

# Primjena i nuspojave terapije kisikom u novorođenčadi

---

Vujanić, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:381751>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sara Vujanić**

**Primjena i nuspojave terapije kisikom u  
novorođenčadi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Borisa Filipovića-Grčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022/2023.

## **POPIS KRATICA**

AHA - American Heart Association

ATP – adenzin trifosfat

BPD – bronhopulmonalna displazija

CAP (eng. community-acquired pneumonia) – pneumonije stečene izvan bolnice

CPAP (eng. continuous positive airway pressure) - kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ECMO (eng. extracorporeal membrane oxygenation) – izvantjelesna membranska oksigenacija

ET – endotrahealni tubus

FiO<sub>2</sub> - frakcija udahnutog kisika

H<sub>2</sub>O - voda

HAP (eng. hospital-acquired pneumonia) – pneumonije stečene u bolnici

HbF – fetalni hemoglobin

HCO<sub>3</sub> – hidrogen karbonat

ILCOR - International Liaison Committee on Resuscitation

MAS (eng. meconium aspiration syndrome) – sindrom aspiracije mekonija

MSAF (eng. meconium stained amniotic fluid) – mekonijska plodna voda

O<sub>2</sub> - kisik

p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

pCO<sub>2</sub> - parcijalni tlak ugljikova dioksida

pO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika

PPHN (eng. persistent pulmonary hypertension of the newborn) – perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi

RDS (eng. respiratory distress syndrome) – sindrom respiratornog distresa

ROP (eng. retinopathy of prematurity) – retinopatija nedonoščadi

ROS (eng. reactive oxygen species) – reaktivni radikali kisika

RTG – rentgensko snimanje

S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – saturacija kisikom arterijske krvi

SpO<sub>2</sub> – saturacija krvi kisikom

TTN (eng. transient tachypnea of the newborn) – prolazna tahipneja novorođenčadi

VEGF (eng. vascular endothelial growth factor) - vaskularni endotelni faktor rasta

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	
<b>SUMMARY</b> .....	
<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. FETALNI RAZVOJ PLUĆA I FIZIOLOGIJA DISANJA NOVOROĐENČETA</b> .....	1
<b>2. 1. RAZVOJ FETALNIH PLUĆA</b> .....	1
<b>2. 2. DISANJE PRIJE I TIJEKOM POROĐAJA</b> .....	2
<b>2. 3. PRVI UDAH I PERINATALNA PRILAGODBA PLUĆA</b> .....	3
<b>3. PRIMJENA KISIKA</b> .....	3
<b>3. 1. POVIJESNI PREGLED</b> .....	3
<b>3. 2. INDIKACIJE ZA PRIMJENU KISIKA</b> .....	5
<b>3. 3. PREGLED POREMEĆAJA RESPIRATORNOG SUSTAVA</b> .....	6
3. 3. 1. SINDROM RESPIRATORNOG DISTRESA (eng. <i>respiratory distress syndrome</i> , RDS) .....	6
3. 3. 2. PERZISTENTNA PLUĆNA HIPERTENZIJA NOVOROĐENČADI (eng. <i>persistent pulmonary hypertension of the newborn</i> , PPHN) .....	7
3. 3. 3. SINDROM ASPIRACIJE MEKONIJA (eng. <i>meconium aspiration syndrome</i> , MAS) .....	7
3. 3. 4. PNEUMONIJA.....	8
3. 3. 5. PROLAZNA TAHIPNEJA NOVOROĐENČADI (eng. <i>transient tachypnea of the newborn</i> , TTN) .....	8
<b>3. 4. METODE PRIMJENE KISIKA</b> .....	9
3. 4. 1. NADOKNADA KISIKA.....	9
3. 4. 2. KONTINUIRANI POZITIVNI TLAK U DIŠNIM PUTEVIMA (CPAP) .....	10
3. 4. 3. MEHANIČKA VENTILACIJA .....	10
<b>4. NUSPOJAVE PRIMJENE KISIKA</b> .....	12

<b>4. 1. TOKSIČNI UČINCI KISIKA</b> .....	12
4. 1. 1. OŠTEĆENJE PLUĆA UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA .....	14
4. 1. 2. OŠTEĆENJE RETINE UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA .....	15
4. 1. 3. OŠTEĆENJE MOZGA UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA.....	17
4. 1. 4. OŠTEĆENJE ERITROCITA UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA .....	18
4. 1. 5. NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITIS (eng. necrotizing enterocolitis, NEC) .....	18
4. 1. 6. PERZISTENTI DUCTUS ARTERIOSUS (PDA).....	19
<b>4. 2. UTJECAJ KONCENTRACIJE KISIKA NA USPJEH REANIMACIJE</b> .....	20
<b>4. 3. DUGOROČNI UTJECAJ HIPEROKSIJE</b> .....	21
<b>5. PREVENCIJA NASTANKA NUSPOJAVA UZROKOVANIH TERAPIJOM KISIKOM U NOVOROĐENČADI I SUVREMENO LIJEČENJE</b> .....	21
<b>5. 1. MJERENJE OKSIGENACIJE U NOVOROĐENČADI</b> .....	22
5. 1. 1. PULSNA OKSIMetriJA .....	22
5. 1. 2. PLINSKA ANALIZA ARTERIJSKE KRVI.....	22
5. 1. 3. TRANSKUTANO MJERENJE KISIKA .....	23
<b>5. 2. CILJANA SATURACIJA KISIKOM I PRAĆENJE NOVOROĐENČADI TIJEKOM PRIMJENE TERAPIJE KISIKOM</b> .....	23
<b>5. 3. SUVREMENO LIJEČENJE</b> .....	24
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	26
<b>7. ZAHVALE</b> .....	27
<b>8. POPIS LITERATURE</b> .....	28
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	34

# SAŽETAK

## **Primjena i nuspojave terapije kisikom u novorođenčadi**

Sara Vujanić

Terapija kisikom ima ključnu ulogu u skrbi za novorođenčad koja se suočava s respiratornim poteškoćama uslijed nezrelosti dišnog sustava. Pritom, važno je istaknuti da primjena terapije kisikom može izazvati i brojne nuspojave koje zahtijevaju pažljivo praćenje i liječenje. U ovom diplomskom radu opisana je primjena terapije kisikom i navedene moguće nuspojave. Prikazani su različiti poremećaji respiratornog sustava koji zahtijevaju terapiju kisikom, poput sindroma respiratornog distresa, perzistentne plućne hipertenzije, sindroma aspiracije mekonija i pneumonije te različite metode primjene terapije kisikom, kao što su nadoknada kisika, kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (CPAP) i mehanička ventilacija. Kako bi se uspješno prevenirale moguće nuspojave terapije kisikom koje uključuju oštećenje pluća, retine, mozga i eritrocita, ističe se važnost praćenja oksigenacije i postavljanje ciljane saturacije kisikom.

**Ključne riječi: novorođenčad, terapija kisikom, poremećaji respiratornog sustava**



## **SUMMARY**

### **The application and side effects of oxygen therapy in newborns**

Sara Vujanić

The application of oxygen therapy plays a crucial role in the care of newborns facing respiratory difficulties due to the immaturity of their respiratory system. However, it is important to emphasize that oxygen therapy can be associated with various side effects that require careful monitoring and management. In this work, the application of oxygen therapy is examined, and the potential side effects are discussed. Different respiratory disorders that require oxygen therapy, such as respiratory distress syndrome, persistent pulmonary hypertension, meconium aspiration syndrome, and pneumonia, are presented, along with various methods of oxygen administration including oxygen supplementation, continuous positive airway pressure (CPAP), and mechanical ventilation. In order to successfully prevent potential side effects of oxygen therapy, which include lung damage, retinal damage, brain damage, and erythrocyte damage, the importance of monitoring oxygenation and establishing target oxygen saturation levels is emphasized.

**Keywords: newborns, oxygen therapy, respiratory disorders**

## 1. UVOD

Nedonošćad predstavlja jednu od najranjivijih skupina novorođenčadi koja se suočava s brojnim izazovima i rizicima povezanim s nedovršenim razvojem organa, uključujući pluća i dišni sustav. Uvođenje terapije kisikom u medicinsku praksu predstavlja jedan od najznačajnijih napretka u liječenju respiratornih poteškoća kod novorođenčadi, pružajući im podršku u održavanju adekvatne oksigenacije. Nedostatak kisika može imati ozbiljne posljedice na njihovo zdravlje i preživljavanje stoga je terapija kisikom postala neizostavan dio skrbi za novorođenčad. Međutim, iako terapija kisikom ima brojne prednosti i često spašava živote, važno je istaknuti da može imati i nuspojave koje mogu imati dugoročne posljedice za dijete. Stoga je nužno prepoznati kada je terapija kisikom doista potrebna kako bi se maksimizirale koristi i minimalizirale nuspojave.

## 2. FETALNI RAZVOJ PLUĆA I FIZIOLOGIJA DISANJA NOVOROĐENČETA

Razvoj fetalnih pluća visoko je koordiniran proces. Tijekom intrauterinog života, funkciju disanja obavlja posteljica izmjenom plinova između majčine i fetalne krvi. Nakon rođenja, dolazi do tranzicije disanja – ulogu izmjene plinova preuzimaju pluća.

### 2. 1. RAZVOJ FETALNIH PLUĆA

Fetalni razvoj pluća može se podijeliti u pet preklapajućih stadija:

- 1. embrionalni stadij** – odvija se od trećeg do sedmog tjedna trudnoće. Razvoj pluća započinje pojavom dišnog divertikula, osnove grkljana, dušnika, bronha i pluća, na ventralnoj stijenci prednjeg crijeva.
- 2. pseudoglandularni stadij** - obuhvaća niz razvojnih procesa između petog i 17. tjedna trudnoće. Stvara se primitivno bronhalno stablo i nastavlja se grananje do terminalnih bronhiola.

3. **kanalikularni stadij** - uključuje razvojne promjene u vremenskom razdoblju od šesnaestog do 26. tjedna trudnoće. Svaki terminalni bronhiol dijeli se na dva ili više respiracijska bronhiola, koji se dalje dijele u tri – šest alveolarnih hodnika. Razvija se i primitivna alveo-kapilarna membrana, a potkraj ovog stadija, počinje se proizvoditi i surfaktant.
4. **sakularni stadij** - počinje u 24. tjednu trudnoće i traje sve do rođenja. Respiracijski bronhioli nastavljaju svoju proliferaciju i stvaraju se primitivne alveole (završne vrećice) koje dolaze u kontakt sa kapilarama. Povećava se proizvodnja surfaktanta.
5. **alveolarni stadij** - započinje u 36. tjednu trudnoće i traje sve do osme godine života. Stadij je obilježen alveogenezom – formiranjem pravih alveolarnih hodnika i alveola te sazrijevanjem alveo-kapilarne membrane. (1)

## 2. 2. DISANJE PRIJE I TIJEKOM POROĐAJA

Fetalni pokreti disanja javljaju se u posljednjem tromjesječju trudnoće i, iako ne sudjeluju u oksigenaciji fetusa, imaju važnu ulogu u rastu pluća, razvoju respiratornih mišića i neuralne regulacije disanja. (2) Prije porođaja, dišni putevi fetusa ispunjeni su tekućinom koju luče alveolarne stanice pluća. Tekućina ulazi u dišne puteve na njihovom distalnom kraju i zatim napušta pluća kroz traheju na način da ju fetus proguta. Ova radnja odvija se tijekom fetalnih pokreta disanja, kada je glotis otvoren i otpor gornjih dišnih puteva malen. Disanje je inhibirano prije i tijekom porođaja. Ulazak veće količine tekućine u gornje dišne puteve događa se samo u uvjetima dugotrajne hipoksije koja može izazvati grčevite udahe te posljedično dovesti do razvoja sindroma aspiracije mekonija. Pri rođenju, tekućina iz pluća mora biti odstranjena iz dišnih puteva kako bi bio moguć ulazak zraka i započela izmjena plinova u plućima. Tri su mehanizma kojima se tekućina odstranjuje: jedna trećina se istisne tijekom prolaska novorođenčeta kroz porođajni kanal tijekom vaginalnog porođaja, trećinu apsorbiraju plućne kapilare, a ostatak tekućine odstrani se limfnom drenažom. (3)

## **2. 3. PRVI UDAH I PERINATALNA PRILAGODBA PLUĆA**

Adekvatni rast i razvoj pluća, prije i nakon porođaja, nužan je za uspješnu tranziciju fetusa na postnatalne uvjete života. Perinatalna prilagodba pluća obuhvaća cirkulatorne promjene, apsorpciju tekućine iz pluća, ekspanziju pluća zrakom i početak kontinuiranog disanja, s ciljem zadovoljavanja metaboličkih potreba. Dišni putevi pružaju malen otpor prolasku zraka i na taj način omogućuju ventilaciju, razvija se gusta krvožilna mreža koja pruža visoki protok krvi i koja je dovoljno blizu plućima kako bi se odvijala učinkovita izmjena plinova, plućno tkivo se lako rasteže prilikom inspirija, a posjeduje dovoljnu snagu da učini i ekspirij. (4) Tijekom trećeg porođajnog doba (vrijeme od rođenja djeteta do porođaja posteljice), podvezuje se pupčana vrpca kojom je novorođenče i dalje povezano sa posteljicom i u tom trenutku ona prestaje funkcionirati. Dolazi do promjene u parcijalnim tlakovima kisika i ugljikova dioksida –  $pO_2$  pada, a  $pCO_2$  raste te se povećava aktivnost perifernih i centralnih kemoreceptora koji sudjeluju u neuralnoj regulaciji disanja. Navedeni mehanizmi, i još mnogi drugi, daju svoj doprinos za prvi udah novorođenčeta.

## **3. PRIMJENA KISIKA**

Tranzicija novorođenčeta na ekstrauterine uvjete života jedna je od najkompleksnijih fizioloških promjena s kojima se čovjek tijekom života mora susresti. Gotovo 20 % novorođenčadi potreban je neki oblik pomoći kako bi uspješno prešli i iz jednog fiziološkog stanja u drugo. Izazovi s kojima se novorođenče susreće ovise o dosegnutoj razini razvoja u vrijeme porođaja, uvjetima tijekom trudnoće i tijekom samog porođaja. Terapija kisikom sastavni je dio novorođenačke resuscitacije, odnosno stabilizacije, te je koncentracija, trajanje i način primjene individualiziran za svako pojedino novorođenče. (3)

### **3. 1. POVIJESNI PREGLED**

Michal Sendivogius, poljski alkemičar, filozof i liječnik, 1604. godine otkrio je da zrak nije jedna tvar, već da se sastoji od više tvari od kojih je jedna ona koja omogućava život – kisik. Otkriće kisika pripisuje se Josephu Priestlyu koji je već tijekom 1770-ih godina upozorio na moguće toksične učinke kisika. Međutim, kliničari su preporučili korištenje 100 %-tnog kisika, je se smatralo da je nedovoljna oksigenacija uzrok otežanoj tranziciji na ekstrauterine

uvjete živote te periodičnom disanju i apneji u novorođenčadi. 1780. godine spominje se korištenje terapije kisikom u novorođenčadi, no tek 1928. je objavljen rad u kojem je opisana uporaba kisika u novorođenačkoj resuscitaciji. Tijekom 1930-ih i 1940-ih godina, terapija kisikom se polako uvodila u svakodnevnu skrb novorođenčadi. Tek kada je izbila epidemija retrolentalne fibroplazije (sadašnji naziv - retinopatija prematuriteta, ROP) u kasnim 1940-im godinama, prepoznala se toksičnost kisika u terapiji nedonoščadi. 1950. godine, dokazana je povezanost uporabe „čistog“ kisika i razvoja ROP-a te se stoga nastojala ograničiti uporaba koncentracija kisika većih od 40 % prilikom liječenja nedonoščadi. Međutim, zbog ograničenja koncentracija i straha od korištenja kisika kao terapijske metode, porastao je mortalitet i prevalencija cerebralne paralize među nedonoščadi. Spoznala se važnost mjerenja oksigenacije u svrhu izbjegavanja i hipoksemije i hiperoksemije. 1980-ih godina, pojavila se mogućnost monitoriranja saturacije kisikom te su pulsni oksimetri postali standardna oprema za liječenje nedonoščadi u neonatalnim intenzivnim jedinicama. (5, 6)

Unatoč upozorenjima, većina liječnika i dalje su primjenjivali 100 %-tni kisik prilikom resuscitacije nedonoščadi. Smatrali su da je 100 %-tni kisik nužan kako bi stvorio dovoljno ATP-a, u organizmu koji je bio u anerobnim uvjetima, i kako bi se prevenirala terminalna ozljeda organa te se kratkotrajno izlaganje kisiku nije percipiralo opasnim. U prilog tome govore ILCOR smjernice, u razdoblju od 1992. do 2005. godine, u kojima se preporuča korištenje 100 %-tnog kisika u resuscitaciji novorođenčadi koja se suočavaju sa otežanom tranzicijom nakon porođaja. Tek nakon mnogobrojnih istraživanja provedenih na životinjama i ljudima koja su jasno pokazala koliko kisik može biti toksičan te nakon što se usvojio koncept veze između oksidativnog stresa, slobodnih radikala, smanjenog antioksidativnog mehanizma u nedonoščadi i apoptoze i reperfuzijske ozljede, ILCOR je 2005. godine promijenio smjernice. 2005. godine, ILCOR je izrazio zabrinutost zbog potencijalnih štetnih učinaka 100% kisika na fiziologiju disanja, cerebralnu cirkulaciju i oštećenje tkiva, ali nije preporučio specifičnu strategiju primjene kisika zbog nedovoljno dokaza. (7)

ILCOR je 2010. godine preporučio da cilj terapije kisikom u rodilištu treba biti postizanje vrijednosti saturacije kisikom ( $SpO_2$ ) u interkvartilnom rasponu vrijednosti preduktalnih saturacija u zdrave novorođenčadi rođene prirodnim putem. (8) U ILCOR-ovim smjernicama iz 2015. godine, navodi se da se reanimacija nedonoščadi treba započeti s 21-30 % kisika te se protive korištenju visokih koncentracija kisika (65-100%) za započinjanje reanimacije. (6, 9)

### 3. 2. INDIKACIJE ZA PRIMJENU KISIKA

Većina novorođenčadi uspješno se prilagodi na ekstrauterine uvjete života. No, navodi se da je gotovo 20 % novorođenčadi ipak potreban neki oblik medicinske intervencije da počnu samostalno disati. Brojni su antenatalni rizični faktori koji mogu doprinijeti razvoju respiratorne insuficijencije: nedonošenost ili prenošenost djeteta, fetalni hidrops, intrauterini zastoj u rastu, višeploidna trudnoća, abnormalno sijelo posteljice, bolest majke i zlouporaba droge. Osim antenatalnih, navode se i rizični čimbenici tijekom porođaja: stav zatkom, poprečni položaj fetusa, fetalna bradikardija, nagnječenje ili prolaps pupkovine, abrupcija placente, korioamnionitis i mekonijska plodna voda. Nakon porođaja, pneumonija, pneumotoraks, opstrukcija dišnog puta i različite kongenitalne malformacije mogu dovesti do neadekvatne izmjene plinova u plućima novorođenčeta. Važno je napomenuti da prisutnost rizičnog faktora nije nužna za razvoj respiratornog distresa u novorođenčeta. (10) Respiratorna insuficijencija definirana je kao nemogućnost uspostave ili održavanja adekvatne izmjene plinova nužne za postizanje odgovarajućih  $pO_2$  i  $pCO_2$  te acidobazne ravnoteže. Novorođenački dišni sustav odlikuju jedinstvene fiziološke karakteristike. U odnosu na odrasle, novorođenčad imaju manje dišne puteve koji su skloniji kolabiranju i manja pluća koja imaju manju popustljivost, manju alveokapilarnu površinu pogodnu za izmjenu plinova te smanjeni funkcionalni rezidualni kapacitet. (11)

Respiratorna insuficijencija obično uključuje dva ili više kriterija iz kliničkih laboratorijskih kategorija: (12)

#### 1. klinički kriteriji:

- a) retrakcije (interkostalne, supraklavikularne, suprasternalne)
- b) stenjanje
- c) frekvencija disanja veća od 60 udisaja/min
- d) centralna cijanoza
- e) refraktorna apneja
- f) smanjenje aktivnosti i pokreta djeteta

#### 2. laboratorijski kriteriji:

- a)  $pCO_2 > 60$  mm Hg
- b)  $pO_2 < 50$  mm Hg ili saturacija  $O_2 < 80\%$
- c)  $pH < 7,25$

Netom nakon porođaja, provodi se brza inicijalna procjena novorođenčeta, koja uključuje procjenu njegove krepkosti i sposobnosti da samostalno prebrodi tranziciju na ekstrauterine uvjete života. Ukoliko se procjeni da novorođenče nije u mogućnosti učiniti navedeno, potrebno ga je odvojiti od majke i učiniti prve korake neonatalne resuscitacije prema AHA algoritmu za neonatalnu resuscitaciju. (13)

### 3. 3. PREGLED POREMEĆAJA RESPIRATORNOG SUSTAVA

Slijedi kratki pregled najčešćih kliničkih stanja s poremećenom respiratornom funkcijom, u kojima je potrebna neka vrsta terapije kisikom. Odabir načina primjene kisika, temelji se na dijagnozi i kliničkom statusu novorođenčeta.

#### 3. 3. 1. SINDROM RESPIRATORNOG DISTRESA (eng. *respiratory distress syndrome*, RDS)

Sindrom respiratornog distresa najčešći je uzrok respiratorne insuficijencije u nedonoščadi. (14) Nedostatna količina surfaktanta u plućima, primarni je razlog nastanka ove bolesti. Plućni surfaktant površinski je aktivna tvar koja oblaže plućne alveole, smanjuje njihovu površinsku napetost i na taj način smanjuje sklonost alveola kolabiranju te olakšava njihovo otvaranje. Incidencija sindroma respiratornog distresa raste sa stupnjem nedonošenosti, jer se dostatna količina surfaktanta počne proizvoditi tek u kasnom stadiju trudnoće (34. – 36. tjedan trudnoće). Nedonoščadi sa RDS-om potreban je veći tlak za otvaranje alveola, teško održavaju adekvatni funkcionalni rezidualni kapacitet, što uzrokuje razvoj atelektaza, hipoventilaciju i nepodudarnost ventilacije i perfuzije. Nepodudarnost ventilacije i perfuzije onemogućuje izmjenu plinova, te dolazi do razvoja intrapulmonalnog desno-lijevog shunta. Nedugo nakon porođaja, nedonošče se prezentira tahipnejom, širenjem nosnih krila, stenjanjem, retrakcijama, hiperkapnijom i hipoksemijom. (15)

Dijagnoza RDS-a potvrđuje se radiološki i vidljive su sljedeće karakteristike: (16)

- (1) mali volumen pluća
- (2) bilateralne i simetrične opacifikacije tipa zrnatog stakla (eng. *ground glass*)
- (3) zrakom ispunjeno bronhalno stablo (aerobronhogram)
- (4) zvonoliko oblikovan toraks

### 3. 3. 2. PERZISTENTNA PLUĆNA HIPERTENZIJA NOVOROĐENČADI (eng. persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)

Perzistentna plućna hipertenzija javlja se u novorođenčadi kada se ne uspiju dogoditi fiziološke cirkulacijske promjene koje omogućuju novorođenčetu da preživi u ekstrauterinim uvjetima. Glavna karakteristika ovog poremećaja je povećan otpor u plućnoj cirkulaciji. Tijekom trudnoće, fetus se nalazi u stanju fiziološke plućne hipertenzije zahvaljujući visokom plućnom vaskularnom otporu koji nastaje kao posljedica plućne vazokonstrikcije uslijed hipoksije i nekih drugih uzroka. Da bi tranzicija iz fetalne na postnatalnu cirkulaciju bila uspješna, u trenutku porođaja, potrebno je smanjenje otpora u plućnoj cirkulaciji. Ukoliko se to ne dogodi, tlak u plućnoj arteriji ostane visok, venska (deoksigenirana) krv skreće kroz duktus arteriosus i foramen ovale, što rezultira hipoksemijom, smanjenom opskrbom tkiva kisikom, metaboličkom acidozom i pogoršanjem plućne vazokonstrikcije. Klasifikacija perzistentne plućne hipertenzije zasniva se na njezinoj etiologiji. Razlikujemo primarnu ili idiopatsku PPHN i sekundarnu PPHN. Obilježje primarne perzistentne plućne hipertenzije je izostanak bolesti plućnog parenhima koja bi mogla biti uzrok povećanog plućnog otpora. Sekundarna PPHN najčešće se povezuje sa ostalim respiratornim poremećajima u novorođenčadi – sindrom aspiracije mekonija, sindrom respiratornog distresa, pneumonija i kongenitalna dijafragmalna hernija. Dijagnoza PPHN-a postavlja se klinički i ehokardiografski. (17)

### 3. 3. 3. SINDROM ASPIRACIJE MEKONIJA (eng. meconium aspiration syndrome, MAS)

Sindrom aspiracije mekonija je kliničko stanje karakterizirano razvitkom respiratorne insuficijencije u novorođenčadi koja su se rodila u mekonijskoj plodnoj vodi. Nastaje zbog aspiracije mekonijske plodne vode tijekom fetalnih respiratornih pokreta u maternici ili tijekom prvih udaha nakon rođenja. Mekonij se normalno nalazi u crijevima novorođenčeta i evakuira se tijekom prvog dana života. No, mekonij se može i ranije ispustiti iz crijeva, tijekom trudnoće, što rezultira mekonijskom plodnom vodom. MSAF se smatra indikatorom fetalne patnje koji nastaje u uvjetima hipoksije i acidoze. Sindrom aspiracije mekonija tipična je bolest skoro terminske, terminske i prenošene novorođenčadi. Mekonij u dišnim putevima može uzrokovati mehaničku opstrukciju koja može biti potpuna ili djelomična. Potpuna opstrukcija uzrokuje razvoj atelektaza i posljedično poremećenu izmjenu plinova. U djelomičnoj opstrukciji dolazi



do pojave ventilnog mehanizma i posljedične hiperinflacije, jer je prolaz zraku tijekom inspirija omogućen, ali tijekom ekspirija ostaje zarobljen u plućima. Osim opstrukcije, može se razviti kemijski pneumonitis i doći do inaktivacije surfaktanta, ukoliko mekonijska plodna voda dospije u plućni parenhim. Dodatno, MAS može biti i uzrokom sekundarne perzistentne plućne hipertenzije. Klinički znakovi su tahipneja, zvižduci, hropci, širenje nosnih krila, retrakcije te cijanoza. Dijagnoza se potvrđuje RTG-om pluća gdje je vidljiva hiperinflacija, različito velika područja atelektaza i zaravnjen ošit. (18)

### 3. 3. 4. PNEUMONIJA

Nakon sepse, pneumonija je najučestalija bakterijska infekcija u novorođenačkoj dobi. Može se razviti već u prvim satima života novorođenčeta i u tom slučaju, pneumonija je dio sepse. Ako se razvije nakon sedmog dana života, infekcija je ograničena na pluća. Pneumonija može nastati tijekom trudnoće, u perinatalnom i postnatalnom razdoblju. Ako je majka zaražena tijekom trudnoće, infekcija se može prenijeti s nje na dijete. Primjer za ovaj način prijenosa je citomegalovirus, konatalni lues i drugi. U perinatalnom razdoblju, do prijenosa infekcije dolazi tijekom prolaska djeteta kroz porođajni kanal. Glavni uzročnici tih pneumonija su *Escherichia coli*,  $\beta$ -hemolitički streptokok, *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i dr. Etiologija postnatalnih pneumonija ovisi o tome je li se infekcija razvila kod kuće (CAP) ili u bolnici, najčešće na jedinici intenzivnog liječenja (HAP). (19) Klinički znakovi pneumonije su respiratorni distress sa tahipnejom i metaboličkom acidozom, a dijagnoza se potvrđuje RTG-om pluća gdje su vidljivi asimetrični infiltrati te često pleuralni izljevi. (20)

### 3. 3. 5. PROLAZNA TAHIPNEJA NOVOROĐENČADI (eng. transient tachypnea of the newborn, TTN)

Prolazna tahipneja novorođenčadi naziv je za umjereni respiratorni distress koji se javlja odmah nakon poroda i traje otprilike tri dana. Incidencija je veća među terminskom novorođenčadi nego među nedonoščadi i u djece porođene carskim rezom. Drugi naziv za ovaj respiratorni poremećaj je „mokra pluća“, jer nastaje kao posljedica spore reapsorpcije vode iz pluća tijekom i nakon porođaja. Zaostala voda u plućima otežava izmjenu plinova te iz tog razloga dijete diše brže kako bi nastojalo kompenzirati manjak kisika. Najčešći klinički znakovi

uključuju: ubrzanu frekvenciju disanja (više od 60 u minuti), stenjanje, širenje nosnih krila i retrakcije. Dijagnoza TTN-a u najviše slučajeva se postavi kada simptomi nestanu do 3. dana života novorođenčeta. (21)

### **3. 4. METODE PRIMJENE KISIKA**

Prema smjernicama Američkog kardiološkog društva za neonatalnu resuscitaciju (13), inicijalna stabilizacija novorođenčeta uključuje taktilnu stimulaciju, postavljanje glave u neutralni položaj te aspiraciju usne i nosne šupljine. Sljedeći korak uključuje primjenu jedne od metoda terapije kisikom:

- 1. nadoknada kisika**
- 2. kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (eng. continuous positive airway pressure – CPAP)**
- 3. mehanička ventilacija**

Odluka koja metoda primjene terapije kisikom će se koristiti temelji se na procjeni kolika količina kisika je potrebna djetetu i je li dijete u mogućnosti samostalno disati. Ukoliko je sposobno samostalno disati, koriste se prve dvije navedene metode, a ukoliko nije, opcija nadoknade kisika je mehanička ventilacija. Slijedi kratki pregled svake pojedine metode primjene terapije kisikom. (22)

#### **3. 4. 1. NADOKNADA KISIKA**

Kisik se može primijeniti putem nosne kanile, maske za lice ili kapuljače (kutije) novorođenčadi koja dišu samostalno. (22) Saturacija krvi kisikom trebala bi biti između 88 i 94 % u nedonoščadi i između 92 i 96 % u djece rođene na termin. Fetalni hemoglobin (HbF) ima izrazito visok afinitet prema kisiku, stoga su niže razine O<sub>2</sub> dostatne da se postigne ciljana saturacija. Kisik koji se primjenjuje mora biti zagrijan (36 – 37 °C) i ovlažen kako bi se spriječilo hlađenje i isušivanje sekreta u dišnim putovima te prevenirao razvoj bronhospazma. Frakciju udahnutog O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) prilikom nadoknade potrebno je mijenjati ovisno o uvjetima koji se neprestano mijenjaju, a kako bi se osigurala optimalna saturacija kisikom u krvi (SpO<sub>2</sub>). SpO<sub>2</sub> se mjeri pulsним oksimetrom postavljenim na desnoj ruci novorođenčeta. **Nosna kanila**

je mekana cjevčica sa dva nastavka koja leže u nosnicama pacijenta te je povezana sa izvorom kisika. Njome se mogu primjenjivati mali protoci kisika 0, 5 do 4 - 5 L/min, ugodna je za pacijenta i novorođenče se može nesmetano hraniti. Tijekom nadoknade kisika na ovaj način, mala količina O<sub>2</sub> „bježi“ tako da dijete često ne dobiva cijelu količinu O<sub>2</sub> koja se primjenjuje. **Maska za lice** pokriva lice i nos novorođenčeta. Za razliku od nosne kanile, maskom za lice moguće je davati puno veće protoke kisika. Važno je da protok kisika bude dovoljno visok kako ne bi došlo do nakupljanja CO<sub>2</sub>. Ovaj način primjene kisika ometa hranjenje djeteta. **Kapuljača** odnosno **kutija sa kisikom**, postavlja se iznad djetetove glave i u njoj cirkulira topao i ovlaženi kisik. Ovo je jedini način primjene kisika u kojem se precizno može izmjeriti FiO<sub>2</sub>. Koncentracija kisika mjeri se pomoću uređaja koji je postavljen blizu djetetove glave. Kao i kod primjene kisika putem maske za lice, moguće je nakupljanje CO<sub>2</sub>, stoga protok mora biti minimalno 2 – 3 L/kg/min. Djeca dobro podnose ovaj oblik nadoknade O<sub>2</sub>, no zbog ograničenja kretanja, nije metoda izbora ako je potrebna nadoknada kisika tijekom dužeg perioda vremena. (23)

#### 3. 4. 2. KONTINUIRANI POZITIVNI TLAK U DIŠNIM PUTEVIMA (CPAP)

Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima primjenjuje se u novorođenčadi koja samostalno dišu i kojima je potrebna veća potpora disanju, koju ne mogu dobiti putem nosne kanile, maske ili kapuljače. Kako i sam naziv upućuje, O<sub>2</sub> se u ovoj metodi primjenjuje pod pozitivnim tlakom obično od 5 do 7 cm H<sub>2</sub>O, što održava alveole otvorenima i poboljšava oksigenaciju na način da smanjuje količinu krvi koja cirkulira u atelektičnim područjima pluća. Najčešće se primjenjuje putem nosnih kanila. Indikacija za primjenu CPAP-a je respiratorna bolest ograničenog vremenskog trajanja (npr. difuzna atelektaza i blagi sindrom respiratornog distresa, edem pluća). (24)

#### 3. 4. 3. MEHANIČKA VENTILACIJA

Mehanička ventilacija spasonosni je oblik terapije kisikom u jako bolesne novorođenčadi. U ovih pacijenata, javlja se teška respiratorna insuficijencija obilježena nedostatnom oksigenacijom, alveolarnom ventilacijom, smanjenim respiratornim naporom i nerijetko zatajenjem cirkulacije. (25) Najčešće se radi o nedonoščadi u koje se razvija RDS

zbog nezrelosti pluća i manjka surfaktanta. Osim nedonošenosti, indikacija za ovu metodu respiratorne potpore je sindrom aspiracije mekonija, perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi, ozljeda mozga uzrokovana hipoksijom, apneja, pneumonija i dr. Inicijalni korak mehaničke ventilacije je endotrahealna intubacija novorođenčeta. (26) Osnovna oprema za provođenje ovog postupka uključuje laringoskop i endotrahealni tubus, oboje odgovarajuće veličine. Endotrahealni tubus može se postaviti transoralnim i transnazalnim putem. Orotrahealna intubacija je lakša i brža za izvesti stoga se češće koristi u praksi. U ovom pristupu, tubus se uvodi u traheju kroz usnu šupljinu. Nazotrahealna intubacija koristi se kada nije moguće izvesti orotrahealnu intubaciju te se izvodi na način da se tubus kroz nosnu šupljinu hvataljkom uvede u traheju.

Odabir veličine, odnosno promjera endotrahealnog tubusa koji će se koristiti, temelji se na porođajnoj masi novorođenčeta ili navršenom tjednu trudnoće, ukoliko porođajna masa nije poznata: (27)

**Tablica 1.** Vodič za odabir odgovarajuće veličine endotrahealnog tubusa

modificirano prema: (27)

POROĐAJNA MASA (g)	TRUDNOĆA (tjedni)	PROMJER ET TUBUSA (mm)
<1000	<28	2,5
1000 – 1900	28 – 34	3,0
1900 – 3700	34 <sup>+</sup> - termin	3,5
>3700	termin <sup>+</sup>	4,0

Prema principu rada, mehanička ventilacija može se podijeliti u tri kategorije:

1. **IPPV** – intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom
2. **INVP** – intermitentna ventilacija negativnim tlakom
3. **HFV** – ventilacija visokom frekvencijom.

IPPV je najčešći princip rada modernih invazivnih i neinvazivnih ventilatora. Pacijentov respiratorni sustav integriran je u sustav ventilatora i pozitivni tlak se isporučuje intermitentno. S obzirom na način na koji je način isporučen inspirij, odnosno koja je kontrolna varijabla, razlikujemo tlačnu i volumnu ventilaciju. Neovisno o kojem navedenom modalitetu je riječ, ekspirij, proces kojim se smanjuje volumen pluća, je pasivan. (28) Osnovni cilj mehaničke ventilacije je postizanje zadovoljavajuće oksigenacije i ventilacije u novorođenačkim plućima.

Oksigenacija se odvija u alveolama nakon što ih primijenjeni pozitivni tlak otvori. Pojam ventilacija označava protok zraka u i izvan pluća sa svrhom eliminacije ugljikova dioksida. Oba procesa određena su različitim parametrima koji se mogu namjestiti na stroju za ventilaciju. Za odluku koji parametar je nužno promijeniti, potrebno je mnogo iskustva, jer promjena vrijednosti jednog može utjecati i na drugi parametar.

**Tablica 2.** Parametri koji određuju oksigenaciju i ventilaciju. MAP = srednji tlak u dišnim putevima određen PEEP-om i PIP-om;  $FiO_2$  = frakcija udahnutog kisika; VT= respiracijski volumen

modificirano prema: (26)

<b>POTREBA</b>	
<b>POVEĆANA OKSIGENACIJA</b>	POVEĆATI $FiO_2$ POVEĆATI MAP ( <i>PIP +/- PEEP</i> )
<b>POVEĆANA VENTILACIJA</b> (= eliminacija CO <sub>2</sub> )	POVEĆATI VT POVEĆATI <b>FREKVENCIJU DISANJA</b>

## 4. NUSPOJAVE PRIMJENE KISIKA

Kisik, kao posljednji primatelj elektrona, ima ključnu ulogu u aerobnom disanju te u slučaju nestašice, stanica umire. Umiruću stanicu moguće je spasiti nadoknadom razine kisika unutar stanice. Iako terapija kisikom u perinatalnom razdoblju može biti spasonosna, nužno je uzeti u obzir i toksične učinke koje može izazvati. Može narušiti rast i razvoj, uzrokovati upalu i negativno utjecati na bioenergetsku funkciju organizma. Novorođenčad, osobito nedonoščad, izrazito su podložna hiperoksičnoj ozljedi koja nastaje zbog oksidativnog stresa. (5) Važno je napomenuti da svaka bolest s kojom se novorođenčad, odnosno nedonoščad susreću, te proces oporavka, izrazito opterećuje obitelj. (29)

### 4. 1. TOKSIČNI UČINCI KISIKA

Primjena kisika dvosjekli je mač – ima svoje prednosti, ali uzrokuje i nuspojave. (30) U podlozi toksičnog utjecaja kisika razvoj je **reaktivnih radikala kisika (ROS)**. U ljudskom

tijelu, reaktivni radikali kisika neprestano se stvaraju i uklanjaju djelovanjem antioksidansa. ROS su: superoksidni anion ( $O_2^-$ ), vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ), lipidni peroksid (LOOH), peroksilni radikal ( $RO^-$ ), dušikov oksid (NO) i hidroksilni radikal ( $OH^-$ ). (31) Reaktivni radikali kisika neophodni su za regulaciju fizioloških funkcija stanica – imaju ulogu u ekspresiji gena, energetskom metabolizmu, transportu proteina, imaju utjecaj na signalne puteve i sudbinu stanica. Sudjeluju u diferencijaciji i samoobnavljanju matičnih stanica, u urođenom i specifičnom imunosnom odgovoru organizma te pridonose sazrijevanju megakariocita. No, ako ih ima previše, reagirajući sa lipidima, proteinima, DNK, aminokiselinama i ostalim molekulama u organizmu te oksidacijom stanica, ROS izazivaju oštećenje. (28) Zaštitu organizma od štetnog djelovanja reaktivnih radikala kisika pružaju antioksidansi tako što inhibiraju oksidaciju molekula i neutraliziraju utjecaj slobodnih radikala, djelujući kao elektron donori. Razlikujemo tri antioksidacijska mehanizma: enzimatski - superoksid dismutaza, katalaza i glutation; neenzimatski – vitamini C, E, beta-karoten, bilirubin, albumin, haptoglobin, ceruloplazmin, feritin itd. ; stanični - eritrociti, trombociti, i u manjoj mjeri fagociti. U organizmu, točnije intracelularno, najveće su količine glutationa. Cistein je prekursor glutationa stoga je i njegova dostatna količina potrebna za normalno funkcioniranje svake stanice. (32) **Oksidativni stres** stanje je koje nastaje kada reaktivni radikali kisika i reaktivni radikali dušika nadvladaju antioksidativni mehanizam zaštite. U podlozi oksidativnog stresa su dinamične, kompleksne, biokemijske reakcije, odgovorne za redukciju kisika, osjetljive na promjene pH i temperature. Stoga se za oksidativni stres može reći da je pomak ravnoteže oksidacijsko-redukcijskih kemijskih reakcija u korist oksidacije.

Novorođenački organizam nalazi se u stanju povećane potražnje kisika zbog rasta i razvoja organskih sustava. Porođaj je oksidacijski izazov za novorođenče - nakon relativno hipoksičnih uvjeta u maternici, novorođenče se izlaže zraku, odnosno, hiperoksičnim uvjetima. U nastaloj hiperoksiji postoji povećana razina supstrata (kisika) za razvoj reaktivnih radikala kisika. Izvori prekomjernog stvaranja ROS-a u nedonoščadi su ishemija/reperfuzija, učestale infekcije, upala, mitohondrijski respiratorni lanac, slobodno željezo, Fentonova reakcija i hiperoksija. Nedonoščad su još podložnija oksidativnom stresu zbog činjenice da aktivnost antioksidativnih enzima raste u posljednjim tjednima trudnoće i da tada majčini neenzimatski antioksidansi prelaze fetusu putem placente. Elementi u tragovima, poput bakra, cinka, željeza i svena, nužni su za normalnu funkciju antioksidacijskog sustava. Nedonoščad ima perinatalnu deficijenciju svena stoga su u još nepovoljnijem položaju. Zaključuje se da oksidativni stres u novorođenčadi može nastati kao posljedica prevelikog stvaranja ROS-a, premalo antioksidansa

ili kao rezultat oboje. Primjena kisika i hiperoksija u novorođenačkom periodu mogu uzrokovati brojne nuspojave u različitim organima i organskim sustavima, koje zajednički nazivamo **bolestima uzrokovanim slobodnim radikalima**. (30, 32, 33)

#### 4. 1. 1. OŠTEĆENJE PLUĆA UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA

Pluća su izrazito podložna oštećenjima koja nastaju uslijed primjene kisika. Reaktivni radikali kisika direktnim i indirektnim putem uzrokuju ozljedu pluća. Direktni mehanizam oštećenja uključuje pojačano stvaranje ROS-a uslijed hiperoksije, a indirektno ROS aktiviraju fagocite i upalu koji posljedično oštećuju plućno tkivo. Prolongirano izlaganje kisiku može oštetiti epitel pluća, inaktivirati surfaktant, uzrokovati stvaranje intraalveolarnog edema i zadebljanja intersticija te posljedično fibroze. Sve navedeno dovodi do razvoja **plućnih atelektaza**. (30) Atelektaza je bez-zračno stanje većeg ili manjeg dijela pluća koji je karakteriziran gubitkom funkcije pluća i smanjenjem površine za izmjenu plinova. (34) Osim navedenog, moguć je razvoj i **bronhopulmonalne displazije (BPD)**. BPD je rezultat abnormalnog razvoja pluća i dugotrajne mehaničke ventilacije tijekom koje je dijete bilo izloženo visokim koncentracijama kisika. Histološka obilježja bronhopulmonalne displazije su bronhiolarna i intersticijska fibroza sa manjim brojem većih alveola. (35) Razvoj bronhopulmonalne displazije karakteriziran je remodeliranjem tkiva koje završava kroničnom fazom čije obilježje je povećan broj fibroblasta i fibroznih područja. Metaloproteinaze matriksa reguliraju fibrozne procese u tkivu, razgrađujući ekstracelularne proteine matriksa i fibrilarni kolagen, zajedno sa svojim inhibitorima. (36) Tijekom oksidativnog stresa raste broj i metaloproteinaza matriksa i njihovih inhibitora što narušava strukturu ekstracelularnog matriksa. Osim navedenog, oksidativni stres djeluje i na pneumocite tipa II koji su najvažnije matične stanice u plućima. Njihova uloga je izrazito važna – reguliraju rast i sazrijevanje plućnog tkiva, zarastanje rana i održavaju homeostazu tekućine unutar pluća. Nadalje, u slučaju oštećenja pluća, pneumociti tipa II, kao matične stanice, imaju sposobnost pretvorbe u pneumocite tipa I koji luče tvari potrebne za oporavak alveolarne kapilarne barijere i održavanje alveolarne funkcije. Oksidativni stres odgovoran je za indukciju pretjerane apoptoze pneumocita tipa II što onemogućuje njihovu proliferaciju i dovodi do oštećenja pluća. (33) Incidencija raste sa stupnjem nedonošenosti. Inicijalno se prezentira kao respiratorna insuficijencija, no kasnije progredira u **kronično oštećenje pluća**. (37) Sumnja na BPD postavlja se ako se dijete ne uspijeva odvojiti od respiratora te ako se razvija sve veća

hipoksemija, hiperkapnija. Dijagnoza se postavlja RTG slikom pluća na kojoj je u početku vidljivo difuzno zamućenje zbog nakupljanja eksudata. S vremenom izgled pluća postaje multicističan s izmjenjujućim područjima emfizema, ožiljkavanja i atelektaza. (38) Koncentracija kisika korištena tijekom respiratorne potpore dobar je pokazatelj stupnja kronične plućne disfunkcije. (37)

#### 4. 1. 2. OŠTEĆENJE RETINE UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA

Godine 1942., Theodore L. Terry opisao je retrolentalnu fibroplaziju (RLF) – progresivni poremećaj, među nedonoščadi male porođajne mase, u čijoj podlozi je formiranje fibroznog tkiva iza leće, što dovodi do ozbiljnog oštećenja vida i sljepoće. (39) Međutim, tek se 1950-ih godina počela obraćati pozornost na RLF, nakon što je liberalna primjena velikih frakcija kisika u udahnutom zraku rezultirala epidemijom retinopatije nedonoščadi. Kate Campbell prva je koja je razvoj retinopatije povezala sa terapijom kisikom. (40) **Retinopatija nedonoščadi (ROP)**, obuhvaća vazoproliferativne promjene na mrežnici koje nastaju kao posljedica prijevremenog rođenja, zbog kojih dolazi do prekida normalnog razvoja krvnih žila mrežnice. (41) Retina je zbog svoje strukture bogate fosfolipidima izrazito podložna utjecaju hiperoksije. U nedonoščadi, vaskularizacija retine nije potpuna pri rođenju, jer se u perifernom temporalnom dijelu retine vaskularizacija se događa posljednja, između 39. i 41. tjedna trudnoće. Iz tog razloga postoje avaskularna područja koja su važna za razvoj ROP-a. Razvoj ROP-a može se podijeliti u dvije faze – ishemijsku i proliferativnu. **Ishemijska faza** karakterizirana je prekidom napredovanja kapilarnog sloja retine i degeneracijom postojećih žila. Druga, **proliferativna faza**, očituje se proliferacijom novih žila iz područja avaskularne ishemije. Međutim, ova proliferacija odvija se na anarhičan i neučinkovit način jer se ne razvijaju hranidbene žile. (42)

Oksidativni stres je glavni čimbenik razvoja retinopatije nedonoščadi. Tijekom hiperoksije, nastaju reaktivni radikali kisika koji uzrokuju štetu. Nezrelost antioksidacijskog mehanizma zaštite, struktura retine bogata višestrukim nezasićenim masnim kiselinama, podložnima lipidnoj peroksidaciji, te ograničena sposobnost autoregulacije retinalnog protoka krvi, a time i ograničena sposobnost moduliranja isporuke kisika u retinalno tkivo u slučaju hiperoksemije, čine retinu nedonoščadi izrazito ranjivom na utjecaj slobodnih radikala. Tromboksen A<sub>2</sub>, PAF (faktor aktivacije trombocita) i izoprostani, produkti peroksidacije



radikala arahidonske kiseline, vazokonstrikcijom i izravnim citotoksičnim učinkom na endotelne stanice sudjeluju u obliteraciji krvnih žila. Također, povećava se i ekspresija i aktivnost endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS) što stvara dodatni izvor slobodnih radikala izvedenih iz NO. Drugi glavni mehanizam odgovoran za početni gubitak krvnih žila je supresija vaskularnog rasta. Ova regulacija, koja ovisi o razini oksigenacije, djeluje na transkripcijskoj razini preko transkripcijskog faktora HIF-1 $\alpha$  (hipoksija-inducibilni faktor-1 $\alpha$ ). U situaciji hiperoksije, HIF-1 $\alpha$  je smanjen, a ekspresija VEGF-a i njegovih receptora je kolabirana, što dovodi do apoptoze retinalnih endotelnih stanica. (42) Abnormalna proliferacija krvnih žila odvija se u dijelovima oka u kojima ne bi trebala, stvara se ožiljkasto tkivo koje oštećuje retinu i može doći do gubitka vida zbog ablacije retine. (43) Rast ovih novih krvnih žila je potaknut proangiogenim čimbenicima, uključujući vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), koji se izlučuje kao odgovor na hipoksiju neurona izazvanu uskraćivanjem vaskularizacije retine. (42)

Niska gestacijska dob, niska porođajna masa i deficit IGF-1 (inzulinu sličnog faktora rasta) identificirani su kao glavni čimbenici rizika za razvoj retinopatije nedonoščadi. (42)

Liječenje ROP-a zahtijeva multidisciplinarnu skrb između oftalmologa, neonatologa i pedijatrijskih anesteziologa u specijaliziranim bolnicama. Prilikom primjene kisika u neonatalnim intenzivnim jedinicama, nužno je koristiti što manje koncentracije kisika i nastojati izbjeći oscilacije oksigenacije. Probir za ROP i dijagnoza, postavlja se pregledom fundusa oka. Za liječenje koristi se nekoliko metoda: laserska fotokoagulacija, anti-VEGF protutijela i vitrektomija. Laserska koagulacija je zahvat koji se provodi u općoj anesteziji i čiji cilj je uništiti avaskularni i ishemijski dio retine kako bi se smanjila proizvodnja VEGF-a. Anti-VEGF protutijela (bevacizumab, ranibizumab) primjenjuju se u intravitrealnim injekcijama u proliferativnom stadiju retinopatije i djeluju na način da zaustavljaju rast krvnih žila. (44) U uznapredovalim stadijima s ablacijom retine potrebno je pribjeći kirurškom zahvatu vitrektomije. Glavni cilj ovog pristupa je oslobađanje kritičnih točaka retinalne trakcije, bez izazivanja dehiscencije. Dugotrajno praćenje pacijenata koji su imali ROP od iznimne je važnosti, bez obzira na odabranu terapijsku metodu, jer su reaktivacije bolesti uočene u adolescenciji i odrasloj dobi. (42)

#### 4. 1. 3. OŠTEĆENJE MOZGA UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA

Bijela tvar u mozgu vrlo je osjetljiva na oštećenje uzrokovano hiperoksijom. Razlog tome je struktura bijele tvari – visok sadržaj nezasićenih masnih kiselina koje su izložene peroksidaciji, prisutnost slobodnog željeza, mala količina antioksidacijskih enzima (SOD, katalaza, glutation peroksidaza) i ranjivost oligodendrocita. U mozgu nedonoščadi, nerijetko se javi **periventrikularna malacija** karakterizirana fokalnom nekrozom bijele tvari neposredno uz lateralne ventrikule s posljedičnom cističnom formacijom i difuznom ozljedom duboke cerebralne bijele tvari. Medijatori upale, i bez prisustva bakterija, u mozgu fetusa izazivaju periventrikularnu malaciju. Meta oksidativnog stresa su oligodendroglija prekursorske stanice koje još nisu mijelinizirane. Pretežito se nalaze u periventrikularnom području od 24. do 34. tjedna trudnoće. (45) S obzirom da se ranjivost oligodendroglija stanica smanjuje sa sazrijevanjem, razumljivo je da su nedonoščad podložnija razvitku periventrikularne malacije. Smatra se da je periventrikularna malacija glavni supstrat za razvoj cerebralne paralize. (33) Još jedan klinički entitet povezan sa terapijom kisikom je **intraventrikularno krvarenje (IVH)** koje se također češće razvija u nedonoščadi. Značajne fluktuacije protoka krvi kroz mozak, odnosno velike oscilacije arterijskog krvnog tlaka i izražene i kontinuirane promjene sistoličkih i dijastoličkih brzina protoka u sustavnoj cirkulaciji, važne su u patogenezi intraventrikularnog krvarenja. Uslijed prvotne hipoksije, događa se ishemija te se nakon uspostave cirkulacije razvija hiperoksijska reperfuzijska ozljeda koja dovodi do intraventrikularnog krvarenja. (46) Ishemija u tkivu potiče proinflamatorno stanje stvaranjem leukocitnih adhezijskih molekula, endotelina, tromboksana A2 i suprimiranjem protektivnih mehanizama – prostaciklin i dušični oksid te tako povećava osjetljivost tkiva na buduću reperfuzijsku ozljedu. Uslijed dolaska kisika na prethodno hipoksično promijenjeno tkivo, stvaraju se slobodni radikali. Slobodni radikali potječu od željeza koje se oslobađa iz krvi. Ekspresija hem oksigenaze, u nezreloj bijeloj tvari mozga, osobito je visoka i potiče dodatno stvaranje  $Fe^{2+}$  kada je prisutno krvarenje. Nastalo željezo, Fentonovom reakcijom, katalizira stvaranje visoko reaktivnog i opasnog hidroksilnog radikala koji zatim napada prekursorske stanice oligodendroglije. Izvor intraventrikularnog krvarenja su male krvne žile u subependimalnom germinalnom matriksu, lokaliziranom između nucleusa caudatusa i talamusa, u razini foramena Monro. Ovisno o količini krvarenja, razlikuju se **četiri stupnja** intraventrikularnog krvarenja:

1. stupanj – krvarenje ograničeno na područje germinalnog matriksa
2. stupanj – IVH bez dilatacije ventrikula
3. stupanj – IVH sa dilatacijom ventrikula
4. stupanj – IVH sa intraparenhimalnim krvarenjem

Karakteristika prva dva stupnja je manja količina krvi i činjenica da, u većini slučajeva, nema dugoročnih posljedica, dok je u trećem i četvrtom stupnju riječ o mnogo više krvi i češće ostaju trajne posljedice. (47, 48)

#### 4. 1. 4. OŠTEĆENJE ERITROCITA UZROKOVANO PRIMJENOM KISIKA

Eritrociti su stalno izloženi slobodnim radikalima zbog visoke koncentracije kisika i hemskog željeza koju posjeduju. Zbog toga što je membrana eritrocita permeabilna za slobodne kisikove radikale i što je aktivnost intracelularnih antioksidativnih enzima velika, cirkulirajući tijelom, eritrociti brane ostale stanice i tkiva. No, u stanju oksidativnog stresa, dolazi do oksidacije hemoglobina i oštećenja proteina i lipida unutar membrane eritrocita. Oksidativni stres iscrpljuje zalihe ATP-a i adeninskih nukleotida. Denaturacija membranskih proteina prethodi lipidnoj peroksidaciji. Izloženost fosfatidilserina aktivira kaspaze i dolazi do fagocitoze oštećenih eritrocita. Nadalje, osmotski šok uzrokuje ulazak  $Ca^{2+}$  kroz neselektivne kationske kanale i izlazak  $Cl^-$ . Oksidativni stres, ulazak  $Ca^{2+}$ , izlazak  $Cl^-$ , denaturacija membranskih proteina i peroksidacija lipida, glavni su signali za eriptozu – programiranu smrt eritrocita. Izrazita eriptoza, koja se ne može nadoknaditi povećanim stvaranjem eritrocita i tako nadoknaditi ubrzani gubitak, uzrok je **novorođenačke hemolitičke anemije** i posljedične žutice. (49)

#### 4. 1. 5. NEKROTIZIRAJUĆI ENTEROKOLITIS (eng. necrotizing enterocolitis, NEC)

Nekrotizirajući enterokolitis gastrointestinalni je poremećaj koji se gotovo isključivo javlja u nedonoščadi. (50) NEC je multifaktorijalna bolest sa brojnim rizičnim čimbenicima od kojih je nedonošenost izdvojena kao najvažniji. Nezrelost crijeva, neravnoteža mikrovaskularnog tonusa, abnormalna kolonizacija crijeva sa mikroorganizmima, neadekvatan imunosni odgovor i hipoksijsko–ishemijska ozljeda primjeri su ostalih rizičnih čimbenika čije

međudjelovanje uzrokuje upalu i nekrozu crijeva. Osim navedenog, smatra se da je u podlozi patogeneze nekrotizirajućeg enterokolitisa oksidativni stres. U nedonoščadi, povećana je proizvodnja ROS-a zbog izlaganja visokim koncentracijama kisika (resuscitacija, nadoknada kisika) nedugo nakon porođaja. Također, u usporedbi sa terminskom djecom, nedonoščad imaju više slobodnog željeza koje može dovesti do stvaranja izrazito toksičnog hidroksilnog radikala (OH<sup>•</sup>). U nedonoščadi kod kojih se ne može primjenjivati enteralna prehrana, potpuna parenteralna prehrana (PPP), ključna je za unos esencijalnih hranjivih tvari. Međutim, pripravci PPP-a često su kontaminirani oksidacijskim produktima.

Crijevna sluznica nedonoščadi izložena je stalnoj ozljedi zbog hipoksije, hipotermije i enteralne (sve osim majčinog mlijeka) ili parenteralne prehrane. Zbog Gram negativnih bakterija koje prezetiraju lipopolisaharid (LPS) na crijevnoj sluznici, dolazi do prekomjerne signalizacije u staničnom putu epitela putem Toll-sličnog receptora 4 i posljedične apoptoze enterocita. Navedeni faktori dovode do translokacije bakterija i LPS-a u cirkulaciju te posljedične proizvodnje proupalnih citokina i proizvodnje ROS-a. (51)

#### 4. 1. 6. PERZISTENTI DUCTUS ARTERIOSUS (PDA)

Ductus arteriosus je žilna komunikacija između aorte descendens i pulmonalne arterije. (52) U pravilu se ductus arteriosus zatvori tijekom prvih nekoliko dana života. Razlog tomu je pad cirkulirajućeg prostaglandina E<sub>2</sub>, vazodilatatora kojeg je lučila posteljica, i povećanje koncentracije kisika u krvi uslijed početka disanja. Intrauterina hipoksija održava ductus arteriosus (DA) otvorenim, a normalno postnatalno povećanje pO<sub>2</sub> u novorođenčeta potiče njegovo zatvaranje.

U nedonoščadi rođenoj prije 30. tjedna trudnoće najčešće se viđa perzistentni ductus arteriosus. Razlog tomu je različita uloga izoprostana, biomarkera oksidativnog stresa, u terminske djece i nedonoščadi. Izloženost kisiku povećava razinu izoprostana u plućima koji aktivira receptor tromboksana A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) što uzrokuje zatvaranje ductusa arteriosusa. Međutim, u nedonoščeta, izoprostani, reagirajući sa receptorom 4 prostaglandina E<sub>2</sub> (EP<sub>4</sub>), izazivaju vazodilataciju ductusa arteriosusa. Zaključuje se da izoprostani imaju dvojak utjecaj na DA – mogu poticati konstrikciju ili dilataciju, ovisno o koncentraciji receptora TxA<sub>2</sub> i EP<sub>4</sub>. Kako se gestacijska dob djeteta povećava, tako se smanjuje koncentracija receptora EP<sub>4</sub> i povećava receptora TxA<sub>2</sub>.

Hemodinamski značajni PDA može uzrokovati hipoperfuziju organa što dodatno doprinosi razvoju ostalih bolesti uzrokovanih slobodnim radikalima. (33)

#### 4. 2. UTJECAJ KONCENTRACIJE KISIKA NA USPJEH REANIMACIJE

Kisik se donedavno nekritično koristio prilikom resuscitacije i liječenja novorođenčadi. U prilog tome govore AHA smjernice za neonatalnu resuscitaciju iz 1992. godine u kojima se navodi: „100 %-tni kisik se treba koristiti, nije toksičan i nema razloga za zabrinutost“. Kada se osvijestilo da primjena kisika, osim pozitivnih može uzrokovati i neželjene učinke, razvila se potreba za revizijom postojećih smjernica za neonatalnu resuscitaciju i liječenje. (33)

Sve do rezultata prospektivnog, međunarodnog, kontroliranog istraživanja objavljenog 1998. godine, 100 %-tni kisik se uvijek primjenjivao prilikom resuscitacije asfiktčne novorođenčadi. Naime, riječ je o istraživanju u kojem je sudjelovalo 11 bolničkih centara iz šest država. Hipoteza istraživanja bila je da je korištenje sobnog zraka ( $FiO_2 = 21\%$ ) prilikom resuscitacije asfiktčne novorođenčadi jednako uspješno kao i korištenje 100 %-tnog kisika. Kriteriji za sudjelovanje u istraživanju bili su: apneja ili dahtanje sa srčanom frekvencijom manjom od 80 u minuti prilikom porođaja te potreba za resuscitacijom. Ukupno je sudjelovalo 609 novorođenčadi - 288 resuscitirano sobnim zrakom i 321 resuscitirano 100 %-tnim kisikom. U rezultatima nije primjećena statistički značajna razlika u mortalitetu između dvije skupine. Međutim, prilikom Apgar testa (indeksa vitalnosti novorođenčeta) u 1. i 5. minuti, rezultati su bili znatno niži u skupini novorođenčadi resuscitiranih 100 %-tnim kisikom, nego u skupini u kojoj je korišten sobni zrak. Također, u skupini gdje je korišten 100 %-tni kisik, novorođenčadi je bilo potrebno više vremena da počnu plakati i da samostalno udahnu. Pretpostavlja se da je razlog tomu nastanak atelektaza u plućima ili depresija disanja ili neki drugi neželjeni učinci uslijed korištenja 100 %-tnog kisika. Zaključak ovog istraživanja bio je da je resuscitacija sobnim zrakom jednako uspješna metoda kao i resuscitacija 100 %-tnim kisikom. (53) Međutim, tek se u istraživanju objavljenom 2010. godine dokazalo da je resuscitacija asfiktčne novorođenčadi sobnim zrakom ( $FiO_2 = 21\%$ ) povezana sa čak **30 % manjim mortalitetom**. (54) Nakon toga, 2010. godine, izdane su ILCOR smjernice u kojima se preporuča započinjanje resuscitacije sobnim zrakom umjesto sa 100%-tnim kisikom u terminske djece. Za nedonoščad, sa manje od 32 navršenih tjedana trudnoće, preporuka je korištenje smjese zraka i kisika prilikom započinjanja resuscitacije. Međutim, ako nije dostupna smjesa, preporuča se

korištenje sobnog zraka. Primjena većih koncentracija kisika treba se razmotriti ako, unatoč pravilnoj ventilaciji, ne dolazi do povećanja srčane frekvencije i ako se ne postiže dostatna oksigenacija praćena pulsnom oksimetrijom. (8)

#### **4. 3. DUGOROČNI UTJECAJ HIPEROKSIJE**

Novorođenčad, osobito nedonoščad, lijećena visokim koncentracijama kisika, nerijetko imaju dugoroćne posljedice hiperoksije. Izloženost kisiku, mođe uzrokovati promjene u regulatornim imunološkim putevima što pridonosi lošijoj otpornosti na respiratorne infekcije kasnije tijekom djetinjstva i u odrasloj dobi. (55) Dodatno, terapija kisikom mođe uzrokovati abnormalnosti srca, npr. lijevostrana ventrikularna disfunkcija te takva novorođenćad imaju veći rizik za nastanak neuroloških oštećenja tijekom kasnijeg života. Neurološko razvojno oštećenje mođe se oćitovati kao nenormalno ponašanje ili kao deficit u kognitivnim sposobnostima. Osim navedenog, mođe biti uzrokom i smanjene velićine hipokampusa te intraventrikularnog krvarenja i periventrikularne leukomalacije, u odsutnosti neke druge intrakranijalne patologije. (30)

### **5. PREVENCIJA NASTANKA NUSPOJAVA UZROKOVANIH TERAPIJOM KISIKOM U NOVOROĐENĆADI I SUVREMENO LIJEĆENJE**

U današnje vrijeme, kisik je najćešće korišćena terapija u neonatalnim jedinicama intenzivnog lijećenja. Međutim, optimalna saturacija kisikom još uvijek je predmet rasprave. Nerijetko se preventivno daje terapija kisikom kako bi se izbjegao nastanak hipoksije što, ako je koncentracija kisika bila previsoka, mođe dovesti do razvoja hiperoksije. Hiperoksija se normalno ne događa u prirodi, već je isključivo posljedica medicinske intervencije. Iako je već dokazano da terapija kisikom ima i svoje toksićne ućinke, još uvijek se hiperoksija ne percipira kao stanje koje je, jednako kao i hipoksiju, potrebno izbjeći. (56)

## 5. 1. MJERENJE OKSIGENACIJE U NOVOROĐENČADI

Napredak u procjeni kliničkog stanja novorođenčeta, dogodio se pojavom i širokom uporabom pulsni oksimetara. (57) Ostale dostupne metode mjerenja oksigenacije su plinska analiza arterijske krvi i transkutano mjerenje parcijalnog tlaka kisika. Osim navedenih metoda, nužno je navesti i NIRS metodu mjerenja oksigenacije za koju raste zanimanje svakim danom. (46)

### 5. 1. 1. PULSNA OKSIMetriJA

Pulsna oksimetrija neinvazivna je metoda mjerenja oksigenacije. Transkutani pulsni oksimetar izračunava zasićenost kapilarne krvi kisikom ( $SpO_2$ ), odnosno određuje postotak hemoglobina koji je zasićen kisikom. Senzor se sastoji od dva izvora svjetla valnih duljina 600 nm i 940 nm, koji se djelomično apsorbiraju u hemoglobinu u ovisnosti o zasićenosti ili nezasićenosti kisikom. Računajući apsorpciju na dvjema valnim duljinama moguće je odrediti zasićenost hemoglobina kisikom. Ručni zglob, dlan i stopalo uobičajena su mjesta za primjenu sonde pulsni oksimetra. Prednosti ove metode su mnogobrojne – neinvazivnost, široka dostupnost, uređaj nije potrebno kalibrirati, a moguća je detekcija naglih fluktuacija saturacije kisikom. No, nijedna metoda nije savršena pa tako i pulsna oksimetrija ima svoja ograničenja. Pokreti ekstremiteta te stanja poput hipotenzije, hipoperfuzije, izrazite anemije i hemoglobinopatije te činjenica da fetalni hemoglobin jače veže kisik od adultnog oblika, mogu uzrokovati pogreške u očitavanju. (58)

### 5. 1. 2. PLINSKA ANALIZA ARTERIJSKE KRVI

Plinska analiza arterijske krvi služi za precizno određivanje  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  i pH krvi. Ovi parametri zajedno s tjelesnom temperaturom omogućavaju izračunavanje razine  $HCO_3$  i  $SaO_2$ . (59) Mjerenje parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi, smatra se zlatnim standardom za praćenje oksigenacije tkiva u nedonoščadi. Nedostatak ove metode je potreba punktiranja arterije ili postavljanja invazivnog intravaskularnog katetera koji se nakon nekoliko dana treba odstraniti što znači da nema dugotrajnijeg praćenja  $PaO_2$ . (46)

### 5. 1. 3. TRANSKUTANO MJERENJE KISIKA

Transkutano mjerenje kisika neinvazivna je metoda kojom se, kroz kožu, mjeri parcijalni tlak kisika u krvi putem senzora koji je zagrijan na oko 42°C. Dodatna prednost ove metode je mogućnost kontinuiranog transkutanog mjerenja parcijalnog tlaka ugljikova dioksida. Razlog ograničene uporabe je nužnost redovite kalibracije uređaja i visoka cijena uređaja i potrošnog materijala.

### 5. 2. CILJNA SATURACIJA KSIKOM I PRAĆENJE NOVOROĐENČADI TIJEKOM PRIMJENE TERAPIJE KSIKOM

Zbog nezrelosti dišnog sustava u nedonoščadi, mnogi su razlozi zašto bi se trebala započeti neonatalna resuscitacija. Još 2005. godine, prilikom provođenja postupaka neonatalne resuscitacije tijekom porođaja, isključivo se koristio 100 % kisik. Takva praksa provodila se sve dok nije dokazano da resuscitacija zrakom, u kojem je volumni udio kisika 21 %, smanjuje nastanak oksidativnog stresa, upale i razvoj bronhopulmonalne displazije. (46) Usprkos mnogim provedenim studijama, još uvijek se nije pronašao savršen raspon saturacije kisikom koji bi se trebao postići – onaj u kojem dijete neće biti ni u stanju hipoksije ni hiperoksije. U preglednom radu (56), navode se rezultati pet randomiziranih kontroliranih pokusa, u kojima su se uspoređivala dva raspona SpO<sub>2</sub> – 85–89 % i 91–95 % među nedonoščadi sa manje od 28 navršenih tjedana trudnoće. Oksigenacija se mjerila pomoću pulsni oksimetara koji su bili namješteni da zabilježe svaku vrijednost koja je odstupala za 3% ispod ili iznad zadanih vrijednosti. Rezultati istraživanja pokazali su da je saturacija kisikom u rasponu između 85–89% povezana sa povećanim mortalitetom i incidencijom nekrotizirajućeg enterokolitisa u usporedbi sa skupinom sa višom ciljanom saturacijom kisikom. Nasuprot tome, među nedonoščadi kojima se održavala viša saturacija kisikom, primijećena je veća incidencija retinopatije nedonoščadi u usporedbi sa prethodnom skupinom. Smatralo se najsigurnijim korištenje širokog raspona ciljane vrijednosti saturacije kisikom, ali prema najnovijim europskim smjernicama iz 2023. godine, preporuča se da ciljana vrijednost saturacije kisikom za nedonoščad bude između 90 i 94 % . Alarm treba biti postavljen tako da tolerira vrijednosti od 89 % do 95 % (uključujući i njih). (60)

U kliničkoj praksi, održavanje planirane vrijednosti saturacije kisikom ovisi o mnogim čimbenicima. Odabrana ciljana vrijednost saturacije kisikom razlikuje se od klinike do klinike,



a održavanje iste uvelike ovisi o osoblju. S obzirom na smjenski rad, osoblje se neprestano izmjenjuje, mijenja se dinamika među osobljem i radno opterećenje varira. Osim toga, kolektiv se sastoji od osoba koje se međusobno razlikuju po stupnju obrazovanja i predanosti poslu. Također, održavanje vrijednosti saturacije kisikom ovisi o odabranoj metodi mjerenja, o točnosti i preciznosti korištenih uređaja te ovisi o činjenici je li nedonošče sklono oscilacijama SpO<sub>2</sub>.

Tijekom medicinske izobrazbe, u većini obrazovnih jedinica, hipoksija se ističe kao problem koji je nužno ispraviti, a komplikacije hiperoksije su samo usputno spomenute. Posljedica toga je činjenica da medicinsko osoblje ima veću toleranciju za hiperoksiju nego za hipoksiju te se očitavanja od 100 % na pulsnom oksimetru često ne smatraju nenormalnim. Strah od hipoksije najčešće dovodi do veće postignute saturacije kisikom u novorođenčadi nego što je prvotno ciljano. Nedovoljna edukacija osoblja doprinosi smanjivanju uspjeha reanimacije novorođenčadi. Učestale i kratke obuke, temeljene na simulaciji slučajeva, pokazale su se korisnima te je primijećeno poboljšanje preživljavanja pacijenata u roku od 24 sata u uvjetima s ograničenim resursima. Iz navedenog može se zaključiti da bi se treninzi vještina u reanimaciji novorođenčadi trebali održavati više od jedanput godišnje, no još nije utvrđeno koliki broj bi bio optimalan. (61)

### **5. 3. SUVREMENO LIJEČENJE**

Prema posljednjim ILCOR CoSTR smjernicama iz 2021. godine, kod terminske i kasne nedonoščadi (navršenih  $\geq 35$  tjedana trudnoće) , prilikom započinjanja pružanja respiratorne potpore, preporuča se korištenje sobnog zraka ( $FiO_2 = 21\%$  ) . Koncentraciju kisika nužno je titrirati kako bi se postigle odgovarajuće preduktalne saturacije (Tablica 3.) .

**Tablica 3.** *Približna ciljna SpO<sub>2</sub> u prvih 10 minuta nakon porođaja za zdravu terminsku djecu*

*modificirano prema: (61)*

<b>VRIJEME NAKON POROĐAJA (min)</b>	<b>DONJA GRANICA SpO<sub>2</sub> (%)</b>
2	65
5	85
10	90

Ukoliko se koristi veća koncentracija kisika, nužno ju je, što je prije moguće, smanjiti.

Preporuke za nedonoščad (<35 navršenih tjedana trudnoće), je korištenje nižih koncentracija kisika (21 – 30 %) umjesto visokih (60 – 100 %). Meta-analizom provedenih istraživanja, nije primijećena statistički značajna dobrobit ni šteta, u kratkoročnom i dugoročnom mortalitetu te neurološkom razvoju, prilikom korištenja incijalno nižih koncentracija kisika. U nedonoščadi mlađe od 32 tjedna, trebala bi se izbjegavati saturacija kisikom ispod 80 % i/ili bradikardija u 5. minuti života, jer je oboje povezano sa lošom prognozom.

**Tablica 4.** *Preporučena koncentracija kisika, prema gestacijskoj dobi, za započinjanje neonatalne resuscitacije*

*modificirano prema: (61)*

<b>GESTACIJSKA DOB (TJEDNI)</b>	<b>KONCENTRACIJA KISIKA (%)</b>
>32	21
28 - 31	21 - 30
<28	30

Tijekom neonatalne resuscitacije u rodilištu, nužna je uporaba pulsno oksimetra, postavljenog na desnu ruku novorođenčeta, i mješalice kisika. Cilj je postići vrijednost saturacije kisikom iznad 25. percentile za zdravu terminsku novorođenčad u prvih 5 minuta nakon porođaja (Tablica 3.). Ukoliko usprkos primjeni pravilne ventilacije, ne dolazi do povećanja srčane frekvencije te ako je saturacija kisikom i dalje niska, treba se povećati

koncentracija isporučenog kisika. Svakih 30 sekundi potrebno je provjeravati koncentraciju davanog kisika i saturaciju kako bi se izbjegla hipoksija i hiperoksija. Ukoliko je saturacija kisikom 95 % u nedonoščadi, potrebno je smanjiti koncentraciju kisika. Važno je pažljivo titrirati koncentraciju kisika koja se daje te ju prilagođavati ovisno o trenutnom stanju novorođenčeta. Nužno je pronaći „pravu“ dozu kojom se izbjegava hipoksija, hiperoksija i bradikardija. (61)

## **6. ZAKLJUČAK**

Nedonoščad i terminska novorođenčad jedinstvena su populacija koja su u fazi intenzivnog rasta i koja imaju smanjen antioksidacijski kapacitet. Neovisno o napretku medicine i razvoju novijih i sofisticiranijih metoda liječenja, u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja, nadoknada kisika je i dalje najkorištenija terapija. Iako terapija kisikom može biti spasonosna, kisik u suvišku je toksičan. Nužno je da se medicinski djelatnici neprestano educiraju i pomoću novih saznanja budu u mogućnosti donijeti odluku je li terapija kisikom u tom trenutku zbilja potrebna i u kolikoj mjeri.

## 7. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Borisu Filipoviću-Grčiću na korisnim savjetima, pristupačnosti i iskazanom strpljenju pri pisanju ovog rada.

Hvala mojim roditeljima, sestri i Koku na neizmjernoj podršci. Hvala što nikada niste prestali vjerovati u mene i što ste mi pomogli da svaka dva tjedna napunim baterije kod kuće. Bez vas ne bih uspjela.

Hvala ostatku moje obitelji na svakom *sretno* prije ispita i čestitci nakon.

Hvala dragim prijateljima iz grupe za svaku šalu, druženje, zajednički ispit, iščekivanje rezultata i veselja.

Hvala mojim Pakračanima: Silviji, Lani, Luciji i Antoniju zbog kojih sam se i u Zagrebu osjećala kao kod kuće.

## 8. POPIS LITERATURE

1. Sun X. Normal and Abnormal Structural Development of the Lung. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch D, Benitz WE. ur. *Fetal and Neonatal Physiology*. izd. 6. sv. 2. Amsterdam: Elsevier; 2022. str. 585–599.
2. Koos BJ, Rajae A. Fetal breathing movements and changes at birth. *Adv Exp Med Biol*. 2014;814:89-101.
3. Hooper SB, te Pas AB. Physiology of Neonatal Resuscitation. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch D, Benitz WE. ur. *Fetal and Neonatal Physiology*. izd. 6. sv. 2. Amsterdam: Elsevier; 2022. str. 1589-1605.
4. Wallace, MJ, Hooper, SB, Harding R. Physiologic Mechanisms of Normal and Altered Lung Growth Before and After Birth. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch D, Benitz WE. ur. *Fetal and Neonatal Physiology*. izd. 6. sv. 2. Amsterdam: Elsevier; 2022. str. 605-617.
5. Mathias M, Chang J, Perez M, Saugstad OD. Supplemental Oxygen in the Newborn: Historical Perspective and Current Trends. *Antioxidants*. 2021;10(12):1879.
6. Kapadia V, Lee OJ. Optimizing oxygen therapy for preterm infants at birth: Are we there yet? . *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(2):101081.
7. 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 7: Neonatal resuscitation. *Resuscitation*. 2005;67(2-3):293-303.
8. Wyllie J, Perlman JM, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, i sur. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Resuscitation*. 2010;81
9. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, i sur. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(16):S204-S241.

10. Weiner GM, Hooper SB, Davis PG, Wickhoff Mh. Respiratory and Cardiovascular Support in the Delivery Room Understanding the Transition to Newborn Life. U: Bancalari E. ur. The Newborn Lung. izd. 3. Amsterdam: Elsevier; 2019. str. 173-195.
11. Rocha G, Soares P, Gonçalves A, Silva AI, Almeida D, Figueiredo S i sur. Respiratory Care for the Ventilated Neonate. Can Respir J. 2018;2018:12.
12. DiBlasi R. Respiratory care of the newborn. U: Keszler M, Suresh G, Goldsmith JP. ur. Goldsmith's Assisted Ventilation of the Neonate. izd. 7. Amsterdam: Elsevier; 2022. str. 363-383.e5.
13. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover AV, Kamath-Rayne BD, Kapadia VS i sur. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. AHA Journal [Internet]. 2020 Oct 20 [pristupljeno 15. 5. 2023.]. Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000902>
14. Jobe AH. Pathophysiology of Respiratory Distress Syndrome. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch D, Benitz WE. ur. Fetal and Neonatal Physiology. izd. 6. sv. 2. Amsterdam: Elsevier; 2022. str. 1680-1695.e3.
15. Cuna AC, Carlo WA. Respiratory distress syndrome. U: Polin RA, Yoder MC. ur. Workbook in Practical Neonatology. izd. 6. Amsterdam: Elsevier; 2020. str. 129-142.
16. Worsley C, Agrawal R. Respiratory distress syndrome. Radiopaedia.org [Internet]. 2008 May 2 [pristupljeno 15. 5. 2023.]. Dostupno na: <http://radiopaedia.org/articles/1467>
17. Lakshminrusimha S, Steinhorn RH. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch D, Benitz WE. ur. Fetal and Neonatal Physiology. izd. 6. sv. 2. Amsterdam: Elsevier; 2022. str. 1648-1662.e4.
18. Monfredini C, Cavallin F, Villani PE, Paterlini G, Allais B, Trevisanuto D. Meconium aspiration syndrome: A narrative review. Children. 2021;8(3):230.
19. Tesini BL. Neonatal Pneumonia. Pediatrics - MSD Manual Professional Edition [Internet]. 2022 Jul [pristupljeno 17. 5. 2023.]. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-pneumonia>
20. Donnelly LF. Chest. Pediatric Imaging [Internet]. 2009 Jan 1 [pristupljeno 17. 5. 2023.];26–61. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781416059073000039>

21. Boston Children's Hospital [Internet]. Transient Tachypnea of the Newborn (TTN); [pristupljeno 17. 5. 2023.]. Dostupno na: <https://www.childrenshospital.org/conditions/transient-tachypnea-newborn>
22. MedlinePlus Medical Encyclopedia [Internet]. Oxygen therapy in infants: [pristupljeno 17. 5. 2023.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/007242.htm>
23. Frey B, Shann F. Oxygen administration in infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.2003;88(2):F84-8
24. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Dišna potpora [Internet] . [pristupljeno 22. 5. 2023.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/respiratorne-bolesti-novorodjencadi-dojencadi-i-male-djece/disna-potpora>
25. Chakkarapani AA, Adappa R, Mohammad Ali SK, Gupta S, Soni NB, Chicoine L, i sur. "Current concepts in assisted mechanical ventilation in the neonate" - Part 2: Understanding various modes of mechanical ventilation and recommendations for individualized disease-based approach in neonates. Int J Pediatr Adolesc Med. 2020;7(4):201–8.
26. Wallis S, Firth C. Neonatal Ventilation-basics of mechanical ventilation Mechanical Ventilation in Neonates. NICE [Internet]. 2019 Apr 3 [pristupljeno 22. 5. 2023.]; Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng124>
27. Neonatal intubation [Internet]. [pristupljeno 22. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/neonatal-intubation/>
28. Keszler M. Principles of Mechanical Ventilation. U: Polin RA, Yoder MC. ur. Workbook in Practical Neonatology. izd. 6. Amsterdam: Elsevier; 2020. str. 143-160.
29. Obst S, Herz J, Alejandre Alcazar MA, Endesfelder S, Möbius MA, Rüdiger M, i sur. Perinatal Hyperoxia and Developmental Consequences on the Lung-Brain Axis. Oxid Med Cell Longev.2022;2022:1–17.
30. Perrone S, Bracciali C, Di Virgilio N, Buonocore G. Oxygen Use in Neonatal Care: A Two-edged Sword. Front Pediatr. 2017;4.
31. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. Am J Med. 1991;91(3):S14–22.

32. Tipple TE, Ambalavanan N. Oxygen Toxicity in the Neonate: Thinking Beyond the Balance. *Clinics in Perinatology*. 2019;46(3):435–447
33. Perrone S, Manti S, Petrolini C, Dell’Orto VG, Boscarino G, Ceccotti C, i sur. Oxygen for the Newborn: Friend or Foe? *Children*. 2023;10(3):579.
34. Raos M, Batinica S, Marković J. Terapijski pristup atelektazi u djece. *Med Jad*. 2008;38(3-4):107-112.
35. Weisenberg E. Bronchopulmonary dysplasia. *Pathology Outlines* [Internet]. 2011 Aug 1 [pristupljeno 13. 6. 2023.]; Dostupno na: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorbpd.html>
36. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia - Oxidative stress and antioxidants. *Seminar Neonatol*. 2003;8:39–49.
37. Bancalari E, Claire N, Jobe AH, Laughon MM. Definitions and Diagnostic Criteria of Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical and Research Implications. U: Bancalari E. ur. *The Newborn Lung*. izd. 3. Amsterdam: Elsevier; 2019. str.115-129.
38. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Bronhopulmonalna displazija [Internet]. [pristupljeno 24. 5. 2023.]; Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pedijatrija/respiratorne-bolesti-novorodjencadi-dojencadi-i-male-djece/bronhopulmonalna-displazija>
39. Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N. Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):35
40. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust*. 1951. 2(2):48-50
41. Vatauvuk Z, Derk BA. Suvremeni pristup liječenju retinopatije nedonoščadi. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik (1331-3002)*. 2008;8:113-116
42. Daruich A, Bremond-Gignac D, Behar-Cohen F, Kermorvant E. Rétinopathie du prématuré : de la prévention au traitement. *médecine/sciences*. 2020;36(10):900-907
43. Retinopathy Of Prematurity (ROP): What It Is & Treatment [Internet]. [pristupljeno 24. 5. 2023.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17430-retinopathy-of-prematurity>



44. Retinopathy of prematurity: National Eye Institute [Internet]. [citirano 29. lipanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/retinopathy-prematurity>
45. Folkerth RD. Periventricular leukomalacia: overview and recent findings. *Pediatr Dev Pathol.* 2006;9(1):3-13.
46. Ali SKM, Mohammed N, Qureshi N, Gupta S. Oxygen therapy in preterm infants: recommendations for practice. *Paediatrics and Child Health (United Kingdom).* 2021;31(1):1–6.
47. Intraventricular hemorrhage of the newborn: MedlinePlus Medical Encyclopedia [Internet]. [pristupljeno 14. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/007301.htm>
48. Walsh BH, Inder TE. Intraventricular Hemorrhage in the Neonate. U: Polin RA, Abman SH, Rowitch D, Benitz WE. ur. *Fetal and Neonatal Physiology.* izd. 6. sv. 2. Amsterdam: Elsevier; 2022. str. 1394-1414.e7
49. Perrone S, Tataranno ML, Stazzoni G, Del Vecchio A, Buonocore G. Oxidative injury in neonatal erythrocytes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:str. 104–108.
50. Thakkar HS, Lakhoo K. Necrotizing Enterocolitis. *Surgery (United Kingdom).* 2022;40(11):713-716
51. Aceti A, Beghetti I, Martini S, Faldella G, Corvaglia L. Oxidative Stress and Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Mechanisms, Opportunities for Intervention, and Role of Human Milk. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7
52. Patent Ductus Arteriosus (PDA): Johns Hopkins Medicine [Internet]. [pristupljeno 14. 6. 2023.]. Dostupno na: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/patent-ductus-arteriosus-pda>
53. Saugstad OD, Rootwelt T, Aalen O, Sallab S, Samy Aly G. Resuscitation of Asphyxiated Newborn Infants With Room Air or Oxygen: An International Controlled Trial: The Resair 2 Study. *Pediatrics.* 1998;102(1):e1.
54. Saugstad OD. Resuscitation of newborn infants: from oxygen to room air. *Lancet.* 2010;376(9757):1970-1.

55. Cheong JLY, Doyle LW. Long-Term Pulmonary Outcome of Preterm Infants. U: Bancalari E. ur. *The Newborn Lung*. izd. 3. Amsterdam: Elsevier; 2019. str. 161-170.
56. Sola A, Golombek SG, Bueno MTM, Lemus-Varela L, Zuluaga C, Domínguez F, i sur. Safe oxygen saturation targeting and monitoring in preterm infants: Can we avoid hypoxia and hyperoxia?. *Acta Paediatr*. 2014;103(10):1009–1018
57. Ralston SL, Lonhart JA, Schroeder AR. Too much of a good thing: Hyperoxia and pediatric respiratory illnesses. *Pediatrics*. 2020;146(2):3
58. Disanje, kisik i pulsna oksimetrija: Medikor [Internet]. [pristupljeno 31. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://medikor.hr/wp/disanje-kisik-i-pulsna-oksimetrija/>
59. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Plinska analiza arterijske krvi [Internet]. [pristupljeno 31. svibanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/testovi-plucne-funkcije/plinska-analiza-arterijske-krvi>
60. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, i sur. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23
61. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, Ersdal H, Morley C, Rüdiger M, i sur. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021;161:291–326

## 9. ŽIVOTOPIS

*Sara Vujanić*

### OSOBNI PODATCI

Datum rođenja: 21. 9. 1997.

Mjesto rođenja: Požega, Republika Hrvatska

### OBRAZOVANJE

2004. – 2012. Osnovna škola braće Radića Pakrac, Pakrac

2012. – 2016. Srednja škola Pakrac, smjer: opća gimnazija

2016. – 2017. Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2017. – 2023. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### NAGRADE I STUDENTSKE AKTIVNOSTI

2020. – 2023. u vodstvu Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju

od 2022. - provođenje e-savjetovanja putem platforme *Pitaj stručnjaka* u aplikaciji *Spolno zdravlje* u sklopu udruge HUHIV

2022 – 2023. sudjelovanje i organizacija javnozdravstvene akcije *Lov na tihog ubojicu* u sklopu Studentske sekcije za hipertenziju

2022. dobitnica Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za projekt *Lov na tihog ubojicu*

### STRANI JEZICI

engleski jezik