacije nakon primjene NIPPV-a u odnosu na NCPAP, ali bez razlike u incidenciji CLD-a (54). Nosna kanila visokog protoka (HFNC, prema engl. *high-flow nasal cannula*) sve se češće koristi umjesto NCPAP-a, posebice kao potpora nakon ekstubacije. Glavne prednosti ovog pristupa su manja trauma nosne sluznice i manja bolnost. Kada se koristi kao primarna respiratorna potpora, pokazuje statistički značajnu manju uspješnost u odnosu na NCPAP (55).

Terapija kisikom za svoj konačni cilj ima postizanje adekvatne oksigenacije tkiva, ali uz istodobno očuvanje od toksičnih učinaka kisika i oksidativnog stresa. Većina studija daje prednost restriktivnom pristupu liječenju, koristeći niže ciljne vrijednosti saturacije hemoglobina kisikom, koje za posljedicu imaju nižu incidenciju BPD-a bez povećanja rizika od smrtnog ishoda (41). Ciljna SpO₂ ne bi trebala prelaziti 95% zbog opasnosti od pretjerane primjene kisika i izloženosti njegovom toksičnom djelovanju (40).

Terapija kofeinom, koji se koristi u liječenju novorođenačke apneje, smanjuje učestalost bronhopulmonalne displazije u VLBW nedonoščadi, što se objašnjava bržim odvajanjem od respiratora, odnosno kraćim trajanjem invazivne mehaničke ventilacije za tjedan dana (56). Potencijalni mehanizmi djelovanja uključuju povećanje plućne popustljivosti, smanjenje otpora dišnih putova, povećanje minutne ventilacije, veću kontraktilnost dijafragme, smirivanje upale te utjecaj na remodelaciju pluća (57). Većina studija preporuča primjenu kofeina u sve djece RM < 1250 grama unutar prva tri dana, dok neke ističu prednost primjene već od prvog dana života (40,58).

Vitamin A i njegovi derivati sudjeluju u rastu i diferencijaciji plućnog epitela, a posebice u fazi cijeljenja nakon ozljede pluća. Nedonoščad ima niske doze ovog vitamina po rođenju, što se povezuje s većim rizikom od nastanka CLD-a, stoga je razvijena strategija njegove intramuskularne primjene (59). U metaanalizi *Cochrane* kolaboracije pokazano je određeno smanjenje smrtnosti i razvoja CLD-a, a nije zapažen učinak na neurorazvojni ishod, kao niti nuspojave primjene vitamina A (60).

1.7. Liječenje

Liječenje bronhopulmonalne displazije usmjereno je na svođenje daljnje ozljede pluća na što manju razinu, usporedno stvarajući optimalne uvjete za rast, cijeljenje i oporavak, koji u većine pacijenata postupno dovedu do poboljšanja. Liječenje respiratornih simptoma uglavnom je simptomatsko (61).

Mehanička ventilacija u pacijenata s razvijenom kliničkom slikom BPD-a, koji zahtijevaju produljenu terapiju PPV-om, treba omogućiti adekvatnu izmjenu plinova

uz svođenje daljnje mehaničke ozljede na minimum, što se postiže isporukom čim manjih respiracijskih volumena uz toleriranje određenog stupnja hipoksemije i hiperkapnije. Adekvatna respiratorna potpora je glavni cilj mehaničke ventilacije, što znači da je u nekim slučajevima potrebno i opravdano isporučiti veći respiracijski volumen za postizanje učinka. Ventilacija bi trebala biti ravnomjerno raspoređena uz regrutaciju svih alveola i izbjegavanje stvaranja atelektaza, a posebice u pacijenata s traheobronhomalacijom. To se postiže adekvatnim pozitivnim tlakom na kraju ekspirija (PEEP), produljenjem inspirija te smanjenjem frekvencije ventilacije kako bi se svladao povećani otpor u određenim dijelovima pluća. Važno je osigurati adekvatan i dovoljno dug ekspirij kako bi se izbjeglo zarobljavanje zraka u plućima koje dovodi do hiperinflacije, smanjene plućne rastezljivosti, smanjenog venskog priljeva krvi u srce te posljedičnog smanjenja minutnog volumena (25,61,62). S rastom i poboljšanjem kliničke slike, potrebno je periodički pokušavati ukidati strojnu ventilaciju osiguravajući primjerenu respiratornu potporu prelaskom na neinvazivne oblike, a potom i na samostalnu terapiju nadomjesnim kisikom. Kod produljene ventilacije i opetovanih intubacija, potrebno je razmotriti traheotomiju kako bi se izbjegla ozljeda grkljana i nastanak subglotične stenoze (61).

Nadomjesna terapija kisikom u djece s razvijenom kliničkom slikom BPD-a prvenstveno treba osigurati dostatnu oksigenaciju tkiva. Potrebno je izbjeći alveolarnu hipoksiju jer ona može dovesti do povećanja plućnog vaskularnog otpora i u konačnici do razvoja *cor pulmonale*, te do konstrikcije dišnih putova (63,64). Međutim, potreban je oprez jer povišene koncentracije kisika povećavaju rizik njegova toksičnog djelovanja na organe nedonoščeta, prvenstveno nezrela pluća i retinu. Ciljna saturacija hemoglobina kisikom u nedonoščadi trebala bi biti u rasponu od 90 do 95%, a nakon što djeca dosegnu terminsku dob, odnosno postignu zrelu vaskularizaciju retine, preporuča se $SpO_2 \geq 95\%$ (61).

Prehranu nedonoščadi s BPD-om potrebno je prilagoditi tako da zadovolji povećane energetske i metaboličke zahtjeve, koji mogu biti i 20 do 40% veći u odnosu na vršnjake, te osigura adekvatan rast i razvoj novih alveola. Zbog restrikcije u unosu tekućine, potrebno je povećati kalorijsku gustoću obroka dodavanjem lipida umjesto ugljikohidrata, čime se ujedno smanjuje i produkcija CO_2 te respiracijski kvocijent (12,39).

Ograničenje unosa tekućine preporuča se radi izbjegavanja nastanka plućnog edema i poboljšanja plućne funkcije, međutim, u literaturi ne postoji dovoljno podataka koji bi dokazali pozitivne učinke smanjenog unosa tekućine u djece s razvijenom kliničkom slikom BPD-a (61,65).

Diuretici se upotrebljavaju kako bi umanjili retenciju vode u plućima i time smanjili otpor i poboljšali plućnu popustljivost, ali ne postoje dokazi da njihova primjena poboljšava klinički ishod u smislu trajanja strojne ventilacije, duljine hospitalizacije ili dugoročnih ishoda. Diuretici izbora u djece ovisne o mehaničkoj ventilaciji su tiazidni diuretici, a nešto rjeđe se upotrebljavaju diuretici Henleove

petlje, odnosno furosemid, zbog opasnosti od nuspojava koje uključuju hiperkalciuriju, nefrokalcinozu, ototoksičnost i poremećaj u ravnoteži elektrolita (20,39).

Bronhodilatatori, najčešće β_2 agonisti, djeluju relaksirajući glatke mišiće dišnih putova i na taj način akutno umanjuju otpor i povećavaju popustljivost. Njihovo djelovanje je kratkotrajno, a najčešće nuspojave njihove primjene uključuju tahikardiju, hipertenziju i aritmije. U studijama ne postoji dovoljno dokaza koji bi govorili o utjecaju bronhodilatatora na tijek CLD-a i dugoročne ishode. Njihova se primjena preporučuje samo u epizodama akutne plućne dekompenzacije uslijed bronhospazma i hiperreaktivnosti bronha (20,61,66).

Kortikosteroidi su, zbog svoje potencijalne uloge u ublažavanju upalnih procesa u nezrelim plućima, bili predmet brojnih istraživanja i metaanaliza. Terapija kortikosteroidima poboljšava plućnu mehaniku te skraćuje potrebu za strojnom ventilacijom i smanjuje ovisnost o kisiku u 28. danu života i 36. tjednu PMD. Njihova rutinska primjena se ne preporučuje zbog kratkoročnih nuspojava, ali i utjecaja na neurorazvojni ishod i povezanosti s kasnijim nastankom cerebralne paralize (15,35). Kako bi se izbjegle sistemske nuspojave, neka istraživanja prikazuju pozitivne učinke inhalacijske primjene kortikostreoida, ali uz ograničen klinički značaj, te ona još uvijek nije ušla u rutinsku primjenu (67). *American Academy of Pediatrics* ne preporučuje rutinsku primjenu kortikostreoida u prevenciji i/li liječenju CLD-a, a ostavlja mogućnost primjene niskih doza deksametazona ili hidrokortizona u djece s visokim rizikom koja nakon 1-2 tjedna života ostaju ovisna o strojnoj ventilaciji (68). Prema europskim smjernicama za liječenje RDS-a, sistemska primjena kortikostreoida rezervirana je za rijetke kliničke situacije radi olakšavanja ekstubacije i odvajanja od respiratora djece nakon 1-2 tjedna PPV-a, a primjenjuju se niske doze u kratkom vremenskom periodu (69).

1.8. Ishod i dugoročna prognoza

Smrtnost djece koja boluju od CLD-a u prvoj godini života procjenjuje se na 10 do 20%, a rizik je proporcionalan s trajanjem izloženosti nadomjesnom kisiku i stupnjem respiratorne potpore. Najčešći uzroci smrti su infekcija, zatajenje disanja i *cor pulmonale* zbog perzistirajuće plućne hipertenzije (39,70).

Oko polovice djece s kroničnom plućnom bolesti zahtijeva ponovnu hospitalizaciju u ranom djetinjstvu, a glavni razlog su plućne bolesti (35). Djeca s kroničnom plućnom bolesti su pod povećanim rizikom od respiratornih infekcija, osobito infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV-om), koja može biti životno ugrožavajuća, stoga se pacijentima koji su u zadnjih 6 mjeseci primali terapiju za CLD preporučuje imunoprofilaksa palivizumabom tijekom sezone RSV-a (70). U bolesnika su češći napadaji sipnje i simptomi slični astmi, ali u podlozi ovih dviju bolesti se nalaze različiti obrasci upale dišnih putova. Također, u adolescenata koji su preboljeli CLD nije dokazana veća učestalost astme koja bi zahtijevala terapiju

bronhodilatatorima u odnosu na vršnjake bez CLD-a (15,71). Testovi plućne funkcije otkrivaju smanjenje forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV1), kao i omjera FEV1 i forsiranog vitalnog kapaciteta (FEV1/FVC), što ukazuje na ograničenje protoka zraka i opstrukciju malih dišnih putova kao posljedicu nesrazmjera u brzini rasta dišnih putova i plućnog parenhima (72). Respiratorni simptomi s vremenom postaju blaži, ali u nekih pacijenata mogu perzistirati i u odrasloj dobi (73). Bolesnici s CLD-om imaju veći rizik od razvoja plućne arterijske hipertenzije (PAH) zbog disrupcije u angiogenezi i posljedične dismorfije plućnih krvnih žila uz hiperplaziju glatkih mišića i fibroblasta te povećane vazoreaktivnosti. Rizični čimbenici uključuju nisku GD, RM < 1500 grama, hipotrofičnost, oligohidramniju te produljenu mehaničku ventilaciju i oksigenoterapiju. PAH uobičajeno regredira u kasnijoj dobi, usporedno s dostizanjem rasta pluća, ali u dojenačkoj dobi mortalitet djece s PAH-om iznosi 14 do 38% (72,74,75).

U usporedbi sa zdravom djecom, djeca koja su razvila CLD imaju veći rizik od nepovoljnog neurorazvojnog ishoda, uključujući i motoričke i senzoričke poteškoće. CLD utječe i na kognitivni razvoj, djeca su u prosjeku nižeg kvocijenta inteligencije, kasnije razvijaju govor te pokazuju poteškoće u ponašanju i održavanju pažnje (71). Istraživanja pokazuju da je kasniji neurorazvojni i kognitivni ishod djece lošiji što je teži stupanj osnovne bolesti (76,77).

Prosječna visina i težina djece s teškim oblikom CLD-a uobičajeno se nalazi ispod 3. centile za dob. Zastoj u rastu djelomično je posljedica većih metaboličkih zahtjeva uslijed povećanog rada disanja. Rast se ubrzava s poboljšanjem respiratornih simptoma, a djeca u školskoj dobi dostižu zdrave kontrole (12).

2. Cilj rada

Cilj ovog rada bio je utvrditi broj nedonošene novorođenčadi koja udovoljava kriterijima za dijagnozu kronične plućne bolesti, odnosno kod koje je primjenjivana terapija kisikom koncentracije $> 21\%$ 28. dana nakon rođenja, u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2017. te prikazati njihove zajedničke karakteristike.

3. Ispitanici i metode

Istraživanje u sklopu ovoga rada provedeno je u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Iz baze podataka kliničkog materijala Klinike i knjige prijema djece u neonatalnu intenzivnu jedinicu retrospektivno su izdvojeni podatci o nedonoščadi rođenoj u Klinici tijekom 2017. godine koja je odgovarala definiciji kronične plućne bolesti (9), odnosno kod koje je postojala potreba za nadoknadom kisika koncentracije $> 21\%$ najmanje 28 dana nakon rođenja.

Analizirani su sljedeći podatci: spol, gestacijska dob (GD), rodna masa (RM), Apgar ocjena u 1. minuti, broj dana provedenih na kisiku te ovisnost o nadomjesnom kisiku u 36. tjednu PMD, potreba za invazivnim ili neinvazivnim oblicima mehaničke ventilacije. Uvrštavanjem rodni masa u Fentonove krivulje, izdvojena su hipotrofična djeca, odnosno ona koja se nalaze ispod 10. centile za gestacijsku dob (78).

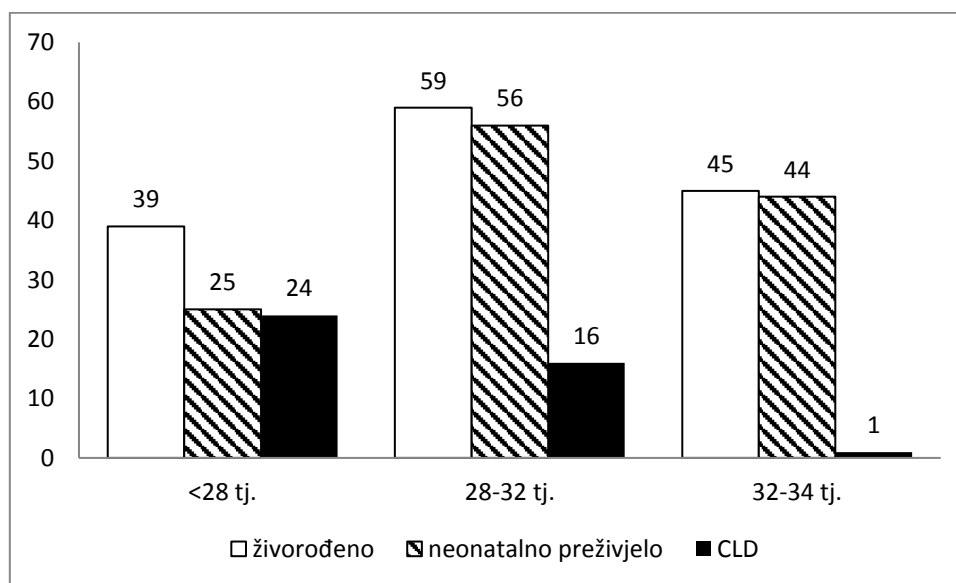
Pri izračunu incidencije, nedonoščad je, ovisno o gestacijskoj dobi, podijeljena na 3 skupine: < 28 tjedana, $28 - 31^{+6}$ tjedna te stariju od 32 tjedna. Prilikom analize pojedinih osobitosti nedonoščadi koja odgovara definiciji kronične plućne bolesti, podjela je napravljena u 5 skupina: skupinu gestacijske dobi < 26 tjedana, $26 - 27^{+6}$ tjedana, $28 - 29^{+6}$ tjedana, $30 - 31^{+6}$ tjedana i skupinu $GD \geq 32$ tjedna.

Podatci su prikazani tablično i grafički. U analizi su korištene metode deskriptivne statistike. Statistička analiza provedena je u programu Microsoft Office Excel 2010.

4. Rezultati

U razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2017. u Klinici za Ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb ukupno je živorođeno 3945 novorođenčadi, od toga 360 nedonoščadi (novorođenčadi rođene prije 37. tjedna PMD). Udio nedonošene novorođenčadi u ukupnom broju živorođenih iznosio je 9,1%. Od ukupnog broja živorođene djece, prvi je tjedan života preživjelo 3933 novorođenčadi, od kojih je 41 bilo ovisno o kisiku i/li ventilaciji pozitivnim tlakom ≥ 28 dana, čime su ispunili kriterije za dijagnozu kronične plućne bolesti. Incidencija iznosi 1% živorođene djece, odnosno 11,4% nedonošene djece. Među 40 djece GD < 32 tjedna koja odgovaraju definiciji BPD-a, odnosno CLD-a, 29 (72,5%) ih je u 36. tjednu PMD disalo sobni zrak, dok je 11 djece (27,5%) bilo ovisno o dodatnoj respiratornoj potpori. Jedno dijete GD ≥ 32 tjedna je 56. dana života disalo sobni zrak (100%).

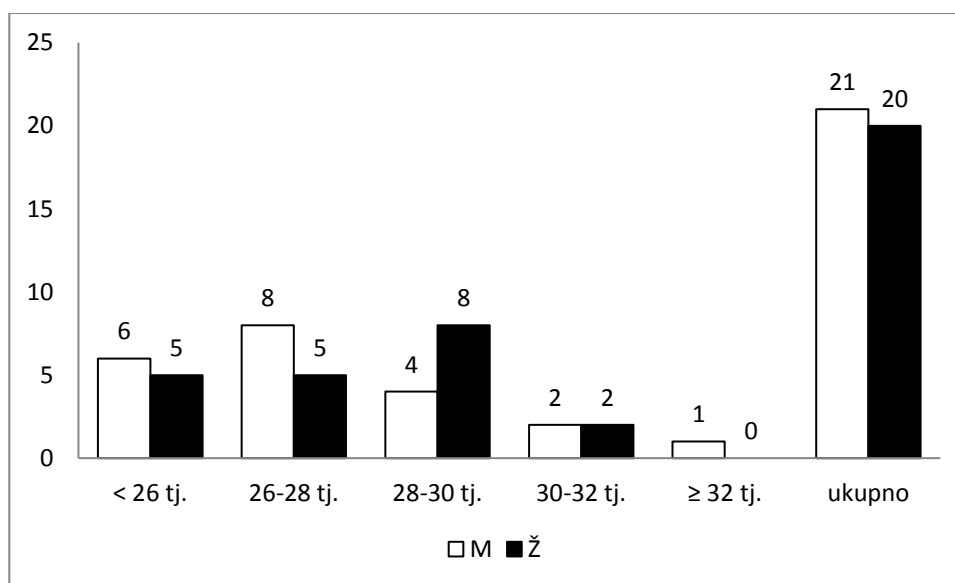
Nedonoščadi gestacijske dobi < 28 tjedana u 2017. godini živorođeno je 39, od kojih je 25 neonatalno preživjelo, a među njima je 24 razvilo CLD (61,5% živorođenih/96% neonatalno preživjelih). U rasponu GD od 28 do 32 tjedna živorođeno je 59, a neonatalno preživjelo 56 nedonoščadi, od čega je 16 ispunilo kriterije za dijagnozu CLD (27,1%/28,6%). Između 32. i 34. tjedna živorođeno je 45 nedonoščadi, od čega je 44 neonatalno preživjelo, a 1 razvilo CLD (2,2%/2,3%). Nedonoščadi starije od 34 tjedna GD živorođeno je i neonatalno preživjelo 217. Niti jedno dijete iz te skupine nije razvilo kroničnu plućnu bolest. Na Grafikonu 2 prikazana je raspodjela prematurusa rođenih u 2017. mlađih od 34 tjedna GD prema dobnim skupinama.



Grafikon 2. Raspodjela nedonoščadi po skupinama prema gestacijskoj dobi.

Nedonoščadi izuzetno niske rodne mase (*engl. ELBW*), odnosno RM < 1000 grama, u 2017. godini živorođeno je 50 (1,3%), od kojih je rano neonatalno preživjelo 39. U ovoj skupini novorođenčadi kriterije za dijagnozu CLD-a ispunilo je 28 djece, odnosno 56% živorođenih i 71,8% rano neonatalno preživjelih, a od toga ih je 9 bilo ovisno o kisiku u 36. tjednu PMD (32,1%).

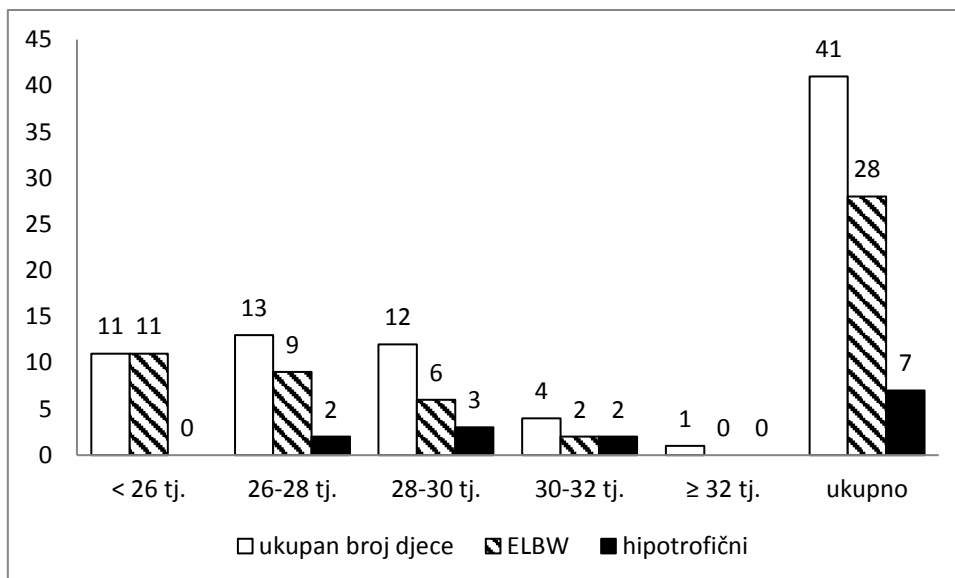
Među 41 nedonoščetom koje je u 2017. godini zahtijevalo nadomjesnu terapiju kisikom 28. dana života bio je 21 dječak (51,2%) i 20 djevojčica (48,8%). Dobno-spolna raspodjela prikazana je na Grafikonu 3.



Grafikon 3. Dobno-spolna raspodjela.

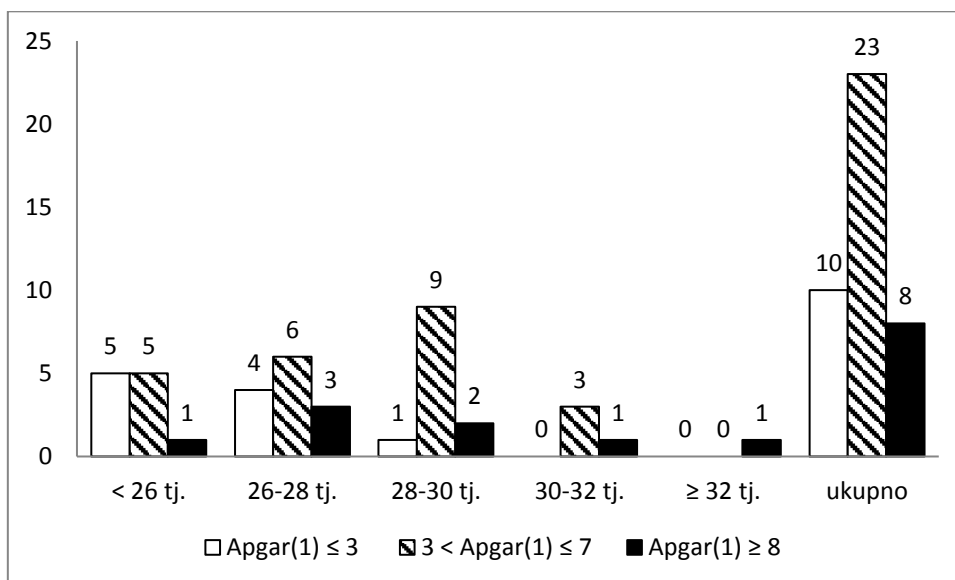
Medijan gestacijske dobi pri rođenju iznosio je 27⁺³ tjedana, s rasponom od 24⁺² do 34⁺⁰ tjedana. Broj izuzetno prijevremeno rođene (*engl. extremely preterm*) nedonoščadi, odnosno nedonoščadi GD < 28 tjedana iznosio je 24 (58,5%).

Medijan rodne mase bio je 915 grama, s rasponom od 615 do 2052 grama. Novorođenčadi izuzetno niske rodne mase (ELBW), odnosno RM < 1000 grama bilo je ukupno 28 (68,3%). Hipotrofične novorođenčadi, odnosno novorođenčadi ispod 10. centile RM za svoju gestacijsku dob prema Fentonovim krivuljama, bilo je ukupno 7 (17,1%). Grafikon 4 prikazuje broj ELBW i hipotrofične novorođenčadi prema obrađivanim dobnim skupinama.



Grafikon 4. Izuzetno niska rodna masa i hipotrofija.

Prosječna Apgar ocjena u 1. minuti života iznosila je 5,5, uz raspon od 1 do 10. Bilo je 10 novorođenčadi čija je Apgar ocjena iznosila ≤ 3 , odnosno 24,4%. Novorođenčadi čija je Apgar ocjena iznosila između 4 i 7 bilo je 23, odnosno 56,1%, dok je novorođenčadi čija je Apgar ocjena iznosila ≥ 8 bilo 8, odnosno 19,5%. Grafikon 5 prikazuje distribuciju Apgar ocjene u 1. minuti života prema dobnim skupinama.



Grafikon 5. Apgar ocjena u 1. minuti života.

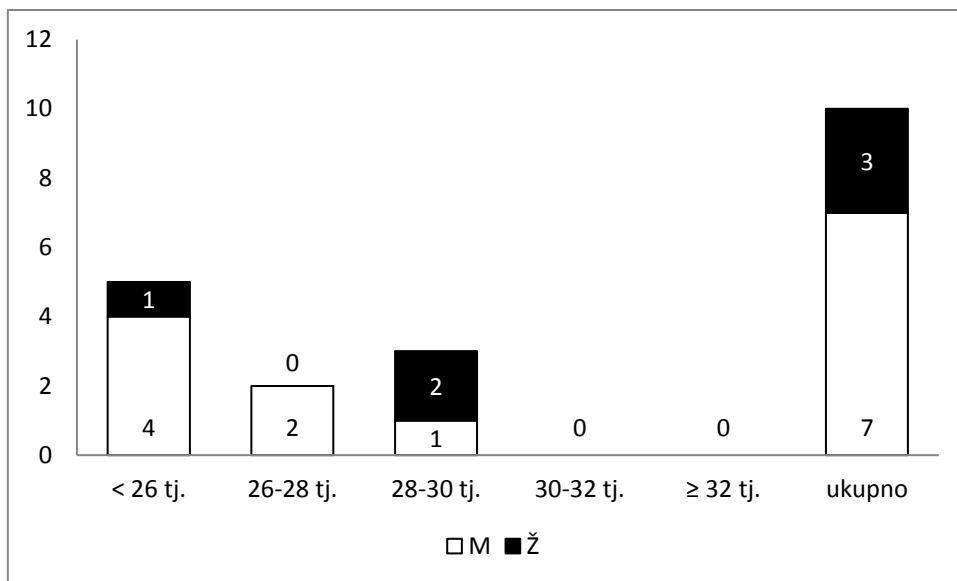
Medijan vremena provedenog na kisiku iznosio je 47 dana, uz raspon od 28 do 118 dana. Uz vrijeme potrebe za nadomjesnim kisikom, analizirana je i potreba za dodatnom respiratornom potporom, odnosno ovisnost o mehaničkoj ventilaciji. Od metoda neinvazivne mehaničke ventilacije sveukupno je u 30 djece primijenjen NCPAP (73,2%), a u 12 djece HFNC (29,3%). Tablica 2 prikazuje broj djece liječene kisikom i metodama strojne ventilacije prema analiziranim dobnim skupinama. Terapija kisikom bez dodatne mehaničke potpore disanju primjenjivana je u 2 novorođenčadi, odnosno 4,9%. Isključivo neinvazivnom mehaničkom ventilacijom, koja podrazumijeva NCPAP i/li HFNC, liječeno je 12 novorođenčadi, odnosno 29,3%. Intubacija i konvencionalna mehanička ventilacija nastupile su kod 9 novorođenčadi, odnosno 21,9%, bez prethodne primjene metoda neinvazivne ventilacije. 18 novorođenčadi, odnosno 43,9%, liječeno je metodama neinvazivne i invazivne mehaničke ventilacije.

Tablica 2. Potreba za respiratornom potporom.

	< 26 tj. (%)	26-28 tj. (%)	28-30 tj. (%)	30-32 tj. (%)	≥ 32 tj. (%)	ukupno (%)
Isključivo kisik	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)	1 (25)	0 (0)	2 (4,9)
Kisik + neinvazivna ventilacija*	0 (0)	6 (46,1)	4 (33,3)	2 (50)	0 (0)	12 (29,3)
Kisik + invazivna ventilacija	2 (18,2)	5 (38,5)	1 (8,3)	0 (0)	1 (100)	9 (21,9)
Kisik + neinvazivna + invazivna	9 (81,8)	2 (15,4)	6 (50)	1 (25)	0 (0)	18 (43,9)

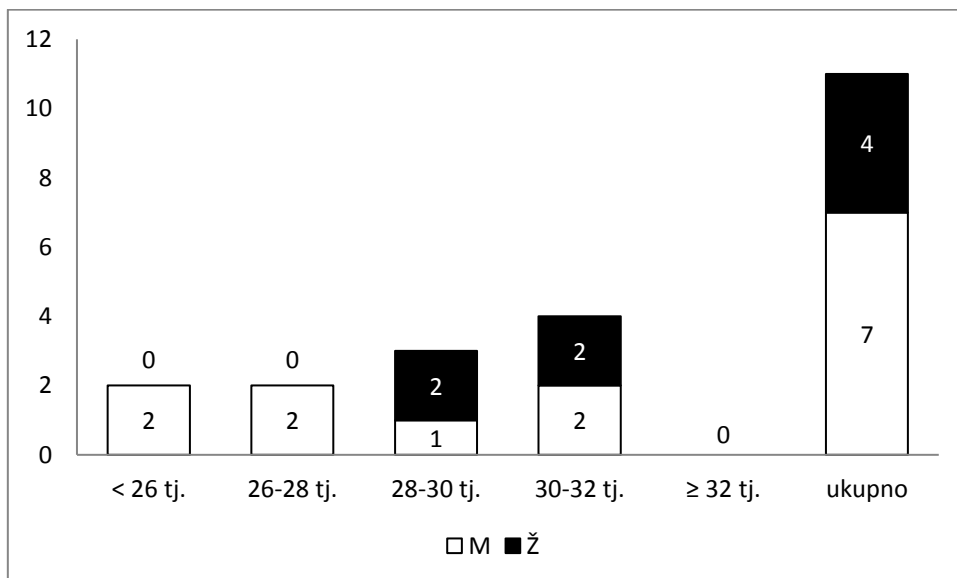
* NCPAP i/li HFNC

Ukupno je 27 djece (65,9%) zahtijevalo endotrahealnu intubaciju i mehaničku ventilaciju, a od toga 10 djece u trajanju od ≥ 2 tjedna, odnosno 24,4% ukupnog broja, a 37% svih intubiranih i strojno ventiliranih. Kod niti jednog djeteta nije bila indicirana traheotomija. Grafikon 6 prikazuje dobno-spolnu raspodjelu djece koja su strojno ventilirana ≥ 2 tjedna.



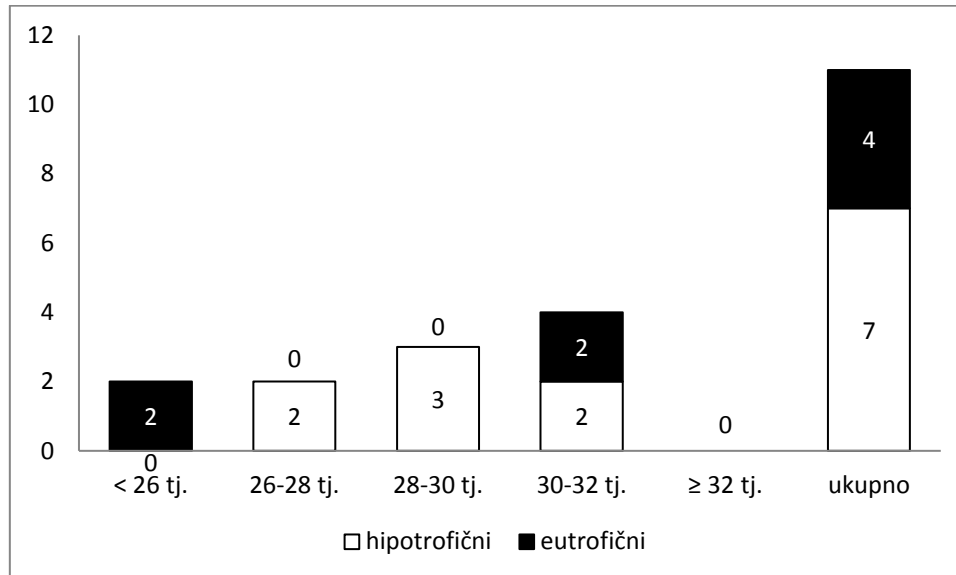
Grafikon 6. Strojna ventilacija ≥ 2 tjedna.

Uz kriterij ovisnosti o kisiku 28. dana nakon rođenja, dodatno je analiziran kriterij ovisnosti o kisiku s navršenih 36 tjedana PMD. Ovaj kriterij zadovoljilo je ukupno 11 djece, odnosno 26,8%. Među njima je bilo 7 dječaka (63,6%) i 4 djevojčice (36,4%). Dobno-spolna raspodjela prikazana je Grafikonom 7.



Grafikon 7. Dobno spolna raspodjela s obzirom na kriterij ≥ 36 tj. PMD.

Sva su hipotrofična djeca, njih 7, zadovoljila kriterij ovisnosti o kisiku s navršenih 36 tjedana PMD. Grafikon 8 prikazuje raspodjelu eutrofične i hipotrofične nedonoščadi koja zadovoljavaju ovaj kriterij prema dobnim skupinama.



Grafikon 8. Dobna raspodjela hipotrofične nedonoščadi s obzirom na kriterij ≥ 36 tj. PMD.

Nedonoščad je dalje analizirana prema dobnim skupinama:

U skupini nedonoščadi gestacijske dobi < 26 tjedana bilo je ukupno 11 djece koja zadovoljavaju kriterij dijagnoze CLD-a, odnosno 26,8% ukupnog broja. Među njima je bilo 6 dječaka i 5 djevojčica. U 36. tjednu PMD ovisnost o dodatnoj respiratornoj potpori pokazivalo je 2 nedonoščadi, odnosno 18,2%. Medijan gestacijske dobi iznosio je 25^{+2} tjedana. Medijan rodne mase bio je 810 grama, uz raspon od 700 do 980 grama. Niti jedno dijete iz ove skupine nije bilo hipotrofično. Medijan vremena provedenog na kiskiku bio je 69 dana, uz raspon od 30 do 99 dana. Od metoda neinvazivne mehaničke ventilacije, u 9 djece je primijenjen CPAP, a u 4 HFNC. Svih 11 djece je bilo intubirano i mehanički ventilirano, od čega 5 djece dulje od 2 tjedna.

U skupini nedonoščadi gestacijske dobi između 26^{+0} i 27^{+6} tjedana bilo je ukupno 13 djece koja zadovoljavaju kriterij dijagnoze CLD-a, odnosno 31,7% ukupnog broja. Među njima je bilo 8 dječaka i 5 djevojčica. U 36. tjednu PMD ovisnost o dodatnoj respiratornoj potpori pokazivalo je 2 nedonoščadi, odnosno 15,4%. Medijan gestacijske dobi iznosio je 26^{+6} tjedana. Medijan rodne mase bio je 915 grama, uz raspon od 615 do 1150 grama. U ovoj skupini je 2 djece bilo hipotrofično, odnosno 15,4%. Medijan vremena provedenog na kisiku bio je 44 dana,

uz raspon od 28 do 101 dan. Od metoda neinvazivne mehaničke ventilacije, u 8 djece je primijenjen CPAP, a u 2 HFNC. Ukupno je 7 djece bilo intubirano i mehanički ventilirano, od čega 2 djece dulje od 2 tjedna.

U skupini nedonoščadi gestacijske dobi između 28^{+0} i 29^{+6} tjedana bilo je ukupno 12 djece koja zadovoljavaju kriterij dijagnoze CLD-a, odnosno 29,3% ukupnog broja. Među njima je bilo 4 dječaka i 8 djevojčica. U 36. tjednu PMD ovisnost o dodatnoj respiratornoj potpori pokazivalo je 3 nedonoščadi, odnosno 25%. Medijan gestacijske dobi iznosio je 28^{+3} tjedana. Medijan rodne mase bio je 1070 grama, uz raspon od 615 do 1340 grama. U ovoj skupini je 3 djece bilo hipotrofično, odnosno 25%. Medijan vremena provedenog na kisiku bio je 39,5 dana, uz raspon od 31 do 90 dana. Od metoda neinvazivne mehaničke ventilacije, u 10 djece je primijenjen CPAP, a u 4 HFNC. Ukupno je 7 djece bilo intubirano i mehanički ventilirano, od čega 3 djece dulje od 2 tjedna.

U skupini nedonoščadi gestacijske dobi između 30^{+0} i 31^{+6} tjedana bilo je ukupno 4 djece koja zadovoljavaju kriterij dijagnoze CLD-a, odnosno 9,8% ukupnog broja. Među njima su bila 2 dječaka i 2 djevojčice. U 36. tjednu PMD ovisnost o dodatnoj respiratornoj potpori pokazivalo svih 4 nedonoščadi, odnosno 100%. Medijan gestacijske dobi iznosio je 31 tjedan. Medijan rodne mase bio je 1355 grama, uz raspon od 660 do 2052 grama. U ovoj skupini je 2 djece bilo hipotrofično, odnosno 25%. Medijan vremena provedenog na kisiku bio je 48,5 dana, uz raspon od 38 do 118 dana. Od metoda neinvazivne mehaničke ventilacije, u 3 djece je primijenjen CPAP, a u 2 HFNC. Ukupno je 1 djece bilo intubirano i mehanički ventilirano, i to kraće od 2 tjedna.

U skupini nedonoščadi gestacijske dobi ≥ 32 tjedana bilo je ukupno 1 dijete koje zadovoljava kriterij dijagnoze CLD-a, odnosno 2,4% ukupnog broja. Radilo se o eutrofičnom dječaku gestacijske dobi 34 tjedna i rodne mase 1890 grama. Na kisiku je proveo 29 dana, od čega je 5 dana bio intubiran i mehanički ventiliran. Nije koristio metode neinvazivne mehaničke ventilacije.

5. Rasprava

Ovo istraživanje deskriptivne naravi provedeno je na relativno malom uzorku te zbog toga nije pouzdano u donošenju općenitih zaključaka. Potencijalna primjena podataka izraženih u ovome radu je u praćenju incidencije i težine kliničke slike kronične plućne bolesti u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb te primjene različitih modaliteta respiratorne potpore u ove djece.

Zavod za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb tercijarni je centar perinatalne zaštite i dio Referentnog centra za perinatalnu medicinu Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, stoga je očekivana incidencija nedonoščadi, a posebice one rođene prije 28. tjedna gestacije, kao i morbiditeta povezanog s prijevremenim rođenjem, veća u odnosu na cijelu Republiku Hrvatsku, zbog čega rezultati ovog istraživanja nisu dobar pokazatelj morbiditeta u općoj populaciji.

U 2017. godini udio nedonoščadi u ukupnom broju živorođene djece u Klinici iznosio je 9,1%. Izuzetno prijevremeno rođene djece, GD < 28 tjedana, bilo je 1% živorođenih. Kada se ti podatci usporede s podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2016. godine za cijelu Republiku Hrvatsku (79), u kojoj je udio nedonoščadi bio 6,88%, a udio djece GD < 28 tjedana 0,37%, vidljivo je kako se u Klinici rađa otprilike 1,3 puta više nedonoščadi i 2,7 puta više izuzetno prijevremeno rođene djece nego u ostatku Republike Hrvatske, pod uvjetom da su omjeri za 2016. i 2017. godinu približno jednaki.

Incidencija kronične plućne bolesti, definirane prema kriterijima NICHD (9), u ukupnom broju živorođene djece iznosila je 1%, a u odnosu na ukupan broj nedonoščadi 11,4%. Od toga je 73,2% djece odgovaralo definiciji blage, a 26,8% umjerene ili teške bolesti. Kada se pri izračunu incidencije u obzir uzme trajanje gestacije, ona iznosi 61,5% u skupini izuzetno prijevremeno rođene djece, odnosno djece GD < 28 tjedana. Kada bi se u obzir uzela tradicionalna definicija ovisnosti o nadomjesnom kisiku s navršenih 36 tjedana PMD, incidencija bi u ovoj skupini iznosila 10,3%. Prema novoj definiciji, ta djeca se klasificiraju kao umjereni ili teški oblik bolesti. Kada se dobiveni rezultati usporede s onima iz studije NICHD od 2003. do 2007. na ekstremno prijevremeno rođenoj nedonoščadi (16), u kojoj je opisana incidencija od 68% prema novoj, a 42% prema tradicionalnoj definiciji, primjećuje se sličnost u ukupnim incidencijama CLD-a, ali razlika u incidenciji umjerenog i težeg oblika bolesti. To bi se moglo pripisati izraženim razlikama u veličini promatranih uzoraka, ali i visokoj stopi neonatalne smrtnosti izuzetno prijevremeno rođene nedonoščadi, budući da u obzir nije uzet kombinirani ishod.

Nedonoščad RM < 1000 grama (ELBW) činila je ukupno 1,3% živorođene djece u 2017. godini. U toj skupini incidencija CLD-a iznosila je 56%, a od ukupnog broja djece koja su ispunila kriterije za dijagnozu, 32,1% je razvilo umjereni ili teški

oblik bolesti. U usporedbi s tim, prema podacima Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb za trogodišnje razdoblje 2014.-2016. (80), incidencija CLD-a u populaciji ELBW nedonoščadi iznosila je 74,4%, a udio djece s umjerenim ili teškim oblikom bolesti 34,4%. Primjećuje se pad incidencije CLD-a u ovoj skupini, ali je upitno koliko je taj podatak statistički značajan s obzirom na relativno mali uzorak i razlike u veličini uzoraka između trogodišnjeg i jednogodišnjeg razdoblja.

Omjer dječaka i djevojčica u ukupnom broju djece s kroničnom plućnom bolesti bio je približno jednak. Dječaka je bilo 51,2%, a djevojčica 48,8%. U skupini djece GD < 28 tjedana bilo je nešto više dječaka, odnosno 58,3%.

Hipotrofična novorođenčad, odnosno novorođenčad ispod 10. centile RM za svoju gestacijsku dob prema Fentonovim krivuljama, činila je 17,1%. Najviše hipotrofične djece bilo je u skupini GD između 28⁺⁰ i 29⁺⁶ tjedana.

Apgar ocjena u 1. minuti analizirana je kao procjena vitalnosti pri rođenju. Najveći broj djece, njih 56,1%, imalo je Apgar ocjenu između 4 i 7, dok je ocjenu ≥ 8 imalo 19,5% djece. 24,4% djece imalo je Apgar ocjenu u 5. minuti ≤ 3 . U literaturi je opisano dodatno povećanje rizika od razvoja CLD-a sa smanjenjem Apgar ocjene u 1. minuti za svaki bod (81,82), međutim u ovom istraživanju nije zapažena povezanost između tih dvaju čimbenika.

Proučavajući ovisnost o dodatnoj respiratornoj potpori, utvrđeno je da je u 4,9% djece primjenjivana isključivo terapija kisikom, bez potrebe za mehaničkom ventilacijom, a sva su djeca iz te skupine bila GD ≥ 28 tjedana. Što se tiče potrebe za neinvazivnom mehaničkom ventilacijom, NCPAP je bio primijenjen u 73,2%, a HFNC u 29,3% djece. 65,9% djece je bilo intubirano i mehanički ventilirano. Pojedinačno gledano, NCPAP je očekivano bio najčešće upotrebljavana metoda dodatne respiratorne potpore, što je u skladu s preporukama o liječenju (69,83). Kada se respiratorna potpora analizira prema dobnim skupinama, primjećuje se da su sva djeca iz skupine GD < 26 tjedana zahtijevala intubaciju i invazivnu mehaničku ventilaciju, a udio mehanički ventilirane djece u svakoj pojedinoj skupini se smanjuje s porastom gestacijske dobi. Niža GD i veća nezrelost pluća povećavaju vjerojatnost potrebe za invazivnijim metodama mehaničke ventilacije (16).

Produljena mehanička ventilacija u trajanju duljem od dva tjedna zabilježena je u 24,4% djece. Sva su djeca bila mlađa od 30 tjedana, a polovica djece nalazila se u skupini GD < 26 tjedana. Kada se analizira spol, primjećuje se da dječaci čine 70% ove djece, a u nedonoščadi GD < 28 tjedana gotovo su sva djeca bila muškog spola (85,7%). Potreba za produljenom mehaničkom ventilacijom, kao pokazatelj lošijeg ishoda, češće se zamjećuje u nedonoščadi niže gestacijske dobi i muškog spola, što su dokazani rizični čimbenici za razvoj težeg oblika CLD-a (84,85).

Od ukupnog broja djece s kroničnom plućnom bolesti, izdvojena su djeca GD < 32 tjedna koja su bila ovisna o kisiku s navršениh 36 tjedana PMD, odnosno ona koja odgovaraju definiciji umjerene ili teške bolesti (9). Proučavajući njihovu dobno-

spolnu raspodjelu, utvrđeno je da su dječaci činili 63,6% posto. Razlika u spolu je izraženija u nižim gestacijskim skupinama pa su tako sva djeca GD < 28 tjedana s duljom ovisnosti o nadomjesnom kisku muškog spola. U literaturi se muški spol spominje kao rizični faktor za razvoj težeg oblika CLD-a, a posebice u djece manje gestacijske dobi (85,86).

Sva su hipotrofična djeca, odnosno djeca s intrauterinim zastojem u rastu (IUGR, prema engl. *intrauterine growth restriction*), pokazala ovisnost o kisiku s navršenih 36 tjedana PMD, a činili su 63,6% ukupnog broja djece s produljenom ovisnošću. Zamjećuje se da su u skupinama GD između 26⁺⁰ i 29⁺⁶ tjedana sva djeca koja su razvila umjerenu ili tešku CLD bila hipotrofična. IUGR dokazano povećava rizik razvoja CLD-a i produljuje trajanje mehaničke ventilacije u nedonoščadi GD ≤ 32 tjedna (87), što je u skladu s prikazanim rezultatima.

Neočekivano, nije primijećena ovisnost težine stupnja bolesti i gestacijske dobi koja se opisuje u nekim istraživanjima (16), a mogući razlog tome je relativno malen promatrani uzorak.

6. Zaključak

Kronična plućna bolest česta je komplikacija prijevremenog rođenja koja značajno pridonosi morbiditetu i mortalitetu u nedonošene djece. Napretkom novorođenačke intenzivne skrbi pomaknuta je granica preživljavanja nedonoščadi, a sve većim brojem istraživanja poboljšava se naše razumijevanje različitih mehanizama nastanka ove bolesti. Kronična plućna bolest prvenstveno se opisuje kao razvojni poremećaj u kojemu prijevremeni porod i preuranjeni početak izmjene plinova interferiraju s normalnim razvojem alveola i plućnih krvnih žila. Rezultati istraživanja provedenog u sklopu ovog rada potvrđuju kako je novorođenčad izuzetno male gestacijske dobi i rodne mase sklonija razvoju kronične plućne bolesti te kao takva zahtijeva našu pojačanu skrb.

Razumijevanje i daljnje proučavanje patofiziologije nastanka ove bolesti, kao i identifikacija specifičnih rizičnih čimbenika, od velike su važnosti za stvaranje učinkovite strategije prevencije i ranog liječenja kako bi se u budućnosti smanjio broj ovih bolesnika i poboljšao njihov dugoročni ishod.

7. Zahvale

Hvala mojoj mentorici, prof. dr. sc. Emilji Juretić, na vremenu, trudu i nesebičnoj podršci koje je uložila kako bi mi pomogla tijekom pisanja ovoga rada.

Hvala i svim ostalim profesorima, doktorima, sestrama i studentima koji su svih ovih godina nesebično dijelili sa mnom svoje znanje i svoja iskustva.

Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i ljubavi koju su mi pružili. Hvala vam što ste uvijek vjerovali u mene i što ste me poticali da rastem.

Hvala svim prijateljima i kolegama, a posebice mojoj Mikrogrupi. Vi ste učinili da ovo razdoblje studija protekne s radošću i lakoćom.

Hvala mojim Plavim ružama što me svaki put iznova uče o životu.

8. Literatura

1. Mardešić D. Novorođenče. U: Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. p. 353–60, 389–97.
2. BMJ Best practice, Premature newborn care. *British Med J* [Internet]. 2017 [pristupljeno 12.06.2018.]; Dostupno na: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/671/highlights/summary.html>
3. 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*. 2003 Aug 1;168(3):356–96.
4. Juretić E. Mehanička ventilacija novorođenčadi. *Paediatr Croat*. 2004;48:40–51.
5. Northway, William H; Rosan, Robert C; Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med*. 1967;276(7):356–68.
6. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979 Nov;95(5 Pt 2):819–23.
7. 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*. 1988 Oct;82(4):527–32.
8. Eichenwald EC, Stark AR. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. *UpToDate* [Internet]. 2018;1–20 [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723–9.
10. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, Reliability and Validity of a Physiologic Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Perinatol*. 2003 Sep 18;23(6):451–6.
11. Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: New becomes old again! *Pediatr Res*. 2017;81(1–2):210–3.
12. Greenough A, Milner AD. Chronic lung disease. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Rennie and Robertson's textbook of neonatology*. 5th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2012. p. 552–65.
13. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Dec;14(6):358–66.
14. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, Allen M, Van Marter L, Abman S, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006 Mar;117(3 Pt 2):S52-6.
15. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1946–55.
16. 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*. 2010 Sep 1;126(3):443–56.
17. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Apr;23(2):167–72.
18. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological Characteristics and Resource Use in Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics*. 2010 Aug 1;126(2):291–7.
19. Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 8th ed. Elsevier Saunders; 2005. p. 723–33.
20. Perretta JS. Apnea of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. In: Perretta JS, editor. *Neonatal and Pediatric Respiratory Care*. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2014. p. 118–34.

21. Mitrečić D. Dišni sustav. U: Bradamante Ž, Grbeša Đ, ur. *Medicinska embriologija*. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2008. p. 197–203.
22. Juretić E. Neinvazivna ventilacija novorođenčadi. *Paediatr Croat*. 2011;55(55):181–8.
23. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis*. 1984 Apr;129(4):607–13.
24. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol*. 2002 Oct;7(5):353–60.
25. Pejić L. Bronhopulmonalna Displazija [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2016 [pristupljeno 19.03.2018.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:930680>
26. Björklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual Ventilation with a Few Large Breaths at Birth Compromises the Therapeutic Effect of Subsequent Surfactant Replacement in Immature Lambs. *Pediatr Res*. 1997 Sep;42(3):348–55.
27. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):39–49.
28. Frank L, Sosenko IR. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr*. 1987 Jan;110(1):9–14.
29. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine Inflammation, Neonatal Sepsis, and Chronic Lung Disease: A 13-Year Hospital Cohort Study. *Pediatrics*. 2009 May 1;123(5):1314–9.
30. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Oct;177(4):825–30.
31. 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*. 2012 Jan;97(1):F8–17.
32. Torchin H, Lorthé E, Goffinet F, Kayem G, Subtil D, Truffert P, et al. Histologic Chorioamnionitis and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: The Epidemiologic Study on Low Gestational Ages 2 Cohort. *J Pediatr*. 2017 Aug;187:98–104.e3.
33. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ, et al. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jul;33(7):697–702.
34. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):29–38.
35. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006 Apr 29;367(9520):1421–31.
36. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of Bronchopulmonary Dysplasia, Defined According to the Consensus Statement of the National Institutes of Health. *Pediatrics*. 2008 Sep 1;122(3):479–85.
37. Ambalavanan N, Cotten CM, Page GP, Carlo WA, Murray JC, Bhattacharya S, et al. Integrated Genomic Analyses in Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2015 Mar;166(3):531–537.e13.
38. 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*. 2009 Apr 1;123(4):1124–31.
39. Parad RB. Bronchopulmonary Dysplasia/Chronic Lung Disease. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR, editors. *Manual of Neonatal Care*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 417–28.
40. Stark AR, Eichenwald EC. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. UpToDate [Internet]. 2018;1–15 [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>

41. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Dec;14(6):383–90.
42. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Mar 21 [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
43. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2016;175(12):1933–42.
44. Hascoët J-M, Picaud J-C, Ligi I, Blanc T, Moreau F, Pinturier M-F, et al. Late Surfactant Administration in Very Preterm Neonates With Prolonged Respiratory Distress and Pulmonary Outcome at 1 Year of Age. *JAMA Pediatr.* 2016 Apr 1;170(4):365.
45. 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.* 2005 Dec;147(6):786–90.
46. Tammela OK, Lanning FP, Koivisto ME. The relationship of fluid restriction during the 1st month of life to the occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants: a 1-year radiological follow up. *Eur J Pediatr.* 1992 May;151(5):367–71.
47. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, Tyson JE, Papile L-A, Shankaran S, et al. Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 2002 Sep;141(3):370–4.
48. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics.* 1999 Nov;104(5 Pt 1):1082–8.
49. Gupta S, Sinha SK, Donn SM. Ventilatory management and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Dec;14(6):367–73.
50. Cools F, Askie LM, Offringa M, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE, et al. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2082–91.
51. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanocka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics.* 2000 Jun 1;105(6):1194–201.
52. Irwin Sherman T, Blackson T, Touch SM, Greenspan JS, Shaffer TH. Physiologic Effects of CPAP: Application and Monitoring. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs.* 2003 Jan 1;22(6):7–16.
53. Network SSG of the EKSNNR. Early CPAP versus Surfactant in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2010 May 27;362(21):1970–9.
54. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 15 [pristupljeno 26.06.2018.]. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005384.pub2>
55. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2016 Sep 22;375(12):1142–51.
56. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2112–21.
57. Dobson NR, Patel RM. The Role of Caffeine in Noninvasive Respiratory Support. *Clin Perinatol.* 2016;43(4):773–82.
58. Borszewska-Kornacka MK, Hożejowski R, Rutkowska M, Lauterbach R. Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: Results of a prospective, multicenter study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One.* 2017;12(12):1–12.

59. Laughon MM, Smith PB, Bose C. Prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Dec;14(6):374–82.
60. Darlow, Graham, Rojas-reyes. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants (Review). *Cochrane Collab [Internet]*. 2016;(8) [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000501.pub4/pdf>
61. Stark AR, Eichenwald EC. Management of bronchopulmonary dysplasia. *UpToDate [Internet]*. 2018;1–19 [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
62. Zhang H, William W, Fox M. Management of the Infant with Bronchopulmonary Dysplasia. In: Goldsmith JP, Karotkin EH, Keszler M, Suresh GK, editors. *Assisted Ventilation of the Neonate*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 380–90.
63. Abman SH, Wolfe RR, Accurso FJ, Koops BL, Bowman CM, Wiggins JW. Pulmonary vascular response to oxygen in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 1985 Jan;75(1):80–4.
64. Tay-Uyboco JS, Kwiatkowski K, Cates DB, Kavanagh L, Rigatto H. Hypoxic airway constriction in infants of very low birth weight recovering from moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1989 Sep;115(3):456–9.
65. Barrington K, Pennaforte T. Fluid restriction for treatment of preterm infants with chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017;(2). [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005389.pub2/epdf>
66. Ng G, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2012;6(12):CD003214. [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003214.pub2/pdf>
67. Vs S, Ohlsson A, HI H, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(1). [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001969.pub4/epdf>
68. Watterberg KL, American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010 Oct 1;126(4):800–8.
69. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology.* 2017;111(2):107–25.
70. Eichenwald EC, Stark AR. Outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia. *UpToDate [Internet]*. 2018 [pristupljeno 08.02.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
71. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Dec;14(6):391–5.
72. McGrath-Morrow S, Collaco JM. Complications and long-term pulmonary outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *UpToDate [Internet]*. 2018;1–28 [pristupljeno 05.04.2018.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
73. Gibson AM, Doyle LW. Respiratory outcomes for the tiniest or most immature infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(2):105–11.
74. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2012 Mar 1;129(3):e682-9.
75. Tracy MC, Cornfield DN. The evolution of disease: Chronic lung disease of infancy and pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr.* 2017;29(3):320–5.
76. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental Sequelae in Preterm Infants Having a Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Nov 1;161(11):1082.
77. 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*. 2005 Dec 1;116(6):1353–60.
78. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* [Internet]. 2013 [pristupljeno 27.05.2018.] Dostupno na: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-13-59>
 79. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2016. godinu. Stevanović R, Capak K, ur. [Internet] 2017. [pristupljeno 25.06.2018.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2016/>
 80. Vincelj I. Preživljenje i pobol novorođenčadi vrlo niske rodne mase rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb do otpusta iz rodilišta [Internet]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017 [pristupljeno 19.03.2018.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:969681>
 81. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *J Pediatr*. 1991 Aug;119(2):285–92.
 82. Landry JS, Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth. *Paediatr Child Health*. 2011 Aug;16(7):399–403.
 83. Committee on Fetus and Newborn COFA, American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014 Jan 1;133(1):171–4.
 84. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stevenson DK, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol*. 2008 Jun 13;28(6):420–6.
 85. Rutkowska M, Hożejowski R, Helwich E, Borszewska-Kornacka MK, Gadzinowski J. Severe bronchopulmonary dysplasia – incidence and predictive factors in a prospective, multicenter study in very preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Neonatal Med*. 2018 Jan 15;1–7.
 86. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr*. 1989 Jul 1;115(1):115–20.
 87. Gortner L, Reiss I, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia and intrauterine growth restriction. *Lancet (London, England)*. 2006 Jul 1;368(9529):28.

9. Životopis

Rođena sam 18. veljače 1994. u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Voltino i V. gimnaziju. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012. godine, a trenutno sam studentica 6. godine. Tijekom studija bila sam demonstrator iz kolegija Anatomija i Pedijatrija. Aktivno sam sudjelovala u radu različitih studentskih udruga i sekcija, a u akademskoj godini 2017./18. kao jedna od voditeljica Studentske sekcije za pedijatriju. Za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici nagrađena sam Dekanovom nagradom za organizaciju projekta Bolnica za medvjediće u akademskoj godini 2015./16. te Rektorovom nagradom za sudjelovanje u projektu Medicinari velikog srca u akademskoj godini 2017./18. Redovito volontiram u Specijalnoj bolnici za kronične bolesti dječje dobi u Gornjoj Bistri od 2013. godine te na „Liniji za rijetke bolesti“ pri Hrvatskom savezu za rijetke bolesti od 2016. godine.