

# Čimbenici rizika za razvoj intrakranijskog krvarenja u nedonoščadi i hipotrofične novorđenčadi

---

Paša, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:135501>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Paša**

**ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ  
INTRAKRANIJSKOG KRVARENJA U  
NEDONOŠČADI I HIPOTROFIČNE  
NOVOROĐENČADI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Paša**

**ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ  
INTRAKRANIJSKOG KRVARENJA U  
NEDONOŠČADI I HIPOTROFIČNE  
NOVOROĐENČADI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je izrađen na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad sadrži: 50 listova i 14 tablica.

## **ZAHVALE**

*Prije svega, zahvaljujem se mojoj mentorici, prof. dr. sc. Silviji Pušeljić, na izuzetnom vodstvu i pomoći bez koje ovaj rad ne bi nastao.*

*Hvala profesorici Kristini Kralik na velikodušnoj pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

*Zahvaljujem se svima koji su bili dio ovoga putovanja: obitelji i rodbini na podršci, prijateljima koji su mi bili druga obitelj na ludostima, izlascima, zajedničkom učenju, međusobnom bodrenju i uspomenama koje ću uvijek nositi u srcu i koje su ovu našu osječku priču učinile posebnom.*

*Hvala Ivi koja je bila vjeran suputnik u svim koracima našeg studiranja.*

*A najveće hvala želim izreći mojoj majci koja se svakom mojem uspjehu najviše radovala, a u trenucima neuspjeha bila najveća podrška – ovo ti je umjesto upisa u „ime roditelja“ u indeksu.*

## SADRŽAJ RADA

POPIS KRATICA.....	III
1. UVOD.....	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Epidemiologija.....	1
1.2.1. Peri-intraventrikularno krvarenje.....	2
1.2.2. Subduralno krvarenje.....	2
1.2.3. Subarahnoidalno krvarenje.....	3
1.2.4. Intracerebelarno krvarenje.....	3
1.3. Etiologija i patofiziologija.....	3
1.3.1. Peri-intraventrikularno krvarenje.....	3
1.3.2. Hidrocefalus.....	4
1.3.3. Subduralno krvarenje.....	4
1.3.4. Subarahnoidalno krvarenje.....	5
1.3.5. Intracerebelarno krvarenje.....	5
1.4. Klinička slika.....	6
1.5. Klasifikacija prema Papileu.....	8
1.6. Dijagnoza.....	8
1.6.1. UZV nalaz i ishodi peri-intraventrikularnog krvarenja.....	9
1.7. Prevencija.....	10
1.8. Liječenje i prognoza.....	10
2. HIPOTEZA.....	12
3. CILJEVI RADA.....	13
4. ISPITANICI I METODE.....	14
4.1. Ustroj studije.....	14
4.2. Ispitanici.....	14
4.3. Metode.....	14
4.4. Statističke metode.....	16
5. REZULTATI.....	17
6. RASPRAVA.....	27
7. ZAKLJUČAK.....	36
8. SAŽETAK.....	37
9. SUMMARY.....	38

10.	LITERATURA .....	40
11.	ŽIVOTOPIS.....	49



## POPIS KRATICA

ASD – atrijski septalni defekt

BIS – Bolnički informatički sustav

BPD – bronhopulmonalna displazija

CPAP – od engl. *continuous positive airway pressure*, kontinuirana primjena pozitivnog tlaka

CRP – C-reaktivni protein

CSL – cerebrospinalni likvor

CT – kompjuterizirana tomografija

DAP – od lat. *ductus arteriosus (Botalli) persistens*, otvoreni duktus Botalli

DIK – diseminirana intravaskularna koagulopatija

GM – germinativni matriks

IKK – intrakranijsko krvarenje

IVF – *in vitro* fertilizacija

KBC – Klinički bolnički centar

MR – magnetska rezonanca

MSAF – od engl. *meconium stained amniotic fluid*, mekonijska plodna voda

MV – mehanička ventilacija

PHH – posthemoragijski hidrocefalus

PV-IVK – periventrikularno-intraventrikularno krvarenje

PVL – periventrikularna leukomalacija

RDS – sindrom respiratornog distresa

RH – Republika Hrvatska

RM – rodna masa

SAH – subarahnoidalno krvarenje

SDH – subduralno krvarenje

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

UZV – ultrazvuk

## 1. UVOD

### 1.1. Definicija

Intrakranijska krvarenja (IKK) i njihove posljedice spadaju među najčešće ozljede mozga novorođenčeta. Leukomalacija i intrakranijska krvarenja zapravo su patološkoanatomski pojmovi, nedokazivi kliničkim promatranjem jer njihova klinička slika nema specifičnog očitovanja (1). IKK poremećaj su koji obuhvaća nekoliko kliničkih entiteta, od kojih su najčešća peri-intraventrikularna krvarenja (PV-IVK), povezana s germinalnim matriksom (GM) kao važnom visokopokrvljenom strukturom i izvorom razvoja moždanih stanica. Takva su krvarenja češća kod nedonoščadi i mogu utjecati na morbiditet, mortalitet i neurorazvojni ishod (s brojnim mogućim trajnim posljedicama poput cerebralne paralize). Ostali entiteti češći su u terminske novorođenčadi i obuhvaćaju subarahnoidalno krvarenje (SAH) i subduralno krvarenje (SDH) te intracerebelarno krvarenje (2 – 5).

Početak primjene ultrazvuka (UZV), tj. intrakranijske ultrasonografije 80-ih godina dvadesetog stoljeća, izazvao je znanstvenu revoluciju na odjelima intenzivne novorođenačke skrbi i pokazao da krvarenje ne mora nastati tijekom poroda, nego se može razviti i tijekom prvih dana života, osobito kod nedonoščadi i to češće nego se do tada pretpostavljalo. UZV pretraga mozga danas je prihvaćena kao metoda izbora u dijagnostici i praćenju perinatalno ugrožene djece, s posebnom ulogom kod intrakranijskih krvarenja i leukomalacije nedonoščadi jer predstavlja potpuno sigurnu, neškodljivu, ali i bezbolnu pretragu. Pretraga osigurava veliku prognostičku vrijednost jer uredan UZV nalaz s velikom vjerojatnošću govori u prilog urednom ishodu djeteta (3).

Povijesno gledano, postoji znatna razlika u lokalizaciji i etiologiji u usporedbi s današnjim vremenom. Napretkom opstetricije, smanjuje se broj traumatskih krvarenja (npr. SDH), ali se povećava broj PV-IVK poglavito u prijevremeno rođene, ali i djece male rodne mase (RM) (6).

### 1.2. Epidemiologija

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 6 – 7 % se djece rodi s neurorazvojnim rizikom (7). Prema zadnjem se provedenom istraživanju iz 2011. godine u Republici Hrvatskoj (RH) rodi oko 40 000 djece na godinu, a od toga je 4000 neurorizično. Prema istom istraživanju, u skupinu visokoneurorizične djece spada 3 % pa je prema tome za očekivati oko 1200 visokoneurorizične djece i oko 2800 niskoneurorizične djece (8). Tijekom

2019. godine u rodilištima diljem RH rođeno je 36 472 djece, a od toga 1917 djece rodne mase ispod 2500 grama, odnosno 5,25 %. Nedonoščadi je bilo 2373, odnosno 6,5 % (9). Brojna istraživanja navode kao činjenicu podatak da se dječaci češće rađaju s manjom porodnom masom i kraće gestacijske dobi (10 – 12).

### **1.2.1. Peri-intraventricularno krvarenje**

PV-IVK često su zastupljena u nedonoščadi, a njihova incidencija iznosi 15 % – 40 % i obrnuto je proporcionalna gestacijskoj dobi. Ovakva zastupljenost objašnjava se nezrelim mehanizmima regulacije krvnog protoka, sustava zgrušavanja te nezrelim krvnim žilama. U donesene djece zastupljeno je znatno rjeđe, 15 % – 20 % te se uglavnom veže uz dodatne teže bolesti (7).

Pionirske studije koje datiraju u sedamdesete i osamdesete godine prošloga stoljeća pokazuju incidenciju između 40 % i 50 % (13, 14), dok je prema francuskoj populacijskoj studiji incidencija smanjena s 24,9 % u 2005. godini na 12,4 % u 2010. godini (iako je signifikantnost prikazana samo za stupanj I PV-IVK) (15).

Učestalost PV-IVK-a u djece vrlo niske porodne težine (ispod 1500 grama) i gestacijske dobi manje od 32 tjedna, kreće se oko 25 %. U djece s porođajnom težinom ispod 1000 grama učestalost je oko 40 % (7). U oko 15 % slučajeva djece s PV-IVK postoji i intraparenhimno krvarenje (16). U djece rodne mase između 1001 i 1500 grama teški oblik krvarenja (stupnjevi III i IV) prisutan je u 7 % slučajeva, dok kod onih mase između 751 i 1000 grama taj postotak iznosi 14 %. Učestalost je, očekivano, veća u djece rodne mase između 500 i 750 grama gdje iznosi 45 % (17, 18). Posthemoragični hidrocefalus kao posljedica PV-IVK nastaje u 30 % - 50 % djece s krvarenjem III. ili IV. stupnja (18).

Periventricularna leukomalacija (PVL) predstavlja ozbiljno i teško oštećenje mozga, a kod djece rođene s manje od 32 tjedna gestacije učestalost je 4 % - 9 %. Kod terminske djece učestalost je znatno rjeđa (0,9 ‰ – 2 ‰). Trajne posljedice PVL-e zaostaju u 35 % - 90 % slučajeva (7).

### **1.2.2. Subduralno krvarenje**

SDH predstavlja najrjeđi oblik IKK-a u novorođenčadi te je najčešće rezultat traumatskih oštećenja, uglavnom prilikom poroda. Učestalost SDH kreće se između 4 % i 11 % djece s kliničkim simptomima (6), iako jedno istraživanje navodi znatno veću učestalost (46 %) u terminske djece bez kliničkih simptoma (19).

### **1.2.3. Subarahnoidalno krvarenje**

SAH može biti primarno i sekundarno. Primarno nastaje kao posljedica ruptуре vena koje premošćuju subarahnoidalni prostor i češće je u terminske novorođenčadi, dok je sekundarno obično rezultat dotoka krvi iz subduralnog ili intraventrikularnog hematoma, pa je češće u nedonoščadi (3). Incidencija SAH-a je 1,3/10000 spontanih vaginalnih poroda, s višom prevalencijom povezanom s porodima dovršenih forcepsom ili vakuum ekstrakcijom (20).

### **1.2.4. Intracerebelarno krvarenje**

Intracerebelarno krvarenje češće je u nedonoščeta nego u djeteta rođenog nakon 37. tjedna gestacijske dobi. Iako je učestalost teško odrediti zbog toga što ovaj tip krvarenja nije jednostavno prepoznati, najveće studije pokazuju učestalost od 3 %, dok je učestalost kod djece s RM nižom od 750 grama 8,7 % i smanjuje se s porastom RM (21 – 23).

## **1.3. Etiologija i patofiziologija**

### **1.3.1. Peri-intraventrikularno krvarenje**

GM dio je mozga smješten između lateralnih moždanih komora i nukleusa kaudatusa, a predstavlja mjesto nastanka embrionalnih neurona i fetalne glije koji zatim migriraju prema moždanoj kori. GM nastaje oko 16. tjedna gestacije, najizraženiji je između 24. i 32. tjedna – kada je i krvarenje najučestalije, a u potpunosti regredira nakon 36. gestacijskoga tjedna (3, 6). Uzrok krvarenja nalazi se u činjenici da je ovo područje izuzetno dobro prokrvljeno krvnim žilama koje su nezrele te su osjetljive na hipoksiju i promjene tlaka perfuzije (24). Krhkost nezrelih krvnih žila čini dobru podlogu za razvoj krvarenja, a poremećaj autoregulacije i moždanog protoka krvi uzrokuju ruptуре krvnih žila. Ukoliko postoji i poremećaj koagulacije tada je rizik za razvoj krvarenja još i veći (25). Nakon 34. tjedna dolazi do postupne regresije GM-a te dolazi i do smanjenja mogućnosti krvarenja u tome području (2). Polovica krvarenja javlja se tijekom prvoga dana života, preostala do trećeg, a samo iznimno i do kraja prvog tjedna života (3).

Rizične čimbenike u patogenezi PV-IVK možemo podijeliti u one koji uzrokuju poremećaje moždanog protoka krvi, krhkost vaskulature GM i poremećaje koagulacije. Poremećaj moždanog protoka krvi mogu uzrokovati: sukciija, hipoksija, acidoza, jak respiratorni distress sindrom (RDS), primjena mehaničke ventilacije, nesinkronizirano disanje djeteta i respiratora, otvoren ductus Botalli, brza infuzija natrijeva hidrogenkarbonata, pneumotoraks, protrahirani

porod, poremećaji tlaka, sepsa, RM niža od 1000 grama. Na krhkost krvnih žila mogu utjecati stanja kao što su sepsa i hipoksično-ishemični inzult koja se mogu prevenirati prenatalnim davanjem glukokortikoida s ulogom stabiliziranja membrana krvnih žila, dok u poremećaje koagulacije možemo uvrstiti trombocitopeniju i diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju (DIK) (25 – 28). Među ostale rizične čimbenike spadaju: nizak Apgar zbroj, muški spol, antenatalno krvarenje majke, koriomnionitis, neonatalni transport, konvulzije, liječenje vazopresorima, abrupcija placente, hipertenzija u trudnoći i liječenje majčine neplodnosti (metode potpomognute oplodnje, npr. IVF), hipernatrijemija, veliki eksces baza, hipoglikemija i anemija (29 – 34).

### 1.3.2. Hidrocefalus

Uznapredovalo krvarenje može uzrokovati stvaranje ugrušaka u likvorskim prostorima ili poremetiti apsorpciju likvora arahnoidalnim resicama (35). Slijedom navedenoga, komore se mogu dilatirati pa nastaje hidrocefalus koji može zahtijevati i hitnu neurokiruršku intervenciju (6). Posthemoragični hidrocefalus (PHH) značajna je komplikacija IKK-a, a javlja se u 35 % - 50 % djece sa stupnjem krvarenja III ili IV (36). Kod djece s blažim stupnjem krvarenja razvit će se neprogresivna ventrikularna dilatacija, ali isto tako može se razviti i tzv. normotenzivni hidrocefalus (sporoprogresivna ventrikularna dilatacija, *ex vacuo*). Prema vremenu nastanka govorimo o akutnom, koji se razvija unutar nekoliko dana, ili subakutnom koji se razvija tjednima. Akutni hidrocefalus može biti rezultat poremećaja apsorpcije cerebrospinalne tekućine (CSL) zbog stvaranja tromba, dok subakutni nastaje kao rezultat obliterirajućeg arahnoiditisa stražnje lubanjske jame. Sama ventrikularna dilatacija progredira kroz 1 do 3 tjedna nakon IVK, dok je za razvoj kliničkih znakova potrebno više vremena. Prema terapijskom pristupu postoje četiri oblika: sporo progresivni (najvažnije je kliničko praćenje), trajno sporo progresivni (zahtijeva primjenu lijekova), brzo progresivni hidrocefalus (terapija zasnovana na serijskim lumbalnim punkcijama do uspostave ventrikulo-peritonealne drenaže) i „*arrested*“ hidrocefalus (6). U konačnici, ventrikularna dilatacija može dovesti do hipoksije, ishemije, smanjenog moždanog protoka krvi i masivne destrukcije bijele tvari mozga (37).

### 1.3.3. Subduralno krvarenje

Premda SDH predstavlja najrjeđi oblik IKK-a (6), ono je najčešća vrsta krvarenja u terminske novorođenčadi (2). Uzroci nastanka mogu biti različiti, ali se najčešće radi o porođajnoj

traumi. Neki su od uzroka: razdor tentorija, okcipitalna osteodiastaza, razdor falksa i ruptуре površinskih moždanih vena.

Razdor tentorija može dovesti do velikih infratentorijalnih krvarenja. Ovakva se razderotina najčešće razvije kao posljedica traume pri porodu. Uobičajeno, prilikom poroda glava se modelira u frontookcipitalnom promjeru, no ukoliko je porod prebrz, tada dolazi do slabije tolerancije mehaničkoga pritiska te do istezanja glave (najčešće uzdužnoga). U stražnjoj lubanjskoj jami do krvarenja dolazi puknućem Galenove vene i sinusa rektusa. Okcipitalna osteodiastaza predstavlja odvajanje skvame i lateralnih dijelova okcipitalne kosti, do čega dolazi prilikom vaginalnog poroda na zadak. Razderotina falksa znatno je rjeđa pojava, a izvor krvarenja je u području donjeg sagitalnoga sinusa. Ruptura površinskih vena mozga najčešći je uzrok SDH i dovodi do krvarenja duž konveksiteta sa stvaranjem subduralnog hematoma koji je obično unilateralan, rjeđe bilateralan.

Rizični čimbenici za razvoj SDH uključuju nesrazmjer između veličine djeteta i širine porodnog kanala, primiparitet, tijek poroda koji može biti ili produljen ili prebrz, patološke prezentacije prilikom poroda (zatkom ili nogama), stav licem ili čelom. Porodi koji su dovršeni forcepsom, ili vakuumskom ekstrakcijom isto tako predstavljaju rizik za razvoj SDH. Napretkom opstetricije, učestalost SDH je znatno smanjena. (2, 6, 24, 38).

#### **1.3.4. Subarahnoidalno krvarenje**

SAH nastaje zbog prisutnosti, odnosno prolaska krvi kroz likvorske prostore. Krv iz četvrtog ventrikula kroz Magendijeve i Luschkijeve otvore u subarahnoidalni prostor. Primarno krvarenje nastaje zbog ruptуре vena subarahnoidalnog prostora ili zbog krvarenja iz sitnih krvnih žila leptomeningealnog pleksusa. Etiopatogeneza ostaje nejasna, ali se najčešće veže uz traumu i cirkulacijske poremećaje koji se javljaju u nedonoščadi (6, 24, 39, 40).

#### **1.3.5. Intracerebelarno krvarenje**

Difuzno mikroskopsko cerebelarno krvarenje u nedonoščadi može biti udruženo s PV-IVK, ali i s meningoencefalitisom. Proteže se u moždanu koru maloga mozga ili, rjeđe, u slojeve krova četvrtoga ventrikula. Etiološki se uglavnom povezuje uz poremećaj koagulacije ili Rh-imunizaciju. Sekundarna krvarenja mogu biti posljedica venskog hemoragičnog infarkta, proširenja krvarenja iz ventrikula ili likvorskih prostora. Osim navedenih, uzrok može biti i traumatskog podrijetla u vidu laceracije cerebeluma zbog ruptуре velikih vena ili okcipitalne dijastaze (2, 6, 41).

Patogeneza je multifaktorska, a najčešće se povezuje s traumatskim porodom i cirkulacijskim poremećajima vezanim uz prijevremeno rođenje (6).

#### 1.4. Klinička slika

Klinička slika PV-IVK može biti varijabilna, a najčešće je riječ o novorođenčadi s RDS-om na mehaničkoj ventilaciji (6). Oko 25 % – 50 % slučajeva može ostati klinički neprepoznatljivo, odnosno bez ikakvih simptoma (3, 16, 42). Asimptomatska su uglavnom krvarenja blažega stupnja (stupanj I i dijelom stupanj II), dok se krvarenja težega stupnja (poglavito stupanj III prema Volepeu, odnosno stupnjevi III i IV prema Papileovoj klasifikaciji) mogu prezentirati postupnom pojavom simptoma ili čak naglim, dramatičnim pogoršanjem stanja (3, 43).

Postoje tri osnovna sindroma koja se povezuju uz PV-IVK: brzoprogredirajući, sporoprogredirajući i klinički „silent“ sindrom. Najteže očitovanje PV-IVK uključuje brzoprogredirajući sindrom koji se javlja u djece s najtežim stupnjem krvarenja. Dolazi do znatnog pogoršanja kliničke slike kroz vremenski period od nekoliko minuta do nekoliko sati. Klinička slika obuhvaća poremećaje svijesti i progresiju do hipoventilacije i apneje, razvoj konvulzija (generalizirani tonički napadaji), decerebracijski stav, nereagirajuće zjenice, izostanak reakcije očnih bulbosa na vestibularnu stimulaciju i mlohavu tetraparezu. Sporoprogredirajući sindrom nešto je češći i bolje prognoze, a predstavlja oblik kod kojeg do pogoršanja kliničkog statusa dolazi kroz nekoliko sati do nekoliko dana. Kao što je slučaj i kod brzoprogredirajućeg sindroma, dolazi do poremećaja svijesti, ali i do promjena u spontanoj motorici, hipotonije, poremećene bulbomotorike uz moguć razvoj poremećaja disanja. Neurološki znakovi „silent“ sindroma mogu biti izrazito neupečatljivi, a najupečatljiviji može biti nalaz neobjašnjivog pada vrijednosti hematokrita u laboratorijskim nalazima (6). Neki se klinički znakovi često zamijene s drugim znakovima komplikacija u nedonoščadi (42).

Prema Papileovoj klasifikaciji intrakranijskih krvarenja u 4 stupnja, IV. stupanj predstavlja parenhimno krvarenje koje se javlja u oko 15 % djece s dijagnozom IKK-a (3). Nastaje u periventrikularnoj bijeloj tvari oko postojećeg intraventrikularnog krvarenja (44). Neka žarišta krvarenja mogu nestati, ali se mogu i spojiti u višestruke parenhimne ciste. Ciste se mogu spojiti s ventrikulima i tvoriti porencefaličnu šupljinu (3). UZV nalaz porencefaličnih cisti upućuje na stupanj IV prema Papileovoj klasifikaciji (45).

Povećanje opsega glave i znakovi povećanja intrakranijskog tlaka govore u prilog razvoju PHH-a. Klinička slika ne mora biti odmah vidljiva, nego se može razvijati kroz nekoliko tjedana nakon nastupa IVK (36). Povećanje opsega glave od 2 milimetra po danu nije lako zamijetiti, osobito kod čestog mjerenja opsega glave, ali postaje znatno jasnije nakon mjerenja kroz nekoliko dana. Nalaz postaje očitiji ukoliko su prisutni klinički znakovi povišenja intrakranijskog tlaka poput izbočene napete fontanele, razdvajanja lubanjskih sutura (osobito sagitalne suture), pogoršanja respiratornog statusa, pojave epizoda bradikardije i letargije te netolerancije hrane (37). Kompleksna kombinacija izravnog oštećenja središnjeg živčanog sustava (SŽS) izazvanog krvarenjem, akumulacije CSL, somatske nezrelosti i posljedične ranjivosti predstavlja kontroverzu u vezi s postavljanjem indikacije za neurokirurško liječenje (46).

Klinička slika SDH može se razlikovati s obzirom na mjesto nastanka krvarenja. Ukoliko se radi o rupturi tentorija s ozljedom sinusa rektusa, lateralnih sinusa ili Galenove vene klinička slika može uključivati poremećaje svijesti (stupor i koma), nejednakost zjenica, pojavu konvulzija, izostanak okulocefaličkog refleksa te simptome povišenja intrakranijskog tlaka. Prekid površinskih vena konveksiteta mozga uz razvoj subduralnog hematoma može dovesti do konvulzija, simptoma iritabilnosti ili apneja, ali isto tako ne mora uzrokovati nikakve simptome (6, 38).

Varijabilnost kliničke slike SAH-a ovisi o opsegu krvarenja koja može varirati od asimptomatskih krvarenja bez posljedica (manja primarna krvarenja) do fokalnih i generaliziranih konvulzija između kojih stanje djeteta nije značajnije poremećeno (veća krvarenja) i smrti (u slučaju masivnog krvarenja) (3, 6).

Period pojave simptoma intracerebelarnog krvarenja obuhvaća vrijeme od prvog postnatalnog dana do trećeg postnatalnog tjedna. Iregularne respiracije ili apneja te bradikardija razvijaju se kao posljedica pritiska na moždano deblo. Među neurološke znakove ubrajaju se i: devijacija očnih bulbusa, pareza ličnog živca te opistotonus. Klinička slika može biti obilježena i znacima povišenja intrakranijskog tlaka i dilatacijom moždanih komora kao posljedica poremećaja protoka cerebrospinalne tekućine (6).



### 1.5. Klasifikacija prema Papileu

Godine 1978. Papile i suradnici utemeljili su klasifikaciju PV-IVK baziranu na nalazima kompjuterizirane tomografije (CT) u djece. Šest godina kasnije, ista je klasifikacija adaptirana kako bi bila primjenjiva i na UZV dijagnostiku (47).

Prema Papileu PV-IVK dijele se u četiri stupnja:

- stupanj I – subependimalno krvarenje (bez izlivanja u moždane komore)
- stupanj II – intraventrikularno krvarenje bez ventrikulske dilatacije (ispunjavanje manje od 50 % volumena ventrikula)
- stupanj III – intraventrikularno krvarenje s ventrikulskom dilatacijom
- stupanj IV – intraventrikularno krvarenje s krvarenjem u parenhim (48).

### 1.6. Dijagnoza

Dijagnostika neurološkog oštećenja u novorođenčeta oslanja se poglavito na uporabu magnetske rezonancije (MR) i UZV. Kompjuterizirana tomografija (CT) također se može rabiti, ali se uglavnom izbjegava zbog visokih doza ionizirajućeg zračenja. Iako se magnetska rezonanca (MR) smatra idealnom metodom za otkrivanje moždanih malformacija, uporaba je ograničena zbog potrebe za sedacijom i transportom često nestabilnih pacijenata (49).

Uvođenje ultrazvučne dijagnostike u neonatologiju označilo je veliki napredak u dijagnostici i liječenju oboljele novorođenčadi, te danas UZV predstavlja nezaobilazan alat neonatologa intenzivista kao i pedijataru općenito, odnosno metodu izbora za praćenje i otkrivanje intrakranijalnih procesa, samim time i IKK-a. Svoju prihvaćenost UZV dijagnostika duguje činjenici da je potpuno sigurna, neškodljiva, nema štetnoga zračenja te ne zahtijeva primjenu anestezika ili transport, a pregledi se mogu kontinuirano ponavljati sve dok je otvorena velika fontanela (1).

Prvi UZV pregled često se izvodi neposredno nakon rođenja (50). Najčešće su indikacije za izvođenje ultrazvučne pretrage: prematuritet, prisutnost perinatalnih rizičnih čimbenika (apneja, asfiksija, intrauterini zastoj u rastu, porođajna trauma, gestacijski dijabetes melitus majke te prisutnost infekcije), simptomi povišenja intrakranijskog tlaka, liječenje novorođenčeta u jedinici intenzivne novorođenjačke skrbi, neurološka odstupanja (konvulzije, promjene tonusa mišića i oslabljeno sisanje) te neprimjereni opseg glave (1).

Dijagnoze koje se mogu utvrditi ultrazvukom u prvom su redu IKK te PVL, zatim hipoksično-ishemijska oštećenja, subkortikalna leukomalacija, kortikalna atrofija, moždane malformacije i tumori te neurodegenerativne i nasljedne encefalopatije (1).

Pregled se uglavnom obavlja dok je novorođenče smješteno u inkubator, pazeći pritom na temperaturu zraka u inkubatoru i uz nastojanje minimalnog pomicanja djeteta, osobito onoga teško bolesnoga. Potrebno je poštivati sva pravila asepsa i izbjegavati pritisak na prednju fontanelu (51). Pretraga se izvodi u koronarnoj i sagitalnoj ravnini s konveksnim sondama frekvencije od 7,5 MHz naviše. Sonde bi trebale biti podešene na najvišu frekvenciju koja osigurava najbolji prikaz, imajući u vidu da zrake viših frekvencija daju bolju rezoluciju, ali ne prodiru tako dobro kao zrake nižih frekvencija (52). Pretraga se obično izvodi kroz veliku fontanelu, dok zatvorenost prednje fontanele može uzrokovati tehničke poteškoće prilikom pregleda (51). Snimanje u koronarnoj ravnini kroz prednju fontanelu osigurava sliku u antero-posteriornom smjeru. Snimanje u sagitalnoj ravnini može se vršiti u medijanoj crti, ali isto se tako, naginjući sondu prema lijevo ili desno dobiju parasagitalni presjeci (lateralno obično do Sylvijeve fisure). Dodatni snimci mogu se učiniti kroz bilo koji otvor lubanje (npr. stražnja i mastoidna fontanela, foramen magnum i skvama temporalne kosti) (52). Ultrazvučnu je pretragu moguće nadopuniti uporabom *Color Dopplera* kojim se mogu prikazati vaskularne moždane strukture (51).

Premda je UZV metoda izbora za intraventrikularna krvarenja u nedonoščadi, kod drugih krvarenja to nije slučaj (subduralno, subarahnoidalno i intracerebelarno krvarenje), gdje prednost imaju CT i MR (3, 24). U slučaju SAH-a kao pretraga se koristi i lumbalna punkcija, odnosno dokazivanje krvi u likvoru (3).

### **1.6.1. UZV nalaz i ishodi peri-intraventrikularnog krvarenja**

Subependimalno krvarenje I. stupnja (SEH) može se jasno uočiti kao unilateralno ili bilateralno hiperehogeno područje koje se nalazi inferiorno endimu dna frontalnih rogova lateralnih ventrikula. Kroz nadolazeće dane ili tjedne dolazi do formiranja subependimalne ciste, jasno vidljivog anehogenog područja obrubljenog tankim ehogenim obrubom. Ciste su poglavito saćastog izgleda. Nakon resorpcije ne zaostaje vidljiv trag na UZV, kao ni neurorazvojne posljedice (1).

PV-IVK II. stupnja prikazuje se kao ehogeno okruglasto područje unutar moždane komore, ali bez dilatacije njezina lumena. Tijekom sljedećih 7 – 10 dana ehogeni ugrušak u središnjem dijelu postaje anehogen i potpuno nestaje kroz idućih nekoliko dana ili tjedana. Posljedice kod nekompliciranog krvarenja II. stupnja zaostaju samo u iznimnim slučajevima (1).

Hiperehogeni ugrušak koji proširuje lumen ventrikula više od 5 mm smatra se IVK-em III. stupnja. Ukoliko se krvarenje zaustavi, ugrušak će kolikvirati kroz idućih nekoliko dana ili tjedana te se postupno resorbirati uz istovremeno smanjenje lumena moždane komore. Kao

posljedica krvarenja može nastati atrofija parenhima zbog koje dolazi do ventrikulomegalije. Obimno krvarenje, osobito ako je obostrano, može dovesti do PHH (hidrocefalus se može razviti i do četiri mjeseca od krvarenja, što zahtijeva ultrazvučno praćenje (1).

Krvarenjem IV. stupnja smatra se krvarenje u moždani parenhim koje nastaje bilo izolirano, bilo prodorom masivnog intraventrikularnog krvarenja. S obzirom na dvije moguće etiologije, ultrazvučno može biti teško razaznati radi li se o infarktu ili prodoru krvarenja iz ventrikula (1).

### **1.7. Prevencija**

Najbolji su mogući način primarne prevencije mjere sprječavanja prijevremenog poroda (53). Prvi koraci koje je potrebno poduzeti obuhvaćaju transport *in utero* u centar u kojem postoji jedinica intenzivne novorođenačke skrbi, sprječavanje stvaranja infekcija te osiguravanje optimalnih uvjeta za prijevremeni porod, ukoliko ga nije bilo moguće spriječiti (54). Antenatalna je primjena kortikosteroida značajno smanjila učestalost PV-IVK svih stupnjeva (55). Postnatalna prevencija podrazumijeva primjenu mehaničke ventilacije (MV) s ciljem sprječavanja hipoksemije i hiperkapnije, ali i prevenciju ostalih hemodinamičkih poremećaja (6). Iako profilaktička primjena indometacina (0,1 mg/kg/dan, tijekom 3 dana) smanjuje učestalost viših stupnjeva IVK u nedonoščadi izrazito niske RM, rutinska se primjena ne preporučuje zbog manjka dokaza o njegovom utjecaju na mortalitet i dugoročni ishod (17, 56).

### **1.8. Liječenje i prognoza**

Strategija liječenja krvarenja u prvom redu podrazumijeva primjerenu ventilaciju i prevenciju metaboličke acidoze uz primjerenu hidraciju i perfuziju vitalnih organa, a prilikom sumnje na hipoksično-ishemijsku encefalopatiju, potrebno je razmisliti i o primjeni terapijske hipotermije (57, 58). Prema preporukama Američkog društva ginekologa i porodničara odgođeno podvezivanje pupkovine (odgoda 30 – 180 sekundi) trebalo bi predstavljati rutinsku praksu prilikom poroda nedonoščeta jer reducira rizik nastanka IKK-a (59). Pri eventualnoj pojavi konvulzija, kao lijek izbora primjenjuje se fenobarbiton (ostale linije liječenja uključuju fenitoin, benzodiazepine i dr.) (57, 60).

Anemiju, koagulopatije i trombocitopeniju potrebno je liječiti transfuzijama eritrocita i plazme, odnosno trombocita, te ukoliko je potrebno, nadomjestiti i vitamin K (17, 57). Stanje šoka i acidoza korigiraju se nadoknadom volumena te infuzijom natrijeva bikarbonata (17).

Nadoknadu volumena potrebno je reducirati u slučaju sumnje na edem mozga te također primijeniti deksametazon i furosemid (3). PHH, kao odavno poznata komplikacija krvarenja, predstavlja indicaciju za neurokirurški zahvat, odnosno postavljanje drenažnog ventrikulo-peritonealnog sustava (tzv. *VP-shunt*) (17).

Prognoza korelira sa stupnjem krvarenja, prisutnošću ozljeda bijele tvari te razvoju posljedičnih komplikacija (61). Teži stupanj krvarenja (stupnjevi III i IV) ima veću smrtnost i veći rizik za razvoj cerebralne paralize, zaostajanja psihomotornog razvoja te sljepoće (59). Rizik za razvoj cerebralne paralize u krvarenja nižeg stupnja i dalje je diskutabilan, s obzirom na postojanje istraživanja koja pokazuju određeni rizik s jedne strane te onih koji ga osporavaju s druge strane (24).

## **2. HIPOTEZA**

Pojavnost moždanog krvarenja kod nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi kombinacija je maternalnih, intrapartalnih i perinatalnih čimbenika.

### 3. CILJEVI RADA

Ciljevi ovoga istraživanja su:

- ispitati pojavnost intrakranijskog krvarenja kod nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi liječene u Zavodu za neonatologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine
- ispitati postojanje razlike u pojavnosti maternalnih čimbenika rizika (bolesti majke, uzimanje lijekova) u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi s intrakranijskim krvarenjem i bez intrakranijskog krvarenja
- ispitati postojanje razlike u pojavnosti perinatalnih čimbenika rizika (komplikacije u trudnoći majki kao i u novorođenčadi, nizak Apgar zbroj, način dovršenja poroda, mehanička ventilacija, infekcija, sepsa, RDS, komorbiditet) u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi s intrakranijskim krvarenjem i bez intrakranijskog krvarenja
- analizirati kliničku sliku novorođenčeta te relevantne vitalne pokazatelje i usporediti s novorođenčadi iste gestacijske dobi, a koji nisu razvili intrakranijsko krvarenje
- ispitati ishode intrakranijskog krvarenja kod nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi liječene u Zavodu za neonatologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku (62).

### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na nedonoščadi i hipotrofičnoj novorođenčadi liječenoj na Zavodu za neonatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U istraživanje su uključena hipotrofična novorođenčad gestacijske dobi između 37 i 40 tjedana porodne mase ispod 2500 grama, te nedonoščad gestacijske dobi ispod 37 tjedana i rodne mase ispod 2500 grama, a koja su rođena u KBC-u Osijek u periodu od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine. U studiju je uključeno 533 novorođenčadi obaju spolova.

### 4.3. Metode

Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava (BIS) za svakog pojedinog ispitanika.

Prikupljali su se:

Opći podatci o majci (mjesto prebivališta, dob, razina obrazovanja, bračni status), trudnoći (broj poroda i abortusa, blizanačka trudnoća, potpomognuta oplodnja) i novorođenčadi (gestacijska dob, Apgar zbroj, spol).

Predisponirajući čimbenici rizika vezani uz majku:

- kronična bolest majke (hematološke bolesti, hipertenzija, šećerna bolest...)
- infekcije majke (sindrom intraamnijske infekcije i ostale infekcije)
- tokoliza
- primjena lijekova tijekom trudnoće (antibiotici, spolni hormoni...)

Perinatalni rizični čimbenici:

- pupkovina oko vrata, tijela i čvor pupkovine
- odstupanja u količini plodne vode

- prezentacija djeteta
- način dovršetka poroda
- patologija posteljice
- intrauterini zastoj rasta

Neonatalni čimbenici rizika i komorbiditeti:

- respiratorni distres sindrom
- mehanička ventilacija (invazivna/neinvazivna)
- anemija
- pojava konvulzija i podatci o primjeni antikonvulzivne terapije
- podatci o pojavi epizoda zatajenja disanja
- sepsa i razvoj infekcija
- pridružene razvojne mane (srčane greške, kromosomske anomalije, malformacije SŽS-a...)
- plućni poremećaji (pneumotoraks, asfiksija, bronhopulmonalna displazija...)

Podatci o kondiciji djeteta:

- rodna masa
- rodna duljina
- Apgar zbroj

Laboratorijski parametri u prva 72 sata života:

- acidobazni status (pH, HCO<sub>3</sub>, BE)
- kompletna krvna slika (leukociti, neutrofili, trombociti, eritrociti, hemoglobin)
- C-reaktivni protein
- glukoza
- natrij

Parametri mehaničke ventilacije novorođenčadi:

- vrsta ventilacije (invazivna, neinvazivna ventilacija)
- postotak kisika kojim je dijete ventilirano
- primjena dodatne oksigenacije
- ukupno trajanje potpore kisikom

Dijagnoza je moždanog krvarenja postavljena primjenom UZV dijagnostike, dok je stupnjevanje izvršeno prema klasifikaciji po Papileu. Prikupljeni su i podatci o strani



krvarenja (jednostrano/obostrano), pojavi ventrikulomegalije, hidrocefalusa, kefalhematoma i epiduralnog hematoma.

Laboratorijske pretrage krvi napravljene su standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Centralnom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a mikrobiološke pretrage u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije.

### 4.4. Statističke metode

Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike su kategorijskih varijabli testirane Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički su podatci opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom, uz 95 % interval pouzdanosti. Bivarijatnom i multivarijatnom logističkom regresijom ocijenio se utjecaj pojedinih čimbenika na moždano krvarenje (63). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020*) i SPSS 17 (*Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.*).

## 5. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine u KBC-u Osijek rođeno je 3754 novorođenčadi, od čega je bilo 533 nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi, što čini incidenciju od 14,19 %. Preračunato u standardizirani oblik prosječna godišnja incidencija nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi iznosi 709,9 na 10 000 poroda. Istraživanje je provedeno na 469 majki, i ukupno 533 djece, od kojih je kod 218 (40,9 %) utvrđeno moždano krvarenje. Nije utvrđena statistički značajna razlika u parametrima gradske / ruralne sredine, stupnju obrazovanja, kao ni u bračnom statusu majki kod čije djece je utvrđeno, odnosno nije utvrđeno moždano krvarenje. IVF postupkom rođeno je ukupno 38 (8,2 %) djece (Tablica 1).

Tablica 1. Opća obilježja majki

	Broj (%) majki prema tome jesu li djeca imala IKK			P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)	Ukupno (n = 533)	
<b>Mjesto stanovanja</b>				
Grad	168 (59,4)	93 (50)	261 (55,7)	0,05
Selo	115 (40,6)	93 (50)	208 (44,3)	
<b>Razina obrazovanja</b>				
NKV	26 (9,2)	25 (13,5)	51 (10,9)	0,38 <sup>†</sup>
OŠ	2 (0,7)	0	2 (0,4)	
SSS	174 (61,7)	108 (58,4)	282 (60,4)	
VSS	80 (28,4)	52 (28,1)	132 (28,3)	
<b>Bračni status</b>				
U braku	224 (79,2)	148 (79,6)	372 (79,3)	0,91
Nije u braku	59 (20,8)	38 (20,4)	97 (20,7)	
IVF	19 (6,7)	19 (10,4)	38 (8,2)	0,16
<b>Ukupno</b>	<b>283 (100)</b>	<b>186 (100)</b>	<b>469 (100)</b>	

IKK – intrakranijsko krvarenje, n – broj, NKV – nekvalificirano, OŠ – osnovna škola, SSS – srednja stručna sprema, VSS – viša / visoka stručna sprema, IVF – *in vitro* fertilizacija, \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Statistički značajne razlike između općih karakteristika majki kod čije djece je utvrđeno IKK, pronađene su samo u gestacijskoj dobi. Medijan GD pacijenata koji su imali IKK iznosio je 33,4 (30,3 - 35,6) tjedana, a onih koji isto nisu imali bio je 36,3 (34,7 - 36,9) (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 2). Medijan je dobi majki djece koja su imala IKK 32 (interkvartilnog raspona 26,5 - 35), a onih kod kojih isto nije utvrđeno 31 (interkvartilnog raspona 27 - 35), no nije nađena statistički značajna razlika kao i u prethodnom broju poroda ili abortusa.

Tablica 2. Razlike u dobi majke, broju poroda i abortusa, te u tjednima gestacije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 raspon pouzdanosti	P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano Krvarenje (n = 218)			
Dob (godine)	31 (27 - 35)	32 (26,5 - 35)	1	-1 do 2	0,39
Broj poroda	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0	0 do 0	0,80
Broj abortusa [Medijan (minimum - maksimum)]	0 (0 - 6)	0 (0 - 5)	0	0 do 0	0,47
Tjedni gestacije	36,3 (34,7 - 36,9)	33,4 (30,3 - 35,6)	-2,3	-2,9 do -1,7	< <b>0,001</b>

n – broj, \*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmanova razlika medijana

Statistički značajne razlike u analizi općih obilježja djece kod kojih je utvrđeno IKK pronađene su samo u načinu dovršenja porođaja; carskim rezom značajnije češće je bio dovršen porođaj u skupini ispitanika koji su imali IKK ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Blizanaca je 145 (27,2 %), ali to nije statistički značajno (Tablica 3). Od ukupno rođene djece, kojih je bilo 533, dječaka je bilo 297 (55,7 %), a djevojčica 236 (44,3 %), no nema statistički značajne razlike u pojavnosti IKK-a u odnosu na spol, kao ni kod rođenja blizanaca, kojih je bilo 145 (27,2 %) (Tablica 3).

Tablica 3. Opća obilježja djece

	Broj (%) djece			P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)	Ukupno (n = 533)	
Spol				
Muški	174 (55,2)	123 (56,4)	297 (55,7)	0,79
Ženski	141 (44,8)	95 (43,6)	236 (44,3)	
Porod				
Carski rez	144 (45,7)	138 (63,3)	282 (52,9)	< <b>0,001</b>
Vaginalni	171 (54,3)	80 (36,7)	251 (47,1)	
Bliznac				
Ne	237 (75,2)	151 (69,3)	388 (72,8)	0,13
Da	78 (24,8)	67 (30,7)	145 (27,2)	
Ukupno	315 (100)	218 (100)	533 (100)	

n – broj, \* $\chi^2$  test

Analizom ranih vitalnih pokazatelja vidljivo je da postoji statistički značajna razlika u većini promatranih parametara. Djeca koja su imala moždano krvarenje, statistički značajno imaju manju rodnu masu, rodnu dužinu, te Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, a boravak je u bolnici

značajno dulji kod djece koja su imala moždano krvarenje (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), u odnosu na djecu bez moždanog krvarenja; medijan 21 u odnosu na 6 dana (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike u masi, dužini, Apgar zbroju, pH-vrijednosti pupkovine i u duljini boravka u bolnici u odnosu na promatrane skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)			
Masa djece (g)	2470 (2200 - 2770)	1932,5 (1324,5 - 2322,5)	-540	-659 do -430	< <b>0,001</b>
Dužina (cm)	46 (44,3 – 48)	43 (39 – 46)	-3	-4 do -2	< <b>0,001</b>
Apgar 1'	10 (10 - 10)	10 (7 - 10)	0	0 do 0	< <b>0,001</b>
Apgar 5'	10 (10 - 10)	10 (7 - 10)	0	0 do 0	< <b>0,001</b>
pH pupkovine	7,33 (7,3 – 7,37)	7,33 (7,28 – 7,36)	-0,005	-0,02 0,007	do 0,44
Boravak u bolnici (dani)	6 (5 – 9)	21 (10 – 41)	11	9 do 14	< <b>0,001</b>

n – broj, Apgar 1', 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, \*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmanova razlika medijana

Rizični su čimbenici majke i poroda povezani s pojavom IKK-a eklampsija/preeklampsija, kod njih 26 (11,9 %) ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ) čije su majke razvile ovu komplikaciju došlo je do IKK-a, a kod njih 9 (4,1 %) kod kojih je došlo do prolapsa plodovih ovoja ili pupkovine ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ) također je došlo do razvoja IKK-a, dok u drugim rizičnim čimbenicima majke nema značajnih razlika u odnosu na prisutnost moždanog krvarenja (Tablica 5).

Tablica 5. Rizični čimbenici majke i poroda povezani s moždanim krvarenjem

	Broj (%) djece			P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)	Ukupno (n = 533)	
<b>Bolesti štitnjače majke</b>				
Bez bolesti	282 (89,5)	188 (86,6)	470 (88,3)	0,30 <sup>†</sup>
Hipotireoza	31 (9,8)	29 (13,4)	60 (11,3)	
Hipertireoza	2 (0,6)	0	2 (0,4)	
<b>Anemija</b>				
Bez	274 (87)	195 (89,9)	469 (88,2)	0,13
Anemia ingravidarum	40 (12,7)	20 (9,2)	60 (11,3)	
Trombocitopenija	0	2 (0,9)	2 (0,4)	
Anemia ingravidarum + trombocitopenija	1 (0,3)	0	1 (0,2)	
<b>Eklampsija/hipertenzija</b>				
Bez	282 (89,8)	177 (81,2)	459 (86,3)	<b>0,002</b>
Preeklampsija/eklampsija	13 (4,1)	26 (11,9)	39 (7,3)	
Preeklampsija + hipertenzija	19 (6,1)	14 (6,5)	33 (6,2)	
Gestacijska šećerna bolest	34 (10,8)	35 (16,1)	69 (13)	0,08
Ginekološke bolesti majke	18 (5,7)	12 (5,5)	30 (5,7)	> 0,99
Genitourinarne infekcije	15 (4,8)	10 (4,6)	25 (4,7)	> 0,99
<b>SIAI</b>				
Bez	304 (96,5)	202 (92,7)	506 (94,9)	0,11
SIAI	9 (2,9)	14 (6,4)	23 (4,3)	
SIAI suspecta	2 (0,6)	2 (0,9)	4 (0,8)	
<b>Prolaps amnii/umbilicalis</b>				
Ne	313 (99,4)	208 (95,9)	521 (97,9)	<b>0,01</b>
Da	2 (0,6)	9 (4,1)	11 (2,1)	
<b>Pupkovina</b>				
Normalno	262 (83,2)	182 (83,5)	444 (83,3)	0,39
Pupkovina oko vrata	53 (16,8)	36 (16,5)	89 (16,7)	
Čvor pupkovine	2 (0,6)	4 (1,8)	6 (1,1)	
<b>Ukupno</b>	<b>315 (100)</b>	<b>218 (100)</b>	<b>533 (100)</b>	

n – broj, SIAI – sindrom intraamnijske infekcije, \* $\chi^2$  test<sup>†</sup>Fisherov egzakti test

Uporaba lijekova tijekom trudnoće svih promatranih kategorija čimbenik je rizika za pojavu IKK-a u novorođenčadi. Djeca su s moždanim krvarenjem značajno češće rođena od majki koje su tijekom trudnoće uzimale antibiotike, antihipertenzive, kortikosteroide ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), psihijatrijske lijekove ( $\chi^2$  test,  $P = 0,006$ ) i gestagene ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ). Kod 42 (7,9 %) novorođenčadi bila je prisutna mekonijska plodna voda, značajnije češće kod djece

koja su imala moždano krvarenje ( $\chi^2$  test,  $P < 0,01$ ), dok u ostalim rizičnim čimbenicima nema značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 6).

Tablica 6. Rizični čimbenici majke i poroda povezani s moždanim krvarenjem

	Broj (%) djece			P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)	Ukupno (n = 533)	
<b>Lijekovi u trudnoći</b>				
Antibiotici	63 (20)	92 (42,2)	155 (29,1)	<b>&lt; 0,001</b>
Antihipertenzivi	26 (8,3)	54 (24,8)	80 (15)	<b>&lt; 0,001</b>
Gestageni	31 (9,8)	38 (17,4)	69 (12,9)	<b>0,01</b>
Kortikosteroidi	65 (20,6)	114 (52,3)	179 (33,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Psihijatrijski lijekovi	11 (3,5)	20 (9,2)	31 (5,8)	<b>0,006</b>
Zastoj rasta fetusa (IUGR)	69 (22)	55 (25,2)	124 (23,3)	0,38
<b>Plodna voda</b>				
Uredna	276 (87,9)	184 (84,4)	460 (86,5)	0,62
Oligohidramnion	28 (8,9)	26 (11,9)	54 (10,1)	
Polihidramnion	10 (3,2)	8 (3,7)	18 (3,4)	
Mekonijska plodna voda	13 (4,1)	29 (13,3)	42 (7,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Stav (<i>praesentatio</i>)</b>				
Fiziološki	255 (81,2)	177 (81,6)	432 (81,4)	0,75
<i>Praesentatio pedalis</i>	9 (2,9)	9 (4,1)	18 (3,4)	
<i>Praesentatio pelvina</i>	37 (11,8)	21 (9,7)	58 (10,9)	
<i>Situs transversus</i>	13 (4,1)	10 (4,6)	23 (4,3)	
<b>Abrupcija posteljice</b>				
Ne	306 (97,1)	209 (95,9)	515 (96,6)	0,58 <sup>†</sup>
<i>Abruptio placentae</i>	3 (1)	1 (0,5)	4 (0,8)	
<i>Abruptio imminens</i>	1 (0,3)	1 (0,5)	2 (0,4)	
<i>Abruptio partialis</i>	5 (1,6)	7 (3,2)	12 (2,3)	
<b>Posteljica</b>				
Uredna	295 (93,7)	197 (90,4)	492 (92,3)	0,08
<i>Placenta defecta</i>	5 (1,6)	12 (5,5)	17 (3,2)	
<i>Placenta previae</i>	3 (1)	1 (0,5)	4 (0,8)	
<i>Placenta suspecta</i>	4 (1,3)	0	4 (0,8)	
<i>Placenta depressa</i>	2 (0,6)	2 (0,9)	4 (0,8)	
<i>Placenta adherensa</i>	5 (1,6)	4 (1,8)	9 (1,7)	
<i>Hoematoma placentae</i>	1 (0)	2 (1)	3 (1)	
<b>Ukupno</b>	<b>315 (100)</b>	<b>218 (100)</b>	<b>533 (100)</b>	

n – broj, \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Tijekom boravka u Zavodu za intenzivno liječenje djeca su s IKK-om značajno češće bila zbrinuta u inkubatoru ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), primala infuzijsku glukozno-elektrolitnu potporu ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) te intratrahealno surfaktant ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), dok nema razlike prema skupinama s obzirom na potrebu za dodatnim fototerapijskim liječenjem (Tablica 7).

Tablica 7. Tijek boravka u odnosu na pojavu moždanog krvarenja

Tijek boravka	Broj (%) djece			P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)	Ukupno (n = 533)	
Inkubator	140 (44,4)	198 (90,8)	338 (63,4)	< <b>0,001</b>
Infuzija	79 (25,1)	174 (79,8)	253 (47,5)	< <b>0,001</b>
Fototerapija	139 (44,1)	110 (50,5)	249 (46,7)	0,15
Surfaktant	32 (10,2)	73 (33,5)	105 (19,7)	< <b>0,001</b>

n – broj, \* $\chi^2$  test

Analizom biokemijskih pokazatelja, djeca s IKK-om imaju značajno niže vrijednosti pH (Mann Whitney U test, P = 0,02), dok u drugim laboratorijskim vrijednostima nema značajne razlike prema skupinama (Tablica 8).

Tablica 8. Biokemijski pokazatelj u odnosu na moždano krvarenje

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)			
pH	7,30 (7,2 - 7,4)	7,28 (7,2 - 7,3)	-0,03	-0,06 do -0,006	<b>0,02</b>
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	22,3 (20,5 - 24,1)	22,8 (20,5 - 24,4)	0,4	-0,3 do 1,2	0,29
BE	-3,7 (-5,3 - -2,2)	-4,2 (-6 - -1,7)	-0,3	-1,2 do 0,5	0,44
Glukoza (mmol/L)	3,3 (2,6 - 4,4)	2,9 (2,2 - 3,8)	-0,4	-0,7 do 0	0,05
Natrij (mmol/L)	136 (134 - 138,1)	136 (134,1 - 137,8)	-0,1	-1,3 do 0,9	0,75
CRP (mg/L)	1,8 (0,8 - 4,1)	1,5 (0,6 - 4,6)	-0,1	-0,4 do 0,2	0,63

n – broj, HCO<sub>3</sub> – koncentracija bikarbonata, BE – bazni eksces, CRP – C-reaktivni protein, \*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmanova razlika medijana

Analizom komplikacija i komorbiditeta, od ukupno 49 (9,2 %) djece s perinatalnom asfiksijom, značajno je više, njih 32 (14,7 %) s moždanim krvarenjem ( $\chi^2$  test, P < 0,001), koji značajnije češće imaju i pojavu iregularnih respiracija u vidu tahidispneje i apneje ( $\chi^2$  test, P < 0,001), sekundarnu pojavu bronhopulmonalne displazije (BPD) ( $\chi^2$  test, P = 0,02). Kod djece s IKK-om statistički su značajnije verificirani putem UZV srca atrijski septalni defekt (ASD) ( $\chi^2$  test, P < 0,001), te perzistentni ductus Bottali (DAP) ( $\chi^2$  test, P = 0,01). Statistički značajnije kod djece s pojavom IKK-a bila je prisutna i sepsa / perinatalna infekcija s potrebom dopunskog antimikrobnog liječenja ( $\chi^2$  test, P < 0,001), u odnosu na djecu bez moždanog krvarenja (Tablica 9).

Tablica 9. Komplikacije, anomalije i perinatalna infekcija u odnosu na moždano krvarenje

	Broj (%) djece			P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)	Ukupno (n = 533)	
<b>Komplikacije</b>				
Pneumotoraks	2 (0,6)	6 (2,8)	8 (1,5)	0,07 <sup>†</sup>
Perinatalna asfiksija	17 (5,4)	32 (14,7)	49 (9,2)	< <b>0,001</b>
Tahidispneja/apneja	30 (9,5)	93 (42,7)	123 (23,1)	< <b>0,001</b>
BPD	7 (2,2)	14 (6,4)	21 (3,9)	<b>0,02</b>
Cirkulacijski kolaps	18 (5,7)	10 (4,6)	28 (5,3)	0,57
Ostale srčane greške	8 (2,5)	13 (6)	21 (3,9)	0,05
ASD	21 (6,7)	53 (24,3)	74 (13,9)	< <b>0,001</b>
DAP	7 (2,2)	14 (6,4)	21 (3,9)	<b>0,01</b>
Kromosomske anomalije	5 (1,6)	2 (0,9)	7 (1,3)	0,71
CNS malformacije	5 (1,6)	4 (1,8)	9 (1,7)	> 0,99 <sup>†</sup>
Anomalije GI trakta	5 (1,6)	0 (0)	5 (0,9)	0,08 <sup>†</sup>
Sepsa/infekcija/antibiotici	86 (27,3)	185 (84,9)	271 (50,8)	< <b>0,001</b>

n – broj, BPD – bronhopulmonalna displazija, ASD – atrijski septalni defekt, DAP – *ductus arteriosus persistens*, CNS – središnji živčani sustav, GI – gastrointestinalni, \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Djeca s moždanim krvarenjem, u odnosu na onu koja nisu imala IKK, statistički su značajnije imala potrebu za neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), primjenom dodatne i protrahirane oksigenoterapije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), kao što su značajnije češće razvijala i RDS ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Potrebe za mehaničkom ventilacijom i oksigenacijom u odnosu na IKK

	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)	Ukupno (n = 533)	P*
RDS	47 (14,9)	146 (67)	193 (36,2)	< <b>0,001</b>
Oksigenoterapija	124 (39,4)	193 (88,5)	317 (59,5)	< <b>0,001</b>
Neinvazivna MV	47 (14,9)	148 (67,9)	195 (36,6)	< <b>0,001</b>
Invazivna MV	15 (4,8)	60 (27,5)	75 (14,1)	< <b>0,001</b>

n – broj, MV – mehanička ventilacija, \* $\chi^2$  test

Nismo našli statistički značajnu razliku u odnosu na vrijeme koje je bilo potrebno u primjeni neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije, kao ni u maksimalno primijenjenom postotku O<sub>2</sub>. Ukupan je broj dana na oksigenaciji značajno dulji, medijan 9 dana (interkvartilnog raspona od 4 do 28 dana) u skupini djece s moždanim krvarenjem (Tablica 11).



Tablica 11. Potreba za oksigenacijom u odnosu na pojavu IKK-a

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Bez moždanog krvarenja (n = 315)	Moždano krvarenje (n = 218)			
<b>Neinvazivna MV</b>					
Dani	3 (2 – 10)	4 (2 – 10)	1	0 do 2	0,12
O <sub>2</sub> maksimalno	35 (31,3 – 40)	35 (30 – 40)	0	-5 do 0	0,59
<b>Invazivna MV</b>					
Dani	7 (5 – 24)	4 (2 – 12)	-3	-7 do 1	0,22
O <sub>2</sub> maksimalno	37,5 (30 – 65)	35 (30 – 40)	0	-15 do 5	0,79
<b>Dodatna oksigenacija</b>					
Dani	3 (1 – 7)	9 (4 – 28)	4	3 do 7	<b>&lt; 0,001</b>
O <sub>2</sub> maksimalno	30 (30 – 30)	30 (30 – 30)	0	0 do 0	0,54

n – broj, MV. – mehanička ventilacija, O<sub>2</sub> maksimalno – maksimalna koncentracija primijenjenog kisika,

\*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmanova razlika medijana

Ukoliko je došlo do moždanog krvarenja, ono je više bilo bilateralno, u 151 (80,3 %) djece, a prema stupnju krvarenja, najviše djece je II. stupnja, njih 107 (52,2 %). Hidrocefalus je razvilo 5/7 djece, a po 1/7 je imalo epiduralni hematoma (Tablica 12).

Tablica 12. Raspodjela djece s moždanim krvarenjem prema strani i stupnju krvarenja

	Broj (%) djece s moždanim krvarenjem
<b>Strana krvarenja</b>	
Unilateralno	37 (19,7)
Bilateralno	151 (80,3)
<b>Stupanj krvarenja</b>	
I	62 (30,2)
II	107 (52,2)
III	32 (15,6)
IV	4 (2)
Hidrocefalus	5/7
Epiduralni hematoma	1/7

Bivarijatnom logističkom regresijom izdvajamo značajne prediktore u nastanku moždanog krvarenja: tip poroda (carski rez) (OR = 2,05), preeklampsija (OR = 3,18), terapija kortikosteroidima (majka) (OR = 4,22), rana perinatalna infekcija (OR = 4,09), sepsa (OR = 9,75), respiratorni distres (OR = 11,56), neinvazivna mehanička ventilacija (OR = 12,06) i invazivna mehanička ventilacija (OR = 7,59), a protektivni su rodna masa i Apgar zbroj u prvoj i petoj minuti (Tablica 13).

Tablica 13. Predviđanje vjerojatnosti nastanka moždanog krvarenja (bivarijatna regresijska analiza)

Prediktori	$\beta$	Standard Error	Wald	P	Omjer izgleda (OR)	95 % CI
Broj poroda	0,043	0,07	0,41	0,52	1,04	0,915 - 1,191
Broj abortusa	0,083	0,14	0,373	0,54	1,09	0,832 - 1,421
Tip poroda (SC)	0,717	0,18	15,8	< <b>0,001</b>	2,05	1,438 - 2,917
Rodna masa	-0,001	0,0001	57,3	< <b>0,001</b>	0,99	0,999 - 0,999
Apgar 1'	-0,18	0,04	20,5	< <b>0,001</b>	0,83	0,772 - 0,903
Apgar 5'	-0,19	0,05	12,37	< <b>0,001</b>	0,83	0,747 - 0,920
Bolesti štitnjače majke						
Hipotireoza	0,34	0,27	1,52	0,22	1,40	0,819 - 2,405
Hipertireoza	-19,1	7365,2	0	0,99	-	-
Anemija						
Anemia ingravidarum	-0,35	0,29	1,49	0,22	0,70	0,398 - 1,239
Trombocitopenija	20,53	10412,6	0	0,99	-	-
Anemia ingravidarum + trombocitopenija	-20,16	17172,9	0	> 0,99	-	-
Eklampsija/hipertenzija						
Preeklampsija	1,16	0,35	10,8	<b>0,001</b>	3,18	1,595 - 6,364
Preeklampsija susp.	19,67	8942,4	0	> 0,99	-	-
Hypertensio ingravidarum	0,09	0,37	0,05	0,82	1,09	0,525 - 2,262
GDM	0,45	0,26	3,08	0,08	1,58	0,948 - 2,616
SIAI						
SIAI	0,85	0,44	3,79	0,05	2,34	0,995 - 5,511
SIAI suspecta	0,41	1,004	0,17	0,68	1,51	0,210 - 10,771
Kortikosteroidi u Th	1,44	0,19	54,81	< <b>0,001</b>	4,22	2,881 - 6,171
Stav (praesentatio)						
<i>Praesentatio pedalis</i>	0,37	0,48	0,58	0,45	1,44	0,561 - 3,702
<i>Praesentatio pelvina</i>	-0,20	0,29	0,48	0,49	0,82	0,463 - 1,444
<i>Situs transversus</i>	0,10	0,43	0,06	0,81	1,11	0,475 - 2,584
pH pupkovine	0,35	0,61	0,34	0,56	1,42	0,431 - 4,701
pH laboratorij	-2,15	1,35	2,54	0,11	0,12	0,008 - 1,640
Rana perinatalna infekcija	1,41	0,32	19,34	< <b>0,001</b>	4,09	2,183 - 7,659
Sepsa	2,28	0,31	53,93	< <b>0,001</b>	9,75	5,308 - 17,896
RDS	2,45	0,21	130,9	< <b>0,001</b>	11,56	7,603 - 17,584
Neinvazivna MV	2,49	0,21	134,6	< <b>0,001</b>	12,06	7,917 - 18,359
Invazivna MV	2,03	0,30	44,20	< <b>0,001</b>	7,59	4,178 - 13,807

n – broj, SC – carski rez, Apgar 1' i 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, GDM – gestacijska šećerna bolest, SIAI – sindrom intraamnijske infekcije, RDS – sindrom respiratornog distresa, MV – mehanička ventilacija,  $\beta$  – koeficijent regresije

Multivarijatnom logističkom regresijom (*Stepwise metoda*) dobili smo model koji je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 41,9$ ,  $P < 0,001$ ). Model u cjelini objašnjava između 21 % (po Cox & Snell) i 28,4 % (po Nagelkerke) varijance prisutnosti kliničke slike moždanog krvarenja i točno klasificira 71,4 % slučajeva.

Samo su tri nezavisna prediktora dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu (rana perinatalna infekcija, sepsa i respiratorni distres). U modelu je sepsa najjači prediktor vjerojatnosti nastanka moždanog krvarenja (OR = 5,78; 95 % CI 2,20 – 15,24) (Tablica 14).

Tablica 14. Predviđanje vjerojatnosti nastanka moždanog krvarenja (multivarijatna regresijska analiza – *stepwise metoda*)

Prediktori	$\beta$	Standard Error	Wald	P	Omjer izgleda (OR)	95 % CI
Rana perinatalna infekcija	1,15	0,58	3,95	<b>0,04</b>	3,15	1,016 – 9,74
Sepsa	1,76	0,49	12,60	<b>&lt; 0,001</b>	5,78	2,20 – 15,24
RDS	1,22	0,35	12,00	<b>&lt; 0,001</b>	3,40	1,70 – 6,80
Konstanta	-0,74	0,26	7,93	<b>0,005</b>		

RDS – sindrom respiratornog distresa,  $\beta$  – koeficijent regresije

## 6. RASPRAVA

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek. U istraživanje su uključena sva novorođenčad rodne mase niže od 2500 grama i gestacijske dobi manje od 37 tjedana rođena u Kliničkom bolničkom centru Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine.

U promatranom je razdoblju rođeno 533 djece RM ispod 2500 grama i GD ispod 37 tjedana, od ukupno 3754 rođenih, što daje incidenciju od 14,19 % (9, 64). Hrvatska je prevalencija novorođenčadi s RM ispod 2500 grama, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2019. godine, iznosila 5,25 %, što KBC Osijek smješta iznad prosjeka za RH (9). Takvi podaci objašnjivi su činjenicom da je osječki KBC jedina tercijska ustanova na području Slavonije i Baranje, u kojoj se rađaju nedonoščad i hipotrofična novorođenčad transportirana *in utero* iz okolnih bolnica posljedično razvoju komplikacija u trudnoći. Od 533 novorođenčadi uključenih u studiju, nešto je više rođenih dječaka u odnosu na djevojčice, a podatak da su dječaci češće niže rodne mase i manje gestacijske dobi potvrđuju i brojna istraživanja (10 – 12).

Novorođenačka intrakranijska krvarenja i dalje su važan klinički problem zbog učestalosti (osobito u djece rođene prije 27. gestacijskog tjedna) i mogućih posljedica (poglavito neuroloških) te smrtnog ishoda. Najčešće posljedice obuhvaćaju zaostajanje u psihomotornom razvoju, cerebralnu paralizu, epilepsiju i mentalnu retardaciju (4, 65). Incidencija ovisi o zrelosti djeteta koja je upravo proporcionalna gestacijskoj dobi i porođajnoj težini novorođenčeta (41). Prve studije koje su se bavile problemom intrakranijskog krvarenja kod djece koja su rođena prije termina iz sedamdesetih i osamdesetih godina prošlog stoljeća pokazivale su incidenciju između 40 % i 50 % (13, 14). Napretkom neonatoloških metoda zbrinjavanja nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi, značajno se smanjivala učestalost moždanog krvarenja. Tako francuska populacijska studija u 2005. godini pokazuje incidenciju već od 24,9 % , koja se unutar sljedećih 5 godina daljnjim napretkom prvenstveno mehaničke ventilacije i dodatno smanjuje te je u 2010. godini incidencija bila 12,4 % (iako je signifikantnost prikazana samo za stupanj I PV-IVK) (15). U ovom istraživanju, od ukupno 533 novorođenčadi uključene u studiju, IKK dijagnosticirano je u njih 218, odnosno 40,9 %. Ako analiziramo ukupan broj novorođenih u promatranom razdoblju kojih je bilo 3754, tada nalazimo da je po kriteriju promatranja djece s povećanim

rizikom od IKK-a bila stopa od 5,8 %, no ova se brojka mora uzeti s rezervom jer bi stvarnu incidenciju u ukupnom broju rođenih mogli izraziti samo u okolnostima gdje smo intrakranijski UZV učinili svima. Ovakav nešto viši postotak djece s IKK-om nalazi se u činjenici da su ovim istraživanjem obuhvaćena samo nedonošćad i hipotrofična novorođenčad, odnosno oni rođeni s manje od 2500 grama, ali isto tako i zbog toga što je istraživanje provedeno u ustanovi tercijarne razine, gdje se kohortiraju sve komplicirane trudnoće kao i transport iz centara niže razine.

Najčešće zastupljen stupanj krvarenja prema Papileovoj klasifikaciji bio je stupanj II, zatim stupnjevi I i III, dok je najrjeđi zabilježen stupanj bio IV. Krvarenja su velikom većinom bila obostrana. Istraživanje provedeno u Turskoj dalo je nešto drukčije rezultate, stupanj I bio je najučestaliji (62,1 %), zatim stupnjevi II i IV (18 %, odnosno 13,9 %), dok je najrjeđi bio stupanj III (6 %) (66). Nešto novija studija, iz 2017. godine, donosi rezultate velike francuske kohortne studije EPIPAGE-2. Stupanj I bio je najučestaliji (učestalost 17 %), zatim stupanj II (12,1 %), IV (3,8 %), dok je stupanj III imao najmanju učestalost pojavljivanja (3,3 %) (67). Kada se analiziraju stupnjevi IKK-a važno je znati da je UZV uvijek subjektivna metoda procjene te da su ponekad razlike u UZV kriterijima za stupanj I ili II vrlo diskretne, no u oba ova stupnja u pravilu kod 90 % ispitanika očekuju se povoljni krajnji neurološki ishodi.

Demografske karakteristike majki, poput mjesta prebivališta (gradska / ruralna sredina), razine obrazovanja, dobi te bračnog statusa nisu se pokazale statistički značajnima, za razliku od istraživanja iz 2015. godine koje obrađuje maternalne čimbenike rizika za razvoj IKK-a, gdje se navodi da je starija dob majke povezana s većim rizikom razvoja IKK-a (31). Brojne studije također navode kako se IKK znatnije učestalo pojavljivalo u djece začete metodama potpomognute oplodne (npr. IVF) u odnosu na djecu začetu prirodnim putem, no ovim istraživanjem IVF se nije pokazao rizičnim čimbenikom (31, 32). Razlog se može pronaći u tome da bi za analizu ovoga parametra bila potrebna analiza barem petogodišnjeg razdoblja s većim brojem ispitanika.

Analiza broja prethodnih poroda i abortusa, kao jedne od općih značajki, nije se pokazala statistički značajnom. Očekivanu statističku značajnost ispitivanih skupina nalazimo u trajanju gestacije, porodnoj duljini i masi kao direktnim pokazateljima zrelosti djeteta. Djeca koja su razvila IKK bila su kraće gestacijske dobi, niže porodne težine i duljine u odnosu na djecu koja IKK nisu razvila, što odgovara navodima u literaturi po kojima se krvarenje

znatnije češće pojavljuje što je dijete nezrelije, odnosno što je kraće GD, RM i porodne duljine (7, 42).

Također, statistički značajnima pokazali su se podatci o načinu dovršetka poroda, gdje se pokazalo da je porod u djece s dijagnozom IKK-a značajnije učestalije bio dovršen carskim rezom. Godine 2020. provedena je studija kojom se, slično rezultatima ove studije, način dovršenja poroda, u ovom slučaju vaginalno, nije pokazao statistički značajnim u djece s dijagnozom IKK-a i bez dijagnoze IKK-a (68). Spol djeteta te podatci o postojanju blizanačke trudnoće nisu se pokazali statistički značajnima. Iako je dječaka bilo nešto više, nije nađen statistički značajan utjecaj spola na razvoj IKK-a. S druge strane, istraživanje objavljeno 2006. godine, pokazalo je statistički značajnu veću učestalost krvarenja u dječaka, te isto tako i teže stupnjeve krvarenja (33), dok istraživanje provedeno u Africi nije pokazalo statističku značajnost, kao niti studija provedena u Hrvatskoj iz 2019. godine, što je u skladu s rezultatima ovoga istraživanja (69, 70).

Ovom je studijom ispitivana povezanost između odstupanja u količini plodne vode, patoloških promjena placente te abrupcije posteljice i pojavnosti moždanoga krvarenja u djece. Statističkom obradom podataka nije utvrđena korelacija između navedenih čimbenika i pojavnosti IKK-a. Slično istraživanje provedeno je u Iranu te su njime dobiveni rezultati vrlo slični našima, odnosno niti njime nije potvrđena povezanost abrupcije, patoloških promjena placente, oligohidramniona i polihidramniona i pojavnosti PV-IVK (31).

Od brojnih bilježenih rizičnih čimbenika majke i poroda statistički značajnima pokazali su se hipertenzivni poremećaji (eklampsija/preeklampsija), primjena antihipertenzivnih lijekova te prolaps plodovih ovoja i pupkovine. Premda se dijagnoza eklampsije/preeklampsije pokazala rizičnim čimbenikom za razvoj IKK-a u našem istraživanju, švedsko istraživanje istu dijagnozu ističe kao protektivni čimbenik. Protektivno djelovanje preeklampsije/eklampsije pokušali su objasniti aktivnim i iscrpnim fetalnim monitoringom, te pravovremeno administriranom antenatalnom terapijom kortikosteroidima u majki koje su imale potvrđenu preeklampsiju, što je u konačnici dovelo do pada učestalosti IKK-a u djece rođene od majki s dijagnozom preeklampsije/eklampsije (71). Kronične bolesti majke, poput gestacijske šećerne bolesti, bolesti štitnjače te anemije, ovo istraživanje nije utvrdilo čimbenicima rizika za razvoj IKK-a. Slične rezultate pokazuju i istraživanja provedena u Saudijskoj Arabiji te Sjedinjenim Američkim Državama koja ne nalaze povezanost između razvoja IKK-a i gestacijskog dijabetesa melitusa, odnosno majčine anemije tijekom trudnoće (72, 73).

Pojava mekonijske plodne vode (MSAF, od engl. *mecoinium stained amniotic fluid*), kao znaka fetalne patnje ili fetalnih / maternalnih komplikacija pri porodu, u ovome se istraživanju pokazala kao statistički značajan podatak, odnosno u djece s IKK-om značajnije češće se pojavljivala mekonijska plodna voda (74). U radu koji donose Tybulewicz i suradnici, pokazala se statistički značajna povezanost između MSAF i viših stupnjeva PV-IVK (III i IV) (75). Prije više od 70 godina, Cattaneo napominje da humana amnijska tekućina ima bakteriostatska svojstva (76). Naknadne studije učinjene sredinom 70-ih godina dvadesetog stoljeća uglavnom su potvrdile ova početna opažanja, napominjući posebno inhibicijski učinak amnijske tekućine na rast bakterije *Escherichiae coli* (77 – 79). Dokazano je da bakteriostatska svojstva plodovih voda potječu od različitih organskih i anorganskih čimbenika kao što su transferin, lizozim, cink peptid i omjer cink/fosfat. Cink i fosfat posebno inhibitorno djeluju na rast *Escherichiae coli*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus faecalis* (80, 81). Florman i Teubner napominju da dodatak već male količine mekonija značajno smanjuje inhibicijski učinak amnijske tekućine i dovodi do povećanja rasta *Escherichiae coli* i *Listeriae monocytogenes* (82). Čak i u slučaju intaktnih plodovih ovoja, mekonij u amnijskoj tekućini značajno povećava rizik za razvoj intraamnijske infekcije (83).

Infekcije u trudnoći kao što su infekcije genitourinarnog trakta te sindrom intraamnijske infekcije (SIAI), odnosno korioamnionitis u ovoj studiji nisu pokazale korelaciju s razvojem IKK-a, za razliku od studija Hagberga i suradnika iz 2002. godine, odnosno Salafije i suradnika iz 1995. godine, u čijim se radovima navodi povezanost korioamnionitisa, odnosno SIAI i moždanog krvarenja (84, 85). Kada općenito infekcije u trudnoći svedemo pod jedan zajednički nazivnik, a to je potreba za antimikrobnim liječenjem u trudnoći, tada nalazimo statistički značajnu razliku u pojavnosti IKK-a djece čije su majke tijekom trudnoće liječene antimikrobnom terapijom. Sepsa se u ovom istraživanju primjenom multivarijatne logističke regresije, odnosno predviđanjem vjerojatnosti nastanka IKK-a pokazala kao najjači prediktor. Sepsu, infekciju, odnosno potrebu za primjenom antibiotske terapije imala je velika većina djece s IKK-om, a kao rizični čimbenik za razvoj krvarenja prepoznata je i u drugim brojnim istraživanjima. Khanafer i suradnici donose podatke o tome da se u njihovom istraživanju sepsa pokazala znatno češćom u novorođenčadi s IKK-om ( $P = 0,04$ ), dok Leijser tvrdi kako majčina infekcija povisuje rizik od sepse i nastanka višeg stupnja PV-IVK (41, 43).

Veliki broj recentnih kliničkih studija ukazuje na povezanost intrauterine infekcije i perinatalnog oštećenja mozga, koja dovode do niza trajnih oštećenja u psihomotornom razvoju kao što su kognitivna odstupanja, problemi čitanja, računanja, poremećaj pažnje s hiperaktivnošću djeteta ili bez hiperaktivnosti djeteta kao i niz ostalih problema ponašanja u kasnijem životu uključujući i cerebralnu paralizu (86, 87). Leviton je 1993. godine opisao da intrauterina infekcija može aktivirati mrežu citokina, što u konačnici može dovesti do oštećenja bijele moždane tvari, IKK-a, prijevremenog porođaja i posljedično do razvoja kliničke slike cerebralne paralize (88). Povišene vrijednosti proupalnih citokina u amnionskoj tekućini koreliraju s razvojem PVL kao posljedice hipoksije i IKK-a i posljedično cerebralne paralize. Pretpostavljeno je da intrauterina infekcija potiče kaskadu događanja koja dovodi do povišenih vrijednosti proupalnih citokina, povećane propusnosti krvno-moždane barijere te posljedično do oštećenja mozga (89). Komponente bakterija i njihovi endotoksini, jaki su aktivatori mreže citokina. Kolonizacija intrauterinog prostora dovodi do imunog odgovora korioamnionske membrane i produkcije medijatora upale, kao što su cirkulirajući citokini (90). Proupalni citokini na moždano tkivo djeluju višestruko izravnim toksičnim učinkom na neurone i populaciju prekursora oligodendrocita, astrogliozu s otpuštanjem dušičnog oksida, remete funkcije mitohondrija kao i aktivaciju mikroglije s otpuštanjem dušičnog oksida, superoksida te drugih molekula koje potom djeluju kao medijatori upale (91). Antibioticima se može izliječiti intrauterina infekcija, ali medijatori upale koje imunološki sustav ploda stvara vrlo rano, prije nego se upala manifestira prepoznatljivim simptomima, pokreću patofiziološke procese koji mogu ostaviti trajne posljedice neovisno o antibiotskom liječenju. Poznavanje tih patofizioloških procesa u okviru ukupne ontogeneze imunostava može doprinijeti uspješnijem liječenju fetalnih i neonatalnih infekcija i sprječavanju njihovih trajnih posljedica (92).

Kao jedan od značajnih protektivnih čimbenika, odnosno kao čimbenik koji dovodi do smanjenja incidencije moždanog krvarenja u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi, u literaturi se navodi antenatalna primjena glukokortikoida (25, 55). Prije gotovo 55 godina, Liggins i Howie dokazali su kako prenatalna primjena kortikosteroida može značajno smanjiti incidenciju RDS-a u novorođenčadi gestacijske dobi < 32 tjedna (93). Naknadne su studije potvrdile blagotvoran učinak prenatalne primjene kortikosteroida na razvoj RDS-a (94 – 98). Meta-analiza 12 kliničkih pokusa (98) pokazala je kako prenatalna primjena kortikosteroida doprinosi značajnom smanjenju incidencije IKK-a, nekrotizirajućeg enterokolitisa te smrtnosti do otpusta iz bolnice. Od djece s verificiranim krvarenjem, tek je



polovica primila prenatalnu kortikosteroidnu terapiju, iako je *National Institutes of Health* (NIH) još 1994. godine izdao preporuke za prenatalnu primjenu kortikosteroida u svih fetusa gestacijske dobi od 24 do 34 tjedna gestacije kod kojih postoji rizik od prijevremenog poroda (95) kod nas se i dalje ista ne primjenjuje pravovremeno, ponekad zbog iznenadnog poroda ili transporta iz ustanove niže razine.

Tijekom trudnoće značajan broj trudnica uzima lijekove, bilo zbog bolesti s kojom su ušli u trudnoću kao kroničnim problemom, bilo zbog akutno nastale bolesti tijekom trudnoće. Analizirana je moguća povezanost učinaka pojedinih lijekova koji se uzimaju tijekom trudnoće na pojavu IKK-a u novorođenčeta. Pronađena je statistički značajna razlika u pojavnosti IKK-a kod novorođenčadi čije su majke tijekom trudnoće uzimale lijekove iz kategorije psihijatrijske terapije (antipsihotici, antidepresivi i anksiolitici). Pregledom literature postoji dosta recentnih studija koje pokazuju jasnu neurotoksičnost lijekova iz ove kategorije i samim time utječu i na pojavnost IKK-a, staničnu apoptozu i kasnije neurološke sekvele kod djece. Opisuje se i 6 sati staro novorođenče kod kojega je, kao rezultat majčine terapije paroksetinom, došlo do razvoja PV-IVK, kao rezultat interferencije djelovanja inhibitora ponovne pohrane serotonina i funkcije trombocita (99 – 101).

Prijevremeno rođenje obilježeno je gotovo uvijek nizom neonatoloških intervencija te su analizirani pojedini koraci u neonatalnoj skrbi (boravak u inkubatoru, potreba za primjenom glukozno-elektrolitskih infuzijskih otopina, potreba za intratrahealnom primjenom surfaktanta te potreba za fototerapijskim liječenjem) u odnosu na pojavnost IKK-a. Statistički su značajnije djeca s IKK-om imala potrebu i za invazivnim postupcima (zbrinjavanje u inkubatoru, potreba za primjenom glukozno-elektrolitskih infuzijskih otopina, potreba za intratrahealnom primjenom surfaktanta) u odnosu na djecu kod koje nije verificirano IKK, dok se hiperbilirubinemija kod koje je bilo potrebno primijeniti fototerapijsko liječenje nije pokazala kao statistički značajan parametar. Istraživanje objavljeno 2015. godine, kao i ranije istraživanje iz 2010. godine, navodi kako je rana primjena infuzijskih otopina koje sadrže natrij povezana s nastupom višeg stupnja PV-IVK (34, 102).

Terapija surfaktantom ima ključnu ulogu u liječenju RDS-a jer uvelike poboljšava preživljenje; počela se primjenjivati u prvim kliničkim istraživanjima tijekom 1980-ih (103)

te do danas ušla u standardiziranu primjenu. Prije 2013. godine, profilaktička je primjena surfaktanta bila preporučena samo za najnezreliju nedonoščad jer je poboljšavala preživljenje što je dokazano u kliničkim ispitivanjima koja su objavljena prije široke uporabe terapije kontinuiranom primjenom pozitivnog tlaka (CPAP, od engl. *continuous positive airway pressure*) (104). Nakon 2013. godine, s povećanom učestalošću primjene kortikosteroidne profilakse i rane primjene CPAP-a, pokazano je kako su ishodi bolji ukoliko se terapija surfaktantom primijeni u novorođenčadi koja pokazuje kliničke znakove RDS-a, pa čak i za najnezreliju nedonoščad, a ne samo po kriteriju nedonošenosti. Rano započinjanje CPAP terapije može dovesti do poboljšanja i do izbjegavanja intubacije i MV (105). Cilj je ovih terapija izbjeći MV, tako da se surfaktant primijeni u one djece koja pokazuju rane znakove RDS-a unatoč terapiji CPAP-om.

Veći dio djece, koja su imala potrebu za intratrahealnom primjenom surfaktanta zbog razvoja RDS-a, razvio je i IKK, što se pokazalo statistički značajnim podatkom, dok kod ostalog dijela IKK nije verificirano. Nešto drukčije podatke navodi već ranije spomenuta arapska studija koja je obuhvatila 216 djece (108 s dijagnozom IKK-a, ostatak u kontrolnoj skupini) vrlo niske RM i GD < 32 tjedna, kod koje nije potvrđena statistička povezanost primjene surfaktanta i razvoja IKK-a. U skupini djece s verificiranim krvarenjem, ali bez specificiranog stupnja krvarenja, njih 80 (74,1 %) razvilo je krvarenje nakon primjene surfaktanta, dok je u kontrolnoj skupini surfaktant primilo 71 (65,1 %), ali krvarenja nisu razvili, uz statističku razinu značajnosti  $P = 0,183$  (72).

Apgar zbroj općeprihvaćena je metoda procjene kliničkog statusa novorođenčeta nakon poroda i odgovora na mjere reanimacije, ali ga se na neprimjeren način koristilo kako bi se predvidio loš neurološki ishod. Potrebno je razumjeti ograničenja zbroja po Apgarovoj jer on odražava fiziološko stanje novorođenčeta u jednom trenutku u promatranom vremenu, a podložan je i subjektivnoj procjeni. Postoje brojna stanja koja mogu utjecati na vrijednost Apgar zbroja kao što su sedacija ili anestezija majke, kongenitalne malformacije, GD, trauma ili subjektivnost promatrača. Elementi su zbroja poput tonusa, boje, refleksne podražljivosti i iritabilnosti subjektivni i mogu djelomično ovisiti o fiziološkoj zrelosti novorođenčeta (106). U ovome istraživanju, statistički značajnim pokazala se vrijednost Apgar zbroja u 1. i 5. minuti po rođenju kod onih sa verificiranim IKK, za razliku od ostalih kod kojih to nije bio slučaj. Bivarijatnom logističkom regresijom utvrđena je viša vrijednost Apgar zbroja protektivnim čimbenikom za razvoj IKK-a jer govori u prilog bolje kondicije djeteta, što je u skladu s brojnim istraživanjima i navodima u literaturi (29, 30, 34).

Perinatalna asfiksija procijenjena putem Apgar zbroja i dalje je rizičan čimbenik za rani nastup IKK-a u prijevremeno rođenog djeteta (4), što potvrđuju i rezultati ove studije. Ovom je studijom pronađena statistički značajna razlika među pacijentima s potvrđenim krvarenjem, kod kojih je došlo do perinatalne asfiksije, u odnosu na one koji su također imali niski početni Apgar zbroj, ali naknadnim praćenjem nije došlo do razvoja IKK-a. Isto tako, poremećaji disanja (tahidispneja/apneja), RDS i BPD ističu se niskom P vrijednosti, što govori u prilog češćeg razvoja ovih poremećaja u djece s potvrđenim krvarenjem u odnosu na drugu skupinu koja istu dijagnozu nije imala. U literaturi se navodi kako PV-IVK najčešće imaju djeca s RDS-om koja su uz to bila podvrgnuta MV (6). Podatci korišteni u ovome radu podudaraju se i s podacima studije provedene u KBC-u Split, prema kojoj je najučestalija pridružena dijagnoza IKK-u bio upravo RDS (29). Sve navedeno potvrđuje i poljska prospektivna kohortna studija, koja osim značajne povezanosti RDS-a i IKK-a navodi i povećanje incidencije stavljanjem djece na invazivnu MV (107).

Potreba za primjenom strojne ventilacije i dodatne oksigenacije značajno je povezana s razvojem IKK-a (28). Ovim je istraživanjem dobivena statistički značajna povezanost između primjene kisika, neinvazivne te invazivne MV, s izrazito niskim P-vrijednostima, te su bivarijantnom logističkom regresijom dobiveni omjeri rizika. Promatrajući sada modalitete MV prema trajanju i maksimalnoj koncentraciji primijenjenog kisika, nije utvrđena statistička značajnost između trajanja te maksimalne koncentracije primijenjenog kisika i razvoja IKK-a. Statistički su se značajnima pokazali samo podatci o ukupnom trajanju oksigenacije, gdje je utvrđena veća duljina trajanja oksigenoterapije u djece s krvarenjem, u odnosu na one bez krvarenja. Korelaciju duljine primjene oksigenacije i razvoja jakosti krvarenja potvrdilo je i istraživanje objavljeno 2012. godine, koje istovremeno nudi nekoliko objašnjenja za isto: uporaba MV sama je po sebi marker izrazite nezrelosti djeteta; intubacija je izrazito invazivan proces, osobito odmah po rođenju, i može dovesti do hemodinamičkih promjena, hipoksije te sistemske i intrakranijske hipertenzije; MV akumulira pozitivan tlak u plućima, što može reducirati minutni volumen i posredno djelovati na razvoj IKK-a (27).

Neurološke komplikacije prepoznate su kao glavni štetni ishod u novorođenčadi s umjerenim do teškim urođenim srčanim manama (108). Ovom je studijom pronađena statistički značajna razlika između dviju promatranih skupina u postojanju otvorenog Botallijevog duktusa. Perzistentni duktus Botalli može uzrokovati fluktuacije u moždanom protoku krvi, te se u tom

slučaju može uvesti u terapiju ibuprofen ili indometacin (25). Izrazitu povezanost s razvojem IKK-a pokazala je i prisutnost otvorenog foramena ovale, odnosno atrijski septalni defekt. Prisutnost ostalih srčanih grešaka, malformacija SŽS-a, gastrointestinalnog sustava, kao niti kromosomske abnormalnosti nisu se pokazale statistički značajnima.

Analizirajući laboratorijske parametre nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi učinjene tijekom prva 72 sata života, statistički značajne razlike pronađene su samo u pH-vrijednostima krvi djece s IKK-om i bez IKK-a. U istraživanju koje su proveli Lee i suradnici 2018. godine, koje je obuhvatilo 2518 djece vrlo niske porodne težine, utvrđena je povezanost acidoze s povišenom incidencijom IKK-a (26). Među ostalim parametrima (vrijednosti bikarbonata, bazni eksces, koncentracija natrija, glukoze i C-reaktivnog proteina) nije nađena značajna razlika među skupinama.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i prikupljenih podataka donose se sljedeći zaključci:

1. Incidencija rađanja djece gestacijske dobi ispod 37 tjedana i rodne mase ispod 2500 grama viša je od prosjeka za Republiku Hrvatsku u 2019. godini.
2. U promatranom razdoblju incidencija intrakranijskog krvarenja u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi nešto je viša u odnosu na druga istraživanja, dok je pojavnost intrakranijskog krvarenja s obzirom na ukupni broj poroda niža u usporedbi sa ostalim studijama.
3. Eklampsija/preeklampsija majke rizični je čimbenik za IKK novorođenčeta.
4. Uporaba lijekova s učinkom na središnji živčani sustav tijekom trudnoće majke rizični je čimbenik za IKK novorođenčeta.
5. Perinatalni su čimbenici rizika za IKK: prolaps plodovih ovoja ili pupkovine, MSAF i perinatalna asfiksija.
6. Intrakranijsko krvarenje češće se pojavljivalo u djece kraće gestacijske dobi, niže porođajne mase i manje rodne duljine, nižeg Apgar zbroja, djece porođene carskim rezom, djece koja razvijaju početno iregularne respiracije, djece s potrebom za primjenom mehaničke ventilacije, uz znakove RDS i/ili sepse, te kod djece s ASD i/ili DAP.
7. Rani se laboratorijski parametri nisu pokazali značajnima u predviđanju razvoja krvarenja, uz izuzetak pH-vrijednosti krvi.
8. Većina je djece, prema Papileovoj klasifikaciji neonatalnih intrakranijskih krvarenja, razvila krvarenja I. i II. stupnja, što ih svrstava u skupinu nižeg neurorizika i potencijalno boljega ishoda.

## 8. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati postojanje razlike u pojavnosti maternalnih i perinatalnih čimbenika rizika, komorbiditeta, modaliteta MV i duljini oksigenacije u nedonošćadi i hipotrofične novorođenčadi s IKK-om i bez IKK-a te analizirati kliničku sliku i relevantne vitalne pokazatelje, te analizirati ishode IKK-a.

**NACRT STUDIJE:** Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je provedeno na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek kod novorođenčadi s RM ispod 2500 grama i GD < 37 tjedana rođenih između 1. 1. 2018. i 31. 12. 2019. godine. U studiju je uključeno 533 djece. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije: demografski podatci o majci, trudnoći, predisponirajući prenatalni i neonatalni rizični čimbenici i komorbiditeti, oblici MV i oksigenacije, rani laboratorijski parametri te klinička obilježja novorođenčadi s IKK-om i bez IKK-a.

**REZULTATI:** IKK razvilo je 218 djece (40,9 %). Uporaba lijekova s učinkom na SŽS tijekom trudnoće i eklampsija/preeklampsija majke pokazali su se značajnim čimbenicima rizika. Značajnim su se perinatalnim čimbenicima pokazali prolaps plodovih ovoja ili pupkovine, MSAF i perinatalna asfiksija. IKK se češće pojavljivalo u djece kraće GD, RM, rodne duljine i nižeg Apgar zbroja te poroda dovršenih carskim rezom. Potreba za MV, pojava iregularnih respiracija, razvoj RDS-a i/ili sepse te prisutnost komorbiditeta (BPD, ASD, DAP) predstavljaju čimbenike rizika za razvoj IKK. Rani laboratorijski parametri nisu se pokazali značajnima, uz izuzetak pH-vrijednosti krvi.

**ZAKLJUČAK:** Intrakranijsko krvarenje javlja se u nedonošćadi i hipotrofične novorođenčadi kao kombinacija različitih čimbenika rizika (maternalnih i perinatalnih) i različitih oblika komorbiditeta koji su karakteristični za nedonoščad i hipotrofičnu novorođenčad.

**KLJUČNE RIJEČI:** intrakranijsko krvarenje; nedonošće; novorođenče; rizični čimbenici

## **RISK FACTORS FOR DEVELOPING INTRACRANIAL HEMORRHAGE IN PREMATURE INFANTS AND HYPOTROPHIC NEONATES**

### **9. SUMMARY**

**OBJECTIVES:** To examine whether there is a difference in the incidence of maternal and perinatal risk factors, the incidence of comorbidities, mechanical ventilation modalities, and the length of oxygenation in preterm infants and hypotrophic neonates with and without intracranial hemorrhage (ICH), and to analyze clinical appearance and relevant vital signs, and also to evaluate outcomes of the ICH.

**STUDY DESIGN:** A cross – sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study was conducted at the Clinic of Pediatrics, University Hospital Centre Osijek, in neonates with birth-weight under 2500 grams and gestational age below 37 weeks that have been born between 1. 1. 2018. and 31. 12. 2019. 533 infants were included in the study. Data were collected from medical records: basic demographic data on mother, pregnancy, predisposing prenatal and neonatal risk factors and comorbidities, forms of mechanical ventilation and oxygenation, early laboratory parameters, and clinical characteristics of infants with ICH.

**RESULTS:** ICH was developed in 218 infants (40,9 %). Maternal medication-taking action on the central nervous system and preeclampsia are significant maternal risk factors for developing ICH. Significant perinatal risk factors are prolapse of the umbilicus or amniotic fluid, MSAF, and perinatal asphyxia. Neonates with shorter gestational age, lower birth weight and Apgar score, and caesarian section type of delivery were significantly more likely to develop ICH. The need for mechanical ventilation, the occurrence of irregular respiration, the development of sepsis and/or RDS, and the presence of comorbidities (ASD, BPD, DAP) are risk factors for the development of ICH. Early laboratory parameters, except pH–value of the blood, did not prove significant in predicting the risk of developing ICH.

**CONCLUSION:** ICH occurs in preterm infants and hypotrophic neonates as a combination of different risk factors (maternal, perinatal) and various forms of comorbidities that are characteristic for preterm infants and hypotrophic neonates.

**KEYWORDS:** intracranial hemorrhage; preterm infant; neonate; risk factors



**10. LITERATURA**

1. Babić JP. „Ultrazvuk mozga novorođenčeta “. Paediatr Croat. 2004; 48 (Supl 1): 28-35.
2. Bano S. Intracranial Hemorrhage in the Newborn. sine loco: IntechOpen; 2014.
3. Mardešić D, Novorođenče BV. U: Mardešić D. i sur. Pedijatrija Zagreb: Škola knjiga. 2016:347-53.
4. Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Early Hum Dev. 1996;44(1):1-16.
5. Kaur A, Luu TM, Shah PS, Ayoub A, Auger N. Neonatal Intraventricular Hemorrhage and Hospitalization in Childhood. Pediatr Neurol. 2020;103:35-42.
6. REŠIĆ B. Intrakranijalno krvarenje u novorođenačkoj dobi. Paediatr Croat, 49 (S1). 2005:243-54.
7. Ljutić T. Najčešći čimbenici perinatalnog oštećenja središnjeg živčanog sustava. Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja. 2013;49(2):158-71.
8. Bošnjak-Nađ K, Mejaški-Bošnjak V, Popović Miočinović L, Gverić Ahmetašević S, Đaković I, Čikara Mladin M. Rano otkrivanje neurorizične djece i uključivanje u rane habilitacijske programe. Paediatrica Croatica. 2011;55(2).
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu– tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/periodicnepublikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/>. Datum pristupa: 24.04.2021.
10. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? Hum Reprod. 2002;17(10):2762-8.
11. Enninga EA, Nevala WK, Creedon DJ, Markovic SN, Holtan SG. Fetal sex-based differences in maternal hormones, angiogenic factors, and immune mediators during pregnancy and the postpartum period. Am J Reprod Immunol. 2015;73(3):251-62.
12. He H, Miao H, Liang Z, Zhang Y, Jiang W, Deng Z, et al. Prevalence of small for gestational age infants in 21 cities in China, 2014-2019. Sci Rep. 2021;11(1):7500.
13. Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: a prospective study with CT. American Journal of Roentgenology. 1979;132(4):631-5.

14. Dolfen T, Skidmore MB, Fong KW, Hoskins EM, Shennan AT. Incidence, severity, and timing of subependymal and intraventricular hemorrhages in preterm infants born in a perinatal unit as detected by serial real-time ultrasound. *Pediatrics*. 1983;71(4):541-6.
15. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot AM, Pinquier D, Marret S. Évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématurés dans un centre de niveau III : comparaison des années 2000, 2005 et 2010. *Archives de Pédiatrie*. 2013;20(2):156-63.
16. Goetzman BW, Wennberg RP. *Neonatal intensive care handbook*: Mosby Incorporated; 1999.
17. Waldemar A, Ambalavanan N. Intracranial- Intraventricular Hemorrhage and Periventricular Leukomalacia. In: Kliegman R, B S, JS G, al. e, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 47. 20 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015. p. 835-7.
18. Murphy B, Inder T, Rooks V, Taylor G, Anderson N, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2002;87(1):F37-F41.
19. Rooks V, Eaton J, Ruess L, Petermann G, Keck-Wherley J, Pedersen R. Prevalence and evolution of intracranial hemorrhage in asymptomatic term infants. *American Journal of Neuroradiology*. 2008;29(6):1082-9.
20. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *New England journal of medicine*. 1999;341(23):1709-14.
21. Haines KM, Wang W, Pierson CR. Cerebellar hemorrhagic injury in premature infants occurs during a vulnerable developmental period and is associated with wider neuropathology. *Acta neuropathologica communications*. 2013;1(1):1-14.
22. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon DD, Moore M, et al. Cerebellar hemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics*. 2005;116(3):717-24.
23. Zayek M, Benjamin J, Maertens P, Trimm R, Lal C, Eyal F. Cerebellar hemorrhage: a major morbidity in extremely preterm infants. *Journal of perinatology*. 2012;32(9):699-704.
24. Shah NA, Wusthoff CJ. Intracranial Hemorrhage in the Neonate. *Neonatal Netw*. 2016;35(2):67-71.

25. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol.* 2014;41(1):47-67.
26. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(11):2215-22.
27. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain and Development.* 2012;34(3):201-5.
28. Caro-López AM, Barrera-de León JC, Domínguez-Sánchez H, Alejandrina-Castillo Sánchez R, Higareda-Almaraz MA. [Assessment of prenatal, perinatal, and postnatal factors for intraventricular hemorrhage in premature newborns less than 33 weeks of gestational age]. *Gac Med Mex.* 2010;146(6):376-82.
29. Grubiša I. INTRAKRANIJALNA KRVARENJA U NOVOROĐENČADI LIJEČENE U ZAVODU ZA INTENZIVNU PEDIJATRIJU KBC-a SPLIT OD 2008. DO 2017. GODINE: University of Split. School of Medicine. Pediatrics; 2018.
30. Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(3):242-58.
31. Bordbar A, Farjadnia M. Maternal Morbidities and Occurrence of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Journal of pediatric intensive care.* 2015;4(3):156-61.
32. Shariat M, Mohagheghi P, Farahani Z, Khalesi N, Nakhostin M. Comparison of Risk Factors Related to Intraventricular Hemorrhage between Preterm Infants Born After Normal and in Vitro Fertilization Conceptions. *Iranian journal of child neurology.* 2019;13(1):71-8.
33. Tioseco JA, Aly H, Essers J, Patel K, El-Mohandes AA. Male sex and intraventricular hemorrhage. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(1):40-4.
34. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, et al. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Journal of Korean medical science.* 2010;25(3):418-24.
35. Klebe D, McBride D, Krafft PR, Flores JJ, Tang J, Zhang JH. Posthemorrhagic hydrocephalus development after germinal matrix hemorrhage: Established mechanisms and proposed pathways. *J Neurosci Res.* 2020;98(1):105-20.
36. Maduemem K, Khalid S, Hariharan M, Siddique A. Intraventricular Haemorrhage Complicated by Hydrocephalus in an Acutely Encephalopathic Preterm Infant. *Cureus.* 2018;10(2):e2193.
37. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic

hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(6):917-27.

38. Umamaheswara Reddy V, Agrawal A, Suryaprakash H, Srikanth V, Mithilasri G. Extensive subdural hematoma in full term neonate due to falicine laceration. *Egyptian Pediatric Association Gazette.* 2015;63(1):32-4.

39. Delteil C, Kolopp M, Capuani C, Humez S, Boucekine M, Leonetti G, et al. Histological dating of subarachnoid hemorrhage and retinal hemorrhage in infants. *Forensic science international.* 2019;303:109952.

40. Volpe JJ. *Neurology of the newborn E-book.* 2008:481-588.

41. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:173-99.

42. Ahmed T, Baki A, Begum T, Nahar N. Clinical Presentation of Preterm Neonates with Intraventricular Hemorrhage: Experience in a Tertiary Care Hospital in Dhaka. *BIRDEM Medical Journal.* 2017;7(3):194-7.

43. Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Al Awad E, Thomas S, Murthy P, et al. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Frontiers in Pediatrics.* 2019;7(408).

44. Tsai A, Lasky R, John S, Evans P, Kennedy K. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *Journal of Perinatology.* 2014;34(5):399-404.

45. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Oei J-L, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133(1):55-62.

46. Bock HC, Feldmann J, Ludwig HC. Early surgical management and long-term surgical outcome for intraventricular hemorrhage-related posthemorrhagic hydrocephalus in shunt-treated premature infants. *J Neurosurg Pediatr.* 2018;22(1):61-7.

47. Starr R, De Jesus O, Borger J. Periventricular Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

48. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-34.

49. deCampo D, Hwang M. Characterizing the Neonatal Brain With Ultrasound Elastography. *Pediatr Neurol.* 2018;86:19-26.
50. La Torre A, Visioli CB. Neonatal brain ultrasound training for beginners: Could a head phantom be useful? *Ultrasound.* 2020;28(3):180-6.
51. Bhat V, Bhat V. Neonatal neurosonography: A pictorial essay. *The Indian journal of radiology & imaging.* 2014;24(4):389.
52. Maller VV, Cohen HL. Neonatal Head Ultrasound: A Review and Update-Part 1: Techniques and Evaluation of the Premature Neonate. *Ultrasound Q.* 2019;35(3):202-11.
53. Maksić H, Hadžagić-Ćatibušić F, Heljić S, Dizdarević J. The effects of antenatal corticosteroid treatment on IVH-PVh of premature infants. *Bosnian Journal of basic medical sciences.* 2008;8(1):58.
54. Özek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars.* 2020;55(3):215-21.
55. Takenouchi T, Perlman JM. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant. *Neurology (Neonatology Questions and Controversies)* 2nd ed Philadelphia: WB Saunders Co. 2012:27-45.
56. Mirza H, Laptook AR, Oh W, Vohr BR, Stoll BJ, Kandefor S, et al. Effects of indomethacin prophylaxis timing on intraventricular haemorrhage and patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(5):F418-22.
57. Gupta SN, Kechli AM, Kanamalla US. Intracranial hemorrhage in term newborns: management and outcomes. *Pediatric neurology.* 2009;40(1):1-12.
58. Glass HC. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2018;24(1, Child Neurology):57-71.
59. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol.* 2018;45(2):357-75.
60. Soul JS. Acute symptomatic seizures in term neonates: Etiologies and treatments. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(3):183-90.
61. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(4):690-717.
62. Marušić M, Petrovečki M, Lukić IK, Sambunjak D, Grčević D, Bilić-Zulle L, et al. Uvod u znanstveni rad u medicini. Biblioteka Udžbenici i priručnici; Udžbenici Sveučilišta u Rijeci= Manualia Universitatis stu. 2008(4.).

63. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S. Osnove statističke analize za medicinare: Medicinski fakultet; 1988.
64. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. godinu – tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018/> . Datum pristupa: 18.05.2021.
65. Gilard V, Tebani A, Bekri S, Marret S. Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2020;9(8).
66. Bayram E, Bayram MT, Topcu Y, Hiz S, Kayserili E. Long term neurodevelopmental outcome of preterm infants with periventricular-intraventricular hemorrhage. *J Clin Exp Invest* [www.jceionline.org](http://www.jceionline.org) Vol. 2012;3(3).
67. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):518.e1-e12.
68. Wu T, Wang Y, Xiong T, Huang S, Tian T, Tang J, et al. Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Scientific reports*. 2020;10(1):13609-.
69. Mulindwa M, Sinyangwe S, Chomba E. The prevalence of intraventricular haemorrhage and associated risk factors in preterm neonates in the neonatal intensive care unit at the University Teaching Hospital, Lusaka, Zambia. *Medical Journal of Zambia*. 2012;39(1):16-21.
70. Matijević V, Barbarić B, Kraljević M, Milas I, Kolak J. GENDER DIFFERENCES IN NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES AMONG FULL-TERM INFANTS WITH INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE. *Acta clinica Croatica*. 2019;58(1):107-12.
71. Morsing E, Maršál K, Ley D. Reduced Prevalence of Severe Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants Delivered after Maternal Preeclampsia. *Neonatology*. 2018;114(3):205-11.
72. Al-Mouqdad MM, Abdelrahim A, Abdalgader AT, Alyaseen N, Khalil TM, Taha MY, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in premature infants in the central region of Saudi Arabia. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2021;8(2):76-81.
73. Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal Anemia and Severe Maternal Morbidity in a United States Cohort. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021:100395.

74. Wood CL. Meconium-stained amniotic fluid. *J Nurse Midwifery*. 1994;39(2 Suppl):106s-9s.
75. Tybulewicz AT, Clegg SK, Fonfé GJ, Stenson BJ. Preterm meconium staining of the amniotic fluid: associated findings and risk of adverse clinical outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(4):F328-30.
76. Cattaneo P. Potere lisozimico del liquido amniotico e potere antilisozimico del meconio. *Ricerche sperimentali. Clinica ostetrica e ginecologica*. 1949;51:60.
77. Larsen B, Schlievert P, Galask R. The spectrum of antibacterial activity of human amniotic fluid determined by scanning electron microscopy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1974;119(7):895-903.
78. Schlievert P, Larsen B, Johnson W, Galask RP. Bacterial growth inhibition by amniotic fluid: III. Demonstration of the variability of bacterial growth inhibition by amniotic fluid with a new plate-count technique. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1975;122(7):809-13.
79. Blanco JD, Gibbs RS, Krebs LF, Castaneda YS. The association between the absence of amniotic fluid bacterial inhibitory activity and intra-amniotic infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;143(7):749-55.
80. Schlievert P, Johnson W, Galask RP. Bacterial growth inhibition by amniotic fluid: V. Phosphate-to-zinc ratio as a predictor of bacterial growth-inhibitory activity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;125(7):899-905.
81. Hoskins IA, Hemming VG, Johnson TR, Winkel CA. Effects of alterations of zinc-to-phosphorus ratios and meconium content on group B streptococcus growth in human amniotic fluid in vitro. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;157(3):770-3.
82. Florman AL, Teubner D. Enhancement of bacterial growth in amniotic fluid by meconium. *The Journal of pediatrics*. 1969;74(1):111-4.
83. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, et al. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(3):859-62.
84. Hagberg H, Wennerholm UB, Sävman K. Sequelae of chorioamnionitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15(3):301-6.
85. Salafia CM, Minior VK, Rosenkrantz TS, Pezzullo JC, Popek EJ, Cusick W, et al. Maternal, placental, and neonatal associations with early germinal matrix/intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 1995;12(6):429-36.

86. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. *Neuroscience letters*. 2004;361(1-3):111-4.
87. Elvedji-Gašparović V, Peter B, Klepac-Pulanić T. Perinatal risk factors for early onset neonatal infection. *Critical Care* 2005;9:5.
88. Leviton A. Preterm birth and cerebral palsy: is tumor necrosis factor the missing link? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1993;35(6):553-8.
89. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(4):825-30.
90. Prpić I, Peter B, Krajina R. Prenatalni uzroci neurorazvojnih odstupanja. *Paediatr Croat* 2007;51(1):117-119.
91. Raivich G, Bohatschek M, Kloss CU, Werner A, Jones LL, Kreutzberg GW. Neuroglial activation repertoire in the injured brain: graded response, molecular mechanisms and cues to physiological function. *Brain research reviews*. 1999;30(1):77-105.
92. E J, editor. *Konatalne bakterijske infekcije novorođenčeta: Gynaecol Perinatol* 2003.
93. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
94. Papageorgiou AN, Colle E, Farri-Kostopoulos E, Gelfand MM. Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics*. 1981;67(5):614-7.
95. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *Jama*. 1995;273(5):413-8.
96. Block MF, Kling O, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstetrics and gynecology*. 1977;50(2):186-90.
97. CROWLEY P, CHALMERS I, KEIRSE MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(1):11-25.
98. Practice CoO. Committee opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(5):871-3.



99. Duijvestijn YCM, Kalmeijer MD, Passier ALM, Dahlem P, Smiers F. Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxetine. *British journal of clinical pharmacology*. 2003;56(5):581-2.
100. Singh KP, Tripathi N. Prenatal exposure to a novel antipsychotic quetiapine: impact on neuro-architecture, apoptotic neurodegeneration in fetal hippocampus and cognitive impairment in young rats. *Int J Dev Neurosci*. 2015;42:59-67.
101. Singh KP, Singh MK, Singh M. Effects of prenatal exposure to antipsychotic risperidone on developmental neurotoxicity, apoptotic neurodegeneration and neurobehavioral sequelae in rat offspring. *Int J Dev Neurosci*. 2016;52:13-23.
102. Lee HA-O, Lee BA-O, Do HA-O, Oh SA-O, Choi YA-O, Chung SA-O, et al. Early sodium and fluid intake and severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. (1598-6357 (Electronic)).
103. Halliday HL. The fascinating story of surfactant. *Journal of paediatrics and child health*. 2017;53(4):327-32.
104. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):Cd000510.
105. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
106. Rüdiger M, Wauer RR, Schmidt K, Küster H. The Apgar score. *Pediatrics*. 118. United States 2006. p. 1314-5; author reply 5-6.
107. Helwich E, Rutkowska M, Bokinić R, Gulczyńska E, Hożejowski R. Intraventricular hemorrhage in premature infants with Respiratory Distress Syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study. *Dev Period Med*. 2017;21(4):328-35.
108. Ortinau CM, Anadkat JS, Smyser CD, Eghtesady P. Intraventricular Hemorrhage in Moderate to Severe Congenital Heart Disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(1):56-63.

## 11. ŽIVOTOPIS

Domagoj Paša

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel. 031/512-800

Datum i mjesto rođenja:

7. srpnja 1996., Rijeka

Ljudevita Gaja 35A, 32237 Lovas

Tel. 097/745-0096

e-mail: domagoj.pasa@gmail.com

### OBRAZOVANJE:

2015. – 2021. – studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2011. – 2015. – jezična gimnazija, Gimnazija Vukovar, Vukovar

2003. – 2011. – osnovna škola, Osnovna škola Lovas, Lovas

### AKTIVNOST U UDRUGAMA:

2019. – 2021. – obnašanje lokalnih i nacionalnih funkcija u Odboru za ljudska prava i mir  
Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska – CroMSIC

2017. – 2021. – zamjenik predsjednika, voditelj dječje folklorne skupine, KUD Ivan Goran  
Kovačić, Lovas

### OSTALE AKTVNOSTI:

2018. – 2021. – predstavnik studijske godine studenata medicine

2020. – 2021. – sudjelovanje u sastancima predstavnika studijskih godina i uprave Fakulteta  
tijekom pandemije

2021. – član COVID-tima na Europskom prvenstvu u streljaštvu u Osijeku – testiranje  
sudionika prvenstva na SARS-CoV-2

2021. – organizacija cijepljenja studenata medicine protiv bolesti COVID-19

2021. – koordinator studenata volontera pri Gradskom društvu Crvenog križa Osijek na  
masovnom procjeppljivanju stanovništva protiv bolesti COVID-19

2020. – 2021. – koordiniranje studenata volontera pri Domu zdravlja Osječko-baranjske  
županije, *drive-in* testiranje na SARS-CoV-2

2020. – voditelj radionica o mentalnom zdravlju – projekt „Pogled u sebe“

2016. – 2020. – organizator akcije „Solidarnost na djelu / Tjedan solidarnosti“ Gradskog  
društva Crvenog križa Osijek

2019. – voditelj organizacijskog tima i moderator tribine „Priče iz ratne bolnice“ u suradnji s Nacionalnom memorijalnom bolnicom Vukovar
2019. – jednomjesečna IFMSA profesionalna razmjena studenata na Klinici za ortopediju i traumatologiju, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, Katalonija, Španjolska
2019. – organizator radionica za djecu „Mladi za djecu u bolnici“ na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek
2017. – 2019. – pohađanje tečaja hrvatskog znakovnog jezika, Savez DODIR
2017. – 2019. – sudionik projekta „Ruralno zdravlje“ CroMSIC-ovog Odbora za javno zdravlje
2017. – 2019. – član organizacijskog tima VII., VIII. i IX. Humanitarnog koncerta studenata medicine
2018. – organizator radionice iz osnova hrvatskog znakovnog jezika i kulture gluhih za studente medicine
2017. – 2018. – aktivno sudjelovanje na Tjednu mozga, SENZOS Osijek
2017. – 2018. – voditelj programa simpozija o mentalnom zdravlju „Upoznaj me“
2017. – 2018. – demonstrator na kolegiju Temelji neuroznanosti, Katedra za anatomiju i neuroznanost
2017. – aktivno sudjelovanje na Festivalu znanosti