

Neonatalni ishod i rizični čimbenici za rođenje hipotrofičnog nedonoščeta

Ereiz, Josip

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:152:236890>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**



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**

Josip Ereiz

**NEONATALNI ISHOD I RIZIČNI
ČIMBENICI ZA ROĐENJE
HIPOTROFIČNOG NEDONOŠČETA**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Josip Ereiz

**NEONATALNI ISHOD I RIZIČNI
ČIMBENICI ZA ROĐENJE
HIPOTROFIČNOG NEDONOŠČETA**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u Klinici za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Vesna Milas, dr. med

Rad sadrži: 30 listova i 10 tablica.

ZAHVALE

Želim zahvaliti svojoj mentorici prof. prim. dr. sc. Vesni Milas, dr. med na prihvaćenom mentorstvu i uloženom trudu. Želim zahvaliti i prof. Kristini Kralik na pomoći oko statistike.

Hvala mojoj obitelji i Ines na svojoj podršci koju sam primio kroz godine. Bez vas ne bih bio tu gdje jesam. Također, hvala mojim prijateljima koji su mi studiranje učinili lakšim i zanimljivijim.

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1 Hipotrofično nedonošče.....	1
1.1.1 Bolesti majke u trudnoći	2
1.1.2 Komplikacije pri porodu	3
1.2 Neonatalni ishod	4
1.2.1 Spol i način poroda.....	4
1.2.2 Rodna masa i gestacijska dob.....	4
1.2.3 Apgar score	4
1.2.4 Cijanoza.....	5
1.2.5 Infekcije i žutica	5
1.2.6 Moždano krvarenje i nekrotizirajući enterokolitis	5
1.2.7 Retinopatija nedonoščadi	6
1.2.8 Respiratorne bolesti.....	6
1.2.9 Srčane i ostale mane	6
1.2.10 Hipoglikemija.....	7
1.2.11 Potreba za ventilacijom i duljina hospitalizacije.....	7
2. CILJEVI RADA.....	8
3. ISPITANICI I METODE	9
3.1 Ustroj studije.....	9
3.2 Ispitanici	9
3.3 Metode	9
3.4 Statističke metode.....	9
4. REZULTATI.....	11
4.1 Epidemiološke karakteristike hipotrofične nedonoščadi	11
4.2 Simptomi i posljedice u hipotrofične nedonoščadi.....	12

4.3	Epidemiološke karakteristike majki hipotrofične nedonoščadi.....	13
4.4	Bolesti majki i komplikacije u porodu	14
4.5	Utjecaj trajanja gestacije na neonatalni ishod.....	16
4.6	Utjecaj rodne mase na neonatalni ishod	17
4.7	Smrtni ishod.....	18
5.	RASPRAVA	19
5.1	Epidemiološke karakteristike hipotrofične nedonoščadi.....	19
5.2	Simptomi i posljedice u hipotrofične nedonoščadi.....	20
5.3	Epidemiološke karakteristike majki hipotrofične nedonoščadi.....	20
5.4	Bolesti majke i komplikacije u porodu.....	21
5.5	Utjecaj trajanja gestacije na neonatalni ishod.....	22
5.6	Utjecaj rodne mase na neonatalni ishod	22
5.7	Smrtni ishod.....	22
6.	ZAKLJUČAK	23
7.	SAŽETAK	24
8.	SUMMARY	25
9.	LITERATURA	26
10.	ŽIVOTOPIS.....	30

POPIS KRATICA

BPD – bronhopulmonalna displazija

cPVL – cistična periventrikularna leukomalacija

IGF – čimbenik rasta sličan inzulinu (prema engl. *Insulin-like growth factor*)

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

IVF – in vitro oplodnja (prema engl. *In vitro fertilisation*)

KBC – klinički bolnički centar

MK – moždano krvarenje

NEK – nekrotizirajući enterokolitis

ROP – retinopatija nedonoščadi (prema engl. *Retinopathy of prematurity*)

RVP – prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (prema lat. *Ruptura velamentorum praetemporaria*)

SEH – subependimalna hemoragija

SGA – novorođenčad mala za gestacijsku dob (prema engl. *Small for gestational age*)

1. UVOD

1.1 Hipotrofično nedonošče

Hipotrofično nedonošče je nedonošče rođeno prije punih 37 tjedana gestacije i sa postignutom masom manjom od desete centilne krivulje za gestacijsku dob. Hipotrofičnu nedonoščad prate problemi vezani uz nižu gestacijsku dob, problemi vezani uz intrauterini zastoj u rastu (IUGR, prema engl. *Intrauterine growth restriction*) te problemi koji idu uz novorođenčad malu za gestacijsku dob (SGA, prema engl. *Small for gestational age*). Potrebno je naglasiti da oba pojma, IUGR i SGA, mogu biti vezana uz nedonoščad, ali i uz terminski rođenu djecu. SGA su djeca s postignutom masom manjom od desete centilne krivulje za gestacijsku dob. SGA se dijeli na umjereni oblik (postignuta masa manja od desete centilne krivulje) i teški oblik (postignuta masa manja od treće centilne krivulje) (1). To su djeca kod koje je proporcionalno smanjeno dobivanje na masi i dužini. Najčešće se radi o fetalnim infekcijama i genetskim poremećajima uz odsustvo placentarne patologije. IUGR predstavlja usporenje rasta ploda čiji je potencijal veći od postignutog. Radi se o asimetričnom obliku zastoja u rastu koji je najčešće uteroplacentarne i maternalne patologije. Zaostatak na masi je izraženiji naspram ostalih tjelesnih mjera. Asimetrični oblik zastoja u rastu je ujedno i češći (70 - 80 %). Prognoza u djece kod koje je zastoj u rastu nastupio rano u trudnoći je lošija naspram djece sa zastojem koji je nastupio kasnije u trudnoći (2). Incidencija se kreće u rasponu 3 – 10 %, a učestalost smrtnog ishoda među živorođenom djecom se kreće 7 - 8 % (3, 4).

Rizični čimbenici, koji dovode do rođjenja hipotrofičnog nedonoščeta, mogu se podijeliti na: fetalne, uteroplacentarne, maternalne i okolišne. Abnormalnosti u kariogramu čine i do 20 % slučajeva ranog, simetričnog oblika zastoja u rastu. Blizanačke trudnoće, intrauterine infekcije, genetski sindromi i poremećaji fetalnoga metabolizma također nose rizik od rođjenja hipotrofičnog nedonoščeta. S majčine strane, akutne, kronične i reproduktivne bolesti majke u trudnoći su najznačajniji čimbenik. Bitna je i dob trudnice, pogotovo ako je majka starija prvoroćka (≥ 35 godina) ili mlađa prvoroćka (≤ 20 godina) (5). Osim što dob majke iznad 40 godina nosi rizik od IUGR-a, češće je i dovršenje trudnoće putem carskog reza (6). Naglasak je i na socioekonomskim uvjetima trudnice i prehrani u trudnoći. Dokazano je da je loše regulirana prehrana majke u trudnoći povezana s čak 40 % slučajeva IUGR-a te dovodi i do značajnog povišenja mortaliteta (za 400 %) u prvoj godini života (3). Također, dokazano je da pušenje u trudnoći ili pasivno izlaganje nikotinu smanjuje rodnu masu u prosjeku za 150 –

200 g (2). Od placentarnih faktora, uteroplacentarna insuficijencija je najčešći uzrok asimetričnog zastoja u rastu. Rezultat je smanjenog remodeliranja materničnih spiralnih arterija s posljedičnim oksidativnim stresom uzrokovanim povećanim tlakom optjecanja krvi kroz posteljicu (7). Zaključno tome, uzrok rođenja hipotrofične nedonoščadi ne može se pripisati pojedinačnom uzroku, već se mora razmišljati sveobuhvatno.

Osim što se za dijagnozu IUGR-a prikupljaju podaci iz osobne i obiteljske anamneze trudnice, potrebno je učiniti detaljan fizikalni pristup uz dodatnu uporabu kardiografije i ultrazvučnog dopplera. Prije dijagnoze potrebno je utvrditi gestacijsku dob i tjelesne mjere (opseg trbuha, opseg glave, biparijetalni promjer i duljinu bedrene kosti). Tjelesne mjere se koriste kako bi se procijenilo fetusovo dobivanje na tjelesnoj masi. Ponovno mjerenje se ne bi trebalo izvoditi unutar tri tjedna od inicijalnog mjerenja kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati (2). Korištenjem ultrazvučnog dopplera dobiva se uvid u stanje cirkulacije. Abnormalni nalazi koji upućuju na IUGR su: povećanje arterijskog otpora, odsutnost dijastoličkog protoka ili obrnuti dijastolički protok (3).

1.1.1 Bolesti majke u trudnoći

Bolesti majke u trudnoći mogu se podijeliti na: akutne, kronične, reproduktivne te bolesti koje vežemo uz trudnoću.

Neke od bolesti koje vežemo uz trudnoću su: hipertenzija u trudnoći, preeklampsija i eklampsija, gestacijski dijabetes i hipotireoza. Povišenje krvnog tlaka u trudnoći može dovesti do smanjene placentarne prokrvljenosti i samim time do zastoja u rastu fetusa. Akutna hipertenzija u trudnoći je povišenje krvnoga tlaka iznad 140/90 mmHg koje se javlja nakon dvadesetog tjedna trudnoće uz odsustvo proteinurije i drugih simptoma preeklampsije (8). Hipertenzija u trudnoći može napredovati u preeklampsiju. Preeklampsiju karakterizira povišenje krvnoga tlaka iznad 160/110 mmHg uz pojavu edema i proteinurije više od 300 mg/dl u 24 sata. Iako patogeneza preeklampsije nije u potpunosti razjašnjena, vjeruje se da je posljedica dvaju kombiniranih događaja: abnormalne placencije koja se javlja rano u trudnoći te smanjene sinteze antiangiogenih faktora u kasnijem periodu trudnoće (9). Dokazano je da primjena aspirina prije navršenog 16. tjedna gestacije značajno smanjuje rizik od rane preeklampsije i IUGR-a (10). Pojavom konvulzija preeklampsija prelazi u eklampsiju. Iako je u većini slučajeva gestacijski dijabetes vezan uz rođenje hipertrofičnog novorođenčeta, može doći i do rođenja hipotrofičnog nedonoščeta. To je prvenstveno posljedica dijabetičke vaskulopatije krvnih žila posteljice i samim time smanjene posteljične

perfuzije. Promjene u razinama hormona štitne žlijezde također mogu dovesti do rođenja hipotrofičnog nedonoščeta. Hipotiroidizam ujedno smanjuje i cirkulirajuće razine faktora rasta kao što je IGF-1 (čimbenik rasta sličan inzulinu, prema engl. *Insulin-like growth factor*) (2). Hipotireoza može dovesti i do IUGR-a i do prijevremenog poroda (11).

Od akutnih bolesti najznačajnije su infekcije. Infekcije urinarnog trakta u trudnoći mogu se podijeliti na asimptomatske i simptomatske. U trudnoći potrebno je liječiti i asimptomatsku bakteriuriju. Mehanizam kojim infekcije mogu uzrokovati IUGR nije u potpunosti razjašnjen, no vjeruje se da je to posljedica udruženih zbivanja: narušavanja funkcije endotela, kontrakcije uterusa, dilatacije cerviksa, prijevremenog prsnuća plodovih ovoja (RVP, prema lat. *Ruptura velamentorum praetemporaria*) te samim tim i lakšeg ulaska patogena u materničnu šupljinu (12).

Kronične bolesti kao što su epilepsija i kronične bolesti štitnjače, potrebno je liječiti jer sama bolest može imati više utjecaja na plod nego primjena lijekova u trudnoći. Treba imati na umu da i epilepsija i antiepileptici mogu usporiti razvoj fetusa (13).

Primjena metoda umjetne oplodnje osim što povećava vjerojatnost blizanačke trudnoće također dovodi i do četverostruko povećanog rizika od IUGR-a (14).

1.1.2 Komplikacije pri porodu

Abnormalnosti posteljice kao što su placenta previa i abrupcija placente mogu zakomplicirati ishod trudnoće. Parcijalna placenta previa djelomično prekriva cervikalno ušće dok totalna prekriva ušće u potpunosti (15). Ova stanja su češća kod višerotki. S druge strane, abrupcija posteljice predstavlja prijevremeno odljuštenje posteljice. Restrikcije u fetalnom rastu kod abrupcije posteljice su prvenstveno posljedica loše oksigenacije i nutritivnog deficita uslijed ishemične bolesti posteljice (16).

RVP se javlja prije pojave trudova te može biti uzrokovano višestrukim čimbenicima. Javlja se u oko 3 - 4 % trudnoća prije navršenih 37 tjedana gestacije. Povećava rizik od ascedencije uzročnika i infekcije, prolapsa pupkovine te abnormalnosti fetalnog namještaja u materničnoj šupljini. Dodatna pojava mekonija u plodovoj vodi signalizira fetalnu patnju. RVP uz pojavu mekonija u plodovoj vodi povezano je s većom incidencijom IUGR-a naspram trudnoća u kojima je došlo samo do RVP-a (17).

Anomalan stav djeteta pri porodu može produljiti trajanje poroda i samim time se povećava rizik od fetalne hipoksije. Kod stava na zadak glava je u fundusu uterusa. Porod se može

dodatno zakomplicirati uz strangulaciju pupkovinom. Kod vaginalne ekstrakcije čeda koje je u položaju zatkom, nakon poroda donjeg ruba skapule glavica se mora poroditi unutar četiri minute. Danas je stav zatkom česta indikacija za carski rez, pogotovo u nedonošene djece. Veća pojavnost stava zatkom veže se uz: manju gestacijsku dob, nisku porođajnu masu, prvorođene i stariju dob majke (18). Također, kod blizanačkih trudnoća često se viđa da je jedan blizanac u stavu glavicom, a drugi zatkom.

1.2 Neonatalni ishod

Naspram eutrofične terminske novorođenčadi, hipotrofična nedonoščad sklonija je pobolijevanju već po početku života, no i razvitku kasnijih neuroloških deficita koji mogu utjecati na kvalitetu života.

1.2.1 Spol i način poroda

Prema kohortnom istraživanju provedenom u Nizozemskoj, muška hipotrofična nedonoščad rođena poslije 32. tjedna gestacije podložnija su većem riziku od neonatalnog obolijevanja naspram ženskog spola (19). Nasuprot tome, neka istraživanja navode da je ženski spol predisponirajući čimbenik za IUGR (20). Najčešći oblik poroda kod hipotrofične nedonoščadi je carskim rezom. Više od 80 % IUGR trudnoća bude dovršeno carskim rezom (21). Također, dovršenjem trudnoće carskim rezom veća je i učestalost nižeg Apgar scorea (22).

1.2.2 Rodna masa i gestacijska dob

Zbog oskudnije metaboličke rezerve i veće podložnosti fetalnom distresu, hipotrofičnu nedonoščad prati lošiji neonatalni ishod. Uz nižu rodnu masu veže se i veća učestalost dovršenja trudnoće putem carskog reza. S napredovanjem gestacijske dobi smanjuje se rizik pojave respiratornih komplikacija, potrebe za dugotrajnom oksigenacijom te dugotrajnom hospitalizacijom.

1.2.3 Apgar score

Vitalnost novorođenčeta može se iskazati pomoću Apgar scorea. Izvodi se u prvoj minuti života te 5 minuta nakon poroda. Njime se promatra: boja kože, disanje, tonus mišića, refleksna podražljivost te frekvencija srca uz punjenje pulsa. Sukladno napredovanju u gestacijskoj dobi i u masi Apgar score se također povećava (23). Uspoređujući s novorođenčadi mase primjerene za gestacijsku dob, kod SGA nedonoščadi viša je pojavnost Apgar scorea manjeg od 7 u petoj minuti života (1).

1.2.4 Cijanoza

Pojava cijanoze u novorođenčeta zahtijeva detaljnu evaluaciju. Cijanoza se javlja kada razine deoksihemoglobina u krvi pređu 3g/dl. Tri glavna podtipa cijanoze su: centralna cijanoza, periferna cijanoza i akrocijanoza. Kod hipotrofične nedonoščadi najčešći uzrok cijanoze su kongenitalne srčane greške i respiratorne bolesti.

1.2.5 Infekcije i žutica

Infekcije mogu nastati: in utero, prilikom prolaska kroz porođajni kanal te nakon porođaja. Procjenjuje se da su intrauterine infekcije uzrok rođenja 5 – 10 % hipotrofične nedonoščadi (3). Uslijed RVP-a zbog ascenzije uzročnika može nastati korioamnionitis. Međutim, može nastati i uz održan vodenjak. Budući da rana neonatalna sepsa može biti uzrokovana genitalnim mikoplazmama i ureaplazmama, neki istraživači smatraju da je stvarna incidencija rane neonatalne sepse podcijenjena, zbog nemogućnosti rutinske uporabe dijagnostičkih pretraga nužnih za detekciju navedenih patogena (24). Često se uz infekcije javlja i žutica. Neonatalna žutica je česta pojava u prijevremeno rođenje djece, pogotovo zbog nedostatnog vezanja bilirubina za proteine plazme i nemogućnosti adekvatne konjugacije. Prisutna je u približno 80 % prijevremeno rođene djece (25). Najozbiljnija komplikacija žutice je bilirubinska encefalopatija koja može ostaviti ozbiljan trag na neurološki razvoj djeteta. Hipotrofična nedonoščad majki s preeklampsijom znatno češće razvijaju žuticu, nego nedonoščad mase primjerene gestacijskoj dobi čije su majke u trudnoći također imale preeklampsiju (26).

1.2.6 Moždano krvarenje i nekrotizirajući enterokolitis

Moždano krvarenje (MK) u hipotrofične nedonoščadi je najčešći uzrok neurorazvojnih poteškoća i invalidnosti već od najranije životne dobi. Krvarenja mogu biti: intraventrikularna, subduralna i subarahnoidalna. Najčešće mjesto krvarenja unutar prva tri dana života je područje intraventrikularnog germinativnog matriksa koje se s napredovanjem gestacijske dobi smanjuje u veličini i vaskularizaciji (27). Germinativni centri su o kisiku ovisna područja koja su u hipoksičnim uvjetima podložna djelovanju čimbenicima rasta, a što je vaskularizacija obilnija veća je i vjerojatnost krvarenja. Napredovanjem intraventrikularnog krvarenja može nastati periventrikularno krvarenje i hidrocefalus. U prosjeku 20 % prijevremeno rođene djece s rodnom masom manjom od 1500 g razvije intraventrikularno krvarenje, s tim da se više od 50 % slučajeva razvije unutar 24 sata života, a 90 % unutar prvih tjedan dana života (28). 3. i 4. stupanj MK-a se javlja u oko 9 % slučajeva (29). Posljedica periventrikularnog krvarenja je pojava cistične periventrikularne leukomalacije

(cPVL) koja je usko vezana uz razvitak cerebralne paralize. 90 % prijevremeno rođene djece s cerebralnom paralizom ima periventrikularnu leukomalaciju (30). Zbog preusmjeravanja krvi u vitalan organ kao što je mozak, ostali organski sustavi (npr. gastrointestinalni sustav) ostaju bez dovoljne opskrbe krvlju. Na taj način može nastati nekrotizirajući enterokolitis (NEK) čija se incidencija za hipotrofičnu nedonoščad kreće 3 - 14 % (31).

1.2.7 Retinopatija nedonoščadi

Retinopatija nedonoščadi (ROP, prema engl. *Retinopathy of prematurity*) vodeći je uzrok sljepoće u dječjoj dobi. Radi se o vazoproliferativnom procesu koji dovodi do odljuštenja mrežnice. Osim što se javlja kao posljedica same nezrelosti nedonoščeta, javlja se i prilikom liječenja respiratornih bolesti uslijed uporabe kisika u visokim koncentracijama. Prema podacima, postoji statistički značajna povezanost retinopatije i abnormalnog neurološkog razvoja u djetinjstvu (intelektualne poteškoće, motorni deficiti, gubitak sluha, poremećaji govora i ponašanja) (32).

1.2.8 Respiratorne bolesti

Sindrom respiratornog distresa uzrokovan je nedovoljnom sintezom surfaktanta. Prema podacima, muška hipotrofična nedonoščad rođena poslije 32. tjedna gestacije sklonija je razvoju respiratornog distresa (19). Veći rizik od respiratornog distresa veže se uz nižu gestacijsku dob (33). Porod carskim rezom također se veže uz pojavu respiratornog distresa prvenstveno jer je vaginalnim porodom dijete izloženo katekolaminima koji stimuliraju oslobađanje surfaktanta (34). Uz alveolarno oštećenje uzrokovano asfiksijom, majčin dijabetes je još jedan uzrok. To je prvenstveno posljedica suprimirajućeg djelovanja hiperglikemije i hiperinzulinizma na sintezu surfaktanta. Liječenjem respiratornog distresa uporabom mehaničke ventilacije i visokih koncentracija kisika duljim od 3 dana može doći do razvoja bronhopulmonalne displazije (BPD). BPD može ostaviti doživotan trag na respiratornu funkciju. Dovodi do: čestih hospitalizacija, perzistentnih anatomskih anomalija pluća, čestih respiratornih infekcija, plućne hipertenzije i astme (35). Incidencija za nedonoščad gestacijske dobi 28 - 32 tjedna iznosi oko 10 % (36). Uz primjenu nužnih koncentracija kisika za oksigenaciju, pogodna je i primjena teofilina.

1.2.9 Srčane i ostale mane

Što je nedonošče nezrelije, veća je mogućnost i rođenja sa srčanom manom. Uspoređujući učinkovitost paracetamola s indometacinom i ibuprofenom, korištenje paracetamola nosi manji rizik od nuspojava te pokazuje učinkovitost kao i drugi navedeni lijekovi za zatvaranje

ductusa arteriosusa kod prijevremeno rođene djece (37). Ostale mane (npr. kromosomske abnormalnosti) se također češće javljaju kod SGA nedonoščadi (38).

1.2.10 Hipoglikemija

Hipoglikemija je česta pojava u hipotrofične nedonoščadi. Za nedonoščad, razine glukoze niže od 1,7 mmol/l u prvih 48 sati smatraju se hipoglikemijom. Javlja se zbog: nedostatnih zaliha glikogena i masnog tkiva, oslabljene glukoneogeneze, povećane osjetljivosti na inzulin, policitemije, hipotermije i asfiksije. Uz relativno povećanu površinu tijela naspram supkutane zalihe masnog tkiva, hipoglikemija također pridonosi pojavi hipotermije posredujući pri proizvodnji topline (1). Dugoročno gledano, hipoglikemija može ostaviti trajne posljedice na neurološki razvoj djeteta uključujući i razvoj cerebralne paralize.

1.2.11 Potreba za ventilacijom i duljina hospitalizacije

Što je nedonošče nezrelije, bit će izraženija potreba za invazivnijim oblikom ventilacije i dugotrajnijom hospitalizacijom. Uslijed kronične hipoksije, kod nedonoščadi dolazi do remodeliranja plućne vaskulature s posljedičnom plućnom hipertenzijom. Također, hipotrofična nedonoščad se brže respiratorno zamaraju zbog još nedovoljno razvijene respiratorne muskulature. Uzevši u obzir obje činjenice, jasno je zašto su hipotrofična nedonoščad često podvrgnuta ventilacijskoj potpori. S druge strane, neka istraživanja nisu podržala povezanost SGA nedonoščadi i učestalije primjene ventilacijske potpore (39). Prioritet je osigurati respiratornu potporu uz što neinvazivniji oblik ventilacije kako bi se izbjegao nastanak respiratornih komplikacija. Primjenom novih i boljih metoda ventilacije može se znatno smanjiti duljina hospitalizacije kod hipotrofične nedonoščadi (40). Osim što je dokazano da agresivna ventilacija dovodi do ROP-a eksperimentalne studije su dokazale da primjena kisika u izrazito visokim protocima i tlakovima može dovesti do alveolarnog oštećenja uz povećano oslobađanje upalnih citokina s posljedičnim nastankom BPD-a (31).

2. CILJEVI RADA

1. Procijeniti incidenciju hipotrofične nedonoščadi u periodu 2017. do 2019. godine.
2. Hipotrofičnu nedonoščad usporediti u 3 jednogodišnja razdoblja:
 - a. Usporediti učestalost karakterističnih kliničkih simptoma i znakova te posljedica u djece.
 - b. Usporediti učestalost akutnih i kroničnih bolesti u majke, bolesti povezanih sa samom trudnoćom te rizičnih čimbenika u trudnoći.
 - c. Usporediti učestalost porođičarskih komplikacija, koje mogu dovesti do rođenja hipotrofičnog nedonoščeta.
 - d. Usporediti neonatalni ishod (potrebu za oksigenacijom, ventilacijom, surfaktantom, duljinom hospitalizacije te smrtni ishod.

3. ISPITANICI I METODE

3.1 Ustroj studije

Studija je provedena je u KBC-u Osijek na Klinici za pedijatriju, Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje. Rađena je trogodišnja povijesna kohortna studija (41).

3.2 Ispitanici

Ispitanici su hipotrofična nedonoščad rođena u periodu od početka 2017. do kraja 2019. godine. Svi su ispitanici liječeni na Klinici za pedijatriju, Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje. U istraživanje su uključeni ispitanici nošeni manje od punih 37 tjedana, te rodne mase manje od desete centile za postignutu gestacijsku dob.

3.3 Metode

Tijekom istraživanja korištena su otpusna pisma sa Zavoda za neonatologiju i intenzivno liječenje, te sa rodilišta. Bilježeni su: spol, način poroda (vaginalni spontani, vaginalni inducirani, elektivni carski rez, hitni carski rez), APGAR score u 1. i 5. minuti, gestacijska dob te zaostatak u rodnoj masi. Bilježeni su klinički simptomi i znakovi prisutni kod hipotrofične nedonoščadi kao što su: cijanoza, infekcije, žutica, hipoglikemija i konvulzije, dišna patnja, srčane mane te ostale mane (npr. kromosomske abnormalnosti i anomalije bubrega). Navedene su i posljedice u djece kao što su: ROP, MK, NEK, BPD te cPVL. Bilježena je i potreba za oksigenacijom, ventilacijom i primjenom surfaktanta. Praćena je i duljina hospitalizacije te se procjenjivalo je li bilo kakvih razlika s obzirom na godine. Od strane majke bilježeni su: dob majke (naznačeno ako je majka stara primipara, multipara), mjesto boravka (selo ili grad), red poroda (prvi, drugi, viši), red trudnoće (prva, druga, viša), bolesti majke (akutne, kronične, bolesti iz reproduktivne anamneze te bolesti i stanja povezana s trudnoćom). Navedene su i komplikacije u porodu (oligohidramnion ili polihidramnion, komplikacije s posteljicom i pupkovinom, kao i RVP, zelena plodova voda, anomalan stav djeteta pri porodu te blizanačka trudnoća).

3.4 Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Hi-kvadrat testom (42). Sve P vrijednosti su 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*).

4. REZULTATI

4.1 Epidemiološke karakteristike hipotrofične nedonoščadi

Istraživanje je provedeno na 148 hipotrofične nedonoščadi, od kojih je 62 (41,9 %) iz 2017., 46 (31,1 %) iz 2018., a iz 2019. godine njih 40 (27 %). Nema značajne razlike u broju hipotrofične nedonoščadi u odnosu na promatrane godine (Tablica 1).

Tablica 1. Udio hipotrofične nedonoščadi u ukupnom broju živorođene djece po godinama

	Broj (%)			P*
	2017.	2018.	2019.	
Živorodena djeca	1936 (96,9)	1895 (97,6)	1847 (97,9)	0,57
Hipotrofična nedonoščad	62 (3,1)	46 (2,4)	40 (2,1)	
Ukupno živorođene djece	1998 (100)	1941 (100)	1887 (100)	

* χ^2 test

Incidencija hipotrofične nedonoščadi u odnosu na živorođenu djecu je u 2017. godini 310/10000 živorođene djece, u 2018. godini 237/10000 živorođene djece, a najmanja je incidencija 2019. godine, i iznosi 212/10000 živorođene djece.

U razdoblju od tri godine nešto je više nedonoščadi ženskog spola, 80 (54,1 %) u odnosu na muški spol. S obzirom na dovršetak poroda, u 106 (71,6 %) slučajeva radilo se o hitnom carskom rezu (Tablica 2).

Tablica 2. Epidemiološke karakteristike hipotrofične nedonoščadi

	Broj (%) majki prema godinama				P*
	2017. (n = 62)	2018. (n = 46)	2019. (n = 40)	Ukupno (n = 148)	
Spol					0,57
Muški	26 (41,9)	24 (52,2)	18 (45,0)	68 (45,9)	
Ženski	36 (58,1)	22 (47,8)	22 (55,0)	80 (54,1)	
Način poroda					
Vaginalni	10 (16,1)	5 (10,9)	7 (17,5)	22 (14,9)	0,64
Vaginalni stimulirani	4 (6,5)	1 (2,2)	1 (2,5)	6 (4,1)	0,45
Elektivni carski rez	9 (14,5)	2 (4,3)	3 (7,5)	14 (9,5)	0,18
Hitni carski rez	39 (62,9)	38 (82,6)	29 (72,5)	106 (71,6)	0,08

* χ^2 test

Gestacijska dob je za 23 (15,5 %) hipotrofične nedonoščadi bila do 30 tjedana. Prema Apgar scoreu, od ukupno 91 (68,9 %) nedonoščadi s prvim i drugim Apgar scoreom većim od 7, značajno je više u 2017. godini (χ^2 test, $P = 0,007$), dok je prvi 7 i manji, a drugi veći od 7 značajno više tijekom 2018. godine (χ^2 test, $P = 0,04$). Najviše nedonoščadi, 60 (40,5 %) ima zaostatak od 11 – 25 % od 10. centile, bez značajnih razlika u odnosu na promatrane godine (Tablica 3).

Tablica 3. Epidemiološke karakteristike hipotrofične nedonoščadi

	Broj (%) majki prema godinama				P*
	2017. (n = 62)	2018. (n = 46)	2019. (n = 40)	Ukupno (n = 148)	
APGAR score					
Prvi i drugi > 7	51 (82,3)	25 (54,3)	27 (67,5)	91 (68,9)	0,007
Prvi ≤ 7, drugi > 7	6 (9,7)	11 (23,9)	3 (7,5)	19 (14,4)	0,04
Oba ≤ 7	5 (8,1)	10 (21,7)	10 (25,0)	22 (16,7)	0,05
Gestacijska dob					
Do 30 tjedana	5 (8,1)	8 (17,4)	10 (25,0)	23 (15,5)	0,10
31 - 34 tjedana	18 (29,0)	19 (41,3)	10 (25,0)	47 (31,8)	0,22
34 1/7 – 36 6/7	39 (62,9)	19 (41,3)	20 (50,0)	78 (52,7)	0,08
Zaostatak u rodnoj masi					
Zaostatak do 10 % od 10. Centile	28 (45,2)	17 (37,0)	10 (25,0)	55 (37,2)	0,12
Zaostatak od 11 – 25 % od 10. Centile	22 (35,5)	17 (37,0)	21 (52,5)	60 (40,5)	0,19
Zaostatak od 26 – 50 % od 10. Centile	12 (19,4)	12 (26,1)	9 (22,5)	33 (22,3)	0,71

* χ^2 test

4.2 Simptomi i posljedice u hipotrofične nedonoščadi

Najučestaliji simptom u hipotrofične nedonoščadi je u 66 (44,6 %) slučajeva infekcija, bez značajne razlike u odnosu na godine. Cijanoza je prisutna kod 53 (35,8 %) nedonoščadi, najmanje tijekom 2019. godine (χ^2 test, $P = 0,02$), a dišna patnja kod 95 (64,22 %) nedonoščadi, značajnije češće tijekom 2018. godine (χ^2 test, $P = 0,002$). Žutica je prisutna kod 59 (39,9 %) djece, hipoglikemija i konvulzije kod njih 27 (18,2 %), a srčane mane bilježe se kod 42 (28,4 %) nedonoščadi, bez značajne razlike u odnosu na godine. ostale mane su značajnije češće tijekom 2018. i 2019. godine u odnosu na 2017. godinu (χ^2 test, $P = 0,01$).

Što se tiče posljedica u hipotrofične nedonoščadi, značajno su učestalije bile subependimalna hemoragija (SEH) ili MK 1. stupnja, tijekom 2017. godine u odnosu na ostale dvije godine (χ^2 test, $P = 0,04$). Najučestalija posljedica je MK 2. stupnja kod 61 (41,2 %) novorođenčeta, po

14 (9,5 %) nedonoščadi ima MK 3. i 4. stupnja ili NEK, ROP se bilježi kod 13 (8,8 %) nedonoščadi, dok su BPD ili cPVL kod manjeg broja djece (Tablica 4).

Tablica 4. Simptomi i posljedice u hipotrofične nedonoščadi

	Broj (%) hipotrofične nedonoščadi prema godinama				P*
	2017. (n = 62)	2018. (n = 46)	2019. (n = 40)	Ukupno (n = 148)	
Simptomi u djeteta					
Cijanoza	19 (30,6)	24 (52,2)	10 (25,0)	53 (35,8)	0,02
Infekcija	26 (41,9)	22 (47,8)	18 (45,0)	66 (44,6)	0,83
Dišna patnja	31 (50,0)	38 (82,6)	26 (65,0)	95 (64,2)	0,002
Žutica	30 (48,4)	17 (37,0)	12 (30,0)	59 (39,9)	0,16
Hipoglikemija, konvulzije	11 (17,7)	6 (13,0)	10 (25,0)	27 (18,2)	0,36
Srčane mane	15 (24,2)	15 (32,6)	12 (30,0)	42 (28,4)	0,61
Ostale mane	0	6 (13,0)	5 (12,5)	11 (7,4)	0,01
Posljedice u djeteta					
Ne	17 (27,4)	6 (13)	12 (30)	35 (23,6)	0,12
Da	45 (72,6)	40 (87)	28 (70)	113 (76,4)	
Posljedice u djeteta					
SEH ili MK 1. Stupnja	20 (32,3)	11 (23,9)	4 (10,0)	35 (23,6)	0,04
MK 2. Stupnja	20 (32,3)	21 (45,7)	21 (45,7)	61 (41,2)	0,16
MK 3. i 4. Stupnja	4 (6,5)	6 (13,0)	4 (10,0)	14 (9,5)	0,51
ROP	6 (9,7)	5 (10,9)	2 (5,0)	13 (8,8)	0,60
BPD	2 (3,2)	2 (4,3)	1 (2,5)	5 (3,4)	0,89
NEK	6 (9,7)	4 (8,7)	4 (10,0)	14 (9,5)	0,98
cPVL	2 (3,2)	2 (4,3)	1 (2,5)	5 (3,4)	0,89

SEH = subependimalna hemoragija; MK = moždano krvarenje; ROP = retinopatija nedonoščadi; BPD = bronhopulmonalna displazija; NEK = nekrotizirajući enterokolitis; cPVL = cistična periventrikularna leukomalacija

* χ^2 test

4.3 Epidemiološke karakteristike majki hipotrofične nedonoščadi

Majke hipotrofične nedonoščadi su većinom bile u dobi od 21 do 35 godina, njih 104 (78,8 %). Mjesto boravka je za 90 (68,2 %) majki grad, a s obzirom na red trudnoće, za 63 (47,7 %) majki radilo se o prvoj trudnoći, a kod 72 (54,5 %) majki i o prvom porodu (Tablica 5).

Tablica 5. Epidemiološke karakteristike majki hipotrofične nedonoščadi

	Broj (%) majki prema godinama				P*
	2017. (n = 62)	2018. (n = 46)	2019. (n = 24)	Ukupno (n = 132)	
Dob					
do 20	4 (6,5)	1 (2,2)	0	5 (3,8)	0,06
21 – 35	42 (67,7)	41 (89,1)	21 (87,5)	104 (78,8)	
36 i više	16 (25,8)	4 (8,7)	3 (12,5)	23 (17,4)	
Mjesto boravka					
Selo	23 (37,1)	12 (26,1)	7 (29,2)	42 (31,8)	0,46
Grad	39 (62,9)	34 (73,9)	17 (70,8)	90 (68,2)	
Red trudnoće					
Prva	30 (48,4)	21 (45,7)	12 (50,0)	63 (47,7)	0,93
Druga	14 (22,6)	12 (26,1)	4 (16,7)	30 (22,7)	
Više od druge	18 (29,0)	13 (28,3)	8 (33,3)	39 (29,5)	
Red poroda					
Prvi	33 (53,2)	26 (56,5)	13 (54,2)	72 (54,5)	0,36
Drugi	18 (29,0)	12 (26,1)	3 (12,5)	33 (25,0)	
Viši	11 (17,7)	8 (17,4)	8 (33,3)	27 (20,5)	

* χ^2 test

4.4 Bolesti majki i komplikacije u porodu

Akutne bolesti bile su prisutne kod 34 (25,8 %) majki, bolesti i stanja povezana s trudnoćom, kod njih 47 (35,6 %). Kronične bolesti bilježe se kod 40 (30,3 %) majki, značajnije tijekom 2019. godine, u odnosu na druge dvije godine (χ^2 test, P = 0,02). S obzirom na reproduktivnu anamnezu, jedna (0,8 %) majka ima anomaliju maternice, spontani pobačaj se bilježi kod 28 (21,2 %) majki, a sterilnost, in vitro oplodnja (IVF, prema engl. *In vitro fertilisation*) kod njih 18 (13,6 %) (Tablica 6).

Tablica 6. Bolesti majke i reproduktivna anamneza

	Broj (%) majki prema godinama				P*
	2017. (n = 62)	2018. (n = 46)	2019. (n = 24)	Ukupno (n = 132)	
Akutne bolesti	14 (22,6)	12 (26,1)	8 (33,3)	34 (25,8)	0,59
Kronične bolesti	17 (27,4)	10 (21,7)	13 (54,2)	40 (30,3)	0,02
Bolesti i stanja povezana s trudnoćom	24 (38,7)	16 (34,8)	7 (29,2)	47 (35,6)	0,70
Reproduktivna anamneza					
Ne	39 (62,9)	37 (80,4)	16 (66,7)	92 (69,7)	0,14
Da	23 (37,1)	9 (19,6)	8 (33,3)	40 (30,3)	
Anomalije maternice	0	0	1 (4,2)	1 (0,8)	0,10
Spontani pobačaj	17 (27,4)	7 (15,2)	4 (16,7)	28 (21,2)	0,26
Sterilnost, IVF	11 (17,7)	3 (6,5)	4 (16,7)	18 (13,6)	0,22

IVF = in vitro oplodnja

* χ^2 test

Komplikacije u porodu imalo je 69 (52,3 %) majki. Najučestalija komplikacija u porodu je za 24 (18,2 %) majke RVP i/ili zelena plodna voda, u 23 (17,4 %) slučajeva anomalan porodni stav, a blizanačka trudnoća u 20 (15,2 %) slučajeva, dok se komplikacije s posteljicom ili pupkovinom te oligo ili polihidramnion nalaze u manjem broju, bez značajne razlike u odnosu na godine (Tablica 7).

Tablica 7. Komplikacije u porodu u odnosu na godine

	Broj (%) majki prema godinama				P*
	2017. (n = 62)	2018. (n = 46)	2019. (n = 24)	Ukupno (n = 132)	
Komplikacije u porodu					
Ne	24 (38,7)	26 (56,5)	13 (54,2)	63 (47,7)	0,15
Da	38 (61,3)	20 (43,5)	11 (45,8)	69 (52,3)	
Oligo ili polihidramnion	6 (9,7)	5 (10,9)	3 (12,5)	14 (10,6)	0,93
S posteljicom (previja ili abrupcija)	5 (8,1)	3 (6,5)	0	8 (6,1)	0,37
S pupkovinom	5 (8,1)	4 (8,7)	1 (4,2)	10 (7,6)	0,78
Anomalan porodni stav	11 (17,7)	6 (13,0)	6 (25,0)	23 (17,4)	0,45
RVP i/ili zelena plodova voda	16 (25,8)	7 (15,2)	1 (4,2)	24 (18,2)	0,05
Blizanačka trudnoća	12 (19,4)	3 (6,5)	5 (20,8)	20 (15,2)	0,13

RVP = prijevremeno prsnuće plodovih ovoja

* χ^2 test

4.5 Utjecaj trajanja gestacije na neonatalni ishod

Značajna je razlika u raspodjeli djece prema godinama, koja su rođena u 31 – 34 tjednu gestacije, a hospitalizirani su bili od 30 – 40 dana (χ^2 test, P = 0,04), dok u drugim podjelama nema značajnih razlika (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u raspodjeli djece prema danima hospitalizacije, ventilacije, oksigenacije i surfaktanta u odnosu na godine, s obzirom na tjedne gestacije

	Broj (%) / ukupno djece				P*
	2017.	2018.	2019.	Ukupno	
Do 30 tjedana gestacije	n = 5	n = 8	n = 10	n = 23	
Dani hospitalizacije					
Do 30 dana	3 (60,0)	3 (37,5)	2 (20,0)	8 (34,8)	0,30
30 - 40 dana	0	1 (12,5)	2 (20,0)	3 (13,0)	0,55
40 - 50 dana	1 (20,0)	0	2 (20,0)	3 (13,0)	0,40
50 - 60 dana	0	2 (25,0)	3 (30,0)	5 (21,7)	0,40
Više od 60 dana	1 (20,0)	2 (25,0)	1 (10,0)	4 (17,4)	0,70
Ventilacija	4 (80,0)	7 (87,5)	9 (90,0)	10 (43,5)	0,86
Oksigenacija	5 (100,0)	8 (100,0)	10 (100,0)	23 (100,0)	-
Surfaktant	4 (80,0)	6 (75,0)	7 (70,0)	17 (73,9)	0,91
31 - 34 tjedana gestacije	n = 18	n = 19	n = 10	n = 47	
Dani hospitalizacije					
Do 20 dana	9 (50,0)	3 (15,8)	2 (20,0)	14 (29,8)	0,06
20 - 30 dana	4 (22,2)	5 (26,3)	4 (40,0)	13 (27,7)	0,59
30 - 40 dana	3 (16,7)	10 (52,6)	2 (20,0)	15 (31,9)	0,04
Više od 40 dana	2 (11,1)	1 (5,3)	2 (20,0)	5 (10,6)	0,47
Ventilacija	8 (44,4)	15 (78,9)	7 (70,0)	30 (63,8)	0,08
Oksigenacija	17 (94,4)	19 (100,0)	10 (100,0)	46 (97,9)	0,44
Surfaktant	5 (27,8)	5 (26,3)	2 (20,0)	12 (25,5)	0,90
34 1/7 – 36 6/7 gestacije	n = 39	n = 19	n = 20	n = 78	
Dani hospitalizacije					
Do 20 dana	29 (74,4)	16 (84,2)	14 (70,0)	59 (75,6)	0,57
20 - 30 dana	6 (15,4)	1 (5,3)	5 (25,0)	12 (15,4)	0,23
Više od 30 dana	4 (10,3)	2 (10,5)	1 (5,0)	7 (9,0)	0,77
Ventilacija	10 (25,6)	11 (57,9)	9 (45,0)	30 (38,5)	0,05
Oksigenacija	38 (97,4)	19 (100,0)	19 (95,0)	76 (97,4)	0,61
Surfaktant	3 (7,7)	2 (10,5)	4 (20,0)	9 (11,5)	0,37

* χ^2 test

4.6 Utjecaj rodne mase na neonatalni ishod

Značajna je razlika u raspodjeli djece prema godinama, koja su rodne mase veće od 2 kg, a s obzirom na ventilaciju (χ^2 test, $P = 0,008$), dok u drugim podjelama nema značajnih razlika (Tablica 8).

Tablica 9. Razlike u raspodjeli djece prema danima hospitalizacije, ventilacije, oksigenacije i surfaktanta u odnosu na godine, s obzirom na tjedne gestacije

	Broj (%) / ukupno djece				P*
	2017.	2018.	2019.	Ukupno	
Rodna masa do 1 kg	n = 4	n = 8	n = 6	n = 18	
Dani hospitalizacije					
Do 40 dana	1 (25,0)	4 (50,0)	2 (33,3)	7 (38,9)	0,66
40 - 50 dana	1 (25,0)	0	1 (16,7)	2 (11,1)	0,37
50 - 60 dana	0	2 (25,0)	2 (33,3)	4 (22,2)	0,45
Više od 60 dana	2 (50,0)	2 (25,0)	1 (16,7)	5 (27,8)	0,50
Ventilacija	3 (75,0)	8 (100,0)	5 (83,3)	15 (83,3)	0,37
Oksigenacija	4 (100,0)	8 (100,0)	6 (100,0)	18 (100,0)	-
Surfaktant	3 (75,0)	6 (75,0)	5 (83,3)	14 (77,8)	0,92
Rodna masa 1 – 1,5 kg	n = 8	n = 15	n = 12	n = 35	
Dani hospitalizacije					
Do 20 dana	1 (12,5)	1 (6,7)	0	2 (5,7)	0,49
20 - 30 dana	2 (25,0)	3 (20,0)	5 (41,7)	10 (28,6)	0,45
Više od 30 dana	5 (62,5)	11 (73,3)	7 (58,3)	23 (65,7)	0,70
Ventilacija	5 (62,5)	12 (80,0)	11 (91,7)	28 (80,0)	0,28
Oksigenacija	8 (100,0)	15 (100,0)	12 (100,0)	35 (100,0)	-
Surfaktant	4 (50,0)	5 (33,3)	4 (33,3)	13 (37,1)	0,69
Rodna masa 1,5 – 2 kg	n = 30	n = 10	n = 18	n = 58	
Dani hospitalizacije					
Do 10 dana	5 (16,7)	2 (20,0)	2 (11,1)	9 (15,5)	0,80
10 - 20 dana	16 (53,3)	5 (50,0)	10 (55,6)	31 (53,4)	0,96
Više od 20 dana	9 (30,0)	3 (30,0)	6 (33,3)	18 (31,0)	0,97
Ventilacija	9 (30,0)	6 (60,0)	5 (27,8)	20 (34,5)	0,17
Oksigenacija	30 (100,0)	10 (100,0)	17 (94,4)	57 (98,3)	0,32
Surfaktant	3 (10,0)	2 (20,0)	2 (11,1)	7 (12,1)	0,69
Rodna masa veća od 2 kg	n = 20	n = 13	n = 4	n = 37	
Dani hospitalizacije					
Do 10 dana	11 (55,0)	4 (30,8)	2 (50,0)	17 (45,9)	0,39
10 - 20 dana	8 (40,0)	7 (53,8)	2 (50,0)	17 (45,9)	0,73
Više od 20 dana	1 (5,0)	2 (15,4)	0	3 (8,1)	0,43
Ventilacija	4 (20,0)	9 (69,2)	3 (75,0)	16 (43,2)	0,008
Oksigenacija	18 (90,0)	13 (100,0)	4 (100,0)	35 (94,6)	0,41
Surfaktant	1 (5,0)	2 (15,4)	1 (25,0)	4 (10,8)	0,40

* χ^2 test

4.7 Smrtni ishod

Hipotrofične nedonoščadi s negativnim ishodom je tijekom promatrane tri godine 8 (5,4 %), bez značajne razlike u odnosu na godine (Tablica 10).

Tablica 10. Smrtni ishod u odnosu na godine

	Broj (%) djece prema godinama				P*
	2017. (n = 62)	2018. (n = 46)	2019. (n = 40)	Ukupno (n = 148)	
Smrtni ishod					
Da	2 (3,2)	4 (8,7)	2 (5,0)	8 (5,4)	0,46
Ne	60 (96,8)	42 (91,3)	38 (95,0)	140 (94,6)	

* χ^2 test

5. RASPRAVA

5.1 Epidemiološke karakteristike hipotrofične nedonoščadi

U promatranom razdoblju zabilježeno je ukupno 148 hipotrofične nedonoščadi od čega ih je najviše bilo 2017. godine. Incidencija hipotrofične nedonoščadi je bila najviša 2017. godine sa 310 rođene hipotrofične nedonoščadi na 10 000 poroda dok je najniža bila 2019. godine sa 212 rođenih na 10 000 poroda. Iz tih podataka vidi se da je incidencija u padu, no ne i u značajnom. IUGR se u većini slučajeva javlja u učestalosti do 10 % (3). Razvojem neonatologije, korištenjem sofisticiranijih metoda invazivne i neinvazivne mehaničke ventilacije te perifernim uvođenjem centralnih venskih katetera očekuje se daljnji pad incidencije.

Nešto je više bilo ženske naspram muške hipotrofične nedonoščadi, no bez statistički značajne razlike. Neka istraživanja podupiru češću pojavnost IUGR-a kod ženske nedonoščadi (20). Hitni carski rez je prednjačio kao način poroda s najviše provedenih tijekom 2017. godine. Porast učestalosti rađanja carskim rezom može se objasniti na dva načina. Kao prvo, uvijek je postojao strah od komplikacija i krivične odgovornosti. Kao drugo, sve je više i kroničnih bolesti majki koje dovode do većeg broja "ugroženih trudnoća". U priloženim rezultatima, u ukupno 3 godine 81 % poroda je bilo dovršeno carskim rezom što i odgovara literaturi koja navodi da se u više od 80 % slučajeva trudnoća kod IUGR-a dovrši carskim rezom (21).

Tijekom trogodišnjeg perioda zabilježen je i porast učestalosti niskog Apgar scorea u 1. i 5. minuti. Podatak se može objasniti prethodno navedenim porastom učestalosti poroda carskim rezom te porastom učestalosti "ugroženih trudnoća". Druga istraživanja su također pokazala povezanost dovršenja trudnoće carskim rezom i niskog Apgar scorea (22). Najbolje Apgar vrijednosti imala su djeca tijekom 2017. godine. Te godine je ujedno bilo i manje poroda carskim rezom, a i lošija djeca nisu niti preživjela. Gledajući sve tri godine, četverostruko više je djece bilo s Apgar scoreom > 7 naspram djece s oba scorea < 7 . Također, može se vidjeti i kako je udio hipotrofične nedonoščadi sa zaostatkom rodne mase 11 – 25 % narastao u 2018. i 2019. godini. Razvojem neonatalnih metoda preživljavaju i rizična djeca iz te skupine. Prema literaturi, napredovanjem gestacijske dobi i rodne mase smanjuje se učestalost Apgar scorea < 7 (23).

5.2 Simptomi i posljedice u hipotrofične nedonoščadi

Najčešća klinička slika je bila dišna patnja. Zabilježen je i trend pada učestalosti dišne patnje kroz godine. Rezultat se može objasniti i boljom prevencijom i boljim liječenjem. Češće se daju kortikosteroidi u smislu prevencije, a i liječenje je napredovalo kroz godine te je postalo manje invazivno. Druga istraživanja su pokazala pozitivnu korelaciju između IUGR-a i razvoja dišne patnje (33). S druge strane, neka istraživanja nisu našla pozitivnu korelaciju između SGA nedonoščadi i razvoja sindroma respiratornog distresa (39). Potencijalno obrazloženje bi moglo biti ubrzano sazrijevanje fetalnih pluća u stresnim uvjetima. Posljedično efikasnijem liječenju te pružanju najmanje agresivne pomoći, zabilježena je i najniža učestalost cijanoze tijekom 2019. godine. Ostale mane (npr. kromosomske abnormalnosti) su se znatno češće javljale tijekom 2018. i 2019. godine u odnosu na 2017. godinu. S obzirom na galopirajući razvoj medicine i primjene metoda umjetne oplodnje, može se reći da u zadnje vrijeme "naša selekcija" igra veću ulogu od prirodne selekcije. Samim time viša je učestalost i mana pri rođenju. Druge studije su također pokazale statistički značajnu povezanost između razvitka kromosomskih abnormalnosti i rađanja SGA nedonoščadi (38).

SEH i MK 1. stupnja su se pokazali statistički značajnima tijekom 2017. godine u odnosu na ostale dvije godine. Na temelju rezultata može se vidjeti trostruki pad učestalosti u 2019. godini naspram 2017. godine. Najmanje zabilježenih slučajeva je bilo tijekom 2019. godine uz peterostruko nižu pojavnost naspram 2017. godine. Prema literaturi MK 1. stupnja se javlja u oko 12 % slučajeva što je približno slično rezultatima ovog istraživanja ako uzmemo u obzir 2019. godinu (27). Najučestalija posljedica u hipotrofične nedonoščadi je bilo MK 2. stupnja, no bez statistički značajne razlike. Samim time što je više rizične djece, više je i težih oblika krvarenja. Najrjeđa vrsta krvarenja je bilo MK 3. i 4. stupnja. Istraživanja su pokazala da je učestalost javljanja teškog MK 3. ili 4. stupnja oko 9 % što i odgovara dobivenom rezultatu od 9,5 % (29). NEK se bilježi s učestalošću od 9,5 % što i odgovara postotku 3 – 14 % koji se spominje u literaturi (31). Treba imati na umu da se učestalost kao i kod moždanog krvarenja smanjuje sukladno povećanju gestacije i rodne mase. BPD se bilježi kod 3,4 % djece. Incidencija za hipotrofičnu nedonoščad gestacijske dobi 28 - 32 tjedana iznosi oko 10 % (36). Sve je manje djece s BPD-om i ROP-om uslijed sofisticiranije mehaničke ventilacije i kraće oksigenoterapije s manjim koncentracijama kisika.

5.3 Epidemiološke karakteristike majki hipotrofične nedonoščadi

U trogodišnjem periodu ukupno je zabilježeno 132 majke. Za karakteristike majki nisu nađeni statistički značajni podaci. Najviše majki je bilo dobi 21 – 35 godina. Također, najviše je bilo

majki s prvom trudnoćom. Prema literaturi, primipare i majke mlađe od 20 godina su podložnije razvoju IUGR-a za što i postoji statistički značajna povezanost (5). Također, prema rezultatima jedne trogodišnje prospektivne studije, ukupni udio majki starijih od 35 godina s dijagnozom IUGR-a je bio oko 16 % (6). Taj rezultat ide u skladu s rezultatima ovog istraživanja koji pokazuju udio od 17 %. Najviše majki je bilo iz grada, no bez značajne razlike uspoređujući s majkama sa sela. Taj podatak ide u prilog razvitku zdravstvene zaštite na selima.

5.4 Bolesti majke i komplikacije u porodu

Najviše majki je u trogodišnjem periodu je imalo bolesti i stanja vezana uz trudnoću. Prema podacima, postoji statistički značajna povezanost između: kliničke hipotireoze i prijevremenog poroda, subkliničke hipotireoze i IUGR-a te majčine hipertireoze i IUGR-a (11).

Osim akutnih bolesti i kod kroničnih bolesti zabilježen je i trend povećanja učestalosti kroz godine. Kronične bolesti (npr. kardiovaskularne bolesti i epilepsija) zabilježene su znatno češće tijekom 2019. godine, u odnosu na druge dvije godine. Za epilepsiju je u istraživanjima dokazana statistički značajna razlika između bolesti i primjene antiepileptika s pojavnosću IUGR (13). Budući da su najčešće opažene kronične bolesti majke bile kardiovaskularnoga tipa, rezultat se može objasniti kao posljedica utjecaja kroničnih bolesti na lošu placentaciju te vaskularnu malperfuziju posteljice. Kronične bolesti kao takve čine trudnoće "ugroženima". Također, zabilježen je i pad učestalosti spontanih pobačaja kroz godine.

Među komplikacijama u porodu nisu nađeni statistički značajni podaci. Međutim, posljedično razvoju perinatologije, zabilježeno je 15 % manje komplikacija u 2019. godini naspram 2017. godine. Najčešće zabilježena komplikacija je bilo RVP i/ili zelena plodova voda uz trend pada kroz godine. Učestalost za 2019. godinu je iznosila oko 4 %. Prema jednoj case-control studiji, učestalost RVP-a u kombinaciji sa zelenom plodovom vodom u hipotrofične nedonoščadi je iznosila oko 13 %, za razliku od samog RVP-a koja je iznosila oko 2 % (17). Najrjeđe komplikacije su bile one s posteljicom (placenta previa i abrupcija), koje su zabilježile peterostruki pad kroz godine. Zabilježen je i trend porasta oligo ili polihidramniona kroz godine kao i blizanačkih trudnoća. Budući da postotak neplodnosti u svijetu raste, a samim time i uporaba metoda umjetne oplodnje, raste i broj blizanačkih trudnoća što se može vidjeti i u prethodno navedenim rezultatima. U drugim istraživanjima je dokazana značajna povezanost blizanačkih trudnoća i IUGR-a s umjetnom oplodnjom (14).

5.5 Utjecaj trajanja gestacije na neonatalni ishod

U skupini djece do 30 tjedana gestacije nisu nađeni statistički značajni rezultati. Međutim, može se vidjeti da se broj djece do 30 tjedana gestacije povećava što se pozitivno odražava na preživljenje. U skupini djece 31 – 34 tjedana gestacije najviše djece je bilo hospitalizirano 30 – 40 dana tijekom 2018. godine za što i postoji statistički značajan rezultat. Također, djeca te skupine sve kraće ostaju u bolnici. Ujedno se može vidjeti i kako se kroz godine povećava uporaba ventilacije, a smanjuje uporaba surfaktanta. To ide u prilog boljoj antenatalnoj zaštiti i većim mogućnostima neinvazivne mehaničke ventilacije.

5.6 Utjecaj rodne mase na neonatalni ishod

Iz rezultata se može vidjeti kako se udio djece mase do 1 kg hospitalizirane dulje od 60 dana smanjuje kroz godine. Za djecu rodne mase 1 – 1,5 kg skraćuje se (kroz godine) trajanje hospitalizacije dulje od 30 dana. U toj skupini djece trajanje hospitalizacije do 30 dana se povećava. Također, u toj skupini djece, povećava se potreba za ventilacijom kroz godine, a potreba za surfaktantom se smanjuje. Retrospektivna istraživanja su također pokazala da primjena neinvazivnih oblika mehaničke ventilacije smanjuje potrebu za dugotrajnom hospitalizacijom kod prijevremeno rođene djece prethodno navedenih rodni masa (40). Uporabom naprednih modusa neinvazivne mehaničke ventilacije smanjuje se potreba za višim koncentracijama kisika te za surfaktantom. Kod djece rodne mase 1,5 – 2 kg te u skupini većoj od 2 kg se također skraćuje trajanje hospitalizacije. Skupina 1,5 – 2 kg je pretežito hospitalizirana do 20 dana, a u skupini većoj od 2 kg nema hospitalizirane djece dulje od 20 dana.

5.7 Smrtni ishod

U trogodišnjem periodu umrlo je osmero djece što čini 5,4 % od ukupnog broja preživjelih. Nije bilo statistički značajne razlike. Smrtni ishod je bio češći tijekom 2018. i 2019. godine naspram 2017. godine. Treba imati na umu da uporabom sofisticiranijih metoda u neonatologiji, više djece manje rodne mase i gestacije ostaje dulje na životu. Postotak smrtnog ishoda će uvelike ovisiti o zrelosti djeteta. Literatura navodi raspon smrtnog ishoda 7 - 8 % (4).

Nedostatci studije su relativno mali uzorak i povijesna priroda studije.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

1. Incidencija rođenja hipotrofične nedonoščadi je u padu.
2. Usporedbom triju jednogodišnjih razdoblja može se zaključiti:
 - a. Najveći udio hipotrofične nedonoščadi rađa se carskim rezom, osobito hitnim. Tijekom godina udio onih s niskim Apgar scoreom raste. Raste i udio hipotrofične nedonoščadi koja masom zaostaje 11 - 25 %. Najčešća klinička slika je dišna patnja pri čemu se udio djece koja ju imaju smanjuje. Raste udio djece s prirođenim manama jer je to "naša selekcija" a ne prirodna. Manje se djece s ROP-om i BPD-om javlja kroz godine.
 - b. Značajno veći udio majki je s kroničnim bolestima.
 - c. Komplikacija u porodu godinama ima sve manje.
 - d. Sve veći udio je djece s najmanjom gestacijom. Sve veći udio se ventilira, a sve manji dobiva surfaktant. Za djecu rodne mase do 1 kg skraćuje se trajanje hospitalizacije te manji udio treba surfaktant. Za djecu rodne mase 1 – 1,5 kg povećava se udio onih koji su ventilirani. Za djecu rodne mase 1,5 – 2 kg je skraćeno vrijeme hospitalizacije.

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja. Promatrajući hipotrofičnu nedonošćad i njihove majke tijekom trogodišnjeg perioda, htjelo se ispitati postoje li razlike u anamnezama majki i neonatalnom ishodu njihove djece.

Nacrt studije. Trogodišnja povijesna kohortna studija.

Ispitanici i metode. Ispitanici su hipotrofična nedonošćad (148) rođena u periodu od početka 2017. do kraja 2019. godine. Rezultati su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Hi-kvadrat testom. Za statističku značajnost uzet je $P < 0,05$.

Rezultati. Incidencija rođenja hipotrofične nedonošćadi je u padu. Najčešći način poroda bio je hitni carski rez, a udio djece s niskim Apgar scoreom je u porastu. Udio djece s zaostatkom mase 11 – 25 % je u porastu. Najčešći simptom je dišna patnja koju prati trend pada kroz godine. Učestalost prirođenih mana raste, dok se BPD i ROP smanjuju kroz godine. Značajno je veći udio majki s kroničnim bolestima, dok komplikacije u porodu prati trend pada kroz godine. Raste udio djece s najmanjom gestacijom uz sve češću ventilaciju i rjeđu primjenu surfaktanta. Skraćeno je vrijeme hospitalizacije, a smanjena je i primjena surfaktanta kod djece rodne mase do 1 kg. Također, za djecu rodne mase 1 – 1,5 kg povećava se udio ventiliranih.

Zaključak. Razvojem antenatalne i perinatalne zaštite uz primjenu sofisticiranijih metoda mehaničke ventilacije bitno je poboljšan neonatalni ishod hipotrofične nedonošćadi.

Ključne riječi: hipotrofično nedonošće; neonatalni ishod; trudnoća

8. SUMMARY

Neonatal outcome and risk factors for the birth of a hypotrophic premature infant

Objectives. While observing hypotrophic premature infants and their mothers during a three-year period, the aim was to examine whether there are any differences in anamnesis of the mothers and in neonatal outcomes of their children.

Study design. A three-year historic cohort study.

Participants and methods. Examinees were hypotrophic premature infants (148) born between 2017 and 2019. The results are shown in absolute and relative frequencies. The differences in categorical variables were tested with chi-square test. $P < 0.05$ was used for the statistical significance.

Results. Downward trend in incidence was recorded over the years. The most common type of delivery was urgent caesarean section, but the share of children with low Apgar scores is rising. The most common symptom was respiratory distress with a downward trend in frequency over the years. The frequency of congenital malformations is rising, while the frequencies of BDP and ROP are decreasing. The rate of mothers with chronic diseases was significantly higher, while the frequency of labor complications is decreasing over the years. The frequency of children with the lowest gestational age is rising accompanied by more frequent use of ventilation and less frequent use of surfactant. The length of hospitalization and use of surfactant is reduced in children whose birth mass is below 1 kg. Also, the rate of children who were put on a ventilator and whose birth mass was between 1 and 1.5 kg is increasing.

Conclusion. With the advancement of antenatal and perinatal care along with using more sophisticated methods of mechanical ventilation, the neonatal outcome of hypotrophic premature infants has improved significantly.

Keywords. Hypotrophic premature infant; neonatal outcome; pregnancy

9. LITERATURA

1. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 16. prosinac 2016.;29(24):4037–48.
2. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 16. prosinac 2016.;29(24):3977–87.
3. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, i ostali. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* svibanj 2017.;295(5):1061–77.
4. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, i ostali. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE): Short-term outcomes following early FGR. *Ultrasound Obstet Gynecol.* listopad 2013.;42(4):400–8.
5. Mohammad N, Sohaila A, Rabbani U, Ahmed S, Ahmed S, Rehan Ali S. Maternal Predictors Of Intrauterine Growth Retardation. *J Coll Physicians Surg Pak.* 01. rujan 2018.;28(9):681–5.
6. Zapata-Macias Y, Marqueta B, Gómez Roig MD, Gonzalez-Bosquet E. Obstetric and perinatal outcomes in women ≥ 40 years of age: Associations with fetal growth disorders. *Early Hum Dev.* rujan 2016.;100:17–20.
7. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* veljača 2018.;218(2):S745–61.
8. Malik R, Kumar V. Hypertension in Pregnancy. U: Islam MdS, urednik. Hypertension: from basic research to clinical practice [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citirano 04. lipanj 2021.]. str. 375–93. (Advances in Experimental Medicine and Biology; sv. 956). Dostupno na: http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_150
9. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 29. ožujak 2019.;124(7):1094–112.
10. Berger R, Kyvernitakis I, Maul H. Spontaneous Preterm Birth: Is Prevention with Aspirin Possible? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* ožujak 2021.;81(03):304–10.
11. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Ranjbar Omrani G, Bakhshayeshkaram M. Thyroid Function in Pregnancy and Its Influences on Maternal

- and Fetal Outcomes. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 01. listopad 2014. [citirano 04. lipanj 2021.];12(4). Dostupno na: <https://sites.kowsarpub.com/ijem/articles/17687.html>
12. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*. 19. svibanj 2018.;38(4):448–53.
 13. Chen D, Hou L, Duan X, Peng H, Peng B. Effect of epilepsy in pregnancy on fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. rujan 2017.;296(3):421–7.
 14. Johnson KM, Hacker MR, Thornton K, Young BC, Modest AM. Association between in vitro fertilization and ischemic placental disease by gestational age. *Fertil Steril*. rujan 2020.;114(3):579–86.
 15. Balayla J, Desilets J, Shrem G. Placenta previa and the risk of intrauterine growth restriction (IUGR): a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med*. 27. kolovoz 2019.;47(6):577–84.
 16. Downes K, Grantz K, Shenassa E. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review. *Am J Perinatol*. kolovoz 2017.;34(10):0935–57.
 17. Kupfermanc MJ, Wickstrom E, Cho NH, Garcia PM. Meconium in the Amniotic Fluid of Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes Is Associated With Early Onset Neonatal Sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1995.;3(1):22–7.
 18. Noli SA, Baini I, Parazzini F, Mauri PA, Vignali M, Gerli S, i ostali. Preterm Birth, Low Gestational Age, Low Birth Weight, Parity, and Other Determinants of Breech Presentation: Results from a Large Retrospective Population-Based Study. *BioMed Res Int*. 16. rujan 2019.;2019:1–6.
 19. Voskamp BJ, Peelen MJCS, Ravelli ACJ, Lee R, Mol BWJ, Pajkrt E, i ostali. Association between fetal sex, birthweight percentile and adverse pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. siječanj 2020.;99(1):48–58.
 20. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. kolovoz 2004.;191(2):481–7.
 21. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. veljača 2018.;218(2):S818–28.

22. Malloy MH. Impact of Cesarean Section on Intermediate and Late Preterm Births: United States, 2000-2003. *Birth. ožujak 2009.*;36(1):26–33.
23. Zaigham M, Källén K, Olofsson P. Gestational age-related reference values for Apgar score and umbilical cord arterial and venous pH in preterm and term newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand. prosinac 2019.*;98(12):1618–23.
24. Pugni L, Pietrasanta C, Acaia B, Merlo D, Ronchi A, Ossola MW, i ostali. Chorioamnionitis and neonatal outcome in preterm infants: a clinical overview. *J Matern Fetal Neonatal Med. 02. svibanj 2016.*;29(9):1525–9.
25. Olusanya BO, Kaplan M, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health. kolovoz 2018.*;2(8):610–20.
26. Sharma KJ, Esakoff TF, Guillet A, Burwick RM, Caughey AB. Pregnancies complicated by both preeclampsia and growth restriction between 34 and 37 weeks' gestation are associated with adverse perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med. 02. listopad 2017.*;30(19):2342–5.
27. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. U: *Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2019 [citirano 04. lipanj 2021.]. str. 173–99. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444640291000084>*
28. 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. lipanj 2019.*;35(6):917–27.
29. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol. siječanj 2000.*;182(1):198–206.
30. Choi JY, Rha D, Park ES. The Effects of the Severity of Periventricular Leukomalacia on the Neuropsychological Outcomes of Preterm Children. *J Child Neurol. travanj 2016.*;31(5):603–12.
31. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal-Perinat Med. 16. rujanj 2016.*;9(3):233–42.
32. Al-Moujahed A, Azad A, Vail D, Ludwig CA, Callaway NF, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity and neurodevelopmental outcomes in premature infants. *Eye. ožujak 2021.*;35(3):1014–6.

33. Ali I, Batta RI, Yaseen RM, Hasson J. Antenatal corticosteroids and fetal lung immaturity in preterm birth. *Heliyon*. lipanj 2020.;6(6):e04116.
34. Li Y, Zhang C, Zhang D. Cesarean section and the risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. rujanj 2019.;300(3):503–17.
35. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. prosinac 2018.;16(1):36.
36. Sehgal A, Gwini SM, Menahem S, Allison BJ, Miller SL, Polglase GR. Preterm growth restriction and bronchopulmonary dysplasia: the vascular hypothesis and related physiology. *J Physiol*. veljača 2019.;597(4):1209–20.
37. El-Mashad AE-R, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. veljača 2017.;176(2):233–40.
38. Meler E, Sisterna S, Borrell A. Genetic syndromes associated with isolated fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. ožujak 2020.;40(4):432–46.
39. Fishel Bartal M, Chen H-Y, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 24. listopad 2019.;1–6.
40. Di Mauro A, Capozza M, Cotugno S, Tafuri S, Bianchi FP, Schettini F, i ostali. Nasal high flow therapy in very low birth weight infants with mild respiratory distress syndrome: a single center experience. *Ital J Pediatr*. prosinac 2017.;43(1):116.
41. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
42. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.

10. ŽIVOTOPIS

Josip Ereiz, student 6. godine Medicinskog fakulteta u Osijeku na Sveučilišnom integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju medicine.

Osobni podaci:

Datum i mjesto rođenja: 18. srpnja 1996., Slavonski Brod

Adresa: Ljudevita Posavskog 15, 35000 Slavonski Brod

Kontakt: 092/ 365 6344; ereiz12345@gmail.com

Obrazovanje:

2003. - 2011. Osnovna škola „Antun Mihanović“, Slavonski Brod

2011. - 2015. Gimnazija „Matija Mesić“, Slavonski Brod

2015. - 2021. Medicinski fakultet Osijek, studij medicine

Nagrade:

Dekanova nagrada za uspješnost u studiranju u akademskoj godini 2017. / 2018.

Ostale aktivnosti:

Volonter na Medicinskom fakultetu u doba pandemije COVID – 19.

Rad u COVID timu na europskom prvenstvu u streljaštvu 2021. godine.