

Bronhopulmonalna displazija

Pejić, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:930680>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-13**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Lucija Pejić

Bronhopulmonalna displazija

DIPLOMSKI RAD



**Zagreb, 2016.
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

MEDICINSKI FAKULTET

Lucija Pejić

Bronhopulmonalna displazija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje, Klinike za Pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Ruže Grizelj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

POPIS KRATICA:

BPD = bronhopulmonalna displazija

CPAP = kontinuirana primjena pozitivnog tlaka (engl. continuous positive airway pressure)

DNK = deoksiribonukleinska kiselina

FEV1 = forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (engl. forced expiratory volume in first second)

FEV1/FVC = forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi/forsirani vitalni kapacitet

FiO2 = koncentracija kisika u inspiriranom zraku (engl. fraction of inspired oxygen)

FRC = funkcionalni rezidualni kapacitet (engl. functional residual capacity)

GD = gestacijska dob

GI = gastrointestinalno

HFOV = visokofrekventno prodisavanje (engl. high frequency oscillatory ventilation)

IL = interleukin

IVH = intraventrikularno krvarenje (engl. intraventricular hemorrhage)

KGD = korigirana gestacijska dob

MAP = srednji tlak u dišnim putovima (engl. mean airway pressure)

nCPAP = nazalna kontinuirana primjena pozitivnog tlaka u dišne putove (engl. nasal continuous positive airway pressure)

NEK = nekrotizirajući enterokolitis

NICHHD = (engl. National Institute of Child Health and Human Development)

NNH = broj bolesnika koje je potrebno liječiti da nastupi neželjeno djelovanje (engl. number needed to harm)

NNT = broj bolesnika koje je potrebno liječiti da nastupi poželjno djelovanje (engl. number needed to treat)

PAH = plućna arterijska hipertenzija

pCO₂ = parcijalni tlak ugljičnog dioksida

PDA = otvoreni arterijski duktus

PEEP = pozitivni tlak na kraju ekspirija (engl. positive end expiratory pressure)

PIP = vršni inspiracijski tlak

PPV = ventilacija pozitivnim tlakom (engl. positive pressure ventilation)

PVL = periventrikularna leukomalacija

RC = rezidualni kapacitet (engl. residual capacity)

RDS = respiratorni distress sindrom

RM = rodna masa

ROP = retinopatija prematuriteta (engl. retinopathy of prematurity)

RSV = respiratorni sincicijski virus

RTG = rentgen

SpO₂ = saturacija hemoglobina kisikom mjerena pulsним oksimetrom

TNF-alfa = tumor nekrotizirajući faktor alfa (engl. tumor necrosis factor alpha)

VEGF = vaskularni endotelni faktor rasta (engl. vascular endothelial growth factor)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. POVIJEST.....	2
5. EPIDEMIOLOGIJA	3
6. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI.....	4
7. PATOHISTOLOŠKE PROMJENE.....	7
8. ETIOLOGIJA	8
8.1. Nezrelost i razvoj pluća	9
8.2. Mehanička ventilacija.....	11
8.3. Hiperoksija i oksidativni stres - toksičnost kisika	12
8.4. Infekcija	12
8.5. Nasljedna sklonost.....	13
8.6. Ostali rizični čimbenici.....	13
9. TIJEK BOLESTI, KLINIČKA SLIKA I RADIOLOŠKI NALAZ	15
10. DIJAGNOZA	17
11. PREVENCIJA	18
11.1. Prevencija prijevremenog poroda	18
11.2. Primjena kortikosteroida prije poroda	18
11.3. Surfaktant.....	18
11.4. Restrikcija unosa tekućine i terapije otvorenog duktusa Botalli.....	18
11.5. Mehanička ventilacija	19
11.6. Kofein	20
11.7. Vitamin A.....	20
12. LIJEČENJE	22
12.1. Mehanička ventilacija	22

12.2.	Prehrana i unos tekućine	23
12.3.	Diuretici	23
12.4.	Bronhodilatatori.....	24
12.5.	Kortikosteroidi	24
13.	KOMPLIKACIJE I DUGOROČNA PROGNOZA	27
13.1.	Plućne bolesti.....	27
13.2.	Neurorazvojni ishod.....	28
13.3.	Rast i razvoj	28
14.	ZAKLJUČAK	29
15.	ZAHVALE	30
16.	LITERATURA.....	31
17.	ŽIVOTOPIS	37

1. SAŽETAK

BRONHOPULMONALNA DISPLAZIJA

Lucija Pejić

Bronhopulmonalna displazija je česta komplikacija i značajan uzrok dugoročnog pobolijevanja nedonoščadi. Definirana je ovisnošću o dodatnom kisiku u trajanju duljem od četiri tjedna, a ovisno o koncentraciji kisika i stupnju respiratorne potpore, klasificira se kao blaga, umjerena ili teška bolest. Većina nedonoščadi ima blagi oblik bolesti s postupnim oporavkom plućne funkcije. U težim oblicima bolesnici zahtijevaju dugotrajnu mehaničku ventilaciju i oksigenoterapiju, a u najtežim slučajevima ireverzibilno respiratorno zatajenje, najčešće udruženo s trajnom plućnom hipertenzijom i kroničnim plućnim srcem, progredira do smrtnog ishoda.

U nastanku bolesti značajnu ulogu ima više čimbenika, poput nasljedne sklonosti, mehaničke ventilacije, oksidativnog stresa i upale, koji remete normalan programirani razvojni slijed nezrelih pluća prijevremeno rođenog djeteta. Prevencija bolesti usmjerena je na sprječavanje rizičnih čimbenika, prije svega prijevremenog poroda, upotrebu neinvazivne respiratorne potpore u liječenju respiratornog distress sindroma, a učinkovitom se pokazala i terapijska primjena vitamina A i kofeina. Liječenje je usmjereno prema minimalno invazivnim tzv. protektivnim metodama mehaničke ventilacije, ciljanim prehrabnim intervencijama uz restrikciju unosa tekućine, dok je primjena glukokortikoida indicirana samo u iznimnim slučajevima.

Dugoročne komplikacije bolesti najčešće su vezane uz respiratorni sustav (infekcije, astma ili simptomi slični astmi, restriktivna ili opstruktivna plućna bolest i plućna arterijska hipertenzija), no nerijetko su udružene i s neurorazvojnim oštećenjima i zastojem u rastu. Zbog kronične naravi bolesti i brojnih komorbiditeta, ovi bolesnici zahtijevaju dugotrajno multidisciplinarno praćenje.

Ključne riječi: bronhopulmonalna displazija, nedonoščad, ventilacija, prevencija

2. SUMMARY

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Lucija Pejić

Bronchopulmonary dysplasia is common complication and important cause of long-term morbidity in preterm newborns. It is defined by oxygen requirement for at least four weeks, and depending upon the extent of oxygen supplementation and other respiratory support, it is classified as mild, moderate or severe disease. Most of the preterm newborns have mild form of disease with gradual recovery of pulmonary function. In moderate form patients require prolonged mechanical ventilation and supplemental oxygen. In severe cases due to irreversible respiratory failure, mostly accompanied with pulmonary artery hypertension and pulmonary heart disease it results in death.

Various factors play role in pathogenesis of disease, which disrupt normal pulmonary development of preterm newborn, such as genetic predisposition, mechanical ventilation, oxidative stress and inflammation. Prevention of disease is focused on reducing risk factors, primarily on preterm birth and use of noninvasive respiratory support in management of respiratory distress syndrome. Use of vitamin A and caffeine has shown to be effective. Management is directed towards minimal invasive, also known as protective method of mechanical ventilation, specific dietary interventions and fluid restriction, while use of glucocorticoids is indicated in exceptional cases.

Long-term consequences of disease are mostly associated with respiratory system (infections, asthma, asthma like symptoms, restrictive or obstructive lung disease and pulmonary artery hypertension), as well with neurodevelopment impairment and growth restriction. Due to chronic nature of disease and numerous comorbidities, these patients require long-term multidisciplinary follow-up.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, preterm newborn, ventilation, prevention

3. UVOD

Bronhopulmonalna displazija (BPD) je bolest nedonoščadi i jedna od najčešćih komplikacija prijevremenog rođenja. Od vremena kada je prvi puta opisana, promijenila se ne samo epidemiologija bolesti, već i klinička slika i radiološki nalaz, a medicinske intervencije su danas prvenstveno usmjerene na sprječavanje nastanka bolesti. Incidencija je obrnuto proporcionalna gestacijskoj dobi (GD) i rodnoj masi (RM) i rijetko nastaje u nedonoščadi GD >32 tjedna. Klinička slika obuhvaća široki spektar od blage i prolazne respiratorne bolesti do teškog oblika oštećenja respiratornog sustava sa smrtnim ishodom. S obzirom na sve veće preživljenje sve nezrelije nedonoščadi, incidencija bolesti je ostala i dalje visoka, a kronični morbiditet ozbiljan javnozdravstveni problem koji se proteže do u odraslu dob.

U ovom radu pregledno je prikazana razlika današnjeg oblika bronhopulmonalne displazije u odnosu na vrijeme kada je bolest po prvi puta opisana, najnovije dijagnostičke smjernice te mogućnosti prevencije i liječenja.

4. POVIJEST

U prvoj polovici 20. stoljeća nedonoščad s respiratornim distres sindromom (RDS) uglavnom je umirala u prvim danima života. Smrtnost zbog RDS-a počela se smanjivati sredinom prošlog stoljeća, prvenstveno zbog bolje prenatalne skrbi i sve suvremenijih metoda postnatalnog liječenja. Međutim, s porastom broja preživjelih bolesnika povećao se i morbiditet.

Bronhopulmonalnu displaziju prvi je opisao Northway sa suradnicima 1967. god. u 32 novorođenčeta GD 30-39 tjedana i RM 1474-3204 g, koja su bila liječena zbog RDS-a mehaničkom ventilacijom i oksigenoterapijom (Northway et al. 1967). Opisani bolesnici imali su izraženu kliničku sliku RDS-a i dugotrajno su mehanički ventilirani visokim pozitivnim inspiracijskim tlakovima (PIP) i visokim koncentracijama kisika u inspiriranom zraku (FiO_2). Klinički je tijekom karakterizirala kronična respiratorna insuficijencija s razvojem kroničnog plućnog srca. Mehanička ventilacija i izloženost povišenim koncentracijama kisika prepoznati su kao glavni patogenetski čimbenici oštećenja dišnih puteva te nastanka fibroze, emfizema i upale plućnog parenhima.

Od vremena kada je bolest prvi puta opisana, medicinskim napretkom značajno se povećavalo preživljenje nedonoščadi vrlo male rodne mase što je tijekom vremena mijenjalo ne samo epidemiološku, već i kliničku, radiološku te patohistološku sliku bolesti, a samim time i definiciju, tj. kriterije za postavljanje dijagnoze.

5. EPIDEMIOLOGIJA

Danas je prevalencija bolesti obrnuto proporcionalna GD i RM i izuzetno je rijetka u nedonoščadi GD >32 tj. Današnji tzv. “novi” oblik BPD-a nastaje u vrlo nezrele nedonoščadi koja je inicijalno imala tek vrlo blagu plućnu bolest i nije bila izložena intenzivnoj oksigenoterapiji i volotraumi/barotraumi mehaničkog prodisavanja.

Incidencija BPD-a je varijabilna. Prema NICHHD (National Institute of Child Health and Human Development) od BPD-a boluje oko 25-35% nedonoščadi RM <1500 g (Walsh et al. 2004). Iako se danas smrtnost nedonoščadi RM <1500 g značajno smanjila zahvaljujući boljoj opstetričkoj skrbi, prenatalnoj primjeni kortikosteroida, ranoj primjeni surfaktanta u liječenju RDS-a i naprednim oblicima respiratorne potpore, i dalje postoji nesuglasje da li je terapijski napredak smanjio i incidenciju BPD-a. U istraživanju ishoda provedenom na velikoj kohorti nedonoščadi GD 22-28 tj., incidencija BPD-a se povećala od 42% na 68% tijekom petogodišnjeg perioda (Stoll et al. 2010). Sličan trend pokazala su i druga istraživanja (Shah et al. 2012). S druge strane, postoje istraživanja koja bilježe 4,3%-tno smanjenje incidencije BPD-a što se pripisuje većem korištenju neinvazivnih metoda respiratorne potpore, ali na uštrp produljenja hospitalizacije i povećanja troškova liječenja (Strounstrup & Trasande 2010).

Razlike u incidenciji BPD-a koje se objavljuju u recentnoj literaturi vjerojatno su posljedica primjene različitih definicija bolesti, raznovrsnih protokola terapije kisikom, postnatalne primjene kortikosteroida, ali i dosegnutog platoa u preživljenju ekstremno nezrele nedonoščadi.

6. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Bancalari je 1979. god. kao kriterije za dijagnozu bolesti predložio postojanje „*potrebe za nadomjesnim kisikom u 28. danu života, kronične promjene vidljive na rentgenogramu pluća (RTG), tahipneju s krepitacijama i retrakcije pomoćne respiratorne muskulature*“ (Bancalari et al. 1979). Napredak liječenja povećavao je broj nedonoščadi koja više nisu trebala nadomjesnu terapiju kisikom iza 28. dana života. Zato je 1988. god. definicija ponovno revidirana te je kao kriterij za dijagnozu BPD postala „*potreba za nadomjesnom terapijom kisikom u 36. tjednu korigirane gestacijske dobi (KGD)*“ (Shennan et al. 1988). S ovom definicijom mogao se bolje predvidjeti plućni i neurorazvojni morbiditet u dojenačkoj i ranoj dječjoj dobi. S vremenom niti kriteriji iz 1988. god. više nisu bili prikladni. Preživljenje nedonoščadi RM <1000 g ili GD <30 tjedana bivalo je sve češće, a spektar težine bolesti sve širi, te je postojala potreba ne samo za stupnjevanjem težine bolesti već i uključivanjem GD u njezinu definiciju (Northway et al. 1967; Jobe & Bancalari 2001).

Današnja definicija donešena je usuglašavanjem NICHD 2000. god. (Jobe & Bancalari 2001). Definicija je zadržala kriterij ovisnosti o dodatnom kisiku u dobi ≥ 28 dana i KGD od 36 tjedana uz dodatni podatak o koncentraciji kisika i stupnju respiratorne potpore, kako bi definirala težinu same bolesti (Tablica 1). Bolest je gradirana kao blaga, umjerena i teška. Za nedonoščad GD <32 tj. postojanje bolesti se provjerava u 36. tj. KGD ili kod otpusta iz bolnice (što nastupi ranije), dok se za nedonoščad GD >32 tjedna isto čini u razdoblju od 28. do 56. dana ili prije otpusta iz bolnice (što nastupi ranije). Ova se definicija pokazala znatno preciznijom u određivanju neurorazvojnog i plućnog morbiditeta u odnosu na ranije definicije bolesti.

Tablica 1. Definicija bronhopulmonalne displazije - NICHD 2000

Gestacijska dob	< 32 tjedna	> 32 tjedna
Vrijeme dijagnoze	36 tj. KGD ili pri otpustu kući (što nastupi prije)	>28 dana, ali <56 dana postnatalne dobi ili pri otpustu kući (što nastupi prije)
Oksigenoterapija >21% najmanje 28 dana te dodatno:		
Blagi oblik BPD	21% FiO ₂ u 36. tj. KGD ili pri otpustu kući (što nastupi prije)	21% FiO ₂ do 56. dana postnatalne dobi ili pri otpustu kući (što nastupi prije)

Srednje teški oblik BPD	Potreba* za <30% kisika u 36. tj. KGD ili pri otpustu kući (što nastupi prije)	Potreba* za <30% kisika s 56 dana postnatalne dobi ili pri otpustu kući (što nastupi prije)
Teški oblik BPD	Potreba* za $\geq 30\%$ kisika i/ili pozitivnim tlakom (PPV ili nCPAP) u 36. tj. KGD ili pri otpustu kući (što nastupi prije)	Potreba* za $\geq 30\%$ kisika i/ili pozitivnim tlakom (PPV ili nCPAP) u 56. danu postnatalne dobi ili pri otpustu kući (što nastupi prije)

*fiziološki test koji bi potvrdio stvarnu potrebu za dodatnim kisikom nije određen

Kratice: BPD: bronhopulmonalna displazija; FiO_2 : koncentracija kisika u inspiriranom zraku; KGD: korigirana gestacijska dob; nCPAP: nazalna kontinuirana primjena pozitivnog tlaka (eng. nasal continuous positive airway pressure); PPV: ventilacija pozitivnim tlakom (eng. positive pressure ventilation)

Prema: Jobe & Bancalari (2001)

U namjeri da se dijagnoza bolesti objektivizira, tj. definira na stvarnoj potrebi za dodatnim kisikom u inspiriranom zraku, Walsh je predložila fiziološku definiciju bolesti koja se temelji na pokušaju ukidanja terapije kisikom uz istodobno mjerenje saturacije hemoglobina kisikom pulsним oksimetrom (SpO_2) i frekvencije srca (Walsh et al. 2003). Bolesnici koji u 36. tjednu KGD zahtijevaju <30% kisika podvrgavaju se postupnom smanjenju koncentracije kisika (po 2% svakih 10 minuta) do potpunog ukidanja. BPD se dijagnosticira u onih koji ne prođu testiranje (pri tome je najniža prihvatljiva SpO_2 88%). Za bolesnike koji u 36. tjednu KGD zahtijevaju >30% kisika, mehaničku ventilaciju ili kontinuirano pozitivni tlak smatra se da imaju BPD i njih ne treba testirati (Tablica 2).

Tablica 2. Fiziološka definicija bronhopulmonalne displazije

Kisik	<30%				>30% ili PPV/CPAP
Postupno smanjivanje FiO₂ do 21%	DA				NE
SpO₂	<80%	80%-87%	88%-95%	≥96%	
Vrijeme nadzora	1 min	5 min	15 min	60 min	
Ishod testa	negativan	negativan	pozitivan	pozitivan	
BPD	DA	DA	NE	NE	DA

Kratice: BPD: bronhopulmonalna displazija; CPAP: kontinuirana primjena pozitivnog tlaka (engl. continuous positive airway pressure); FiO₂: koncentracija kisika u inspiriranom zraku; PPV: ventilacija pozitivnim tlakom (eng. positive pressure ventilation); SpO₂: saturacija hemoglobina kisikom mjerena pulsним oksimetrom.

Prema: Walsh et al. (2003)

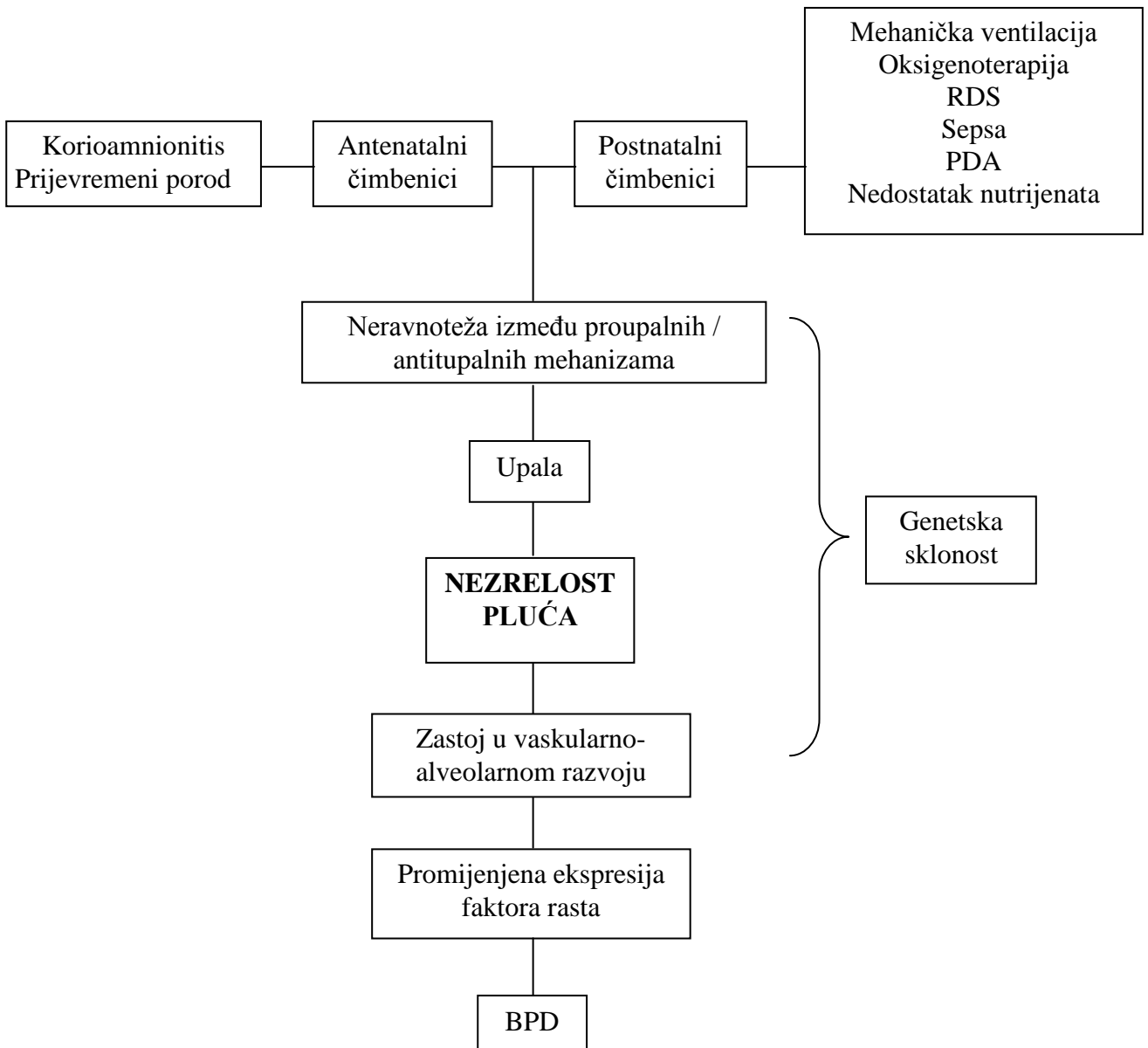
7. PATOHISTOLOŠKE PROMJENE

Northway je razvoj bolesti podijelio je u 4 faze. Prve dvije faze predstavljale su akutni RDS, a druge dvije kroničnu bolest pluća. Patohistološku sliku karakterizirala je hipertrofija glatkog mišićja bronha, emfizem, atelektaze i fibroza plućnog parenhima, zadebljanje bazalne membrane, upala, nekroza i metaplazija sluznice dišnih puteva i alveolarni i intersticijski edem (Northway et al. 1967; Baraldi & Filippone 2007).

Za razliku od klasične, tj. „stare“ forme BPD-a, današnji “novi” oblik bolesti karakterizira manje izražena fibroza i upala i gotovo beznačajno oštećenje dišnih putova. Dominantno je promijenjena osnovna struktura plućnog tkiva koje sadrži manji broj značajno voluminoznijih alveola (alveolarna hipoplazija), što upućuje na poremećaj sekundarnog stvaranja alveolarnih pregrada tijekom sakularne faze alveolarnog i mikrovaskularnog razvoja pluća (Mourani & Abman 2013).

8. ETIOLOGIJA

Etiologija BPD-a je multifaktorijalna (slika 1) i najčešće je posljedica nezrelosti pluća, mehaničke ventilacije, oksidativnog stresa, upale i nasljedne sklonosti (Sosenko & Bancalari 2012).



Slika 1. Patofiziologija bronhopulmonalne displazije

Kratice: BPD – bronhopulmonalna displazija; PDA – otvoreni arterijski duktus; RDS – respiratorni distres sindrom.

Prema: Johnson BH & Thébaud B (2015)

8.1. Nezrelost i razvoj pluća

Niska rodna masa i nedonošenost danas se smatraju najznačajnijim rizičnim čimbenicima u nastanku BPD-a. Incidencija BPD-a raste smanjenjem gestacijske dobi (Stoll et al. 2010). Današnji BPD uglavnom nastaje u najnezrelije nedonoščadi, tj. one rođene prije navršenog 28. tjedna trudnoće. Mnogi među njima nisu imali RDS niti su bili izloženi mehaničkoj ventilaciji i/ili oksigenoterapiji. Povećana sklonost nastanku bolesti u ekstremno nezrele nedonoščadi, osobito one GD 23-26 tjedna, objašnjava se prvenstveno nezrelošću njihovih pluća.

Razvoj pluća je vrlo složeni proces koji se nastavlja i nakon rođenja. Karakteriziraju ga tri stadija: embrionalni, fetalni i postnatalni.

Embrionalni razvoj. Osnova dišnog sustava razvija se u 4. tjednu embrionalnog razvoja iz dišnog divertikula koji nastaje na ventralnoj strani prednjeg crijeva. Nakon što se odvoji od prednjeg crijeva ezofagotrahealnom pregradom, divertikul se grana na dva glavna bronha: od desnog nastaju tri, a od lijevog dva sekundarna bronha.

Fetalni razvoj. U *pseudoglandularnom periodu* koji traje od 8. do 16. tjedna gestacije dovršena je dihotomna podjela dišnih putova do 25.000 terminalnih bronhiola. Slijedi *kanalikularni period* (17. do 27. tj.) u kojem se dešavaju promjene koje omogućuju izmjenu plinova i ekstrauterini život. Formiraju se respiratorni bronhioli i primitivne respiratorne jedinice, formira se potencijalna alveolo-kapilarna membrana za izmjenu plinova i počinje sinteza surfaktanta u pneumocitima tipa II (oko 22. tjedna) u količini još uvijek nedostatnoj za postnatalni život. U mezenhimu koji okružuje dišne putove bujaju kapilare (20. tj.), on se stanjuje i udaljenost između kapilara i respiratornog epitela postaje manja kako bi se formirala buduća površina za izmjenu plinova. Ukupna površina pluća se eksponencijalno povećava. Ekstrauterini život postaje moguć oko 23. tjedna GD kada fetalno pluće počinje tranziciju iz kanalikularne u *sakularnu fazu* razvoja. Tijekom sakularne faze nastupa daljnje povećanje dišnih putova i stanjenje buduće alveolo-kapilarne membrane, te sazrijevaju pneumociti tipa II. Iako izmjena plinova u ovoj fazi postaje moguća, ukupna površina za izmjenu plinova je mala i difuzijska udaljenost za izmjenu plinova je velika u odnosu na tjelesnu masu i metaboličke potrebe organizma. Respiratorni dio bronhopulmonalnog stabla razvija se formacijom alveolarnih sakulusa koji se septiraju nastankom primarnih septa, i dalje se progresivno dijele u manje podjedinice sekundarnom septacijom s nastankom alveola.

Sekundarna septacija, tj. alveolarizacija počinje oko 32. tjedna GD – formiraju se alveole i alveolarni zid se stanjuje, proliferiraju sve stanice pa tako i pneumociti tipa II. Ukupni rezultat je zrelo pluće velike površine i minimalne difuzijske udaljenosti za izmjenu plinova. *Alveolarna faza* s razvojem alveola u nekih počinje već u 32. tj., ali je uniformno prisutna tek tijekom 36. tj. GD. Alveolarna faza se nastavlja i nakon rođenja, do otprilike 7. godine života. Završetkom alveolarne faze ljudska pluća imaju oko 300-400 milijuna alveola i respiracijska mu površina iznosi približno 140 m² (Mardešić 2003; Mitrečić 2008).

Čak i u odsustvu prenatalne upale, ekstremna nezrelost interferira s normalnim rastom i razvojem pluća (Hjalmarson & Sandberg 2002). Ekstremno nezrela nedonoščad rađa se u vrijeme kasne kanalikularne faze, netom nakon priličeganja dišnog epitela uz krvne žile, ali prije razvoja alveolarnih sakulusa. Odsustvo alveola i povećana udaljenost alveolarne površine od priležećih kapilara u plućima nedonoščadi stvara relativnu difuzijsku barijeru, koja neovisno o prisustvu surfaktanta značajno narušava difuziju plinova. Mnoge postnatalne intervencije koje imaju za cilj osigurati izmjenu plinova na terenu ovako iznimno nezrelog plućnog tkiva interferiraju s programiranim razvojnim slijedom, te doprinose nastanku aresta u alveolarnom i vaskularnom rastu, tj. alveolarnoj simplifikaciji/hipoplaziji, koja je karakteristična za današnji, “novi” oblik BPD-a (Jobe 1999).

Nove spoznaje otkrivaju da je za normalan slijed razvoja pluća ključna interakcija epitela i mezenhima putem brojnih transkripcijskih faktora, faktora rasta i ekstracelularnog matriksa (Fox & Post 2009). Nedavno je otkrivena i aktivna uloga plućne vaskulature koja putem vaskularnih faktora rasta (uključujući i VEGF; engl. vascular endothelial growth factor) i angiopoetina utječe na postnatalni rast i razvoj alveola (Thebaud & Abman 2007).

Rezultati funkcionalnog plućnog ispitivanja nedonoščadi GD oko 29 tjedna koja su dosegla KGD 40 tj. u usporedbi s plućnom funkcijom zdrave terminske novorođenčadi, indirektno potvrđuju da je struktura plućnog tkiva i dišnih putova značajno narušena. Ona imaju veći respiracijski volumen, veći volumen mrtvog prostora, veću minutnu ventilaciju, manji funkcionalni rezidualni kapacitet, slabiju plućnu rastezljivost te veći otpor i pojačanu reaktivnost dišnih putova.

Sve je više dokaza koji potvrđuju da BPD nastaje kao rezultat neravnoteže između proupalnih i protoupalnih mehanizama. Upalni odgovor karakteriziran je akumulacijom neutrofila i makrofaga u dišnim putovima i plućnom tkivu te naročito visokim koncentracijama proupalnih medijatora koji štetno utječu na alveolarno kapilarnu jedinicu i

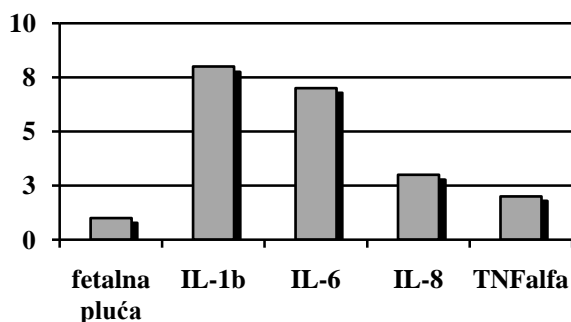
tkivni integritet. Gotovo sva zbivanja koja dovode do prijevremenog poroda i kliničke intervencije neophodne za adaptaciju respiratornog sustava nakon prijevremenog poroda mogu uzrokovati nastanak BPD-a. Svima je zajedničko izazivanje proupalnog stanja s nakupljanjem aktiviranih leukocita u plućnom parenhimu i produkcijom citokina što rezultira oštećenjem plućnog parenhima, inhibicijom programiranog razvojnog stvaranja novih alveola kao i vaskularnog razvoja u nezrelim plućima nedonoščadi.

8.2. Mehanička ventilacija

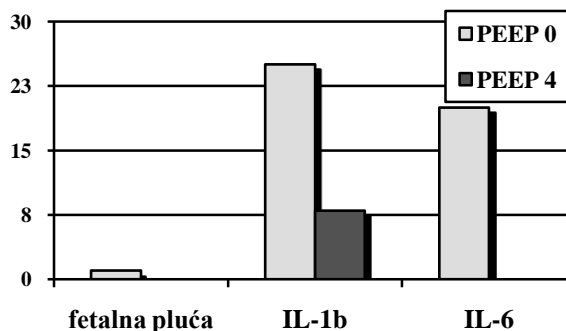
U trenutku rođenja pluća nedonoščadi ispunjena su tekućinom, nemaju uspostavljen funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC), produkcije surfaktanta nema ili je ona ograničena te imaju slabo razvijene strukturne elemente (kolagen i elastin) koji bi mogli spriječiti prekomjernu distenziju. Za razliku od zrelih pluća terminske novorođenčadi, u plućima nedonoščadi postoji značajna razlika rastezljivosti između dišnih putova i parenhima. Rastezljivost dišnih putova je zbog slabo razvijene glatke muskulature povećana, dok je rastezljivost parenhima uslijed nedovoljno razvijenih zračnih prostora i zadebljanog alveolarnog zida značajno manja. Nedostatnu rastezljivost dodatno pogoršava nedostatak surfaktanta i velika savitljivost neokoštalog toraksa. Primjena pozitivnog tlaka u ovako strukturno i fiziološki osobitoj situaciji, dovodi do prekomjerne distenzije terminalnih dišnih putova točno na mjestu spajanja rastezljivog dišnog puta i slabo rastezljivog alveolarnog sakulusa. Ova su područja najčešće i mjesta tkivnog razdiranja te posljedičnog nastanka intersticijskog emfizema.

Primjena pozitivnog tlaka neizbježno potiče upalu, dovodi do akumulacije granulocita i ekspresije proinflammatoryh citokina. U nedonoščadi vrlo male rodne mase, čak i kratkotrajno prodisavanje po porodu potiče oslobađanje citokina i inflamatornu kaskadu koja je uvod u nastanak BPD-a.

Slika 2a prikazuje ekspresiju proinflammatoryh citokina u plućima mehanički ventiliranih eksperimentalnih životinja u odnosu na koncentraciju u fetalnim plućima. I uz kratkotrajno mehaničko prodisavanje malim respiracijskim volumenima te supstituciju surfaktanta, koncentracija proinflammatoryh citokina značajno je veća u ventiliranom u odnosu na neventilirani plućni parenhim. Ukoliko se ventilacija provodi većim respiracijskim volumenima i bez primjene pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP), koncentracija proinflammatoryh citokina višestruko raste (Slika 2b).



Slika 2a



Slika 2b

Slika 2a. Koncentracija proinflamatornih citokina u plućima mehanički ventiliranih eksperimentalnih životinja u odnosu na koncentraciju u fetalnim plućima.

Slika 2b. Koncentracija proinflamatornih citokina u plućima s i bez primjene PEEP.

Kratice: IL-1b: interleukin 1b; IL-6: interleukin 6; IL-8: interleukin 8; TNF-alfa: tumor nekrotizirajući faktor alfa (engl. tumor necrosis factor-alpha); PEEP – pozitivni tlak na kraju ekspiriraja (engl. positive end expiratory pressure)

Prema: Jobe AH (2001)

8.3. Hiperoksija i oksidativni stres - toksičnost kisika

Slobodni kisikovi radikali koji nastaju u uvjetima hiperoksije mijenjaju strukturu proteina i lipida te u konačnici dovode do oštećenja stanice. Protektivni kapacitet nedonoščadi je iznimno snižen zbog nedostatka antioksidativnih mikronutrijenata (vitamin E, selen, bakar i cink) te nerazvijenog antioksidativnog enzimatskog sustava (superoksid dismutaza, glutation peroksidaza, glukoza-6-fosfat dehidrogenaza i katalaza) (Frank & Sosenko 1987).

8.4. Infekcija

Brojna istraživanja ukazuju da infekcija nezrelog pluća bilo da je nastala prije (korioamnionitis) ili nakon poroda (rana sepsa, nozokomijalna infekcija) povećava rizik akutnog oštećenja pluća i BPD-a. (Thomas & Speer 2011; Watterberg et al. 2000).

Korioamnionitis – značajna je povezanost koriomnionitisa, prijevremenog poroda i prijevremenog prsnuća plodovih ovoja. Veliki je broj nedonoščadi (GD <30 tjedana) izložen kroničnom, najčešće klinički inaparentnom koriomnionitisu. Prenatalna je infekcija prisutna u oko 70% trudnoća u kojih je porod uslijedio prije navršenih 28 tjedana, a svega u 15% onih dovršenih 34.-36. tjedna. U amnijskoj tekućini nedonoščadi koja su razvila BPD nađene su

povišene koncentracije upalnih medijatora (IL-6, IL-1 beta, IL-8). Infekcija je najčešće uzrokovana *Ureaplasma spp.* i *Mycoplasma hominis*. *Ureaplasma parvum* i *Ureaplasma urealyticum* čest su izolat iz respiratornog trakta nedonoščadi koja su razvila BPD (Beeton et al. 2011). Ipak, unatoč jasnim dokazima povezanosti perinatalne infekcije *Ureaplasma* i BPD-a, profilaksa eritromicinom nije smanjila incidenciju bolesti (Viscardi et al. 2013; Lowe et al. 2014).

Međutim, i dalje je upitno je li korioamnionitis zaista rizični čimbenik za nastanak BPD-a (Yoon et al. 1997). Neka su klinička istraživanja pokazala da prenatalna infekcija ubrzava, tj. pospješuje maturaciju pluća (korioamnionitis smanjuje incidenciju RDS-a u nedonoščadi), ali istovremeno povećava incidenciju BPD-a (Jobe 2012), dok su se u drugima korioamnionitis i umbilikalni vaskulitis pokazali kao zaštitni faktori u nastanku bolesti (Lahra et al. 2009).

Postnatalna infekcija također može pridonijeti razvoju BPD-a (Lahra et al. 2009).

8.5. Nasljedna sklonost

Genetski čimbenici sve su više predmet istraživanja patogeneze BPD-a. Ispitivanja na blizancima pogodna su za razlučivanje utjecaja okoliša od genetske osnove u nastanku bolesti. U istraživanju koje je provedeno u monozigotnih i dizigotnih blizanaca nađeno je da su genetski čimbenici u 79% slučajeva povezani s nastankom umjerenog i teškog oblika BPD-a. Blaži oblik BPD-a nisu mogli objasniti genetskim čimbenicima (Lavoie et al. 2008). Među genima koji imaju potencijalnu ulogu u nastanku BPD-a izdvajaju se geni koji kodiraju proteine surfaktanta, antioksidativne enzime i proteine koji imaju ulogu u remodeliranju plućne vaskulature i parenhima (Lavoie & Dube 2010).

8.6. Ostali rizični čimbenici

Intrauterini zastoj u rastu – djeluje kao neovisni rizični čimbenik razvoja BPD-a. Erikson i suradnici su u istraživanju na uzorku od 2255 novorođenčadi GD <33 tjedana pokazali da novorođenčad smanjene težine za dob imaju 2,73 puta veću šansu za razvoj BPD-a (Eriksson et al. 2015).

Preeklampsija – zbog hipoperfuzije posteljice dolazi do oslobađanja čimbenika koji uzrokuju generaliziranu aktivaciju endotela: tromboksan A₂, endotelin-1, fibronektin i dr. Moguće je da ti cirkulirajući čimbenici odlaze u fetalni krvotok i doprinose razvoju BPD-a,

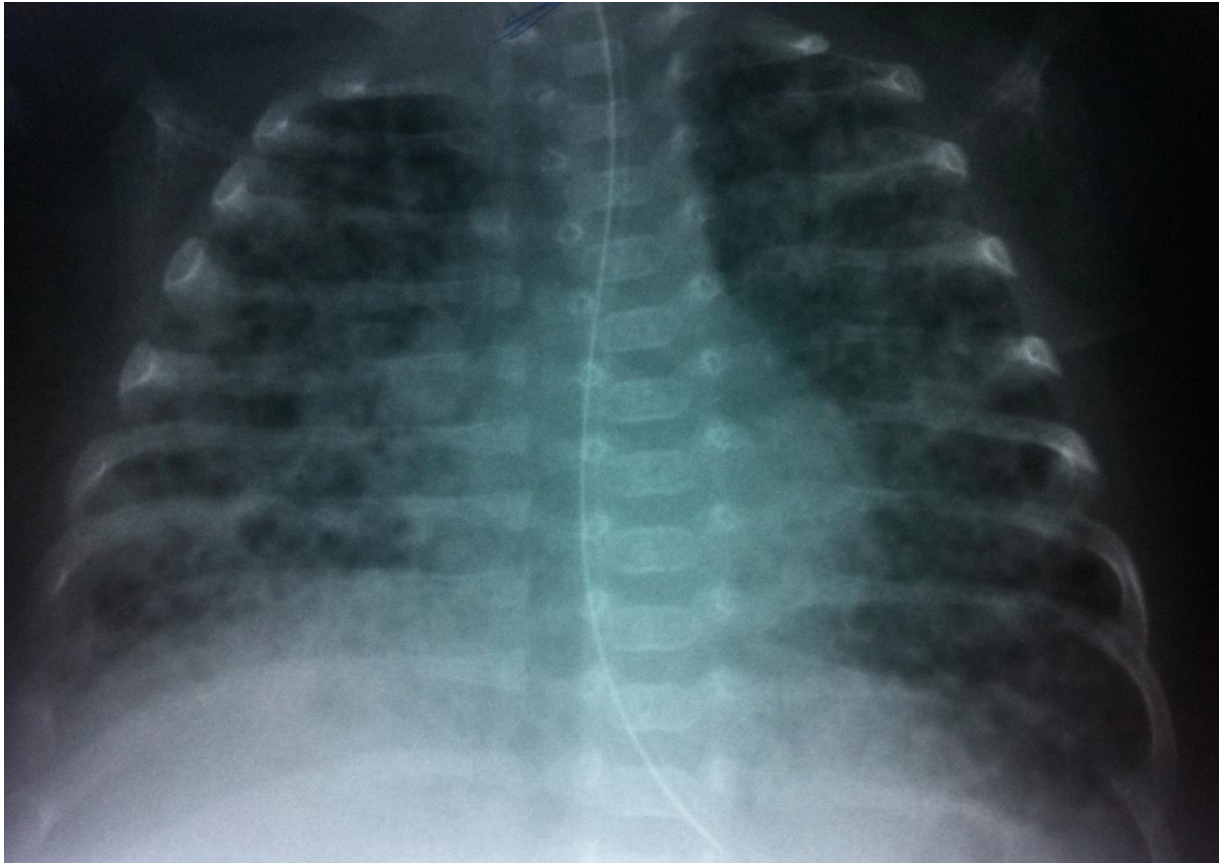
jer novorođenčad majki s preeklampsijom ima dvostruko veći rizik od nastanka bolesti (Hansen et al. 2010).

9. TIJEK BOLESTI, KLINIČKA SLIKA I RADIOLOŠKI NALAZ

Uz rijetke iznimke, nastanku BPD-a prethodi mehanička ventilacija u ranom neonatalnom periodu. Sve je veći broj nedonoščadi s blagim oblikom respiratorne bolesti koja inicijalno ne zahtijeva primjenu asistiranog prodisavanja ili se ono provodi niskim vršnim inspiracijskim tlakovima i tek neznatno povećanom koncentracijom kisika u inspiriranom zraku. Uobičajeno slijedi tzv. slobodni period od nekoliko dana kada je potreba za dodatnim kisikom minimalna, pa čak i nepotrebna. Nakon nekoliko dana ili tjedana nastupa progresivno pogoršanje plućne funkcije, potreba za sve većom koncentracijom kisika u inspiriranom zraku i sve višim tlakovima asistiranog prodisavanja. Pogoršanje je najčešće potaknuto bakterijskom infekcijom ili nastaje sekundarno zbog otvorenog Botallijevog duktusa. U većine dolazi do postupnog oporavka plućne funkcije tijekom narednih nekoliko mjeseci što omogućava odvajanje bolesnika od respiratora i ukidanje oksigenoterapije. Bolesnici s teškim oblikom BPD-a zahtijevaju dugotrajnu primjenu mehaničke ventilacije i oksigenoterapije, ponekad i do kraja prve godine života, a u najtežim slučajevima respiratorno zatajenje progredira i do smrtnog ishoda.

Klinička slika ovisi o stupnju oštećenja plućnog parenhima i dišnih putova. Novorođenčad je najčešće tahipnoična. Ovisno o zastupljenosti atelektaza i/ili edema plućnog parenhima, prisutna je manje ili više izražena dispneja uz auskultacijski nalaz hropaca i krepitacija na kraju inspirija. Intermitentno zviždanje u ekspiriju karakteristično je u bolesnika s dominantnim oštećenjem provodnih dišnih putova nastalim zbog fibroze, traheobronhomalacije ili edema. Klinički tijek bolesnika s BPD-om može komplicirati nastanak traheobronhomalacije i parcijalna ili gotovo potpuna okluzija dišnih putova granulacijskim tkivom s nastankom tzv. BPD kriza. "BPD krize" klinički se očituju naglim nastankom respiracijskog zatajenja s izraženom opstrukcijom protoka zraka u ekspiriju u području traheobronhalnog suženja. Takve krize onemogućavaju odvajanje bolesnika od respiratora ili su uzrok opetovanih endotrahealnih reintubacija.

Radiološka slika uznapredovale bolesti često prikazuje značajnu hiperinflaciju plućnog parenhima s difuznim i grubim intersticijskim hiperdenzitetima (fibroza pluća) koji se protežu sve do periferije te naizmjenično razbacana područja hiperinflacije (cistična područja emfizema) i konsolidacije (atelektaze) plućnog parenhima (slika 3). Blaže oblike bolesti ("novi" BPD) karakterizira i umjereniji radiološki nalaz, uglavnom u obliku difuznog nejednoličnog zasjenjenja plućnog parenhima, ponekad udruženog s hiperinflacijom pluća.



Slika 3. Radiološka slika teškog oblika BPD-a u kronično ventiliranog nedonoščeta GD 25 tj., RM 900 g (arhiv Zavoda za neonatologiju i intenzivno liječenje – KBC Zagreb)

10. DIJAGNOZA

Uz kliničku sliku i radiološki nalaz, dijagnoza BPD-a se temelji na ispunjavanju standardiziranih kriterija NICHHD koji uključuju potrebu za oksigenoterapijom, gestacijsku dob i korigiranu gestacijsku dob bolesnika (Tablica 1).

11. PREVENCIJA

11.1. Prevencija prijevremenog poroda

S obzirom da je prijevremeni porod najvažniji uzrok smrtnosti u perinatalnom i novorođenačkom periodu, prevencija prijevremenog poroda smatra se najučinkovitijim načinom u smanjenju novorođenačkog pobolijevanja, uključujući i nastanak BPD-a (Lockwood & Kucynski 2001).

11.2. Primjena kortikosteroida prije poroda

Prenatalna primjena glukokortikoida u slučajevima prijetjećeg prijevremenog poroda značajno smanjuje pojavnost RDS-a, intrakranijalnog krvarenja i smrtnost nedonoščadi. Iako smanjuje incidenciju RDS-a, a time i potrebu za mehaničkom ventilacijom i oksigenoterapijom koji predstavljaju jedne od glavnih rizičnih čimbenika u nastanku BPD-a, incidencija BPD-a ostaje nepromijenjena zbog istovremenog pozitivnog učinka glukokortikoidne terapije na preživljenje, tj. porasta broja preživjele nedonoščadi u riziku od nastanka bolesti (Crowley 2000).

11.3. Surfaktant

Kao i kod prenatalne primjene glukokortikoida, liječenje RDS-a surfaktantom smanjuje potrebu za mehaničkom ventilacijom i oksigenoterapijom, ali zbog istovremeno povećane stope preživljenja ekstremno nezrele nedonoščadi pojavnost se bolesti ne mijenja (Adams & Stark 2016).

11.4. Restrikcija unosa tekućine i terapije otvorenog duktusa Botalli

Incidencija BPD-a je veća u onih bolesnika koji u prvim danima života imaju prekomjerni unos tekućine te u onih u kojih ne uslijedi normalno očekivani, fiziološki diuretski odgovor (kontrakcija ekstracelularnog prostora) tijekom prvih dana života. U tih je bolesnika veća i incidencija otvorenog Botallijevog duktusa. Zbog posljedične plućne pleonemije i intersticijskog nakupljanja tekućine, smanjuje se plućna rastezljivost i povećava otpor strujanju zraka u dišnim putovima. Potreba za mehaničkom ventilacijom i primjenom dodatnog kisika time biva veća. Također, povećanje plućnog optoka zbog otvorenog duktusa Botalli inducira nakupljanje i aktivaciju neutrofila u plućima, te potiče progresiju upalne

kaskade (Watterberg et al. 2000; Jain & Bancalari 2014). Ipak, niti jedna klinička studija do danas nije dokazala uzročno posljedičnu povezanost otvorenog duktusa Botalli i nastanka BPD-a. Profilaktička primjena indometacina koja u nedonoščadi vrlo male rodne mase uspješno smanjuje pojavnost otvorenog duktusa Botalli, ne utječe na smanjenje incidencije BPD-a (Schmidt et al. 2001). Jednako tako, rizik nastanka bolesti ne smanjuje niti terapijsko zatvaranje duktusa Botalli ibuprofenom (Shah et al. 2006), a kirurško zatvaranje ga čak i povećava (Mirea et al. 2012). Incidenciju BPD-a ne smanjuje niti restrikcija unosa tekućine u organizam, iako je dokazano da smanjeni unos tekućine značajno pospješuje zatvaranje duktusa Botalli (Bell & Acarregui 2008).

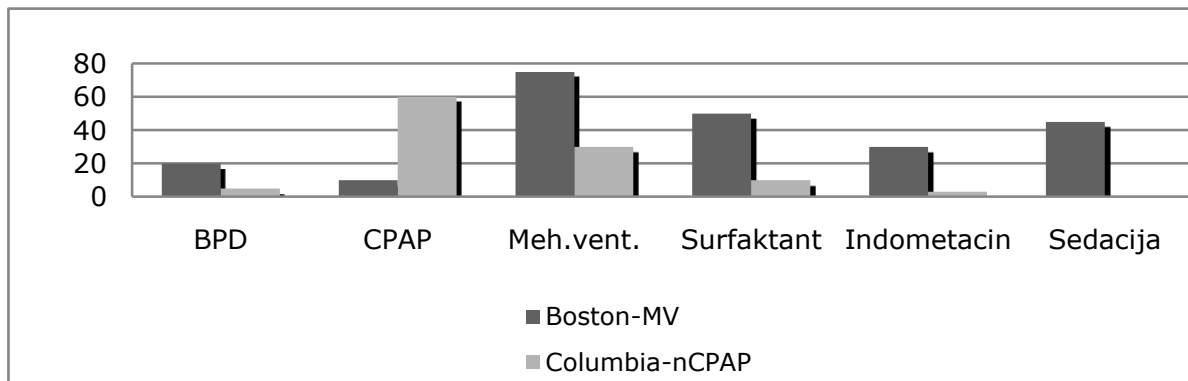
Iz navedenog se može zaključiti da otvoreni duktus Botalli nije neovisni rizični čimbenik nastanka bolesti. Dokumentirano odsustvo koristi od terapijskog zatvaranja duktusa, ukazuje da se u podlozi njihove koegzistencije možda nalazi isti uzrok bilo da je to prematuritet sam po sebi, prenatalni/postnatalni sistemni upalni odgovor ili nešto treće.

11.5. Mehanička ventilacija

Iako se danas u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi koriste sofisticirani mehanički respiratori, izbjegavanje mehaničkog prodisavanja jedini je efikasni način sprječavanja nastanka BPD-a.

Danas se sve češće koristi izraz “minimalno invazivna ventilacija”, koji podrazumijeva korištenje minimalnih respiratornih volumena i što manjih vršnih tlakova prodisavanja uz izazivanje tzv. permisivne hiperkapnije ($p\text{CO}_2$ 7-8 kPa; $\text{pH} \geq 7,25$) kako bi se smanjila vjerojatnost nastanka prekomjerne distenzije pluća, tj. plućnog oštećenja volutraumom/barotraumom (Carlo et al. 2002; Mariani et al. 1999; Woodgate & Davies 2001). Osim konvencionalnim ventilatorima, protektivna ili minimalno invazivna ventilacija može se ostvariti i uporabom visokofrekventnog prodisavanja (HFOV – engl. high frequency oscillatory ventilation), koje isporučuje male respiratorne volumene u frekvencijama iznad 240/minuti (Bhuta & Henderson-Smart 2002; Keszler et al. 1991). Nakon početnog entuzijazma kojeg je izazvalo uvođenje nekonvencionalnih metoda mehaničkog ventiliranja u liječenju respiracijskih oboljenja novorođenčadi, klinička su istraživanja ukazala da HFOV nema uvjerljivih prednosti pred konvencionalnim metodama i da ne smanjuje incidenciju BPD-a.

Jedini način respiratorne potpore koji se dokazao učinkovitim u smanjenju nastanka BPD-a je upotreba neinvazivne ventilacije tj. primjena kontinuirano pozitivnog tlaka nazalnim putem (nCPAP: engl. nasal continuous positive airway pressure) kao primarne strategija liječenja tijekom rane faze RDS-a. Slika 4 prikazuje razlike u incidenciji BPD-a u nedonoščadi RM 500-1500 g u dva medicinska centra koji imaju različite kliničke pristupe u liječenju RDS-a (mehanička ventilacija *versus* nCPAP).



Slika 4. Razlika u incidenciji BPD-a u dva medicinska centra

Kratice: BPD: bronhopulmonalna displazija; CPAP: kontinuirani pozitivni tlak (engl.continuous positive airway pressure); meh.vent.: mehanička ventilacija.

Prema: Van Marter LJ et al. (2000)

Općenito se može tvrditi: što je primjena mehaničke ventilacije agresivnija, to je incidencija BPD-a veća.

11.6. Kofein

Kofein pripada skupini metilksantina. Učinak ostvaruje inhibicijom fosfodiesteraze i staničnih receptora za adenzin. Osim što je učinkovit u terapiji apneje u nedonoščadi, pokazalo se da njegova rana primjena (od prvog dana života) u nedonoščadi RM ≤ 1250 g smanjuje incidenciju BPD-a zahvaljujući bržem odvajanju od respiratora (Schmidt et al. 2006).

11.7. Vitamin A

Vitamin A je neophodan za rast i diferencijaciju stanica, integritet dišnog epitela, a posjeduje i antioksidativna i protuupalna svojstva (Guimaraes et al. 2012). Niske razine vitamina A u serumu nedonoščadi povezane su s povećanim rizikom nastanka BPD-a (Shenai

1999) i suplementacija vitaminom A dokazano smanjuje nastanak BPD (Darlow & Graham 2000; Tyson et al. 1999). Primjenjuje se intramuskularnom injekcijom u dozi od 5000 IU tri puta na tjedan, tijekom četiri uzastopna tjedna.

12. LIJEČENJE

Liječenje pacijenata s BPD-om uključuje različite modalitete respiratorne potpore, farmakoterapije i drugih postupaka, no točnih smjernica još nema. Stoga je jasno da postoje velike razlike u zbrinjavanju između različitih centara.

12.1. Mehanička ventilacija

Mehanička ventilacija u bolesnika sa BPD-om treba osigurati primjerenu izmjenu plinova uz istovremeno sprječavanje daljnjeg ventilacijskog oštećenja pluća. U tu se svrhu koristi strategija minimalno invazivne ventilacije (vidi 11.5). Zbog povećanog otpora dišnih putova, vrijeme koje je potrebno za cjelovit inspirij i ekspirij u bolesnika s BPD-om je značajno produljeno. Prekratko trajanje mehaničkog inspirija (kraće od onog koje je potrebno za isporuku cjelovitog respiracijskog volumena) smanjit će respiracijski volumen i srednji tlak u plućima (MAP) te ventiliranjem mrtvog prostora doprinijeti pogoršanju hiperkapnije i hipoksemije. Jednako tako, prekratko trajanje ekspirija (kraće od onog koje je potrebno za potpuni izdisaj) dovest će do zarobljavanja zraka u plućima, hiperinflacije i posljedičnog smanjenja plućne rastezljivosti i smanjenog venskog priljeva krvi u srce, a time i minutnog volumena. Zbog ventilacijsko-perfuzijskog nesrazmjera, u nekih je bolesnika poželjna primjena viših vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP 5-7 cm H₂O). U bolesnika sa značajnom opstrukcijom dišnih putova, osobito u onih s bronhomalacijom, primjena još većeg PEEP-a (5-8 cm H₂O) smanjit će otpor dišnih putova tijekom ekspirija i poboljšati alveolarnu ventilaciju.

Primjena visokih koncentracija kisika jedan je od rizičnih čimbenika razvoja BPD-a. Preporuka je da se raspon SpO₂ kreće između 90 i 95%, kako bi se umanjio rizik hiperoksije, a istodobno ublažila plućna hipertenzija tj. spriječio njezin nastanak i osigurala dostatna oksigenacija tkiva (Jain & Bancalari 2014).

Nakon odvajanja bolesnika od respiratora važno je redovito provođenje fizikalne terapije kako bi se spriječila opstrukcija dišnih putova retiniranim sekretom i nastanak atelektaza. Primjena nCPAP-a ponekad je od pomoći u održavanju primjerene respiracijske funkcije, osobito u nezreljih bolesnika.

12.2. Prehrana i unos tekućine

Između 26. i 36. tjedna gestacije brzina prirasta tjelesne mase te povećanje plućnog volumena i respiracijske površine veće je nego u bilo kojem kasnijem razdoblju čovjekovog života. Ukoliko energijski unos u organizam nedonoščadi vrlo male rodne mase nije dostatan, u vrlo kratkom vremenu nakon poroda nastaje pogubno kataboličko stanje. Iako je utjecaj pothranjenosti u patogenezi BPD-a uglavnom podcijenjen, pothranjenost dokazano umanjuje plućne obrambene mehanizme, tj. povećava sklonost organizma infekcijama, a smanjuje se i potencijal za reparaciju, rast i razvoj novih alveola. Nedostatak glutationa smanjuje antioksidativnu obrambenu zaštitu, a proteinska malnutricija smanjuje sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i rast pluća.

Zbog toga je od iznimne važnosti osigurati primjereni kalorijski unos i unos specifičnih prehranbenih sastojaka bilo peroralnim ili parenteralnim putem.

Dostatan energijski unos uz istovremenu restrikciju volumena tekućine postiže se povećavanjem energijske gustoće obroka. Dodavanje ulja sa srednjelančanim trigliceridima povećat će kalorijski unos i smanjiti produkciju ugljičnog dioksida koja nastaje ukoliko se mlijeko obogati oligosaharidima. Intravenska primjena lipida spriječit će deficit esencijalnih masnih kiselina, važnih u alternativnoj antioksidacijskoj obrani.

Frakture rebara i generalizirana demineralizacija kostura manifestacija su rahitisa i nastaju zbog nedovoljnog unosa kalcija, vitamina D ili hiperkalciurije uslijed kronične diuretske terapije ili primjene deksametazona.

12.3. Diuretici

Diuretici se često koriste kao adjuvantna terapija u liječenju bolesnika s BPD-om s namjerom da smanje plućni edem i poboljšaju funkciju pluća. Tijekom primjene diuretika potrebno je kontrolirati serumske elektrolite i prema potrebi nadomjestiti njihov gubitak (Brion & Primhak 2002; Stewart & Brion 2011; Stewart et al. 2011). Komplikacije kronične diuretske terapije (hipokalemija, hiponatremija, metabolička alkalozna, hiperkalciurija s nefrokalcinozom i hipokloremija) mogu se izbjeći primjenom furosevida svaki drugi dan ili klorotiazida uz spironolakton koji smanjuju renalnu ekskreciju kalija i kalcija.

12.4. Bronhodilatatori

Inhalacijska primjena bronhodilatacijskih lijekova, većinom beta agonista, smanjuje otpor dišnih putova u bolesnika s BPD-om. Učinak je bronhodilatacijskih lijekova kratkotrajan, a većina ih izaziva kardiovaskularne nuspojave, npr. tahikardiju, hipertenziju i srčane aritmije (Bethesda 2007; Hufnagle et al. 1982; Sosulki et al. 1986; Wilkie & Bryan 1987). Metilksantini (aminofilin i kofein), osim što učinkovito smanjuju otpor dišnih putova, posjeduju i druge povoljne učinke; centralnu stimulaciju disanja, blagi diuretski učinak i poboljšanu kontraktilnost respiracijske muskulature.

12.5. Kortikosteroidi

Zbog značajne uloge upale u patogenezi BPD-a, s velikim je interesom dugo vremena proučavan učinak kortikosteroida na prevenciju i progresiju bolesti. Primjena deksametazona u farmakološkim dozama za prevenciju i liječenje BPD-a datira još od 70-ih god. prošlog stoljeća, kada je po prvi puta opisano akutno poboljšanje respiracijske funkcije nakon terapije.

Mnogobrojna klinička istraživanja u protekla tri desetljeća (>40 randomiziranih kontroliranih istraživanja), nedavno su evaluirana trima meta-analizama s obzirom na dob bolesnika kada je terapija deksametazonom primijenjena (Tablica 3).

Tablica 3. Učinak postnatalne primjene kortikosteroida

Sistemna postnatalna primjena kortikosteroida	Pozitivan učinak	Negativan učinak	Nema utjecaja
rana (<96 sati)	rana ekstubacija BPD (28 dana i 36 tj.KGD) (NNT 10) PDA ROP	GI krvarenje (NNH 17) intestinalna perforacija hiperglikemija (NNH 8) hipertenzija hipertrofična kardiomiopatija cerebralna paraliza (NNH 8) neurorazvojno oštećenje koje nije cerebralna paraliza(NNH 7)	Mortalitet infekcija IVH PVL NEK plućno krvarenje

relativno rana (1-2 tjedna)	mortalitet (NNT16) BPD (28 dana i 36 tj.KGD) (28 dana -NNT 9 36 tj.KGD -NNT 4) rana ekstubacija	GI krvarenje (NNH 16) hiperglikemija (NNH 8) hipertenzija hipertrofična kardiomiopatija infekcija (NNH 11)	Pneumotoraks ROP NEK
kasna (>3 tjedna)	ranija ekstubacija BPD (36 tj.) (NNT 6)	hipertenzija neurorazvojno oštećenje koje nije cerebralna paraliza (NNH 4)	Mortalitet infekcija NEK GI krvarenje

Kratice: BPD: bronhopulmonalna displazija; GI: gastrointestinalno; IVH–intraventricularno krvarenje (engl. intraventricular hemorrhage); KGD: korigirana gestacijska dob; NEK: nekrotizirajući enterokolitis; NNH: broj bolesnika koje je potrebno liječiti da nastupi neželjeno djelovanje (engl. number needed to harm); NNT: broj bolesnika koje je potrebno liječiti da nastupi poželjno djelovanje (engl. number needed to treat); PDA: perzistentni arterijski duktus; PVL: periventricularna leukomalacija; ROP–retinopatija prematuriteta (engl. retinopathy of prematurity)

Sve tri meta-analize pokazale su da sistemna primjena deksametazona smanjuje incidenciju BPD-a (NNT-number needed to treat tj. broj bolesnika koje je potrebno liječiti da nastupi poželjno djelovanje u jednog bolesnika, za ranu primjenu iznosi 10, za relativno ranu 4, a za kasnu primjenu 6). Novorođenčad liječena kortikosteroidima bila je ranije odvojena od respiratora u odnosu na kontrolnu skupinu. Međutim, najvažnije otkriće ovih meta-analiza bilo je da sistemna primjena deksametazona značajno povećava incidenciju neurorazvojnog oštećenja, osobito ukoliko se terapija započne u prva četiri dana života. Nastanak cerebralne paralize udvostručen je u skupini bolesnika kod kojih je terapija deksametazonom primijenjena rano, u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika koja nije primala terapiju. Cerebralna je paraliza dijagnosticirana u jednog bolesnika na svakih osam bolesnika kod kojih je terapija započeta u prvih 96 sati života. Na svakih 100 bolesnika liječenih deksametazonom u prvih 96 sati života, u 10 će se spriječiti nastanak BPD, u 6 bolesnika nastupit će gastrointestinalno krvarenje, 12 će imati cerebralnu paralizu, a 14 poremećeni neurološki nalaz.

Postnatalna primjena deksametazona u farmakološkim dozama (0,5 mg/kg/dan) štetno djeluje na rast mozga i dovodi do dramatične redukcije volumena cerebralnog korteksa.

Od 2002. god. Američka akademija za pedijatriju više ne preporučuje rutinsku sistemnu primjenu kortikosteroida u cilju prevencije ili liječenja BPD u nedonoščadi vrlo male rodne mase, te ograničava njihovu primjenu samo u iznimnim kliničkim situacijama. Prema preporukama Europske udruge za perinatalnu medicinu sistemnu primjenu kortikosteroida potrebno je ograničiti na iznimno rijetke kliničke situacije u kojima značajno plućno oštećenje onemogućava odvajanje bolesnika od respiratora, tijekom što kraćeg perioda i najnižom dozom potrebnom za postizanje željenog učinka te uz informirani pristanak roditelja.

Kao alternativni pristup prevenciji i liječenju BPD, razmatraju se primjene drugih, manje potentnih glukokortikoida. Neke kliničke studije ukazuju da je terapija hidrokortizonom jednako učinkovita i da za razliku od terapije deksametazonom ne nosi rizik dugoročnog neurološkog oštećenja.

13. KOMPLIKACIJE I DUGOROČNA PROGNOZA

13.1. Plućne bolesti

Plućne bolesti najčešći su uzrok ponovnih hospitalizacija u preživjelih (Chye & Gray 1995). Respiratorne komplikacije su sljedeće:

Respiratorne infekcije – najčešći razlog ponovnih hospitalizacija u oko 50% djece s BPD-om tijekom prve dvije godine života su virusne respiratorne infekcije. S obzirom da je respiracijski sincicijski virus (RSV) uzročnik 90% svih bronhiolitisa dječje dobi, bolesnicima se preporučuje pasivna imunopofilaksa palivizumabom (monoklonsko protutijelo) u vrijeme epidemija RSV-a (Doyle et al. 2006; Bhandari & Panitch 2006; Greenough et al. 2009).

Simptomi slični astmi – bolesnici imaju zaduhu tijekom fizičkog napora, te rekurentne napadaje sipnje. Za razliku od bolesnika koji boluju od astme, u većine bolesnika s BPD-om ne postoji hiperreaktivnost dišnih putova, a odgovor na primjenu bronhodilatacijskih lijekova je negativan (Allen & Panitch 2001; Anand et al. 2003; Joshi et al. 2013).

Testiranje plućne funkcije – spirometrijsko testiranje najčešće pokazuje obrazac kronične opstruktivne plućne bolesti; smanjenje forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV1), povišenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) i rezidualnog volumena (RV), sniženi omjer FEV1/FVC i povišeni omjer RV/TLC (TLC - totalni kapacitet pluća). Takav patološki nalaz upućuje na opstrukciju u malim dišnim putovima tj. trajnu opstrukciju protoka zraka koja u ovih bolesnika može biti posljedica disanaptičkog razvoja pluća, tj. nesrazmjera između razvoja dišnih puteva i plućnog parenhima. U većine bolesnika s vremenom dolazi do oporavka plućne funkcije, no u onih s težim oblikom bolesti nalazi ostaju trajno promijenjeni (Doyle et al. 2006; Hofhuis et al. 2002; Baraldi & Filippone 2007). U izraženim slučajevima prisutna je hipoksemija i hiperkapnija (Lughon et al. 2009; Mardešić 2003; Watts et al. 1977). U mnogih je bolesnika povećan i plućni vaskularni otpor, bilo kao posljedica poremećenog vaskularnog rasta ili alveolarne hipoksije u neventiliranim područjima pluća. Povećanje mikrovaskularnog tlaka potiče filtraciju tekućine u plućni intersticij, a istovremeno povećanje tlaka u desnom atriju smanjuje drenažu limfe iz pluća što dodatno pogoršava edem pluća, tj. plućnu rastezljivost.

Plućna arterijska hipertenzija (PAH) – bolesnici s BPD-om imaju veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija, kao što je PAH, kronično plućno srce i arterijska

hipertenzija. PAH je prisutna u 25-43% bolesnika i iako s vremenom i rastom pluća regredira, prema podacima retrospektivnih istraživanja u oko 14-38% bolesnika uzrokom je smrtnog ishoda. Rizični čimbenici za razvoj PAH-a su: vrlo niska GD, vrlo mala RM (<1500 g), zastoj rasta, dugotrajna mehanička ventilacija i oksigenoterapija, i češća je u bolesnika s kardiovaskularnim anomalijama kao što su pulmonalna venska stenoza, defekt atrijskog septuma, PDA i aorto-pulmonalne kolaterale. Općenito, bilo koji čimbenik koji ometa razvoj pluća i oporavak od BPD-a povećava rizik nastanka PAH-a ili precipitira krize plućne hipertenzije (ventilacija pozitivnim tlakom, opća anestezija, aspiracija, gastroezofagealni refluks, respiratorne infekcije, nedovoljan unos energije i dr). S obzirom da se PAH i BPD često javljaju zajedno i imaju iste rizične čimbenike, pretpostavlja se da rani poremećaj angiogeneze pluća koji uzrokuje PAH istovremeno remeti i razvoj alveola, te dovodi i do nastanka BPD-a. Dijagnoza PAH-a postavlja se na temelju nalaza doppler ehokardiografije, rjeđe kateterizacije srca. Bolesnici kojima je dijagnosticirana PAH, zahtijevaju redovito kardiološko praćenje (Kim et al. 2012; An et al. 2010; Bhat et al. 2012; del Cerro et al. 2014; Cerro et al. 2011; Abman 2002; Khemani et al. 2007).

Ostale plućne komplikacije – kao komplikacije produljene endotrahealne intubacije nastaju subglotične stenoze, stenoze dušnika i bronha te granulacije s posljedičnim lobarnim emfizemom ili perzistirajućim lobarnim atelektazama. Takve ozljede mogu biti trajne i uzrokovati ponavljane epizode cijanoze i kronične sipnje koji ne reagiraju na bronhodilatacijsku terapiju (Downing & Kilbride 1995; Miller et al. 1987).

13.2. Neurorazvojni ishod

Nedonošćad s BPD-om imaju veći rizik od neurorazvojnog oštećenja (motoričkog i kognitivnog) u odnosu na nedonošćad koja nije razvila BPD. Stupanj neurokognitivnog oštećenja korelira s težinom bolesti. BDP se povezuje s nižim kvocijentom inteligencije, kasnijim razvojem govora, poremećajima u ponašanju i cerebralnom paralizom.

13.3. Rast i razvoj

Bolesnici s BPD-om značajno zaostaju u rastu, kako tijekom inicijalne hospitalizacije tako i tijekom prve dvije godine života. Razlog tomu su povećana potrošnja energije i neadekvatan kalorijski unos zbog potrebne restrikcije unosa tekućine u organizam i diuretske terapije.

14. ZAKLJUČAK

Napretkom neonatalne intenzivne medicine pomaknute su granice preživljenja nedonoščadi. Time je bronhopulmonalna displazija postala potpuno drugačija bolest u odnosu na prošlost. Rizični čimbenici temelj su današnjih istraživanja. Njihovo prepoznavanje i pravovremena intervencija omogućilo bi bolje razumijevanje patofiziologije ove kompleksne bolesti, a time i njezinu prevenciju, uspješnije liječenje i ublažavanje kroničnih komplikacija i komorbiditeta.

15. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici, doc.dr.sc. Ruži Grizelj na svim savjetima i prijedlozima, te strpljivosti i vremenu koje mi je pružila tijekom pisanja ovog rada.

Želim zahvaliti Tomislavi i Katarini, i najviše svojoj mami na velikoj podršci i ljubavi koju su mi pružile tijekom cijelog studija. Hvala vam što vjerujete u mene.

16. LITERATURA

1. Abman SH (2002) Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 87:F15-18.
2. Adams JM, Stark AR (2016) Prevention of bronchopulmonary dysplasia. http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-bronchopulmonary-dysplasia?source=search_result&search=prevention+of+bronchopulmonary+dysplasia&selectedTitle=1~113 Updated 27 January 2016
3. Allen JL, Panitch HB (2001) Lung function testing: Chronic lung disease of infancy. *Pediatr Pulmonol Suppl* 23:138-140.
4. An HS, Bae EJ, Kim GB, et al. (2010) Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Korean Circ J* 40:131-136.
5. Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO (2003) Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 88:135-138.
6. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J (1979) Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr* 95:819-823.
7. Baraldi E, Filippone M (2007) Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med* 357:1946-1955.
8. Beeton ML, Maxwell NC, Davies PL, et al. (2011) Role of pulmonary infection in the development of chronic lung disease of prematurity. *Eur Respir J* 37:1424-1430.
9. Bell EF, Acarregui MJ (2008) Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD000503.
10. Bethesda (2007) National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH publication no. 08-4051. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm Accessed on 8 April 2016
11. Bhandari A, Panitch HB (2006) Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:219-226.
12. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N (2012) Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 129:e682-689.
13. Bhuta T, Henderson-Smart DJ (2000) Elective high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000328.

14. Brion LP, Primhak RA (2002) Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane database Syst Rev* (4):CD001969.
15. Carlo WA, Stark AR, Wright LL, et al. (2002) Minimal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr* 141:370-374.
16. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, et al. (2011) A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama. *Pulm Circ* 1:286-298.
17. Chye JK, Gray PH (1995) Rehospitalization and growth of infants with bronchopulmonary dysplasia: a matched control study. *J pediatr Child Health*; 31:105-111.
18. Crowley P (2000) Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD000065.
19. Darlow BA, Graham PJ (2000) Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* CD000501.
20. del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, et al. (2014) Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatr Pulmonol* 49:49-59.
21. Downing GJ, Kilbride HW (1995) Evaluation of airway complications in high-risk preterm infants: application of flexible fiberoptic airway endoscopy. *Pediatrics* 95:567-572.
22. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM (2006) Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics* 118:108-113.
23. Eriksson L, Haglund B, Odling V, Altman M, Ewald U, Kieler H (2015) Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 104:259-263.
24. Fox E, Post M (2009) Growth factors and cell-cell interactions during lung development. U: Abman SH (Ur.) *Bronchopulmonary dysplasia*. New York: Informa Healthcare, str. 40-55.
25. Frank L, Sosenko IR (1987) Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr* 110:9-14.

26. Greenough A, Alexander J, Boit P, et al. (2009) School age outcome of hospitalization with respiratory syncytial virus infection of prematurely born infants. *Thorax* 64:490-495.
27. Guimaraes H, Guedes MB, Rocha G, et al. (2012) Vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Pharm Des* 18(1):3101-3113.
28. Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, McElrath TF (2010) Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 156:532-536.
29. Hjalmarson O, Sandberg K (2002) Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 165(1):83-87.
30. Hofhuis W, Huysman MW, van der Wiel EC, et al. (2002) Worsening of V_{max}FRC in infants with chronic lung disease in the first year of life: a more favorable outcome after high-frequency oscillation ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1539-1543.
31. Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, Cacciarelli A, Williams P (1982) Renal calcifications: a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics* 70:360-363.
32. Jain D, Bancalari E (2014) Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective. *Birth defects research* 100:134-144.
33. Jobe AH (1999) The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 46(6):641-643.
34. Jobe AH, Bancalari E (2001) Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1723-1729.
35. Jobe AH (2012) Effects of chorioamnionitis on the fetal lung. *Clin Perinatol* 39:441-457.
36. Johnson BH, Thébaud B (2015) Bronchopulmonary dysplasia. U: Polin RA, Yoder MC (Ur.) *Workbook in practical neonatology*. Philadelphia, PA: Saunders, str. 173.
37. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S (2013) Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr* 162:818.
38. Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL, et al. (1991) Multicenter controlled trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. *J Pediatr* 119:85-93.
39. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, et al. (2007) Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 120(6):1260–1269.
40. Kim DH, Kim HS, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH (2012) Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 101:40-46.

41. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE (2009) Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics* 123(5):1314-1319.
42. Laughon M, Allred EN, Bose, et al. (2009) Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics* 123:1124-1131.
43. Lavoie PM, Pham C, Jang KL (2008) Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics* 122:479-485.
44. Lavoie PM, Dube MP (2010) Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Curr Opin Pediatr* 22:134-138.
45. Lockwood CJ, Kuczynski E (2001) Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15(Suppl 2):78-89.
46. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, et al. (2014) Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 33:697-702.
47. Mardešić D (2003) Novorođenče. U: Krznarić-Vohalski G (Ur.) *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga, str. 304-394.
48. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA (1999) Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 104:1082-1088.
49. Miller RW, Woo P, Kellman RK, Slagle TS (1987) Tracheobronchial abnormalities in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 111:779-782.
50. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, et al. (2012) Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr* 161:689-694.
51. Mitrečić D (2008) Dišni sustav. U: Bradamante Ž, Grbeša Đ (Ur.) *Medicinska embriologija*. Zagreb: Školska knjiga, str. 197-203.
52. Mourani PM, Abman SH (2013) Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 25:329-337.
53. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY (1967) Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease-bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 276:357-368.
54. Schimdt B, Davis P, Moddemann D, et al. (2001) Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 344:1966-1972.

55. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. (2006) Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 354:2112-2121.
56. Shah SS, Ohlsson A (2006) Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004213.
57. Shah PS, Sankaran K, Aziz K, et al. (2012) Outcomes of preterm infants <29 weeks gestation over 10-year period in Canada: a cause for concern? *J Perinatol* 32(2):132-138.
58. Shenai JP (1999) Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: rationale and evidence. *Pediatrics* 104(6):1369-1374.
59. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM (1988) Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 82:527-532.
60. Sosenko IRS, Bancalari E (2012) New developments in the pathogenesis and prevention of bronchopulmonary dysplasia. U: Bancalari E, Polin RA (Ur.) *The newborn lung: neonatology questions and controversies*. Philadelphia, PA: Saunders, str. 217-233.
61. Sosulski R, Abbasi S, Bhutani VK, Fox WW (1986) Physiologic effects of terbutaline on pulmonary function on infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2:269-273.
62. Stewart AL, Brion LP (2011) Routine use of diuretics in very-low birth-weight infants in the absence of supporting evidence. *J Perinatol* 31:633-634.
63. Stewart A, Brion LP, Ambrosio-Perez I (2011) Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001817.
64. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. (2010) Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 126:443-456.
65. Stroustrup A, Trasande L (2010) Epidemiological characteristics and resource use in neonates with bronchopulmonary dysplasia: 1993-2006. *Pediatrics* 126(2):291-297.
66. Thebaud B, Abman SH (2007) Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 175:978-985.
67. Thomas W, Speer CP (2011) Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 99:177-187.

68. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. (1999) Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 340:1962-1968.
69. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, et al. (2000) Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 105:1194-1201.
70. Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE et al. (2013) Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose. *Antimicrob Agents Chemother* 57:2127-2133.
71. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A (2003) Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 23(6):451-456.
72. Walsh MC, Yao Q, Gettner P et al. (2004) Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 114:1305-1311.
73. Watterberg KI, Scott SM, Backstrom C, Gifford KI, Cook KI (2000) Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 105(2):320-324.
74. Watts JL, Ariagno RL, Brady JP (1977) Chronic pulmonary disease in neonates after artificial ventilation: distribution of ventilation and pulmonary interstitial emphysema. *Pediatrics* 60:273-281.
75. Wilkie RA, Bryan MH (1987) Effect of bronchodilators on airway resistance in ventilator-dependent neonates with chronic lung disease. *J Pediatr* 111:278-282.
76. Woodgate PG, Davies MV (2001) Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*:CD002061.
77. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. (1997) Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 177:825-830.

17. ŽIVOTOPIS

OSOBNNE INFORMACIJE	Pejić Lucija Miroslava Krleže 2, 10430 Samobor (Hrvatska) +385918886832 lucipresent@gmail.com
RADNO ISKUSTVO	
07/2007-09/2007	Čistačica Marina Hramina, Murter (Hrvatska)
07/2008-09/2008	Rad u pizzeriji Pizzeria Morski Pas, Murter (Hrvatska) Pranje suđa
02/2012-02/2012	Prodaja ulaznica Prodaja ulaznica za mobilne konjiće u shopping centrima, Zagreb (Hrvatska)
05/2012	Rad s turistima na ziplineu, Grabovac (Hrvatska)
03/2012-danas	Slaganje i razvrstvanje karata Miltonia d.o.o, Samobor (Hrvatska)
2011-2015	Instrukcije Davanje instrukcija iz kemije osnovnoškolcima i srednjoškolcima
07/2013, 07/2014	Rad u restoranu brze prehrane na muzičkom festivalu Garden festival, Tisno (Hrvatska)
08/2013	Rad u restoranu brze prehrane na muzičkom festivalu Lost Theory, Gračac (Hrvatska)
OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE	
2005-2009	Srednja stručna sprema Prirodoslovno matematička gimnazija, Klaićeva 1, 10000 Zagreb (Hrvatska)
2009-2016	Integrirani prediplomski i diplomski studij Medicinski fakultet, Šalata 3, 10000 Zagreb (Hrvatska)
OSOBNNE VJEŠTINE	
Materinski jezik	Hrvatski

Ostali jezici

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	B2	B2	B2	B2	B1
francuski	A2	B1	A2	A2	A2
njemački	A1	A1	A1	A1	A1

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik, B1 i B2: Samostalni korisnik, C1 i C2: Iskusni korisnik

Komunikacijske vještine

Sposobnost rada u timu stečena kroz dosadašnje obrazovno radno iskustvo i sudjelovanje u raznim projektima.

Dobre komunikacijske vještine i sposobnost prilagodbe stečene tijekom edukacije mladih u srednjim školama, volontiranja u Centru za rehabilitaciju Zagreb, podružnica Paunovac, višegodišnje prakse u bolnicama, te u radu s turistima.

Digitalna kompetencija
Ostale vještine

Osnove rada na računalu, poznavanje rada u MS Office, osnovno znanje o programiranju (Pascal, Java)
planinaranje, penjanje