

# Neurorazvojni ishodi nedonoščadi vrlo male rodne mase u Klinici za pedijatriju KBC Osijek

---

Jurić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:152:958512>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Ivana Jurić**

**NEURORAZVOJNI ISHODI  
NEDONOŠČADI VRLO MALE RODNE  
MASE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU  
KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ivana Jurić**

**NEURORAZVOJNI ISHODI**  
**NEDONOŠČADI VRLO MALE RODNE**  
**MASE U KLINICI ZA PEDIJATRIJU**  
**KBC OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Klinici za pedijatriju

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad ima 44 listova i 23 tablice.

## **Zahvale**

*Veliko hvala mojoj mentorici, prof. prim. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med., na predloženoj temi i vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Također zahvaljujem prof. Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Ponajviše želim zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima koji su bili uz mene na svakom koraku ovog nezaboravnog puta*

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Incidencija.....	1
1.3. Etiologija prijevremenih poroda .....	2
1.4. Kratkoročne komplikacije nedonošenosti.....	3
1.5. Dugoročne komplikacije nedonošenosti .....	4
1.5.1. Poremećaji rasta, psihičkog razvoja i smetnje ponašanja .....	4
1.5.2. Kronične bolesti .....	4
1.6. Neurorazvojne komplikacije.....	5
1.6.1. Čimbenici rizika za neurorazvojna odstupanja .....	6
1.6.2. Kliničke slike neurorazvojnih odstupanja.....	7
1.7. Dijagnoza .....	8
1.8. Liječenje.....	9
2. HIPOTEZA .....	11
3. CILJEVI.....	12
4. ISPITANICI I METODE.....	13
4.1. Ustroj studije.....	13
4.2. Ispitanici.....	13
4.3. Metode .....	13
4.4. Statističke metode .....	15
5. REZULTATI .....	16
6. RASPRAVA .....	30
7. ZAKLJUČCI.....	35
8. SAŽETAK .....	36
9. SUMMARY .....	37
10. LITERATURA .....	38
11. ŽIVOTOPIS.....	44

## POPIS KRATICA:

AS – od engl. *Apgar score*, Apgar zbroj

APROP – od engl. *agresivne posterior retinopathy of prematurity*, agresivna posteriorna retinopatija prematuriteta

ASD – atrijski septalni defekt

BIS – bolnički informatički sustav

BPD – bronhopulmonalna displazija

CP – cerebralna paraliza

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

ELBW – od engl. *extremely low birth weight*, dijete ekstremno male rodne mase

GD – Gestacijska dob

GDM – od engl. *gestational diabetes mellitus*, šećerna bolest u trudnoći

HELLP – od engl. *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome*

IUGR – od engl. *intrauterine growth restriction*, zastoj rasta fetusa

IVK – intraventrikularno krvarenje

LBW – od engl. *low birth weight*, dijete male rodne mase

NDT – od engl. *neurodevelopmental therapy*

NEK – nekrotizirajući enterokolitis

NSAID – od engl. *nonsteroid antiinflammatory drugs*, nesteroidni protuupalni lijekovi

OŠ – osnovna škola

PVL – periventrikularna leukomalacija

RDS – respiratorni distress sindrom

RM – rodna masa

ROP – od engl. *retinopathy of prematurity*, retinopatija nedonoščadi

SIAI – osindrom intraamnijske infekcije

SSS – srednja stručna sprema

TTTS – od engl. *twin-twin transfusion syndrome*, sindrom blizanačke transfuzije

VLBW – od engl. *very low birth weight*, dijete vrlo male rodne mase

VSD – ventrikularni septalni defekt

VSS – viša / visoka stručna sprema



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija

Povijest praćenja ishoda novorođenčadi ovisno o rodnoj masi (RM) započeo je finski pedijatar Arvo Ylppö, (1887. – 1992.) publikacijom svojih monografija 1919. godine o fiziologiji, rastu, kliničkim značajkama i ishodima nedonoščadi (1, 2). Mortalitet novorođenčadi 1920. godine u Finskoj bio je 10 %, a do njegove smrti 1992. godine u dobi 104 godine, mortalitet je pao na 0.6 %, što je bila jedna od najmanjih stopa u svijetu (3). On je zamijenio filozofiju „prirođene slabosti“ terminom „nedonošče“ kojim je definirao novorođenčad RM ispod 2 500 g (4).

Gestacijska dob (GD) ili trajanje nošenja ploda računa se od prvog dana posljednje menstruacije te se bilježi u tjednima. Dogovorno, normalna GD iznosi 40 tjedana odnosno 280 dana ili 10 lunarnih mjeseci. Dijete rođeno u periodu između 37. tjedna (259 dana) do puna 42 tjedna (294 dana) definira se kao doneseno dijete. Svako dijete rođeno poslije tog termina je preneseno, a prije 37. tjedna nedoneseno dijete, odnosno nedonošče (5).

Nedonoščad možemo podijeliti na temelju GD u četiri skupine: „kasna nedonoščad“ rođena od 34. do 37. tjedna gestacije, „umjereno prijevremeno rođena nedonoščad“ rođena između 32. i 33. tjedna, „vrlo prijevremeno rođena nedonoščad“ porođena od 28. do 32. tjedna trudnoće te „ekstremno prijevremeno rođena nedonoščad“ rođena prije 28. tjedna trudnoće (6). Radi lakšeg praćenja, nedonoščad dijelimo na „nedonoščad male rodne mase“ manje od 2 500 grama (LBW, prema engl. *Low Birth Weight*), „nedonoščad vrlo male rodne mase“ manje od 1 500 grama (VLBW, prema engl. *Very Low Birth Weight*) te „nedonoščad izuzetno male rodne mase“ manje od 1 000 grama (ELBW, prema engl. *Extremely Low Birth Weight*) (5). Bitno je istaknuti da mala RM nije isključivo posljedica nedonošenosti, nego može biti posljedica intrauterinog zaostatka rasta, pri čemu RM ne odgovara očekivanoj GD. Također djeca rođena kao VLBW podložnija su razvoju morbiditeta tijekom života što uključuje: cerebralnu paralizu (CP), kognitivno zaostajanje, druge oblike globalnog psihomotornog zaostajanja, sljepoću, gluhoću te kronične bolesti dišnog sustava.

### 1.2. Incidencija

Prema Britanskoj meta analizi koja je analizirala broj novorođenih nedonoščadi od 2010. do 2019. godine, incidencija se smanjuje za 5,26 % (sa 16,06 mil. na 15,22 mil.) i mortalitet za 47,71 % (sa 1,27 mil. na 0,66 mil.) (7).

Incidencija rađanja djece prije navršena 37. tjedna gestacije varira među pojedinim područjima u svijetu, no isto tako i među pojedinim populacijama unutar istog područja. Incidencija je obično niža na selu nego u gradovima te u razvijenim državama nego u onim socijalno ugroženima. Tako za nerazvijene zemlje incidencija nedonoščadi broji oko 11,5 % poroda, dok u zemljama srednje i visoke razvijenosti 9,3 %. Više od 60 % svih prijevremenih poroda pripada Supsaharskoj Africi i Južnoj Aziji što potvrđuje činjenicu da je stopa takvih poroda viša na područjima slabije razvijenosti čemu pridonosi ograničen pristup dijagnostici i prenatalnoj skrbi (5, 8). U Hrvatskoj 2021. godine rođeno je 36 991 djece od kojih prijevremeno rođena čine 2 500 odnosno 6,76 %, a 13 % prijevremeno rođenih čine VLBW djeca (9).

### **1.3. Etiologija prijevremenih poroda**

Etiologija prijevremenih poroda je multifaktorska i za 50 % slučajeva uzrok ostaje nepoznat. U preostalih 50 % najčešći uzroci su: višeplodna trudnoća, akutne i kronične bolesti majke, dob majke, stres i fizički napor, porodničarski i placentalni uzroci, fetalne anomalije i sl. (5). Među najčešće od navedenih ubrajamo abrupciju placente, insuficijenciju cerviksa te bakterijske infekcije (10).

Epidemiološki podaci pokazuju da dob majki mlađih od 17 ili starijih od 35 godina, pretilost te pothranjenost povećavaju vjerojatnost prijevremenog poroda, kao i trajna izloženost stresu te pretjerana fizička aktivnost (5, 11). Višeploidne trudnoće imaju deseterostruki rizik od prijevremenog poroda naspram jednoploidnih uz što povezujemo i medicinski potpomognutu oplodnju jer ona sama po sebi nosi rizik od višeploidnih trudnoća (12). U maternalne rizične čimbenike spadaju još i kronične bolesti (hipertenzija, renalna ili kardiovaskularna insuficijencija, dijabetes, teška anemija, trombofilija itd.) (13).

Ekstremi amnionskog volumena (oligohidramnion i polihidramnion), dijagnostičke i terapijske metode premalignih i malignih lezija (konizacija, elektrokauterizacija malom petljom), anomalije maternice, abdominalne operacije u drugom i trećem trimestru, abrupcija placente, placenta previa te vaginalno krvarenje povećavaju rizik za prijevremeni porod (14, 15).

Studije pokazuju da je 25 – 40 % prijevremenih poroda uzrokovano korioamionitisom. Mikroorganizmi dopijevaju do amnionske šupljine ascendentnim putem iz rodnice, hematogenom diseminacijom kroz posteljicu, invazivnim procesima ili retrogradno kroz jajovode. Najčešći od spomenutih je ascendentni put. Invazija amnionske šupljine mikroorganizmima vezana je uz fetalni inflamatorni odgovor koji je usko vezan uz prijevremeni porod i dugoročne posljedice koje obuhvaćaju respiratorne i neurološke poremećaje (16).

#### 1.4. Kratkoročne komplikacije nedonošenosti

Zbog svojih fizioloških i anatomskih osobina te funkcionalne nezrelosti, nedonoščad se susreće s povećanim rizikom od razvoja kako kratkoročnih, tako i dugoročnih komplikacija. U najčešće kratkoročne komplikacije ubrajamo respiratorni distres sindrom (RDS), nekrotizirajući enterokolitis (NEK), prematurnu retinopatiju (ROP), bronhopulmonalnu displaziju (BPD), kasnu neonatalnu sepsu, intraventrikularna krvarenja (IVK) i periventrikularnu leukomalaciju (PVL).

*RDS (hijalomembranska plućna bolest; novorođenačka plućna hiposurfaktoza)* poremećaj je plućne funkcije nedonoščadi koji nastaje zbog manjka surfaktanta. Dijete je dispnoično, tahipnoično, cijanotično i bori se za zrak. S vremenom dolazi do apneje, oligurije, edema i neuroloških simptoma koji su posljedica teške hipoksije. Zahvaljujući napretku intenzivne njege letalitet je smanjen na 10 – 20 %, dok 15 – 40 % djece u daljnjem tijeku pokazuje znakove BPD-a (5).

Pod *BPD-om* podrazumijevamo dva poremećaja vezana uz nedonesenost: ijtrogena BPD (kronična ijtrogena plućna bolest koja nastaje kao posljedica primjene mehaničke ventilacije i kisika na plućima nezrelog djeteta) te primarna BPD (plućna bolest koja nastaje zbog nezrelosti pluća nedonoščadi te vodi u respiratornu insuficijenciju). BPD je bolest koja traje mjesecima i posljedice ostaju godinama; 20 % djece završi letalno u prvih godinu dana života, 60 % bude ponovno hospitalizirano, a ostatak doživotno osjeća respiratorne posljedice te ovisi o dodatnom kisiku (5).

U prvim danima života 14 % novorođenčadi oboli od *novorođenačke sepse*. Rana novorođenačka sepsa se pojavljuje u prva četiri dana života, najčešće kao posljedica opstetričkih komplikacija, dok se kasna novorođenačka sepsa očituje od 5. ili 7. dana života tijekom boravka na odjelu. Glavni rizični faktor je prematuritet (5).

*IVK* i *PVL* najčešći su rizični faktori za dugoročne neurološke posljedice koje uključuju zaostajanje u kognitivnom razvoju, motorne deficite i CP. Uzrok *IVK* i *PVL* je nedovoljna razvijenost mozga *VLBW* djece.

*ROP* proliferativna je vaskularna bolest mrežnice, čiji se ishod kreće od potpuno normalnog vida do sljepoće. Glavni faktori rizika su GD manja od 30 tjedana, porođajna masa manja od 1 500 g te hiperoksija. Incidencija *ROP*-a u *VLBW* u Hrvatskoj iznosi 56,5 % (17).

*NEK* akutna je bolest novorođenčadi koja se pojavljuje između 1. i 10. dana života, a klinički se prikazuje distenzijom trbušne stijenke, povraćanjem, sukrvavim proljevom i somnolencijom. Najčešće je zahvaćen proksimalni kolon i ileum u kojima dolazi do nekroze crijevne stijenke s posljedičnom perforacijom i peritonitisom. Glavni čimbenik za razvoj *NEK*-a su nedonoščad i djeca s intrauterinom hipotrofijom (5).

### **1.5. Dugoročne komplikacije nedonošenosti**

Od dugoročnih komplikacija prematuriteta izdvajaju se poremećaji rasta i razvoja koji se klinički prezentiraju kao razni oblici neurorazvojnih odstupanja i kroničnih bolesti.

#### **1.5.1. Poremećaji rasta, psihičkog razvoja i smetnje ponašanja**

*Rast* prijevremeno rođene djece pod utjecajem je raznih čimbenika od kojih su nezrelost i morbiditet najbolji pokazatelji razvojnog ishoda. 40 % nedonoščadi rođeno je malo za GD te u periodu od prvih par mjeseci podliježu procesu ubrzanog rasta (od engl. *catch up growth*) zahvaljujući povišenom lučenju hormona rasta. Ubrzani rast u prvim mjesecima života u pozitivnoj je korelaciji s kasnijim kognitivnim razvojem (18). Unatoč ubrzanom rastu, djeca koja do dobi od dvije godine života ne dostignu rast vršnjaka, u 50 % slučajeva ostat će niska i u odrasloj dobi. Najbolji pokazatelj kasnijeg razvoja je opseg glave. Djeca s većim opsegom glave, kao i djeca s bržim postnatalnim porastom glave, imaju veću vjerojatnost za uredan motorni i govorni razvoj. Brojne studije potvrđuju da je relativni postnatalni porast glave značajan čimbenik u predviđanju neurorazvojnog ishoda (19).

Istraživanja su pokazala da su prijevremeno rođena djeca podložnija razvoju *psihičkih poteškoća i smetnji ponašanja*. Među njih ubrajamo deficite pažnje, autizam, poremećaje iz spektra autizma, anksioznost i depresiju. Nedostatak ranog odnosa roditelja i djece zbog produžene hospitalizacije na intenzivnoj skrbi, nerazvijenost neurološkog sustava i pridruženi poremećaji, kromosomske anomalije te utjecaj okoliša, čimbenici su koji utječu na kasniji psihički razvoj prijevremeno rođene djece (20).

#### **1.5.2. Kronične bolesti**

Nedovoljna razvijenost organskih sustava podloga je za razvoj blažih ili težih disfunkcija koje se očituju u vidu razvoja kroničnih bolesti. Brojne studije pronašle su direktnu povezanost GD s kasnijim razvojem kroničnih bolesti (21).

Na razini *kardiovaskularnog sustava* nalazimo reduciranu srčanu masu i veličinu krvnih žila, sistoličku i dijastoličku disfunkciju te promjenu intime i endotela krvnih žila. Navedene pojave

vežemo uz raniju pojavu hipertenzije, 20 % veću smrtnost od infarkta miokarda te 15 % od ostalih vaskularnih bolesti (22).

U periodu između 28. i 34. tjedna trudnoće formira se većina nefrona, stoga prijevremeno rođena djeca imaju reduciran broj nefrona i volumen bubrega. Također, zbog povećanih ekstrauterinih potreba povećava se i glomerularna filtracija koja dovodi do razvoja renalne hipertenzije, a s vremenom i renalne skleroze. Daljnji gubitak nefrona u konačnici dovodi do razvitka *kronične bubrežne bolesti*. Četrdesetogodišnja studija pokazala je dvostruki do čak trostruki rizik za razvoj kronične bubrežne bolesti u djece rođene prije 37. tjedna trudnoće (23).

Rizik razvoja *respiratornih komplikacija* poput kroničnog kašlja i zviždanja (engl. *wheezing*) 1,71 puta je veći kod prijevremeno rođene djece. Neke kronične bolesti poput astme i kronične opstruktivne plućne bolesti povezuju se sa smanjenom GD, no nije potvrđeno. Zbog nerijetkog razvoja RDS-a (7 % nedonoščadi) moguć je razvoj terapijskih komplikacija poput pneumotoraksa, supkutanog emfizema ili pneumoperitoneuma (24,25).

Pojavnost *metaboličkog sindroma* i *dijabetesa* 2,5 puta je češća u nedonoščadi, što povezujemo s činjenicom da se razvoj beta stanica gušterače pretežito odvija u trećem trimestru trudnoće.

### **1.6. Neurorazvojne komplikacije**

Neurorazvojni poremećaji podrazumijevaju skupinu neinfektivnih i neprogresivnih stanja koja dovode do blažih ili težih odstupanja u razvojnom tijeku djeteta (26). Uključuju lakše poremećaje kognitivnih funkcija, poremećaje pažnje, koncentracije, izvršnih funkcija i planiranja, psihološke i bihevioralne poremećaje (autizam, anksioznost, depresija, hiperaktivnost) te teška neurorazvojna odstupanja poput mentalne retardacije, epilepsije i CP.

Period sazrijevanja od 34. do 40. tjedna trudnoće ključan je za potpuni razvoj živčanog sustava, zbog čega se prijevremeno rođena djeca susreću s brojnim poteškoćama slabije razvijenog neurološkog sustava (27). Studija Blencowe i suradnici, 2010. godina, navodi da će od 15 mil. prijevremeno rođene djece 0,9 mil. razviti neki oblik dugoročnih neurorazvojnih poremećaja, od kojih će 567 tisuća biti blago oštećeno, a 345 tisuća srednje ili teško oštećeno (28).

Neurorazvojni ishod može ići u smjeru potpunog oporavka ili neurorazvojnog odstupanja što ponajprije ovisi o neuralnom oštećenju, kompenzacijskim mehanizmima maturacije i plastičnosti mozga te terapijskim mogućnostima. Plastičnost mozga odnosi se na promjene strukture i funkcije mozga koje nastaju pod utjecajem epigenetskih čimbenika. Temelji se na

sposobnosti stanica da se reorganiziraju i preuzmu izgubljeni funkciju oštećenog područja (29). Potencijal plastičnosti ovisit će o vremenu nastanka, tipu, opsegu i području oštećenja.

Neurorizično dijete je dijete s povećanim rizikom za neurorazvojna odstupanja u djetinjstvu i odrasloj životnoj dobi. U Sjedinjenim Američkim Državama postotak djece mlađe od 5 godina s poteškoćama u razvoju različitog stupnja iznosi 12 – 16 %, od kojih je samo 5 % uključeno u program intervencije u dobi od 3 do 5 godina, zbog čega 60 – 80 % djece s poteškoćama u razvoju ostaje neprepoznato (30). U Hrvatskoj neurorizična djeca čine 10 % novorođene djece. Prema podacima HZJZ-a iz 2021. godine, 11 % djece u dobi do 19 godina starosti ima neki oblik poteškoća u razvoju (31).

### **1.6.1. Čimbenici rizika za neurorazvojna odstupanja**

Čimbenike koji predstavljaju rizik od nastanka neurorazvojnog poremećaja prema vremenu djelovanja možemo podijeliti na prenatalne, perinatalne te postnatalne. Svaki od njih u određenoj je mjeri povezan s negativnim neurorazvojnim ishodom i poteškoćama s kojima se oboljeli susreću.

U *prenatalne čimbenike* ubrajamo sve nepovoljne mehaničke, kemijske, cirkulacijske ili infektivne agense koji potječu od fetalne, maternalne i uteroplacentarne sredine. Ovdje pripadaju komplikacije trudnoće, patologija posteljice, bolesti majke, konzumacija alkohola, cigareta, toksina i lijekova, anomalije ploda i sl. Također, zastoj rasta fetusa (IUGR) djeluje udruženo s nedonošenošću u smislu sinergizma za razvoj neurorazvojnih odstupanja, stoga djeca s IUGR-om rođena između 32. i 42. tjedna gestacije imaju šest puta veći rizik za razvoj CP i 1,5 puta veći rizik za razvoj mentalne retardacije, dok djeca rođena prije 32. tjedna gestacije čak 6,9 puta veći rizik (32, 33). Postupci izvantjelesne oplodnje povećavaju rizik od prijevremenog rođenja, a samim time i od neurorazvojnih odstupanja. Istraživanje u Danskoj od 1995. do 2000. godine pokazalo je da djeca rođena postupcima izvantjelesne oplodnje imaju veći rizik za mentalnu retardaciju, usporen psihomotorni razvoj i CP, naspram djece začete prirodnim putem.

U *perinatalne čimbenike* ubrajamo perinatalnu asfiksiju, nedonesenost i porođajne traume. Učinci perinatalne asfiksije na neurološki sustav djeteta očituju se već u prvim satima života, a u konačnici mogu dovesti do metaboličke acidoze, multiorganske disfunkcije i neonatalne encefalopatije što povećava vjerojatnost nastanka CP (34). Porođajne traume u obliku periventrikularnog i subduralnog krvarenja povećavaju rizik motornih i kognitivnih deficita koji perzistiraju u školskoj i odrasloj dobi (35).

Od *postnatalnih čimbenika* izdvajamo teška septička stanja, infekcije središnjeg živčanog sustava, hiperbilirubinemiju, poremećaje metabolizma, IUGR, hipotrofično / hipertrofično novorođenče, nisku porođajnu masu i sl.

### 1.6.2. Kliničke slike neurorazvojnih odstupanja

Razlikujemo *nisko neurorizičnu djecu* (poremećaji govora, komunikacije, ponašanja i učenja) i *visoko neurorizičnu djecu* (mentalna retardacija, epilepsija, CP) (36). Visoko neurorizična djeca imaju > 2 anamnestička čimbenika rizika: cistična PVL, IVK III. i IV. stupnja, subkortikalna leukomalacija, infarkt srednje moždane arterije ili sindrom spastičnosti i hipotonije. Nisko neurorizična djeca imaju ≤ 2 anamnestička čimbenika, uredan UZV nalaz mozga, nalaz nekomplikiranih krvarenja te djeca s distonim sindromom (37).

Prema istraživanjima iz 2009. godine 30 do 60 % VLBW djece pokazuje neurološke deficite, od njih 40 % blagi motorički deficit, a 10 – 15 % CP (38). Neurobiheviorna oštećenja (hiperaktivnost, nedostatak pažnje, emocionalne poteškoće) te poremećaji iz spektra autizma, najčešće su prijavljeni poremećaji od strane roditelja (39).

Kliničke slike sindroma odstupanja ranog neurološkog razvoja prezentiraju se u vidu spastičnog, distonog i hipotonog sindroma. Najčešći je *distoni sindrom* kod kojeg se javljaju simptomi hipertonusa i hipotonusa. Očituje se prekomjernom razdražljivošću i obilnom spontanom motorikom, kružnim pokretima ruku, izvijanjem tijela i širenjem prstiju, poteškoćama uspravljanja i funkcija hvatanja šake. Mišićni tonus je vrlo promjenjiv, a najčešće je prisutna hipotonija (40). *Spastični sindrom* karakterizira povišenje mišićnog tonusa, hiperrefleksija te opistotonus. Djeca su razdražljiva, poremećenog sna i hranjenja. Zaostaju u motornom razvoju zbog spasticiteta mišića koji u konačnici dovodi do kontraktura i deformacija kosti te zglobova. Nasuprot tome, *hipotoni sindrom* karakterizira smanjenje mišićnog tonusa, oslabljeni refleksi i oskudna spontana motorika što rezultira poremećajima disanja, hranjenja i motorike.

*Cerebralna paraliza* grupa je neprogresivnih poremećaja pokreta i položaja uzrokovana oštećenjem nezrelog mozga. Tri glavna oblika su spastični, diskinetski i ataksički (5). Prevalencija CP u svijetu iznosi 2.0 – 2.8 / 1000 živorođene djece (41). U Republici Hrvatskoj prema posljednjim podacima iz 2022. godine prati se 24 698 osoba s CP i ostalim paralitičkim sindromima (31). Pojavnost CP narasla je za preko 20 % što povezujemo s boljim preživljenjem djece male RM, s obzirom na to da 35 % slučajeva CP čine nedonesena djeca (42).

Na dijagnozu CP posumnjamo u djeteta promijenjenog mišićnom tonusa, pridruženih deformacija koštanog sustava i s izostankom normalnih razvojnih miljokaza. Uz uvijek prisutne motorne simptome, CP je često udružena s epilepsijom, mentalnom retardacijom, poremećajima vida, sluha te govora. Težina simptoma opisuje se Gross Motor Function Classification System (GMFCS) klasifikacijom koja se sastoji od 5 stupnjeva (5, 43).

Po australskoj studiji Blair i sur., pronađeno je da je mortalitet najviši u prvih pet godina života, a glavni prediktori su intelektualne i motorne poteškoće. Preživljenje oboljelih od CP s blažom kliničkom slikom ne razlikuje se značajno od ostatka populacije, a smanjuje se porastom težine kliničke slike. Pacijenti s teškim oštećenjima imaju 40 % šanse da dožive dob od 20 godina. Najčešći uzrok smrti su pneumonije, aspiracije te epileptični napadaji (44).

### **1.7. Dijagnoza**

U procjeni neuromotornog odstupanja koristimo se kliničkim pregledom (procjena motorike, tonusa, refleksa), radiološkim dijagnostičkim metodama (UZV, MR), evociranim potencijalima (VEP, BERA, EEG), procjenom psihologa i logopeda, pregledom oftalmologa i po potrebi ostalim granama medicine.

Posljednjih godina UZV prikaz mozga zlatni je standard u dijagnostici perinatalnog oštećenja mozga te kao takav nosi visoku prediktivnu vrijednost za neurorazvojna odstupanja. Konačni ishod ovisi o lokaciji, veličini i vrsti lezije.

IVK najčešće su ozljede mozga u nedonoščadi koje nastaju kao posljedica osjetljivosti mozga i struktura u njemu, za razliku od terminski rođene djece gdje nastaju zbog otežanog poroda ili korištenja forcepsa.

Incidencija PV-IVK obrnuto je proporcionalna dobi trudnoće. Ukupna incidencija svih IVK se kreće se od 15 do 40 %, a za djecu VLBW iznosi 25 % (45). IVK započinje u području germinativnog matriksa u kojem se nalazi nakupina prekursora glijalnih i neuronalnih stanica koje će kasnije migrirati u moždanu koru i tvoriti sivu moždanu tvar. Zona germinativnog matriksa najranjivija je u razdoblju od 24. do 34. tjedna gestacije zbog čega IVK predstavljaju dugoročni rizik za nastanak motornih, kognitivnih i jezično-govornih poteškoća. Polovica krvarenja se pojavljuje u prva 24 h, a druga polovica do trećeg, najviše sedmog dana života. Razvoju IVK pridonosi slabost krvnih žila germinativnog matriksa, poremećaji cerebralnog protoka te koagulacijskog i trombocitnog sustava. Kada krvarenje unutar germinativnog matriksa postane značajno, dolazi do pucanja ependima i prodora krvi u ventrikule.



Razlikujemo četiri stupnja po Papileu: periventrikularno krvarenje (I. stupanj), IVK bez proširenja ventrikula (II. stupanj), IVK uz akutno proširenje ventrikula (III. stupanj) i parenhimno cerebralno krvarenje (IV. stupanj) (5). IVK značajno povećava mortalitet i vjerojatnost posljedica u daljnjem razvoju. Iako je većina novorođenčadi asimptomatska, dio se prezentira postupnom pojavom simptoma ili drastičnim pogoršanjem stanja (konvulzije, decerebracija, pareza, stupor, koma) (20).

Mortalitet uz IVK iznosi 4 % za I. stupanj, 10 % za II. stupanj, 18 % za III. stupanj te 40 % za IV. stupanj (46). III. i IV. stupanj značajni su rizični faktori za trajne neurološke posljedice. Incidencija CP u novorođenčadi s IVK iznosi: 8 % za I. stupanj, 11 % za II. stupanj, 19 % za III. stupanj te 50 % za IV. stupanj (47).

Drugi ultrazvučno signifikantan nalaz je PVL. PVL predstavlja u pravilu simetričan infarkt bijele tvari, tj. hipoksično-ishemijsko oštećenje u graničnim zonama vaskularne opskrbe. Temelj nastanka je arterijska hipotenzija, jer u stanju hipotenzije nedonošćad ne regulira povećanje protoka krvi vazodilatacijom što za posljedicu ima ishemiju periventrikularnog područja. Najčešće je samostalno oštećenje, no može ići i uz IVK. Incidencija u nedonošćadi se kreće od 4 do 7 % s dugoročnim posljedicama u 35 – 90 % slučajeva (45). Veličina i stupanj lezije proporcionalni su s neurorazvojnim ishodom. Istraživanje koje je pratilo 25 djece s PVL u dobi od 15 mjeseci do 10 godina, u konačnici bilježi 36 % djece sa spastičnom diplegijom i 48 % s kvadriplegijom. Stoga se može zaključiti da je PVL usko povezana s CP (48).

## 1.8. Liječenje

Multidisciplinarni pristup izbor je terapije za djecu s neurorazvojnim poteškoćama. Provode ju neuropedijatri, fizijatri, fizioterapeuti, psiholozi, logopedi, oftalmolozi te ovisno o dijagnozi i specijalisti drugih područja. Terapija nije uniformirana i striktno definirana, već je prilagođena pojedincu ovisno o kliničkoj slici i terapijskim mogućnostima (49). Krajnji cilj je ponovno uspostavljanje funkcije oštećenih područja središnjeg živčanog sustava temeljeno na neuroplasticitetu mozga (36).

Jedan od najstarijih tretmana čiji početak seže još 1950-ih, razvili su Bertha i Karol Bobath (50). *Bobath terapija*, odnosno neurorazvojna terapija (NDT, prema engl. *Neurodevelopmental therapy*) koncept je koji se temelji na inhibiciji abnormalnih obrazaca i istovremenoj facilitaciji automatskih posturalnih reakcija. Time se postiže normalan tonus i motorika koji omogućavaju djetetu ponovno učenje normalnih obrazaca pokreta (51).

Temelj *terapije po Voiti* je refleksna lokomocija, odnosno aktivacija urođenih obrazaca refleksnog pokretanja (5). Provodi se izmjenom pritisaka na određenim zonama tijela kojim se aktiviraju obrasci refleksnog okretanja i refleksnog puzanja i na taj način aktiviraju mišići cijeloga tijela.

U sklopu NDT terapije provodi se i *baby handling*, a odnosi se na ispravno postupanje s djetetom – pridržavanje, spuštanje, podizanje, previjanje, presvlačenje i hranjenje. *Baby handlingom* potičemo dijete na pravilan senzomotorni razvoj.

U programu *medicinske gimnastike*, djeca se uključuju u vježbe razvojne motorike, ravnoteže i koordinacije te vježbe korektivne gimnastike. Prati se motorni razvoj i sposobnosti djeteta kroz motoričke igre i individualiziran pristup.

*Senzorna integracija* temelji se na sposobnosti primanja informacija putem osjetila, njihove interpretacije i adekvatnog odgovora na primljene informacije. Provodi se u senzornom kabinetu koji je opremljen tako da obuhvati korištenje svih sedam osjetila i putem raznih aktivnosti poput penjanja, modeliranja, prepoznavanja mirisa, taktilnih slikovnica i sl., potiče dijete na stimulaciju normalnog razvoja (52).

U liječenju CP koristi se i potporna *farmakoterapija* (miorelaksansi, benzodiazepini, antiparkinsonici, antiepileptici, botulinum toksin) (5).

## **2. HIPOTEZA**

Prenatalni čimbenici rizika i reanimacijske mjere u neposrednom zbrinjavanju nedonoščadi vrlo male rodne mase značajno utječu na kasniju pojavnost neurorazvojnih poremećaja

### 3. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su sljedeći:

1. Utvrditi pojavnost i etiologiju neurorazvojnih poremećaja u nedonoščadi vrlo male rodne mase.
2. Ispitati čimbenike rizika nedonoščadi sa neurorazvojnim poremećajima i onih koji su iste gestacijske dobi, a u dobi od 3 godine nemaju definiran neurorazvojni poremećaj.
3. Ispitati perinatalne čimbenike rizika – komplikacije u trudnoći majke, reanimacijski postupci novorođenčadi, komorbiditeti.
4. Analizirati kliničku sliku novorođenčeta te relevantne vitalne pokazatelje i usporediti ih s novorođenčadi iste gestacijske dobi, a koji nisu razvili neurorazvojni poremećaj.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

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

### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Klinici za pedijatriju u Kliničkom Bolničkom Centru Osijek.

U istraživanje su uključena sva živorođena novorođenčad rođena i zbrinuta u vremenskom razdoblju od 01. 01. 2018. do 31. 12. 2019. godine u Klinici za pedijatriju, KBC Osijek. U studiju je uključeno 120 novorođenčadi obaju spolova.

Kriterij za uključenje ispitanika u istraživanje je porođajna masa < 1 500 grama i gestacijska dob < 37 tjedana.

Isključni kriteriji su:

1. Nedonoščad porodne mase iznad 1 500 grama
2. Gestacijska dob veća od 37 tjedana
3. Novorođenčad kojoj se pružila palijativna skrb neposredno po porodu

### 4.3. Metode

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

Prikupljali su se:

Osnovni demografski podaci o majci (mjesto prebivališta, dob, razina obrazovanja, bračni status), trudnoći (broj poroda i abortusa, tijek trudnoće, komplikacije, način poroda, blizanačka trudnoća, potpomognuta oplodnja) i novorođenčadi (gestacijska dob, spol, težina, APGAR).

Predisponirajući čimbenici rizika vezani uz majku:

- Kronične bolesti majke (hipertenzija, hematološke bolesti, endokrinološke bolesti)
- Infekcije majke (korioamnionitis i sindrom intraamnijske infekcije)
- Uzimanje lijekova u trudnoći

Perinatalni rizični čimbenici:

- Patologija posteljice

- Način dovršenja poroda
- Intrauterini zastoj rasta
- In vitro fertilizacija
- Asfiksija

Neonatalni čimbenici rizika i komorbiditeti:

- Respiratorni distress sindrom
- Mehanička ventilacija
- Moždano krvarenje
- Disregulacija glikemije
- Konvulzije
- Pojava apneja
- Rana / kasna sepsa
- Nekrotizirajući enterokolitis
- Pridružene razvojne mane
- Kromosomske anomalije

Podaci o kondiciji djeteta:

- Rodna masa
- Rodna duljina
- APGAR

Laboratorijska obilježja u prvih 72 sata života:

- Acidobazni status (pH, HCO<sub>3</sub>, BE)
- Kompletna krvna slika (leukociti, neutrofil, trombociti, eritrociti, hemoglobin)
- C reaktivni protein
- Glukoza

Parametri mehaničke ventilacije nedonoščadi:

- Vrsta ventilacije (invazivna / neinvazivna)
- Ukupno trajanje mehaničke ventilacije i dodatne oksigenoterapije

Pojava akutnih i kroničnih bolesti:

- Respiratorne bolesti
- Gastrointestinalne bolesti
- Neurološki poremećaji

Terapija za neurorazvojna odstupanja:

- Vojta
- Bobath
- Vježbe neurorazvojne gimnastike
- Senzorna integracija
- Logoped
- Respiratorna terapija
- Baby handling

Pojava neurorazvojnih odstupanja u dobi od tri godine:

- Motorički razvoj
- Govorni razvoj
- Kognitivni razvoj
- Senzorni razvoj

Neurorazvojna odstupanja pratila su se kroz nalaze neuropedijatra, genetičara, logopeda, psihologa i radnog terapeuta.

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

#### **4.4. Statističke metode**

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristio se Mann Whitney U test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

## 5. REZULTATI

U razdoblju od 01. 01. 2018. do 31. 12. 2019. godine u KBC-u Osijek rođeno je 3 754 djece od čega je 120 nedonoščad vrlo male rodne mase, što čini incidenciju 3,19 %, preračunato u standardizirani oblik, prosječna godišnja incidencija nedonoščadi vrlo male rodne mase iznosi 320 na 10 000 poroda.

Istraživanje je provedeno na 110 majki i 120 nedonoščadi. Medijan dobi majki je 31 godina, u rasponu od 17 do 44 godine. Nešto ih više živi u gradu, a prema razini obrazovanja 78 (70,9 %) ih je srednje stručne spreme. U braku je 84 (76,4 %) ispitanica (Tablica 1).

Tablica 1. Demografska obilježja majki nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 110)

Dob (godine) [Medijan (IQR)]	31 (26 – 35)
Mjesto stanovanja [n (%)]	
Grad	61 (55,5)
Selo	49 (44,5)
Stupanj obrazovanja [n (%)]	
OŠ	2 (1,8)
SSS	78 (70,9)
VSS	30 (27,3)
Bračni status [n (%)]	
U braku	84 (76,4)
Nije u braku	26 (23,6)

n – broj, OŠ – osnovna škola, SSS – srednja stručna sprema, VSS – visoka stručna sprema, IQR – interkvartilni raspon

Do promatrane trudnoće niti jedan porod nisu imale 62 (56,4 %) majke. S 3 i više spontanih pobačaja su dvije (1,8 %) majke. Broj poroda se kreće od 0 do 10, a broj spontanih abortusa od 0 do 4 (Tablica 2).

Tablica 2. Porodi i pobačaji majki nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 110)

Porodi do sada [n (%)]	
0	62 (56,4)
1	28 (25,5)
2	15 (13,6)
3	3 (2,7)
4 i više	2 (1,8)
Spontani pobačaji prethodno [n (%)]	
0	86 (78,2)
1	16 (14,5)
2	6 (5,5)
3 i više	2 (1,8)
Broj poroda [Medijan (IQR)]	0 (0 – 1)
Broj abortusa [Medijan (IQR)]	0 (0 – 0)

n – broj, IQR – interkvartilni raspon



Ginekološke bolesti ima 11 (9,9 %) majki. Hematološki poremećaj ima 8 (7,5 %) majki, od čega 7/8 ima anemiju. Autoimune bolesti se bilježe kod 38 (34,4 %) majki, infekcije u trudnoći kod njih 37 (33,6 %), a ostale bolesti ima šest (5,4 %) majki (Tablica 3).

Tablica 3. Karakteristike roditelja, pridruženih bolesti i stanja koje su rodile nedonošćad RM ispod 1 500 g (n = 110)

	Broj (%)
Hematološki poremećaji	8 (7,5)
Anemija	7 (6,4)
Trombocitopenija	1 (0,9)
Autoimune bolesti	38 (34,4)
Hipotireoza	14 (12,7)
Gestacijski dijabetes	15 (13,6)
Antifosfolipidna antitijela	2 (1,8)
Sistemska lupus eritematodes	3 (2,7)
HELLP	4 (3,6)
Kardiološka bolest majke	2 (1,8)
Ginekološke bolesti majke	11 (9,9)
Trombofilija	7 (6,4)
TTTS	1 (0,9)
Infekcije u trudnoći	37 (33,6)
Beta hemolitički streptokok grupe B	3 (2,7)
Uroinfekcija	10 (9,1)
Kandidijaza	2 (1,8)
Kolpitis	9 (8,2)
Ostale infekcije	13 (11,8)
Bubrežne bolesti majke	6 (5,4)
Proteinurija/oligurija	5 (4,5)
Aplazija/displazija bubrega	1 (0,9)
Ostale bolesti majke	6 (5,4)
Adipozitet	3 (2,7)
Kolestasis hepatis	1 (0,9)
Depresija	1 (0,9)
Astma	1 (0,9)

HELLP – od engl. *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome*, TTTS – od engl. *twin-twin transfusion syndrome*, n - broj

Analizom opstetričkih čimbenika rizika izdvajamo kod 20 (18,2 %) roditelja pojavu anhidramniona kao poremećaja volumena plodne vode, kod dvije roditelje bila je placenta previa. Pupkovina oko vrata fetusa bila je kod 12 (10,9 %) nedonošćadi. Kod 17 (15,5 %) roditelja bila je prisutna ili uterina hemoragija ili fetalnu asfiksiju u porodu, a kod 18 (16,4 %) nedonošćadi bila je prisutna prijeteća fetalna asfiksija u porodu. Sve trudnoće bile su uglavnom redovito kontrolirane (Tablica 4).

Tablica 4. Opstetrički čimbenici rizika roditelja koje su rodile nedonošćad RM ispod 1 500 g (n = 110)

	Broj (%)
<b>Poremećaji volumena plodne vode</b>	
Oligohidramnion	12 (10,9)
Anhidramnion	20 (18,2)
Polihidramnion	3 (2,7)
<b>Poremećaji placentarne funkcije</b>	
Placenta defecta	3(2,7)
Placenta previae	2(1,8)
Placenta adherensa	3(2,7)
Hematom/infarkt placente	3(2,7)
<b>Patologija pupkovine i plodovih ovoja</b>	
Prolaps plodovih ovoja	8 (7,3)
Prolapsus pupkovine	1 (0,9)
Pupkovina oko vrata	12 (10,9)
Čvor pupkovine	1 (0,9)
Hemoragija ex utero	17 (15,5)
Fetalna asfiksija u porodu	17 (15,5)
Prijeteca fetalna asfiksija u porodu	18 (16,4)
Kontrolirana trudnoća	100 (90,9)

n - broj

Terapija antibioticima tijekom trudnoće bila je potrebna kod 55 (50 %) roditelja, a 33 (30 %) ih je uzimalo antihipertenzive. Kortikosteroidi kao profilaksa fetalnog respiratornog distres sindroma primijenjeni su kod 72 (65,5 %) trudnice prije prijevremenog poroda (Tablica 5).

Tablica 5. Upotreba lijekova u trudnoći majki koje su rodile nedonošćad RM ispod 1 500 g (n = 110)

Terapija	Broj (%)
Antibiotici	55 (50,0)
Antihipertenzivi	33 (30)
Antitrombotska terapija	17 (15,5)
Psihijatrijski lijekovi	10 (9,1)
Euthyrox	9 (8,2)
Rezorhin	2 (1,8)
Suplementi	2 (1,8)
NSAID i Aspirin	3 (2,7)
Inzulin	1 (0,9)
<b>Terapija održavanja trudnoće</b>	
Kortikosteroidi	72 (65,5)
Neuroprofilaksa	25 (22,7)
Progesteron	24 (21,8)
Tokolitici	18 (16,4)

n – broj, NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

Medicinski potpomognutu oplodnju kao način začeća imalo je 9 (8,2 %) roditelja, a kod svega jedne učinjena je amniocenteza kao dijagnostički postupak. Trudnoća je kod najvećeg broja roditelja dovršena carskim rezom kod njih 84 (76,4 %) (Tablica 6).

Tablica 6. Karakteristike načina začeća i dovršenja poroda nedonoščad RM ispod 1 500 g (n = 110)

	Broj (%)
Amniocenteza	1 (0,9)
Medicinski potpomognuta oplodnja	9 (8,2)
Vrsta poroda	
Carski rez	84 (76,4)
Vaginalni	26 (23,6)

n - broj

Iz blizanačke trudnoće rođeno je 26 (21,7 %) nedonoščadi. Praćenjem trudnoća i procjenom težine nedonoščadi u odnosu na gestacijsku dob kod 40 (36,4) nedonoščadi bio je intrauterini zastoj rasta (Tablica 7).

Tablica 7. Obilježja nedonoščadi RM ispod 1 500 g s obzirom na zastoj rasta u trudnoći i blizanački status (n = 120)

	Broj (%)
Blizanac	
Ne	94 (78,3)
Da	26 (21,7)
Intrauterini zastoj rasta	40 (36,4)

n - broj

Rana perinatalna obilježja nedonoščadi prikazana su u Tablici 8.

Tablica 8. Rana perinatalna obilježja nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 120)

	Broj djece	Medijan (IQR)	Minimum - maksimum
Tjedan gestacije	120	28+6 (25+3 do 31+2)	22 - 36
Masa (g)	120	1066 (763 - 1347,8)	400 - 1499
Dužina (cm)	120	36 (32 - 39)	22 - 43
Apgar 1	120	6 (3 - 9,8)	0 - 10
Apgar 5'	120	8 (6 - 10)	1 - 10

n – broj, IQR – interkvartilni raspon, g – gram, cm – centimetar, Apgar 1' i 5' – Apgar u 1. i 5. minuti

Tijekom boravka u bolnici sva nedonoščad očekivano je imala potrebu za zbrinjavanjem u inkubatoru u rasponu od jednog do 109 dana, s medijanom 24 dana. Potreba za oksigenaciju bila je kod svih a kisik su primali od jednog do 115 dana, s medijanom od 22 dana, a infuzijska glukozno elektrolitna potpora u rasponu od jednog do 90 dana, s medijanom od 11 dana. Zbog pojave hiperbilirubinemije fototerapijom je liječeno 118 (98,3 %) nedonoščadi, s trajanjem do 60 sati, medijana 10 sati. Mehaničkom ventilacijom kao načinom potpore disanja kod

nedonoščadi liječena je većina ispitanika, kod 88 (73,3 %) nedonoščadi primijenila se neinvazivna respiratorna potpora u trajanju od jednog do 51 dana, a invazivna potpora bila je potrebna kod 54 (45 %) nedonoščadi u trajanju od jednog do 66 dana (Tablica 9).

Tablica 9. Zahvati i postupci tijekom boravka nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 120)

	Broj djece	Medijan (IQR)	Minimum – maksimum
Inkubator (dani)	120	24 (11 - 40)	1 - 109
O <sub>2</sub> (dani)	120	22 (8,3 - 40,8)	1 - 115
Infuzija (dani)	115	11 (6 - 24)	1 - 90
Fototerapija (sati)	118	10 (0 - 22,5)	0 - 60
Neinvazivna terapija [n = 88 (73,3%)]			
Trajanje neinvazivne (dani)	88	11 (5 - 23)	1 - 51
O <sub>2</sub> max u 24 sata	59	35 (30 - 40)	21 - 50
O <sub>2</sub> max u 72 sata	57	30 (30 - 35)	25 - 40
O <sub>2</sub> max u 7 dana	43	30 (25 - 30)	21 - 40
Invazivna terapija [n = 54 (45%)]			
Trajanje invazivne (dani)	54	6,5 (2 - 15)	1 - 66
O <sub>2</sub> max u 24 sata	37	35 (30 - 40)	22 - 90
O <sub>2</sub> max u 72 sata	29	30 (30 - 35)	21 - 80
O <sub>2</sub> max u 7 dana	22	30,5 (30 - 39,3)	25 - 60
Dodatna oksigenacija (dani)	90	19 (12 - 25)	4 - 45
Maksimalni % kisika prilikom dodatne oksigenacije	90	30 (30 - 30)	20 - 40
Ukupna oksigenacija (dani)	119	26 (12 - 46)	0 - 126
SO <sub>2</sub> min 24 sata	101	91 (80 - 95)	15 - 100
SO <sub>2</sub> min 72 sata	101	94 (91 - 96)	60 - 98
SO <sub>2</sub> min 7 dana	99	95 (93 - 97)	55 - 99

O<sub>2</sub> – kisik, SO<sub>2</sub> – saturacija kisika, n – broj, IQR – interkvartilni raspon

Rane komplikacije kao komplikaciju nedonošenosti sa RM ispod 1 500 g su RDS koji je bio prisutan kod 96 (80 %) ispitanika, moždano krvarenje kod njih 65 (54,2 %). Anemija se javila kod 38 (31,7 %) nedonoščadi. Po 14 (11,7 %) nedonoščadi imalo je hiperglikemiju ili plućne komplikacije, a cirkulacijski kolaps bilježi se kod 26 (21,7 %) slučajeva. Od srčanih grešaka, ASD je u 22 (18,3 %) slučaja (Tablica 10).

Tablica 10. Rane komplikacije kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 120)

	Broj (%)
RDS	96 (80,0)
Moždano krvarenje (n = 65)	
1. stupanj	10 (15)
2. stupanj	32 (49)
3. stupanj	20 (31)
4. stupanj	3 (5)
Leukomalacija	20 (16,7)
Hematološke bolesti	
Policitemija	5 (4,2)
Neutropenija	3 (2,5)
Pancitopenija	3 (2,5)
Anemija	38 (31,7)
Trombocitopenija	6 (5)
Poremećaj metabolizma glukoze	
Hipoglikemija	7 (5,8)
Hiperglikemija	14 (11,7)
Plućne komplikacije	14 (11,7)
Pneumonija	6 (5)
Pneumotorax	6 (5)
Pleuralni izljev/emfizem	3 (2,7)
Plućno krvarenje	4 (3,3)
Apneje	60 (50)
Tahipneja	6 (5)
Cirkulacijski kolaps	26 (21,7)
Srčane greške	
ASD	22 (18,3)
DAP	13 (10,8)
Pulmonalna stenoza/mitralna insuficijencija	2 (1,6)
VSD	3 (2,5)

RDS – respiratorni distress sindrom, ASD – atrijski septalni defekt, DAP – *ductus arteriosus persistens*, VSD – ventrikularni septalni defekt, n – broj

Ranu sepsu imalo je 48 (40 %) nedonoščadi, a kasnu njih 40 (33,3 %). Izolirane su bakterijske kulture MRSA, *Streptococcus* / *Enterococcus* i *Pseudomonas* / *E.coli* / *Morganella* (Tablica 11).

Tablica 11. Infekcije kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 120)

	Broj (%)
Rana sepsa	48 (40)
Bakterijska kultura	
Negativan izolat	31 (86,0)
<i>MRSA</i>	5 (4,1)
<i>Streptococcus / Enterococcus</i>	8 (6,6)
<i>Pseudomonas / E.coli / Morganella</i>	4 (3,3)
Kasna sepsa	40 (33,3)
Bakterijska kultura	
Negativan izolat	13 (85,3)
<i>MRSA</i>	6 (4,9)
<i>Streptococcus / Enterococcus</i>	8 (6,5)
<i>Pseudomonas / E.coli / Morganella</i>	4 (3,3)

MRSA - meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, n – broj

Anomalije gastrointestinalnog sustava, malformacije centralnog neurološkog sustava i bubrežno zatajenje bilježe se kod 7 (5,8 %) nedonoščadi, osteopenija kod 4 (3,3 %), žutica kod 31 (25,8 %), a konvulzije kod 15 (12,5 %) nedonoščadi. Od neuroloških odstupanja cerebralna paraliza je prisutna kod 5 (4,2 %) nedonoščadi, neurorizična djeca čine 12 (10 %) slučajeva (Tablica 12).

Tablica 12. Komorbiditeti kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 120)

	Broj (%)
Malformacije	
Downov sindrom/ostale kromosomopatije	5 (4,1)
Rascjep nepca	1 (0,8)
Malformacije centralnog neurološkog sustava	7 (5,8)
Hidrocefalus	6 (5,0)
Anomalije gastrointestinalnog sustava	7 (5,8)
Atrezija bubrega i mokraćnog mjehura	2 (1,7)
Hernija	6 (5)
Osteopenija	4 (3,3)
Žutica	31 (25,8)
Konvulzije	15 (12,5)
Bubrežno zatajenje	7 (5,8)
Neurološka odstupanja	
Cerebralna paraliza	5 (4,2)
Parapareza	6 (5,0)
Hemipareza	2 (1,7)
Visoko neurorizično dijete	12 (10)

n – broj

Prematurnu retinopatiju ima 44 (36,7 %) nedonoščadi, a dijagnoza je postavljena od 12. do 124. dana. Prema zahvaćenosti, najučestalije je područje zone 2, kod 38 (31,7 %) nedonoščadi. S

obzirom na intervenciju, laser fotokoagulacija bila je primijenjena kod 10 (8,3 %) nedonoščadi, a bevacizumab u 11 (9,2 %) nedonoščadi (Tablica 13).

Tablica 13. Prematurna retinopatija kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 120)

		Minimum – maksimum
ROP [n (%)]	44 (36,7)	
APROP [n (%)]	3 (2,5)	
Dan Dg [Medijan (IQR)]	39 (27 – 61)	12 - 124
GD dijagnoze (dani)	240 (233 – 251)	217 - 288
Zona [n (%)]		
Zona 1	2 (1,7)	
Zona 2	38 (31,7)	
Zona 3	17 (14,2)	
		Minimum – maksimum
Intervencija [n (%)]		
Laser	10 (8,3)	
Dan laser [Medijan (IQR)]	76 (51 – 96)	41 - 126
Bevacizumab	11 (9,2)	
Dan bevacizumab [Medijan (IQR)]	68 (46 – 82)	38 – 301
Plus bolest [n (%)]	15 (12,5)	

ROP – retinopatija prematuriteta, APROP – agresivna posteriorna retinopatija prematuriteta, GD – gestacijski dan, n – broj

Nekrotizirajući enterokolitis javio se kod 31 (25,8 %) nedonoščadi, a dijagnoza je postavljena od 3. do 43. dana života. Najviše se radilo od 1A stupnju NEK-a. Kirurška intervencija bila je potrebna od 5. do 47. dana života. Uslijed NEK-a preminulo je 5 (4,2 %) nedonoščadi (Tablica 14).

Tablica 14. Nekrotizirajući enterokolitis kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 120)

	Broj (%)	Minimum – maksimum
NEK	31 (25,8)	
Dan dijagnoze NEK-a (dan života) [Medijan (IQR)] (n = 30)	9 (6 – 15)	3 – 43
Stupanj NEK-a		
1A	18 (15)	
1B	1 (0,8)	
2A	3 (2,5)	
2B	1 (0,8)	
3A	4 (3,3)	
3B	4 (3,3)	
Kirurška intervencija (dan) [Medijan (IQR)]	9 (5 – 22)	5 - 47
Preminuo uslijed NEK-a [n(%)]	5 (4,2)	

NEK – nekrotizirajući enterokolitis, n – broj, IQR – interkvartilni raspon

Vrijeme hospitalizacije i tjelesna masa kod otpusta nedonoščadi RM ispod 1 500 g prikazano je u tablici 15.

Tablica 15. Vrijeme hospitalizacije i tjelesna masa kod otpusta nedonoščadi RM ispod 1 500 g (n = 87)

	Broj (%)	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum – maksimum
Broj dana do otpusta	80	51 (37,3 - 67)	15 - 152
Broj dana do premještaja	13	35 (23,5 - 59)	17 - 95
Broj dana do smrti	27	3 (1 - 12)	1 - 660
Tjelesna masa kod otpusta	87	2110 (2000 - 2350)	1010 - 3250

n – broj

Smrtni ishod imalo je 30 (25 %) nedonoščadi uglavnom izrazito niske rodne mase i gestacije, medijan mase od 613 g, s niskim Apgar vrijednostima u 1' i 5'. Do smrti je prošlo medijana tri dana. Kortikosteroidnu terapiju primalo ih je 17 (57 %), na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji bilo ih je 11 (37 %). Kromosomopatije se bilježe kod njih 5 (17 %), u 15 (50 %) slučajeva majka je imala infekciju, a u 10 (33 %) slučajeva autoimunu bolest. Po 4 / 12 nedonoščadi ima II. ili III. stupanj moždanog krvarenja (Tablica 16).

Tablica 16. Obilježja pacijenata sa smrtnim ishodom (n=30)

Masa (g) [Medijan (IQR)]	613 (504,3 – 807,3)
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	3 (2 – 5)
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	5 (2 – 7)
Broj dana do smrti [Medijan (IQR)]	3 (1 – 12)
Kortikosteroidi [n(%)]	17 (57)
Surfaktant [n(%)]	7 (23)
Mehanička ventilacija [n(%)]	
invazivna	11 (37)
neinvazivna	3 (10)
Kromosomopatije [n(%)]	5 (17)
Infekcija majke [n(%)]	15 (50)
Autoimuna bolest majke [n(%)]	10 (33)
UZV mozga (n = 12) [n(%)]	
I stupanj moždanog krvarenja	1 / 12
II stupanj moždanog krvarenja	4 / 12
III stupanj moždanog krvarenja	4 / 12
IV stupanj moždanog krvarenja	3 / 12
V stupanj (leuokmalacija)	0

Apgar 1', 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, UZV – ultrazvuk, n – broj, IQR – interkvartilni raspon



Smrtni ishod imala su značajnije više nedonošćad male rodne mase (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), nižih vrijednosti Apgar scora u 1' i 5' (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), te oni koji su manje primali surfaktante ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ), manje bili na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) te imali III ili IV stupanj moždanog krvarenja (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 17).

Tablica 17. Obilježja nedonošćadi sa smrtnim ishodom u odnosu na preživjele

	Živ (n = 90)	Umro (n = 30)	P
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1199,5 (915 – 1427)	613 (504,3 – 807,3)	<b>&lt;0,001<sup>‡</sup></b>
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	8 (5 – 10)	3 (2 – 5)	<b>&lt;0,001<sup>‡</sup></b>
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	9 (7 – 10)	5 (2 – 7)	<b>&lt;0,001<sup>‡</sup></b>
Broj dana do smrti [Medijan (IQR)]	-	2 (1 – 8)	-
Kortikosteroidi [n(%)]	61 (68)	17 (57)	0,27*
Surfaktant [n(%)]	50 (56)	7 (23)	<b>0,04*</b>
Mehanička ventilacija [n(%)]			
invazivna	43 (48)	11 (37)	0,29*
neinvazivna	85 (94)	3 (10)	<b>&lt;0,001*</b>
Kromosomopatije [n(%)]	8 (9)	5 (17)	0,31*
Infekcija majke [n(%)]	32 (36)	15 (50)	0,16*
Autoimuna bolest majke [n(%)]	24 (27)	10 (33)	0,49*
UZV mozga (n = 12) [n(%)]			
I stupanj moždanog krvarenja	13 (16)	1 / 12	<b>0,001<sup>†</sup></b>
II stupanj moždanog krvarenja	33 (41)	4 / 12	
III stupanj moždanog krvarenja	14 (17)	4 / 12	
IV stupanj moždanog krvarenja	0	3 / 12	
V stupanj (leukomalacija)	21 (26)	0	

Apgar 1', 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, UZV – ultrazvuk, g – gram, n – broj, IQR – interkvartilni raspon \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test; <sup>‡</sup>Mann Whitney U test

S obzirom na neurorehabilitacijske postupke vježbe neurorazvojne gimnastike primijenjene su kod 90 (75 %) nedonošćadi, u najvećeg broja Bobath rehabilitacija kod 66 (55 %). Zbog govornog kašnjenja u rehabilitaciju logopeda bilo je uključeno 30 (25 %) nedonošćadi (Tablica 18).

Tablica 18. Neurorehabilitacijski postupci kod nedonošćadi RM ispod 1 500 g

	Broj (%)
Vježbe neurorazvojne gimnastike	90 (75)
Vojta	24 (20)
Bobath	66 (55)
Senzorna integracija	41 (34)
Logoped	30 (25)
Baby handling	51 (43)

Nema značajnih razlika u neurorazvojnim ishodima i komorbiditetima kod nedonošćadi RM ispod 1 500 g u odnosu na bolesti majke u trudnoći (Tablica 19 i Tablica 20).

Tablica 19. Neurorazvojni ishodi i komorbiditeti kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g u odnosu na bolesti majke u trudnoći (1 / 2)

	Motorički razvoj	Broj (%)		P	
		Usporen	Prosječan		
Infekcije u trudnoći		10 (40)	20 (32)	0,49*	
Autoimuna bolest majke		5 (20)	18 (29)	0,39*	
Broj lijekova u trudnoći					
Jedan		3 (15)	6 (11,3)	0,92†	
Dva		3 (15)	9 (17)		
Više od dva		14 (70)	38 (71,7)		
Kortikosteroidi		16 (64)	42 (48)	0,80*	
Antibiotici		9 (36)	34 (54)	0,16*	
Neuroprofilaksa		5 (20)	17 (27)	0,47*	
	Govor	Usporen	Prosječan	Ne govori	P
Infekcije u trudnoći		12 (44)	17 (30)	1 / 2	0,32†
Autoimuna bolest majke		7 (26)	14 (25)	1 / 2	0,68†
Broj lijekova u trudnoći					
Jedan		3 (13)	5 (10,4)	1 / 2	0,53†
Dva		3 (13)	9 (18,8)	0	
Više od dva		17 (73,9)	34 (70,8)	1 / 2	
Kortikosteroidi		6 (22)	15 (26)	1 / 2	0,60†
Antibiotici		11 (41)	31 (54)	1 / 2	0,67†
Neuroprofilaksa		6 (22)	15 (26)	1 / 2	0,60†

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzakti test

Tablica 20. Neurorazvojni ishodi i komorbiditeti kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g u odnosu na bolesti majke u trudnoći (2 / 2)

	Konvulzije/ epi	Broj (%)		P	
		Ne	Da		
Infekcije u trudnoći		40 (38)	7 (47)	0,53*	
Autoimuna bolest majke		31 (29)	3 (20)	0,55*	
Broj lijekova u trudnoći					
Jedan		11 (12,6)	1 (7,7)	0,91†	
Dva		18 (20,7)	2 (15,4)		
Više od dva		58 (66,7)	10 (76,9)		
Kortikosteroidi		68 (65)	10 (67)	>0,99†	
Antibiotici		55 (52)	7 (47)	0,79†	
Neuroprofilaksa		21 (20)	5 (33)	0,31†	
	Kognitivni razvoj	Usporen	Prosječan	P	
Infekcije u trudnoći		11 (44)	19 (31)	0,32*	
Autoimuna bolest majke		5 (20)	17 (28)	0,59*	
Broj lijekova u trudnoći					
Jedan		2 (9,5)	7 (13,5)	9 (12,3)	0,92†
Dva		3 (14,3)	9 (17,3)	12 (16,4)	
Više od dva		16 (76,2)	36 (69,2)	52 (71,2)	
Kortikosteroidi		19 (76)	39 (64)	0,32*	
Antibiotici		10 (40)	33 (54)	0,34†	
Neuroprofilaksa		7 (28)	15 (25)	0,79†	

\* $\chi^2$  test; †Fisherov egzakti test

Motorički razvoj je usporen kod onih čija je RM niža (Mann Whitney U test, P = 0,03), kod kojih je Apgar score u 1' niži (Mann Whitney U test, P = 0,04) i koji značajnije više imaju NEK ( $\chi^2$  test, P = 0,02). Usporen govor je značajno povezan s nižom RM (Mann Whitney U test, P = 0,03) i prisutnim NEK-om (Fisherov egzaktni test, P = 0,04).

Konvulzije se značajnije više javljaju kod nedonoščadi kod kojih je prisutan NEK (Fisherov egzaktni test, P = 0,001) i koji imaju veći stupanj moždanog krvarenja (Fisherov egzaktni test, P = 0,008). Usporen kognitivni razvoj značajnije je više povezan s nižom RM (Mann Whitney U test, P = 0,004), većom učestalosti NEK-a (Fisherov egzaktni test, P = 0,008), manjom učestalosti žutice (Fisherov egzaktni test, P = 0,04) i većom učestalosti V. stupnja moždanog krvarenja (leukomalacija) (Fisherov egzaktni test, P = 0,008) (Tablica 21).

ROP je učestaliji kod nedonoščadi manje RM (Mann Whitney U test, P = 0,02), kod učestalije invazivne (Fisherov egzaktni test, P = 0,03) ili neinvazivne (Fisherov egzaktni test, P = 0,003) mehaničke ventilacije. Teškoće hranjenja su prisutne značajnije više kod nedonoščadi koja su bila na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (Fisherov egzaktni test, P = 0,003) (Tablica 21).

Tablica 21. Neurorazvojni ishodi i komorbiditeti kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g u odnosu na perinatalne čimbenike rizika

Motorički razvoj	Broj (%) nedonoščadi			P
	Usporen	Prosječan		
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1024 (780 – 1308)	1229 (1037 – 1481)		<b>0,03<sup>‡</sup></b>
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	6 (4 – 9)	9 (5 – 10)		<b>0,04<sup>‡</sup></b>
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	8 (7 – 10)	9 (8 – 10)		0,07 <sup>‡</sup>
Neuroprofilaksa	5 (20)	17 (27)		0,47*
Rana sepsa (n = 41)	10 / 10	27 (87)		0,56 <sup>†</sup>
Kasna sepsa (n = 37)	14 / 14	22 (96)		>0,99 <sup>†</sup>
NEK	11 (48)	12 (21)		<b>0,02*</b>
Žutica	5 (20)	24 (38)		0,09*
UZV mozga				
I stupanj moždanog krvarenja	1 (4,8)	11 (19)		0,33 <sup>†</sup>
II stupanj moždanog krvarenja	9 (42,9)	23 (39,7)		
III stupanj moždanog krvarenja	3 (14,3)	11 (19)		
V stupanj (leukomalacija)	8 (38,1)	13 (22,4)		
Govor	Usporen	Prosječan	Ne govori	P
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1070 (760 – 1241)	1217 (985 – 1491)	1340 (882 – 1130)	<b>0,03<sup>§</sup></b>
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	7 (5 – 9)	9 (5 – 10)	9 (7 – 10)	0,06 <sup>§</sup>
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	8 (7 – 10)	9 (7 – 10)	10 (10 – 10)	0,22 <sup>§</sup>
Neuroprofilaksa	6 (22)	15 (26)	1 / 2	0,60 <sup>†</sup>
Rana sepsa	10 / 12	26 (93)	0	0,57*
Kasna sepsa	17 / 17	18 (95)	0	>0,99*
NEK	12 (46)	11 (20)	0	<b>0,04<sup>†</sup></b>
Žutica	8 (30)	20 (35)	0	0,74 <sup>†</sup>
Govor	Usporen	Prosječan	Ne govori	P
UZV mozga [n(%)]				
I stupanj moždanog krvarenja	2 (9,1)	10 (18,5)	0	0,19 <sup>†</sup>
II stupanj moždanog krvarenja	8 (36,4)	22 (40,7)	1 / 2	
III stupanj moždanog krvarenja	2 (9,1)	12 (22,2)	0	
V stupanj (leukomalacija)	10 (45,5)	10 (18,5)	1 / 2	

	Broj (%) nedonoščadi		P
	Konvulzije/ epi	Ne	
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1106 (780 – 1368)	825 (660 – 1024)	0,07 <sup>‡</sup>
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	7 (3 – 10)	6 (4 – 8)	0,70 <sup>‡</sup>
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	8 (6 – 10)	8 (6 – 9)	0,46 <sup>‡</sup>
Neuroprofilaksa	21 (20)	5 (33)	0,31 <sup>†</sup>
Rana sepsa	42 (91)	6 / 6	>0,99 <sup>†</sup>
Kasna sepsa	35 (97)	5 / 5	>0,99 <sup>†</sup>
NEK	21 (26)	10 / 14 (71)	<b>0,001<sup>†</sup></b>
Žutica	29 (28)	2 / 15 (13)	0,35 <sup>†</sup>
UZV mozga [n(%)]			
I stupanj moždanog krvarenja	14 (17,3)	0	<b>0,03<sup>†</sup></b>
II stupanj moždanog krvarenja	34 (42)	3 (25)	
III stupanj moždanog krvarenja	14 (17,3)	4 (33,3)	
IV stupanj moždanog krvarenja	1 (1,2)	2 (16,7)	
V stupanj (leukomalacija)	18 (22,2)	3 (25)	
<b>Kognitivni razvoj</b>			
	<b>Usporen</b>	<b>Prosječan</b>	
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1070 (770 – 1234)	1230 (1001 – 1491)	<b>0,004<sup>‡</sup></b>
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	7 (5 – 10)	9 (5 – 10)	0,21 <sup>‡</sup>
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	8 (7 – 10)	9 (7 – 10)	0,80 <sup>‡</sup>
Neuroprofilaksa	7 (28)	15 (25)	0,74 <sup>*</sup>
Rana sepsa	9 / 9	27 (87)	0,56 <sup>†</sup>
Kasna sepsa	14 / 14	21 (96)	>0,99 <sup>†</sup>
NEK	11 (50)	12 (20)	<b>0,008<sup>†</sup></b>
Žutica	4 (16)	24 (39)	<b>0,04<sup>†</sup></b>
UZV mozga [n(%)]			
I stupanj moždanog krvarenja	3 (13,6)	9 (16,1)	<b>0,008<sup>†</sup></b>
II stupanj moždanog krvarenja	5 (22,7)	26 (46,4)	
III stupanj moždanog krvarenja	2 (9,1)	12 (21,4)	
V stupanj (leukomalacija)	12 (54,5)	9 (16,1)	

Apgar 1', 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, NEK – nekrotizirajući enterokolitis, UZV – ultrazvuk, g – gram, n – broj, IQR – interkvartilni raspon \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test; <sup>‡</sup>Mann Whitney U test; <sup>§</sup>Kruskal Wallis test

Tablica 22. Retinopatija, bronhopulmonalna displazija, pojava bronhitisa, oštećenja vida i gastrointestinalnih bolesti nedonoščadi kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g u odnosu na perinatalne čimbenike rizika

	ROP		P
	Ne	Da	
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1229 (875 – 1443)	1099 (803 – 1270)	<b>0,02<sup>‡</sup></b>
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	8 (4 – 10)	7 (5 – 10)	0,65 <sup>‡</sup>
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	9 (7 – 10)	9 (7 – 10)	0,80 <sup>‡</sup>
Mehanička ventilacija [n(%)]			
invazivna	22 (44)	29 (66)	<b>0,03<sup>†</sup></b>
neinvazivna	41 (82)	44 (100)	<b>0,003<sup>†</sup></b>
Rana sepsa	19 (86)	19 (95)	0,61 <sup>†</sup>
Kasna sepsa	16 (94)	23 (100)	0,43 <sup>†</sup>
NEK	14 (29)	16 (39)	0,33 <sup>*</sup>
<b>BPD</b>			
	<b>Ne</b>	<b>Da</b>	
Masa (g) [Medijan (IQR)]	490	846 (647 – 1029)	-
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	6	6 (3 – 10)	-
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	8	8 (7 – 10)	-
Mehanička ventilacija [n(%)]			
invazivna	0	17 (81)	0,23 <sup>†</sup>
neinvazivna	0	21 (100)	0,05 <sup>†</sup>
Rana sepsa	1 / 1	6 / 6	-
Kasna sepsa	0	14 / 14	-
NEK	0	11 / 18 (61)	-

<b>Bronhitis</b>	<b>Ne</b>	<b>Da</b>		
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1058 (720 – 1375)	1098 (848 – 1247)	0,98 <sup>‡</sup>	
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	6 (3 – 9)	9 (6 – 10)	<b>0,03<sup>‡</sup></b>	
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	8 (6 – 10)	9 (7 – 10)	0,07 <sup>‡</sup>	
<b>Mehanička ventilacija [n(%)]</b>				
invazivna	0	17 (81)	0,23 <sup>†</sup>	
neinvazivna	0	21 (100)	0,05 <sup>†</sup>	
Rana sepsa	1 / 1	6 / 6	-	
Kasna sepsa	0	14 / 14	-	
NEK	0	11 / 18 (61)	-	
<b>Teškoće hranjenja</b>	<b>Ne</b>	<b>Da</b>		
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1084 (780 – 1356)	716 (602 – 1171)	0,09 <sup>‡</sup>	
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	6 (3 – 9)	7 (5 – 10)	0,55 <sup>‡</sup>	
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	8 (6 – 10)	8 (8 – 10)	0,48 <sup>‡</sup>	
<b>Mehanička ventilacija [n(%)]</b>				
invazivna	48 (42)	6 / 6	<b>0,007<sup>†</sup></b>	
neinvazivna	82 (72)	6 / 6	0,19 <sup>†</sup>	
Rana sepsa	46 (92)	2 / 2	>0,99 <sup>†</sup>	
Kasna sepsa	34 (97)	6 / 6	>0,99 <sup>†</sup>	
NEK	28 (31)	3 / 6	0,38 <sup>†</sup>	
<b>GI bolesti</b>	<b>Celijakija</b>	<b>Hernija</b>	<b>Anomalije</b>	
Masa (g) [Medijan (IQR)]	1262 (895 – 1497)	1075 (745 – 1281)	834 (596 – 1379)	0,33 <sup>§</sup>
Apgar 1' [Medijan (IQR)]	9 (5 – 10)	8 (5 – 9)	7 (4 – 10)	0,55 <sup>§</sup>
Apgar 5' [Medijan (IQR)]	9 (8 – 10)	9 (6 – 9)	8 (6 – 10)	0,67 <sup>§</sup>
<b>Mehanička ventilacija [n(%)]</b>				
invazivna	2 / 4	4 / 6	2 / 4	>0,99 <sup>†</sup>
neinvazivna	4 / 6	6 / 6	2 / 4	0,13 <sup>†</sup>
Rana sepsa	1 / 2	0	<b>1 / 3</b>	>0,99 <sup>†</sup>
Kasna sepsa	1 / 1	3 / 3	2 / 2	-
NEK	1 / 4	4 / 6	2 / 4	0,79 <sup>†</sup>

ROP – retinopatija prematuriteta, Apgar 1', 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, NEK – nekrotizirajući enterokolitis, UZV – ultrazvuk, BPD – bronhopulmonalna displazija, GI bolesti – gastrointestinalne bolesti, g – gram, n – broj, IQR – interkvartilni raspon \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test; <sup>‡</sup>Mann Whitney U test; <sup>§</sup>Kruskal Wallis test

Od genetičkih poremećaja kromosopatije su prisutne kod 13 (11 %) nedonoščadi, a malformacije centralnog živčanog sustava i hidrocefalus njih 11 (9 %). Od kasnih GI, hernija se javlja u 6 (5 %), a anomalije u 5 (4 %) slučajeva (Tablica 23).

Tablica 23. Genetički poremećaji i razvojne mane kod nedonoščadi RM ispod 1 500 g

	<b>Broj (%)</b>
Kromosopatije	13 (11)
Kasni GI	
Celijakija	4 (3)
Hernija	6 (5)
Anomalije	5 (4)
Malformacije centralnog živčanog sustava i hidrocefalus	11 (9)

GI bolesti – gastrointestinalne bolesti

## 6. RASPRAVA

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U istraživanje su uključena sva nedonošćad rođena u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine RM manje od 1 500 grama i GD manje od 37 tjedana. U promatranom vremenskom razdoblju rođeno je 3 754 djece od kojih je 120 djece RM manje od 1 500g i GD manje od 37 tjedana. Njihova incidencija iznosi 3,19 % što je manje od prevalencije nedonošćadi RM manje od 1 500 g na svjetskoj razini koja iznosi između 5 – 7 %, a u Europi i bolje razvijenim zemljama 3 – 5 % (53, 54). Manju vrijednost u ovoj studiji pripisujemo boljoj prenatalnoj skrbi, a ona je u skladu i sa prosječnom stopom prematuriteta u Republici Hrvatskoj (9). Iz daljnje studije isključena su sva nedonošćad koja su preminula do otpusta iz bolnice ili kasnije, jer se nije mogao analizirati njihov razvojni ishod, a njih ukupno 30 preminulo je prije navršene treće godine života. U prva tri dana umrlo je 18 novorođenčadi, do trećeg tjedna života umrlo je 9 novorođenčadi, a u dobi 2 – 3 godine umrlo je troje djece sa složenim anomalijama. Konačan broj ispitanika kod kojih se prati neurorazvojni ishod u studiji bio je 90, od čega su 55,55 % dječaci i 44,45 % djevojčice. Podatak da se češće prijevremeno rađaju dječaci podupiru brojne druge studije (53, 55).

Demografska obilježja majki poput dobi, mjesta stanovanja, bračnog statusa i stupnja obrazovanja nisu pokazala statistički značajne razlike, iako druge studije pokazuju velik utjecaj socio-ekonomskog statusa i majčine dobi na prijevremene porode (5, 8, 35, 56). Iz povijesnih podataka u ovoj studiji nisu se mogli uzeti svi socioekonomski podaci, jer upitnici i anamnestički podaci kod prijema ne obuhvaćaju pitanja iz segmenta ekonomskih okolnosti, no podaci koji su dostupni nisu se pokazali značajnima. U našoj studiji medijan majčine dobi iznosio je 31 godinu.

Opće karakteristike poroda poput broja poroda i abortusa ne pokazuju statistički značajne razlike. Pojavnost blizanačkih trudnoća nešto je češća u ispitivanoj skupini što korelira s drugim studijama koje izdvajaju blizanačku trudnoću kao čimbenik rizika za nedonesenost (8, 12, 13).

Medicinski potpomognutu oplodnju imalo je 9 majki. Danska studija provedena u razdoblju od 1995. do 2000. godine pokazala je da djeca rođena potpomognutom oplodnjom imaju veći rizik od neurorazvojnih odstupanja, dijelom i zbog većeg postotka višeplođnih trudnoća (56). Naša studija ne pokazuje statistički značajnu razliku vjerojatno zbog manjeg uzorka ispitanika.

Dovršetak poroda carskim rezom u našoj studiji značajno je češći u odnosu na dovršenje poroda vaginalnim putem. Carskim rezom dovršeno je 84 poroda, a vaginalnim 26. Pretražujući bazu

podataka pronašli smo kontroverzne rezultate o tome koji je način poroda sigurniji za prijevremeno rođenu djecu. Analiza iz 2014. koja je uspoređivala 7 studija navodi da je carski rez sigurniji za fetus, no isto tako povećava vjerojatnost od komplikacija u sljedećoj trudnoći i povećava mortalitet majke. Također, carski rez se češće povezuje s IVK i RDS-om (57). Nasuprot tomu, meta analiza iz 2019. godine koja je uključila 129 475 nedonoščadi rođene u razdoblju od 1995. do 2019. godine pokazuje značajno niži mortalitet u grupi nedonoščadi rođenih carskim rezom (58). Zaključujemo da konačna odluka o načinu dovršetka poroda ovisi o tjednu trudnoće, mogućim komplikacijama poroda, majčnim komorbiditetima i karakteristikama nedonoščeta.

Analizirali smo pridružene bolesti i stanja roditelja, hematološke bolesti (anemija/trombocitopenija), kardiološke, ginekološke i bubrežne bolesti koje nisu pokazale statistički značajne razlike kod djece sa urednim ili patološkim neurorazvojnim ishodima, ali su svakako utjecale na prijevremeni porod. Autoimune bolesti majke nalazimo u 34 % roditelja. Brojne studije idu u prilog tomu jer pokazuju da su autoimune bolesti poput hipotireoze, gestacijskog dijabetesa i sistemnog lupusa eritematozusa zahtijevaju pažljivo praćenje jer su same po sebi značajan čimbenik rizika za razvoj komplikacija i prijevremenog poroda (58).

Infekcije u trudnoći imalo je 37 majki, od čega ih je 10 imalo uroinfekciju, 9 kolpitis, 2 kandidijazu te 13 ostale infekcije. Intrauterine infekcije jedan su od najvažnijih čimbenika za prijevremeni porod. Mikroorganizmi i njihovi produkti dovode do pojačanog lučenja citokina koji pokreću sistemni upalni odgovor što dovodi do prijevremenih kontrakcija. Infekcije često prati i perinatalno oštećenje mozga, zbog čega su takva djeca pod većim rizikom od morbiditeta u kasnijoj životnoj dobi. Povezanost infekcija drugih lokacija i prematuriteta nije još dovoljno istražena (59).

U ovoj studiji kod 100 trudnica tijekom trudnoće bilo je potrebno uzimanje nekih vrsta lijekova. Najčešće korišteni bili su antibiotici za liječenje bakterijskih infekcija, zatim antihipertenzivi i antitrombotski lijekovi.

Većina (90 %) trudnoća je održavana, a u terapiji su korišteni kortikosteroidi, tokolitici, neuroprofilaksa i progesteron. Eduardo B. da Fonseca u studiji iz 2020. godine navodi da održavanje trudnoće uvelike poboljšava ishod, no značajno ne utječe na incidenciju prijevremenih poroda (59). Prenatalna primjena kortikosteroida primjenjuje se u opasnosti od prijevremenog poroda te se preporučuje u svim trudnoćama do 34. tjedna. Meta analiza pokazuje da prenatalna primjena kortikosteroida značajno smanjuje incidenciju ne samo RDS-

a, već i IVK, NEK-a te mortaliteta do otpusta iz bolnice (60). Tokoliza se koristi za relaksaciju uterine muskulature kako bi spriječila kontrakcije i odgodila porod. Slično tomu, preparati progesterona se prepisuju u svim slučajevima postojanja simptoma prijetećeg pobačaja, kako bi održali uterus u stanju relaksacije.

Statistički značajni su opstetrički čimbenici rizika koji su bili česti među svim trudnicama. Pojava anhidramniona, hemoragije ex utero, fetalne asfiksije i prijeteće fetalne asfiksije pokazala se statistički značajnom za nepovoljan rani perinatalni i kasni razvojni ishod. U našoj studiji anhidramnion se razvio u 20 trudnica, prijeteća fetalna asfiksija u 18, fetalna asfiksija te hemoragija ex utero u njih 17, dok druge studije izdvajaju placentu previu kao značajan čimbenik, no naša studija to nije pokazala. Ostali nalazi koji su se pojavljivali u manjoj mjeri su poremećaji placentarne funkcije, patologija pupkovine i plodovih ovoja te drugi poremećaji volumena plodove vode. Naši podaci koreliraju s drugim studijama (13, 14).

Istražila su se rana perinatalna obilježja. Apgar score (AS) u 1. minuti imao je medijan 6 s rasponom od 0 – 10, a u 5. minuti medijan 8 s rasponom od 1 – 10. Niske vrijednosti AS predstavljaju opći pokazatelj nepovoljnog ranog perinatalnog ishoda i samim time se povezuju sa širokim spektrom komorbiditeta (5). U našem istraživanju vrijednosti AS u 5. i 10. minuti nisu se pokazale statistički značajnima, što ukazuje i na to, da je potrebna kombinacija više rizičnih čimbenika za procjenu ishoda.

Sva djeca provela su određeni period u inkubatoru. Medijan dana u inkubatoru bio je 24. Fototerapiju je primalo 118 nedonoščadi, neinvazivnu terapiju 88, a invazivnu 54 nedonoščadi.

Ispitane su rane i kasne komplikacije nedonesenosti.

Prematurnu retinopatiju razvilo je nešto više od 1 / 3 nedonoščadi, njih 36,7 % ispitanika, što je u skladu sa svjetskom prevalencijom ROP-a u VLBW djece, no niže od očekivane prevalencije ROP-a u Hrvatskoj koja iznosi 56,5 % (61). Najčešće je zahvaćena zona II, što korelira s podacima iz studije iz 2016. godine u kojoj je 56,5 % zahvaćenosti bila zona II. APROP kao oblik s agresivnom progresijom koji brzo dovodi do sljepoće razvilo je 2,5 % nedonoščadi što je niže od očekivane incidencije od 5,34 % (61). Statistički najznačajniji rizični faktori za razvoj ROP-a bili su mala RM te učestalost invazivne i neinvazivne ventilacije. Također, djeca koja su bila na invazivnoj ventilaciji češće su razvila poteškoće hranjenja. „Plus“ bolest, odnosno povećana dilatacija i tortuoznost krvnih žila imalo je 12,5 % ispitanika. U dostupnoj literaturi nismo pronašli jasnu incidenciju „plus“ bolesti koju bismo usporedili s našom studijom. Lasersku terapiju imalo je 10, a bevacizumab primilo je 11 nedonoščadi.



Nekrotizirajući enterokolitis javio se kod 25,8 % nedonoščadi s najčešćim nalazom stupnja 1A. Meta analiza iz 2020. godine iznijela je podatke u kojima se NEK u VLBW djece pojavljuje u rasponu od 2 do 13 %, što je značajno manje nego u našoj studiji (62). Nalaz NEK-a nam je statistički vrlo značajan jer je povezan s lošijim ishodom na motornom, govornom i kognitivnom području te s pojavom konvulzija. Poboljšavanjem modela mehaničke ventilacije i oksigenacije, te korekcijom prehrane nedonoščadi (isključivo majčino mlijeko) smanjuje se i broj NEK-a.

Statistički značajan je nalaz moždanih krvarenja koji se u našoj studiji pojavljuje dvostruko češće nego u drugima (45, 63). Intraventrikularno krvarenje povećava rizik od trajnog psihomotornog odstupanja te smanjuje preživljenje novorođenčadi. Na patogenezu IVK utječu nizak Apgar zbroj, hipoksija, hiperkapnija, infekcije, RDS i mnogi drugi. Najčešći nalaz je IVK II. stupnja koji se povezuje s blažim neurorazvojnim odstupanjima te PVL kao najteži stupanj krvarenja koji se povezuje s CP. 45 do 85 % nedonoščadi sa visokim stupnjem IVK razvija teške kognitivne deficite, a za 75 % njih potrebni su specijalizirani oblici školovanja (64).

Unatoč razvoju neonatalne skrbi, sepsa je i dalje čest uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta (65). Zbog nezrelosti imunološkog sustava, boravka u neonatalnim jedinicama intenzivne skrbi sa uporabom centralnih venskih linija, sondi za prehranu i intratrahealnih tubusa, nedonoščad je sklonija razvoju sepse od donesene novorođenčadi (66). Hemokulture često znaju biti negativne, što se pokazalo i u našem istraživanju, no porast upalnih parametara i klinička slika dovoljan su razlog za primjenu antibiotika. Naša studija je pokazala da je sepsu prebolio statistički značaj broj ispitanika, pri čemu se rana sepsa pojavila u većem omjeru od kasne. U ostalim uzorcima izolirane bakterijske kulture bile su MRSA, Streptococcus / Enterococcus i Pseudomonas / E.coli / Morganella.

Djeca s kongenitalnim srčanim greškama pod većim su rizikom od neurorazvojnih odstupanja. U našoj studiji srčanu grešku imalo je 40 novorođenčadi s najvećim postotkom atrijskog septalnog defekta (ASD) (55 %). S. Shimada navodi da srce nedonoščadi sa srčanim manama poput ASD ili VSD-a kompenzatorno povećava minutni volumen kako bi osigurao dovoljan protok krvi kroz mozak, no ne uspijeva održati protok u postduktalnim organima zbog čega značajnije češće dolazi do cirkulacijskog šoka (67).

Među ostale komplikacije ubrajamo anemiju, poremećaje metabolizma glukoze te apneju.

Smrtni ishod imalo je 25 % novorođenčadi, medijana mase 613 grama, AS 3 u prvoj i 5 u petoj minuti. Medijan broja dana do smrti bio je 3 dana, što ukazuje na progresivno pogoršanje ovih

pacijenata. Mnogi od njih primili su kortikosteroide, surfaktant i invazivnu mehaničku ventilaciju. Uz to, statistički značajan udio djece imalo je majke s infekcijama ili autoimunim poremećajima. Usporedno sa preživjelima, do smrtnog ishoda značajnije je češće došlo u nedonoščadi manje RM, nižeg AS, većeg stupnja IVK te u onih koji su manje primali surfaktante ili manje bili na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji.

Od dugoročnih komplikacija pratili smo komorbiditete, motorni, govorni i kognitivni razvoj.

Od genetičkih poremećaja u većoj mjeri izdvajamo kromosomopatije, malformacije centralnog živčanog sustava i hidrocefalus. U studiji A. Pascala i sur. koja je pratila djecu u razdoblju od 2006. do 2018. godine, prevalencija CP bila je 6,5 %. Naša studija daje slične rezultate s incidencijom od 4,2 % (67). U našoj studiji broj djece koja pripada kategoriji visoko neurorizičnih pojedinaca iznosi 12, odnosno 10 %, što korelira s podacima iz 2021. godine za Republiku Hrvatsku u kojoj neurorizična djeca čine 10 % novorođenih (31).

Sva djeca polazila su vježbe neurorazvojne gimnastike, što je u skladu s preporukama neuropedijatara.

Razvijenost motornih, kognitivnih i govornih funkcija u izravnoj je vezi sa stupnjem IVK. Najslabije rezultate postižu djeca s najvišim stupnjem intrakranijskog krvarenja, odnosno leukomalacijom. Usporeni motorni razvoj povezali smo s nižom RM, nižim AS prve minute te prisustvom NEK-a. Usporen govorni razvoj značajno povezan s nižom RM i prisutnim NEK-om. Na kognitivni razvoj najznačajnije utječe pojava NEK-a, veća učestalost leukomalacije, niža RM te manja učestalost žutice. Konvulzije se značajnije više javljaju kod nedonoščadi kod kojih je prisutan NEK i koji imaju veći stupanj moždanog krvarenja. Promatrajući povezanost između bolesti majke tijekom trudnoće i neurorazvojnih ishoda, nema statistički značajnih razlika, no ipak nedonoščad majki s infekcijama tijekom trudnoće češće razvijaju usporen motorički i govorni razvoj. Isto tako, nedonoščad majki koje su uzimale > 2 propisana lijeka tijekom trudnoće su češće pokazivali usporeni motorički razvoj, dok se nedonoščad čije su majke uzimale antibiotike tijekom trudnoće češće javlja usporeni govorni razvoj.

Ova studija pokazuje da neurorazvojni ishodi nedonoščadi VLBW ovise o kombinaciji više različitih čimbenika rizika kako maternalnih bolesti prije trudnoće i komplikacija tijekom trudnoće, tako i različitih komorbiditeta i komplikacija koje se prije ili kasnije jave u razvoju nedonoščadi RM manje od 1 500 g. Uza sve navedeno, najvažniji čimbenici rizika za usporen govorni, motorni i kognitivni razvoj su niska RM, nizak AS, prisutnost NEK-a te veći stupanj IVK.

## 7. ZAKLJUČCI

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

1. Incidencija rađanja nedonoščadi niske RM ispod 1 500 g iznosi 3,19 % što je u okvirima nižeg Europskog prosjeka.
2. Razvijenost motornih, kognitivnih i govornih funkcija u izravnoj je vezi sa stupnjem IVK. Najslabije rezultate postižu djeca s najvišim stupnjem IVK, odnosno PVL.
3. Usporeniji motorni razvoj značajno češće javlja se kod djece sa RM ispod 1 000 g, nižim AS prve minute te prisustvom NEK-a.
4. Na kognitivni razvoj najznačajnije utječe niža RM, veći stupanj IVK sa pojavom konvulzivnih napada, prisustvo PVL te NEK.
5. Smrtni ishod javlja se u čak  $\frac{1}{4}$  nedonoščadi VLBW, a najčešći je kod nedonoščadi iznimno kratke gestacije ispod 25 tjedana i RM ispod 800 grama, a infekcije u trudnoći i autoimunosne bolesti majke značajan su čimbenik rizika za smrtni ishod.
6. Kod  $\frac{1}{3}$  nedonoščadi sa porođajnom težinom 1 500 g i manje prisutne su neke razvojne mane ili utvrđeni genetički razvojni poremećaji, sa očekivano i lošijim kasnim neurorazvojnim ishodom.
7. Neurorazvojni ishodi nedonoščadi VLBW ovise o kombinaciji više različitih čimbenika rizika kako maternalnih bolesti prije trudnoće i komplikacija tijekom trudnoće, tako i različitih komorbiditeta i komplikacija koje se prije ili kasnije jave u razvoju nedonoščadi RM manje od 1 500 g.
8. Mortalitet nedonoščadi VLBW iznosi 25 %, usporen neurorazvojni ishod ima 53,5 %, a uredan neurorazvoj ima 21,5 % nedonoščadi

## 8. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati pojavnost i etiologiju neurorazvojnih poremećaja nedonoščadi vrlo male rodne mase, maternalne i perinatalne čimbenika rizika, komorbiditete, kliničku sliku i usporediti s novorođenčadi iste gestacijske dobi, a koji nisu razvili neurorazvojni poremećaj.

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

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je provedeno na Klinici za pedijatriju u KBC Osijek. U istraživanje su uključena sva novorođenčad rođena u razdoblju od 01. 01. 2018. do 31. 12. 2019. godine, RM < 1 500 g i GD < 37 tjedana. Podaci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava: demografski podaci o majci, trudnoći, novorođenčadi, perinatalni i neonatalni čimbenici rizika, pojava akutnih i kroničnih bolesti te pojava neurorazvojnih odstupanja u dobi od tri godine.

**REZULTATI:** U promatranom razdoblju rođeno je 120 djece RM < 1 500 g i GD < 37 tjedana. Od maternalnih i perinatalnih čimbenika rizika za prijevremeni porod izdvajamo autoimune bolesti majke, infekcije u trudnoći i porođajne komplikacije. Rane komplikacije koje prate nedonoščad male RM su RDS, ROP, NEK, IVK, sepsa, kongenitalne srčane greške i poremećaj metabolizma glukoze. Na usporen motorni, kognitivni i govorni razvoj najviše utječu niska RM, veći stupanj IVK, niži AS prve minute te prisustvo NEK-a. Značajni rizični čimbenici za smrtni ishod su GD < 25 tjedana, RM < 800 g, infekcije u trudnoći i autoimune bolesti majke.

**ZAKLJUČAK:** Neurorazvojni ishod nedonoščadi vrlo male rodne mase ovisi o kombinaciji komorbiditeta, maternalnih, perinatalnih i neonatalnih čimbenika rizika.

**KLJUČNE RIJEČI:** čimbenici rizika; komorbiditeti; nedonošče; razvoj

## 9. SUMMARY

### **NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES OF VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS IN THE KBC OSIJEK, PEDIATRIC CLINIC**

**OBJECTIVES:** To examine the incidence and etiology of neurodevelopmental outcomes in very low birth weight preterm infants, maternal and perinatal risk factors, comorbidities, clinical picture and compare with newborns of the same gestational age who did not develop a neurodevelopmental disorder.

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

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The research was conducted at the Pediatric Clinic in KBC Osijek. All newborns born in the period from 01. 01. 2018. to 31. 12. 2019. birth weight < 1 500 g and gestational age < 37 weeks are included in the research. The data were collected by reviewing medical records and the hospital's IT system: mothers demographic data, pregnancy data, newborns data, perinatal and neonatal risk factors, acute and chronic diseases and the occurrence of neurodevelopmental deviations at the age of three.

**RESULTS:** In the observed period, 120 children birth weight < 1 500 g and gestational age < 37 weeks were born. Maternal and perinatal risk factors for premature birth include autoimmune diseases of the mother, infections during pregnancy and birth complications. Early complications that accompany premature babies with very low birth weight are RDS, ROP, NEC, IVH, sepsis, congenital heart defects and glucose metabolism disorder. Slowed motor, cognitive and speech development are mostly influenced by low body weight, higher degree of IVH, lower AS in the first minute and the presence of NEC. Significant risk factors for death are gestational age < 25 weeks, body weight < 800 g, infections in pregnancy and autoimmune diseases of the mother.

**CONCLUSION:** The neurodevelopmental outcome of very low birth weight preterm infants depends on a combination of comorbidities, maternal, perinatal and neonatal risk factors.**KEY WORDS:** comorbidities; development; premature baby; risk factors

**10. LITERATURA**

1. Dunn PM. Arvo Ylppo (1887 – 1992): pioneer of Finnish paediatrics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 01. svibanj 2007.;92(3):F230–2.
2. Ballabriga A. One century of pediatrics in Europe. In: Nichols BL, Ballabriga A, Kretchmer N, eds. *History of pediatrics 1850 – 1950. Nestlé Nutrition Workshop Series vol 22.* Vevey, Switzerland: Raven Press Ltd, 1991–21.
3. Ylppö A. Das wachstum der frühgeborenen von der gebert bis zum schulalter. (The growth of prematures from birth to school age.) *Z Kinderheilkd* 191924111–178.
4. Mardešić D. *Pedijatrija*. 7. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
5. Spong C. Defining “term” pregnancy. *JAMA*. 2013;309(23):2445.
6. Cao G, Liu J, Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990 – 2019. *JAMA Pediatr.* 01. kolovoz 2022.;176(8):787.
7. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* studeni 2019.;41(7):387–91.
8. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2021. – tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2021-tablicni-podaci-2/>. Datum pristupa: 04.01.2023.
9. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, i ostali. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol.* veljača 2012.;206(2):119–23.
10. Austin MP, Leader L. Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* kolovoz 2000.;40(3):331–7.
11. Muglia LJ, Katz M. The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine.* 11. veljača 2010.;362(6):529–35.
12. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* ožujak 2005.;112:1–3.
13. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm Delivery After Surgical Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology.* veljača 2007.;109(2, Part 1):309–13.
14. Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FGC, Souza JP. Predictors of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* srpanj 2006.;94(1):5–11.
15. Gomez-Lopez N, Romero R, Galaz J, Xu Y, Panaitescu B, Slutsky R, i ostali. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm labor and intra-amniotic

- infection or intra-amniotic inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 03. studeni 2019.;82(5).
16. Stanojević M. Equipement of maternity wards in croatia in 2003 *Neonatology*. *Gynaecol Perinatol*. 2004:36-44.
17. Lidzba K, Rodemann S, Goelz R, Krägeloh-Mann I, Bevot A. Growth in very preterm children: Head growth after discharge is the best independent predictor for cognitive outcome. *Early Hum Dev*. prosinac 2016.;103:183–8.
18. Šimić Klarić A. Povezanost dinamike rasta i opsega glave i neurorazvojnih poremećaja u predškolske djece rođene nakon intrauterinog zastoja razvoja [dissertation]. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012. 81.str.
19. Kardum D. Čimbenici smrtnosti i pobolijevanja novorođenčadi vrlo male rodne mase [Disertacija]. Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek; 2020 [pristupljeno 19.12.2022.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:377251>.
20. Chehade H, Simeoni U, Guignard JP, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev*. 21. prosinac 2019.;14(4):219–26.
21. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth. *Clin Perinatol*. lipanj 2017.;44(2):305–14.
22. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ*. 01. svibanj 2019.;11346.
23. McPherson C, Wambach JA. Prevention and Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates. *Neonatal Network*. 01. svibanj 2019.;37(3):169–77.
24. Been J v., Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, i ostali. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 28. siječanj 2014.;11(1):e1001596.
25. Palmer FB. Strategies for the early diagnosis of cerebral palsy. *J Pediatr*. kolovoz 2004.;145(2):S8–11.
26. Farajdokht F, Sadigh-Eteghad S, Dehghani R, Mohaddes G, Abedi L, Bughchechi R, i ostali. Very low birth weight is associated with brain structure abnormalities and cognitive function impairments: A systematic review. *Brain Cogn*. studeni 2017.;118:80–9.
27. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. siječanj 2008.;371(9606):75–84.

28. Volpe JJ. Cerebellum of the Premature Infant: Rapidly Developing, Vulnerable, Clinically Important. *J Child Neurol.* 10. rujan 2009.;24(9):1085–104.
29. Sand N, Silverstein M, Glascoe FP, Gupta VB, Tonniges TP, O'Connor KG. Pediatricians' Reported Practices Regarding Developmental Screening: Do Guidelines Work? Do They Help? *Pediatrics.* 01. srpanj 2005.;116(1):174–9.
30. Izvješće o osobama s invaliditetom u Republici Hrvatskoj – stanje 09./2022. Dostupno na adresi:[https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/10/Invalid\\_2021.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/10/Invalid_2021.pdf). Datum pristupa: 09.01.2023.
31. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG.* rujan 2008.;115(10):1250–5.
32. Strømme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol.* veljača 2000.;42(2):S0012162200000165.
33. Korkman M, Liikanen A, Fellman V. Neuropsychological Consequences of Very Low Birth Weight and Asphyxia at Term: Follow-up until School-Age. *J Clin Exp Neuropsychol.* travanj 1996.;18(2):220–33.
34. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, i ostali. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 15. studeni 2013.;10(S1):S2.
35. Matijević V. Neurorizično dijete. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina [Internet].* 2015 [pristupljeno 09. 01. 2023.];27(1-2):133-142. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/150778>.
36. Briski S. Bobath koncept. *Nastavnička revija.* 06. lipanj 2022.;3(1):23–35.
37. Mathur A, Inder T. Magnetic resonance imaging—Insights into brain injury and outcomes in premature infants. *J Commun Disord.* srpanj 2009.;42(4):248–55.
38. Hutchinson EA, de Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ. School-age Outcomes of Extremely Preterm or Extremely Low Birth Weight Children. *Pediatrics.* 01. travanj 2013.;131(4):e1053–61.
39. van Egmond ME, Kuiper A, Eggink H, Sinke RJ, Brouwer OF, Verschuuren-Bemelmans CC, i ostali. Dystonia in children and adolescents: a systematic review and a new diagnostic algorithm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* srpanj 2015.;86(7):774–81.
40. Jahan I, Muhit M, Hardianto D, Laryea F, Chhetri AB, Smithers-Sheedy H, i ostali. Epidemiology of cerebral palsy in low- and middle-income countries: preliminary



- findings from an international multi-centre cerebral palsy register. *Dev Med Child Neurol.* 24. studeni 2021.;63(11):1327–36.
41. Moster D. Cerebral Palsy Among Term and Postterm Births. *JAMA.* 01. rujan 2010.;304(9):976.
42. Dursun N, Akyuz M, Gokbel T, Akarsu M, Yilmaz E, Karacan C, i ostali. GMFCS level improvement in children with cerebral palsy treated with repeat botulinum toxin injections and intensive rehabilitation: A retrospective study. *J Pediatr Rehabil Med.* 29. ožujak 2022.;15(1):107–12.
43. Blair E, Langdon K, McIntyre S, Lawrence D, Watson L. Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and National Death Index. *BMC Neurol.* 04. prosinac 2019.;19(1):111.
44. Ljutić T. Najčešći čimbenici perinatalnog oštećenja središnjeg živčanog sustava. *Hrvat Rev za Rehabil istraživanja.* 2014;49(1):158–71.
45. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, i ostali. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *J Neurosurg Pediatr.* ožujak 2016.;17(3):260–9.
46. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, i ostali. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol.* lipanj 2010.;52(6):e119–25.
47. Imamura T, Ariga H, Kaneko M, Watanabe M, Shibukawa Y, Fukuda Y, i ostali. Neurodevelopmental Outcomes of Children with Periventricular Leukomalacia. *Pediatr Neonatol.* prosinac 2013.;54(6):367–72.
48. Lee EJ, Lee SY. The effects of early-stage neurodevelopmental treatment on the growth of premature infants in neonatal intensive care unit. *J Exerc Rehabil.* 01. lipanj 2019.;14(3):523–9.
49. Zanon MA, Pacheco RL, Latorraca C de OC, Martimbianco ALC, Pachito DV, Riera R. Neurodevelopmental Treatment (Bobath) for Children With Cerebral Palsy: A Systematic Review. *J Child Neurol.* 10. listopad 2019.;34(11):679–86.
50. Matijević V, Marunica Karšaj J. Smjernice (re)habilitacije djece s neurorazvojnim poremećajima. *Fiz i Rehabil Med.* 2016.;27(3-4):302–29.
51. DCZR Veruda. Kabinet za senzornu integraciju. Dostupno na adresi:<https://dczr-veruda.hr/senzorna-integracija/>. Datum pristupa: 15.03.2023.
52. Enninga EAL, 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. *American Journal of Reproductive Immunology*. 04. ožujak 2015.;73(3):251–62.
53. Townsel CD, Emmer SF, Campbell WA, Hussain N. Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates. *Front Pediatr*. 30. siječanj 2017.;5.
54. Shim SY, Cho SJ, Kong KA, Park EA. Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. *Sci Rep*. 21. srpanj 2017.;7(1):6161.
55. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Semin Perinatol*. prosinac 2021.;34(6):408–15.
56. Bergenhenegouwen LA, Meertens LJE, Schaaf J, Nijhuis JG, Mol BW, Kok M, i ostali. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. siječanj 2014.;172:1–6.
57. Kong L, Nilsson IAK, Gissler M, Lavebratt C. Associations of Maternal Diabetes and Body Mass Index With Offspring Birth Weight and Prematurity. *JAMA Pediatr*. 01. travanj 2019.;173(4):371.
58. Klein LL, Gibbs RS. Infection and Preterm Birth. *Obstet Gynecol Clin North Am*. rujanj 2019.;32(3):397–410.
59. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. studeni 2020.;69:40–9.
60. Li Q, Wang Z, Wang R, Tang H, Chen H, Feng Z. A Prospective Study of the Incidence of Retinopathy of Prematurity in China: Evaluation of Different Screening Criteria. *J Ophthalmol*. 2016.;2016:1–8.
61. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 13. prosinac 2020.;20(1):344.
62. Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Alomar YI, Passera S, Cavallaro G, Mosca F, i ostali. Cerebellar Hemorrhage in Preterm Infants: A Meta-Analysis on Risk Factors and Neurodevelopmental Outcome. *Front Physiol*. 25. lipanj 2019.;10.
63. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW, i ostali. School-Age Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in the Indomethacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. *Pediatrics*. 01. travanj 2019.;111(4):e340–6.

64. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. ožujak 2020.;96:80–6.
65. Polić B, Markić J, Kovačević T, Čatipović Ardalić T & Meštrović J. (2018) Kasna nedonoščad. *Paediatrica Croatica. Supplement*, 62 (1), 32-38. Sv. 62, *Paediatr Croat*.
66. Navikiene J, Virsilas E, Vankeviciene R, Liubsys A, Jankauskiene A. Brain and renal oxygenation measured by NIRS related to patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study. *BMC Pediatr*. 09. prosinac 2021.;21(1):559.

**11. ŽIVOTOPIS**

Ivana Jurić

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Tel. 031 / 512-800

Datum i mjesto rođenja:

14. listopada 1998., Osijek

Vij. I. Mažuranića 7a, Osijek 31000

Tel. 091 / 796 3972

e-mail: [ivanajuric2@mefos.hr](mailto:ivanajuric2@mefos.hr)

[ivana.juric.osijek@gmail.com](mailto:ivana.juric.osijek@gmail.com)

**Obrazovanje:**

2013. – 2017. – III. Gimnazija Osijek

2017. – 2023. – studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

**Nagrade:**

2021. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti koje doprinose ugledu fakuleta

2022. – Dekanova nagrada za izvannastavne aktivnosti koje doprinose ugledu fakuleta

**Članstva u udrugama:**

2017. – 2023. – članica studentske udruge CROMSIC

2019. – 2020. – članica Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Osijeku

**Stručne aktivnosti:**

2017. – Festival znanosti

2019. – 2020. – aktivni sudionik i član Znanstvenog Odbora OSCON kongresa

2019. – demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost Medicinskog fakulteta u Osijeku

2020. – aktivni sudionik na studentskom kongresu CROSS u Zagrebu

2020. – sudionik i voditelj radionice na Tjednu mozga

2020. – 2023. – aktivni sudionik i predsjednica Znanstvenog Odbora OSCON kongresa

2022. – pasivni sudionik ISABS kongresa