

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirela Sunara**

**Rizični čimbenici i prevencija  
respiratornog distres sindroma u  
novorođenčadi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirela Sunara**

**Rizični čimbenici i prevencija  
respiratornog distres sindroma u  
novorođenčadi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Borisa Filipović-Grčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

## **Popis kratica**

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

AKS – antenatalni kortikosteroidi

BPD (engl. bronchopulmonary dysplasia) – bronhopulmonalna displazija

CLD (engl. chronic lung disease) – kronična boleest pluća

CR – carski rez

DM – dijabetes melitus

GA – gestational age

GD – gestacijska dob

GDM – gestacijski dijabetes melitus

MV – mehanička ventilacija

nCPAP (engl. nasal continous positive airway pressure) – nazalni kontinuirani pozitivni tlak

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynecologists

RDS (engl. respiratory distress syndrome) – respiratorni distres sindrom

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija i povijest naziva.....	1
1.2. Epidemiologija respiratornog distres sindroma .....	1
1.3. Liječenje respiratornog distres sindroma .....	2
1.4. Akutne komplikacije.....	3
1.5. Dugoročne komplikacije .....	3
2. Rizični čimbenici.....	4
2.1. Prijevremeni porod .....	4
2.2. Dijabetes melitus .....	7
2.3. Muški spol .....	9
2.4. Porodaj carskim rezom prije termina i u terminu .....	10
2.5. Blizanačka trudnoća .....	11
2.6. Genetska predispozicija .....	12
3. Prevencija RDS-a.....	13
3.1. Mehanizam djelovanja kortikosteroida u terminskoj trudnoći .....	14
3.2. Mehanizam djelovanja antenatalne primjene kortikosteroida .....	14
3.3. Nuspojave antenatalne primjene kortikosteroida .....	15
3.4. Europske i američke smjernice za antenatalnu primjenu kortikosteroida .....	15
4. Rasprava.....	20
5. Zaključak.....	21
6. Zahvale .....	23
7. Literatura.....	24
8. Životopis.....	31

## **Sažetak**

### **Rizični čimbenici i prevencija respiratornog distres sindroma u novorođenčadi**

**Mirela Sunara**

Respiratorni distres sindrom (RDS) predstavlja klinički entitet koji je posljedica manjka plućnog surfaktanta u novorođenčeta. „Hijalinomembranska plućna bolest“ je stari naziv koji se bazira na patoanatomskom aspektu bolesti. No danas se smatra da je pogodniji naziv “novorođenačka plućna hiposurfaktoza” jer sadrži u sebi etiologiju i patogenezu bolesti. RDS je jedan od glavnih uzroka novorođenačkog morbiditeta i mortaliteta usprkos dobro istraženim mogućnostima prevencije i liječenja. U Hrvatskoj i drugim razvijenim zemljama se uočava smanjenje dojenačke smrtnosti uzrokovane RDS-om (u 2004. 15%, u 2014. 7.5%), no i dalje ima prostora za dodatno smanjenje. Njegova incidencija opada s porastom gestacijske dobi fetusa pa tako prijevremeni porod predstavlja najvažniji rizični čimbenik za razvoj RDS-a. Uz skraćenu dob trudnoće, glavni rizični čimbenici su dijabetes melitus, muški spol, carski rez prije početka poroda, blizanačka trudnoća te genetska predispozicija. Smanjenjem stope prijevremenih poroda te izbjegavanjem drugih čimbenika rizika uvelike možemo umanjiti učestalost RDS-a. U slučajevima neizbježnih prijevremenih poroda, europske i američke smjernice preporučuju antenatalnu primjenu kortikosteroida trudnicama od 24. tjedna trudnoće do punog 34. tjedna trudnoće, a i nakon tog razdoblja. Slična je i preporuka Hrvatkog društva za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora kod prijetećeg prijevremenog poroda. Istraživanja pokazuju da se antenatalnom primjenom kortikosteroida trudnicama za 34% smanji rizik razvoja RDS-a u novorođenčadi. Primjenjuju se 2 doze po 12 mg betametazona u razmaku od 24 sata intramuskularno ili 4 doze po 6 mg deksametazona u razmacima od 12 sati intramuskularno, a profilaksa je učinkovita u razdoblju između 24 sata nakon prve doze i 7 dana. Zbog smanjenja učestalosti RDS-a primjenom kortikosteroidne profilakse diljem svijeta, preporučam Hrvatskom društvu za perinatalnu medicinu da bi bilo korisno da prate usklađenost u provođenju ove preventivne mjere.

**Ključne riječi:** respiratorni distres sindrom, novorođenče, rizični čimbenici, prevencija, kortikosteroidi

## Summary

### Risk factors and prevention of neonatal respiratory distress syndrome

#### Mirela Sunara

Respiratory distress syndrome (RDS) is a common pulmonary disorder in premature infants due to immature lungs and pulmonary surfactant deficiency. Hyaline membrane disease is the old term and it is based on the pathoanatomic aspect of the disease. Today is considered that term „newborn pulmonary hyposufactosis“ is more suitable, because it contains an etiology and pathogenesis of the disease. It is one of the main causes of neonatal morbidity and mortality, beside well-researched prevention and treatment possibilities. In Croatia and other developed countries is noticed a reduction of infant mortality caused by RDS (in 2004, 15%, in 2014, 7.5%), but there is still space for further reduction. The incidence of RDS declines with increasing gestational age. Preterm birth is the most frequent risk factor for RDS, but diabetes mellitus (DM), male sex, twin or multiple pregnancy, caesarean delivery before term of birth, and genetic predisposition are also significant risk factors. Reducing the rate of premature birth and avoiding other risk factors can greatly reduce the incidence of RDS. In cases of unavoidable premature births, European and American guidelines recommend administration of antenatal corticosteroids to pregnant women from the 24 weeks' gestation age (GA) to full 34 weeks' GA, and to all women for whom an elective caesarean section is planned prior to 38<sup>6/7</sup> weeks' GA. Croatian Society for Perinatal Medicine of the Croatian Medical Association has a similar recommendation in cases of threatening preterm delivery. Studies show that administration of ACS to pregnant women reduces risk of developing RDS in newborn for 34%. 2 doses of 12 mg betamethasone should be administered at a 24-hour interval intramuscularly or 4 doses of 6 mg dexamethasone at intervals of 12 hours intramuscularly, and the prophylaxis is effective for 24 hours after the first dose and 7 days. Due to the reduction of RDS frequency by using corticosteroid prophylaxis worldwide, I recommend to the Croatian Society for Perinatal Medicine to follow the compliance in the guiding of this preventive measure.

**Keywords:** respiratory distress syndrome, newborn, risk factors, prevention, corticosteroids

## **1. Uvod**

### **1.1. Definicija i povijest naziva**

Respiratorni distres sindrom (RDS), prethodno poznat pod nazivom hijalomembranska plućna bolest, je stanje pulmonarne insuficijencije i jedan je od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta prijevremeno rođene djece. Bolest je posljedica manjka alveolarnog surfaktanta u nezrelim plućima, čija je uloga prevencija atelektaza smanjenjem površinske napetosti u plućima [1]. RDS se može pojaviti kod terminski rođene djece, što se događa rijetko, pa ćemo se bazirati i detaljno dotaknuti RDS-a kod prijevremeno rođene djece.

Ovoj novorođenčadi je često potrebna primjena kisika i mehanička ventilacija koja može uzrokovati ozljedu pluća i razvoj bronhopulmonarne displazije (BPD) [2, 3]. Zbog ogromnog utjecaja na neonatalni mortalitet, svaki bi ginekolog i pedijatar trebao imati na umu glavne rizične čimbenike i mogućnosti prevencije RDS-a.

### **1.2. Epidemiologija respiratornog distres sindroma**

Posljedice prijevremenog porođaja na prvom su mjestu među uzrocima smrtnosti djece ispod 5 godina starosti u cijelom svijetu, uključujući Europsku regiju [4]. Premda se učestalost pojavljivanja ove skupine bolesti smanjuje, RDS i druge komplikacije vezane uz prijevremeni porod i dalje se pojavljuju u značajnim brojkama. Incidencija RDS-a opada s porasom gestacijske dobi (GD) fetusa. U gestacijskoj dobi od 22 do 24 tjedna, do 98% dojenčadi imati će RDS, a učestalost se smanjuje s porastom GD-e i povećanjem porođajne težine (PT) [5].

Stopa dojenačke smrtnosti je važan pokazatelj kvalitete sustava zdravstvene skrbi, a u Hrvatskoj je došlo do blagog smanjenja od 2005. (5.7 dojenačkih smrti na 1000 živorođene djece) do 2015. (4.1 na 1000) s varijacijama između različitih godina. Za usporedbu, u EU-28 2014.godine je prosječna stopa dojenačke smrtnosti bila 3.7 na 1000 živorođene djece. U Hrvatskoj je 2015. RDS s 2.6% bio na sedmom mjestu vodećih uzroka smrti dojenčadi, dokle je 2011. bio na prvom mjestu s 10.9% kao pojedinačni uzrok smrti i kao što možemo vidjeti, uvelike je smanjen [6, 7].



### 1.3. Liječenje respiratornog distress sindroma

Liječenje RDS-a uključuje specifične intervencije (primjenu kisika i egzogenog surfaktanta te mehaničku ventilaciju) i opće potporne mjere.

Asistirana ventilacija se općenito dijeli na neinvazivnu i invazivnu ventilaciju. Bilo koji oblik nadzora ili podrške disanju bi se trebao provesti netom nakon rođenja kod sve nedonoščadi koja su pod rizikom za razvoj RDS-a. Čini se da je primjena neinvazivnog nazalnog kontinuiranog pozitivnog tlaka (engl. nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) najbolji izbor za početno liječenje kod prijevremeno rođene djece bez respiratorne insuficijencije. Na primjer, korištenje nCPAP-a će smanjiti barotraumu, volutraumu, oštećenje dišnih puteva te rizik od sekundarnih infekcija. Ovaj oblik neinvazivne ventilacije održava konstantni pozitivni tlak otvaranja alveola, poboljšava oksigenaciju i otpuštanje površinski aktivnih tvari. Drugi načini neinvazivne ventilacije su nosna kanila visokog protoka (engl. high-flow nasal cannula, HFNC) i nazalni oblik ventilacije intermitentnim pozitivnim tlakom (engl. nasal intermittent positive-pressure ventilation, NIPPV). Neka istraživanja ocijenila su ih kao glavni način liječenja RDS-a pri čemu se izbjegava intubacija, ali većina tih istraživanja bila su manjeg obima bez statistički značajnih rezultata [5]. Dojenčad s teškim oblikom RDS-a, koja ne mogu samostalno održavati učinkovitu izmjenu plinova, mogu zahtijevati primjenu egzogenog surfaktanta te intubaciju i mehaničku ventilaciju (MV). Primjenom egzogenog, tvorničkog surfaktanta učinkovito smanjujemo težinu i učestalost RDS-a, stopu kronične plućne bolesti tj. bronhopulmonalne displazije, plućnog intersticijskog emfizema te pneumotoraksa. Postavke mehaničke ventilacije trebaju biti pažljivo prilagođene kako bi se smanjili mogući štetni učinci. Unatoč tome, RDS i asistirana ventilacija pacijenata s RDS-om svejedno dovode do različitih oblika oštećenje pluća (barotrauma, volutrauma, atelektotrauma), što je često praćeno upalom i toksičnošću visokih koncentracija kisika. Ono posljedično dovodi do kronične plućne bolesti unatoč svim naporima [5, 8, 9]. Liječenje RDS-a predstavlja najveću važnosti pri izbjegavanju dugoročnih posljedica, dokle njegova prevencija treba biti prioritet kako bi se smanjio mortalitet te kratkoročni i dugoročni morbiditet.

#### 1.4. Akutne komplikacije

Akutne komplikacije RDS-a su često uzrokovane specifičnim oblikom liječenja i/ili prematuritetom. Infekcije, uključujući pneumonije povezane s ventilacijom i sepsa, te sindromi prodora zraka izvan dišnih putova (engl. air-leak syndromes) su među najčešćima.

Pneumonije povezane s ventilacijom su česte kod dojenčadi kojima je potrebna MV-a, posebno prolongirana, a pojavljuje se rano, unutar nekoliko dana nakon intubacije. Bakterijski i gljivični patogeni su najčešći uzročnici. Kasna novorođenačka sepsa je česta kod nedonoščadi i djece vrlo male rodne težine te je povezana sa slabijim neurorazvojnim ishodima i poremećajima rasta [9, 10].

Sindromi prodora zraka izvan dišnih putova se dijele na intersticijski emfizem, pneumotoraks, pneumomedijastinum, pneumoperikard, subkutani emfizem i sistemni zračni embolizam, ovisno o mjestu prisutnosti zraka u tijelu. Zbog visokih inspiratornih tlakova/volumena, neravnomjerno distribuirane ventilacije i nezrelosti pluća, ovi sindromi su česta po život opasna komplikacija RDS-a i MV. Razvijena neonatalna skrb i preventivne procedure (npr. nježna ventilacija s niskim tlakovima, niski volumen udisaja, kratko vrijeme udisanja, odgovarajuća brzina), smanjile su učestalost sindroma prodora zraka izvan dišnih putova kroz godine [9, 11, 12].

#### 1.5. Dugoročne komplikacije

Bronhopulmonalnu displaziju (engl. bronchopulmonary displasia, BPD) / kroničnu bolest pluća (engl. chronic lung disease, CLD) prvi put su opisali 1967. Northway i sur. Oni su otkrili da velik postotak djece u gestacijskoj dobi (GD) od 32 do 39 tjedana s CLD-om su imala teške oblike respiratorne insuficijencije, primala produljenu MV-u i značajne koncentracije dodatnog kisika [13, 14]. Tijekom tog vremena, nazivi CLD i BPD koristili su se naizmjenice. Budući da je BDP više specifičan za novorođenački plućni poremećaj, taj se termin češće koristi. Teško je dati ispravne podatke o incidenciji jer postoje značajne razlike u definiciji BPD-a, kao i u liječenju u različitim institucijama. Glavni faktori rizika za BPD su, na prvom mjestu, prijevremeni porod, zatim

mehaničko oštećenje uzrokovano volutraumuom, toksičnost uzrokovana kisikom, ali i plućna ili sistemska infekcija te otvoren arterijski Botallijev duktus [9, 14]. Kako bi se izbjegle mehaničke ozljede i pojava BPD-a predlažu se alternativni načini ventilacije, kao što su nCPAP, NIPPV ili visokofrekventna ventilacija (HFV), ali većina istraživanja nije pokazala smanjenje BPD-a [9]. Stalnim napretkom u neonatalnoj skrbi diljem svijeta, primjerice primjenom surfaktanta i manje agresivnom MV-om te primjena kortikosteroida kod trudnica koje su pod rizikom za prijevremeni porod, smanjena je težina BPD-a i povećana je stopa preživljenja prijevremeno rođene djece. Ipak djeca s teškim oblikom BPD-om, koja su vrlo često rođena u najranijoj gestacijskoj dobi, su duže ovisna o kisiku i imaju više neurorazvojnih posljedica [15].

## **2. Rizični čimbenici**

Najčešći rizični čimbenici za razvoj RDS-a su prijevremeni porod, dijabetes melitus, muški spol, prijevremeni porođaj carskim rezom, blizanačka trudnoća i moguća genetska predispozicija.

### **2.1. Prijevremeni porod**

Prijevremeni porod predstavlja značajni problem za javno zdravstvo jer je još uvijek čest uzrok neonatalnog pobola i smrtnosti [16, 17]. Unatoč brojnim preventivnim mjerama, u većini industrijaliziranih zemalja stope prijevremenih porođaja su narasle tijekom posljednja dva desetljeća. Mogući primarni uzrok za ovaj trend povećanja broja prijevremenih porođaja je povećana pojavnost rizičnih čimbenika kao što su starija dob roditelja i višestruke trudnoće [18]. Prijevremeni porodi se dijele u nekoliko skupina po gestacijskoj dobi: ekstremno prijevremeni ( $22^{0/7}$ - $28^{6/7}$ ), jako prijevremeni ( $29^{0/7}$ - $31^{6/7}$ ), umjereno prijevremeni ( $32^{0/7}$ - $33^{6/7}$ ) i kasno prijevremeni ( $34^{0/7}$ - $36^{6/7}$ ). Porodi u terminu se dijele na rane ( $37^{0/7}$ - $38^{6/7}$ ) i kasne ( $39^{0/7}$ - $41^{6/7}$ ). Ova podjela je važna za razlikovanje učestalosti RDS-a, kao i mnogih drugih stanja i bolesti u perinatalnom razdoblju koje su povezane s gestacijskom dobi [16, 19-22].

Plućni surfaktant sintetiziraju samo stanice alveolarnog epitela tipa II. Sinteza počinje u 24. tjednu trudnoće, ali sadržaj surfaktanta u amnijskoj tekućini ne počinje se povećavati sve do 32. tjedna. Količina surfaktanta u plućima fetusa može se procijeniti mjerenjem količine surfaktanta u amnijskoj tekućini i koristi se kao indikator zrelosti pluća fetusa [23]. Kao što je poznato, RDS je prvenstveno posljedica nemogućnosti smanjenja površinske napetosti u alveolama, uzrokovana manjkom ili neadekvatnom aktivnošću surfaktanta [24]. Zato ekstremno i jako prijevremeno rođena djeca imaju očigledno veći rizik od RDS-a.

Stoll i sur. [25] napravili su studiju na 9575 djece gestacijske dobi (GD) između 22 do 28 tjedana, rođene između 2003. i 2007. te su pronašli da su djeca najmanje gestacijske dobi izložena najvećem riziku od morbiditeta zbog preranog porođaja. Posljedično, 95% djece u 22 tjedna, 98% u 23 tjedna, 98% u 24 tjedna, 97% u 25 tjedna, 94% u 26 tjedna, 90% u 27 tjedna i 86% u 28 tjedna gestacije dobila su RDS. Uz to, primjena antenatalnih kortikosteroida povećana je s napredovanjem GD-i ( od 12% u 22. tjednu do 87% u 28. tjednu).

Altman i sur. [26] proveli su veliko istraživanje u kojem je bilo uključeno 4679 djece rođene u Švedskoj s 30-34 navršena tjedna od siječnja 2004. do lipnja 2008. Kao referentnu skupinu su uzeli 457 004 novorođenčadi od 37<sup>0/7</sup> do 41<sup>6/7</sup> tjedna GD. Oni su pronašli da je gestacijska dob apriorno najvažniji čimbenik za RDS, ali također i za ostale respiratorne poremećaje: 23.2% djece u 30-32 tjednu, 6.3% onih u 33-34 i 1.4% onih u 35-36 tjednu imalo je RDS. Multivarijabilnom analizom karakteristika djece i rizičnih čimbenika za RDS također su pronašli da djeca rođena u 30. tjednu gestacije imaju 12 puta veću mogućnost, u 31. tjednu 7 puta veću mogućnost, u 32. tjednu 4 puta veću mogućnost, a u 33. tjedna gestacije 2 puta veću mogućnost da razviju RDS od djece rođene u terminu. Analizom rizičnih čimbenika također je otkriveno da se primjenom antenatalnih kortikosteroida smanjuje rizik od RDS-a.

Gouyon i sur. [27] proveli su populacijsko istraživanje koje je uključivalo 150 426 djece rođene u 34-41 tjednu GD-i između 2000. i 2008. godine. Cilj je bio procijeniti neonatalne ishode povezane sa svakim tjednom gestacijske dobi od 34. do 41. tjedna. Oni su pronašli da se teški oblik RDS

(koji se liječi mehaničkom ventilacijom i/ili nCPAP-om) kontinuirano smanjuje s povećanjem gestacijske dobi. U 34. tjednu gestacije 19.8% novorođenčadi imalo je teški RDS, u 35. tjednu gestacije 9.7%, u 36. tjednu 4.4%, u 37. tjednu 1.4%, u 38. tjednu 0.6% i u 39-41 tjedna 0.3%. Ono što je bitno naglasiti, u usporedbi s terminskom djecom rođenom u kasnijem periodu (39<sup>0/7</sup>-41<sup>6/7</sup>), djeca rođena kasno prijevremenski (34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> tjedna) imala su 23.9 puta veću učestalost RDS-a, a terminski rođena djeca u ranom periodu (37<sup>0/7</sup>-38<sup>6/7</sup> tjedna) imala su 2.7 puta veću učestalost RDS-a. Zaključno, sveukupni podaci ovog istraživanja snažno ističu da se rođenje prije 39 tjedna (37 i 38 tjedna) ne može smatrati niskorizičnim razdobljem. Snaga ovog istraživanja je veliki uzorak i analiza po tjednima gestacijske dobi, dok su ograničenja nedostatne informacije o primjeni kortikosteroida i retrospektivna analiza.

Hibbard i sur. [28] proveli su retrospektivno istraživanje u 19 bolnica diljem Ujedinjenih Američkih Država između 2002. i 2008. Studija je uključila 19 334 kasno prijevremeno rođene djece i 156 993 djece rođene u terminu i našli su slične zaključke kao i Gouyon i sur. [27].

Kitsommart i sur. [29] proveli su kohortno istraživanje u centrima na tercijalnoj razini između kolovoza 2009. i kolovoza 2011. na 1622 kasno prijevremeno rođene djece (34-36. tjedna gestacije) i 12 925 djece rođene u terminu. RDS je imalo 23% kasno prijevremeno rođene i 7.3% djece rođene u terminu. Pojavnost bilo kojeg stupnja respiratornih smetnji kod djece rođene u 34. do navršenog 36. tjedna gestacije je također 3.8 puta veća nego kod terminske djece. Udio primjene kortikosteroida bila je 22.7% u djece rođene u kasno prijevremenom periodu i većina (68%) ih je bila u 34. tjednu gestacijske dobi.

Niz ovih istraživanja je utvrdilo da djeca rođena prije 37. tjedna gestacijske imaju povećani rizik za razvoj RDS-a zbog relativno nezrelih pluća [25-30].

## 2.2. Dijabetes melitus

Gestacijski dijabetes melitus (GDM), definiran kao intolerancija na glukozu s početkom ili prvim prepoznavanjem tijekom trudnoće je prediktor za razvoj dijabetes melitusa tipa 2 [31, 32]. Učestalost, koja se temelji na populacijskim studijama, kreće se u raponu od 2% do 6%, s većom učestalošću od 10% do 22% u nekim specifičnim populacijama (npr. Indija 18.9%, Sardinija 22%) [32, 33]. Brojne studije u sjevernoj Americi analizirale su pojavnost GDM-a u njihovoj populaciji i utvrdile razlike po etničkom podrijetlu: bijelci 3.82%; afro-amerikanci 3.54%, domorodački amerikanci 5.13%, azijsko podrijetlo 6.28%.

Fiziološke prilagodbe na trudnoću uključuju promjene u metabolizmu ugljikohidrata majke, koje počinju blizu sredine trudnoće i napreduju kroz treće tromjesečje [31, 34]. Kao rezultat tih promjena i kao reakcija na placentalne hormone, pojavljuje se rezistencija na inzulin. Majčine  $\beta$  stanice pankreasa uobičajeno povećavaju sekreciju inzulina kako bi kompenzirale hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju [31]. Kod majki s GDM-om, periferna inzulinska rezistencija je izraženija, što rezultira povećanim vrijednostima inzulina i do tri puta više nego što je uobičajeno u trudnoći [34]. Naglašena majčina hiperglikemija dovodi do fetalne hiperglikemije koja stimulira pankreas fetusa što rezultira  $\beta$ -staničnom hipertrofijom i hiperplazijom s povećanim izlučivanjem inzulina [35].

Fetalna hiperinzulinemija može biti povezana s različitim stanjima kod novorođenčeta, kao što su makrosomija (povećani fetalni unos supstrata) [34-37], RDS (odgođeno sazrijevanje pluća) [34, 35, 37], kronična hipoksija, asfiksija, hiperviskoznost [35, 37], kardimiopatija [34, 37], postnatalna hipoglikemija.

Ovaj dijabetogeni učinak se ne pojavljuje u prvom tromjesečju pa teratogeni učinci majčine hiperglikemije nisu karakteristika GDM-a, kao što mogu biti kod pregestacijskog DM-a. [37].

Međutim, kod različitih oblika majčinog DM (GDM, DM tip I i DM tip II) respiratorna patologija novorođenčeta može se razlikovati. Čini se da dobro kontroliran majčin DM ne dovodi do povećanog rizik od RDS-a. Inače, još uvijek nije potpuno jasno koji majčin faktor nosi povećani

rizik za razvoj RDS-a: endogeni inzulin zbog povećane razine glukoze u loše kontroliranom DM-u, inzulin koji se koristi za liječenje DM-a ili DM kao bolest, liječen bez inzulina. Neka istraživanja su pokazala da bi DM tipa I mogao igrati važnu ulogu u etiologiji RDS-a [38].

Premda brojna istraživanja nisu mogla precizno utvrditi vezu između GDM-a (razine glukoze i inzulina) i RDS-a, hiperinzulinemija može smanjiti sintezu surfaktanta i posljedično usporiti sazrijevanje pluća [37, 39]. Čini se da inzulin također ometa konverziju fosfatidne kiseline u fosfatidilglicerol koji ima stabilizirajući učinak u sastavu surfaktanta [37].

Dok se neke studije slažu s ovim zaključcima, druge nisu pronašle učinak inzulina na sazrijevanje pluća. Miakotina i sur. [39] proveli su istraživanje koje se temeljilo na pretpostavci da inzulin inhibira ekspresiju surfaktantnog proteina A (SP-A), glavne proteinske sastavnice surfaktanta u epitelnim stanicama pluća. Njihovo istraživanje ukazuje na to da inzulin inhibira transkripciju gena SP-A putem PI 3-kinaznog puta u epitelnim stanicama pluća što može modulirati sastav surfaktanta.

Bental i sur. [40] su analizirali rizik od RDS-a kod žena s pregestacijskim i gestacijskim DM-om kroz populacijsko istraživanje (prije dovršena 33. tjedna gestacije, 1995 - 2007). Njihovi rezultati pokazuju na to da se ne čini da je DM, bilo pregestacijski bilo gestacijski, s odgovarajućim praćenjem, značajni rizični čimbanik za RDS kod djece koja su rođena prije 33. tjedna gestacije. Bricelj i sur. [41] su proveli istraživanje u kojem je bila uključena novorođenčad rođena od 34<sup>0/7</sup> do 36<sup>6/7</sup> tjedna gestacije između 2003. i 2012. godine. Oni su pronašli da GDM, sam po sebi, ne doprinosi značajno razvoju RDS-a kod kasno prijevremeno rođene djece. Veća je vjerojatnost da prijevremeni porod i carski rez (CR) djeluju neovisno, povećavajući rizik od RDS-a.

Pored toga, trudnicama s GDM-om, ženama s DM-om tipa I i tipa II potrebna je prekonceptijska kontrola dijabetesa i nadziranje glukoze tijekom trudnoće. To je ključ za dobru glikemijsku kontrolu tijekom trudnoće i smanjenje utjecaja dijabetesa na fetus i novorođenče (RDS, asfiksija, kongenitalne malformacije itd.) [34]. Dakle, rano prepoznavanje simptoma kod majke i odgovarajuće liječenje mogu dovesti do poboljšanih ishoda za novorođenče [37].

### 2.3. Muški spol

RDS se češće dijagnosticira kod muške u usporedbi s ženskom djecom [42-44]. Podaci iz istraživanja kako na ljudima, tako i na životinjama, ukazuju na to da spol i spolni hormoni mogu utjecati i regulirati razvoj pluća [42, 45]. Kaltofen i sur. [46] proveli su studiju kako bi analizirali navodne spolne razlike u transportu  $\text{Na}^+$  na fetalnom alveolarnom epitelu i razjasnili ulogu spola u  $\text{Na}^+$  prijenosu. Razine spolnih hormona nisu se razlikovale između muške i ženske djece u sakularnoj fazi razvoja pluća, ali su pronašli visoku ekspresiju i aktivnost  $\text{Na}^+$  prijenosa kod ženske djece. Kako bi razjasnili to otkriće, usredotočili su se na ekspresiju estrogenskog ( $\text{ER-}\beta$ ) i progesteronskog receptora (PR) na stanicama i pokazali možda ključnu ulogu ekspresije  $\text{ER-}\beta$  u ovim spolnim razlikama.

Anadkat i sur. [47] procijenili su rizik razvoja RDS-a i njegovu povezanost s rasom/etničkim podrijetlom i spolom kod djece rođene od 34. do 41. tjedna gestacije (2000-2009) i pronašli da je vjerojatnost pojave RDS-a veća kod bjelačke djece muškog spola, niže gestacijske dobi i koja su rođena carskim rezom. U multivarijantnom logističkom regresijskom modelu, pored gestacijske dobi, pronađeno je da muški spol predstavlja također neovisni rizični čimbenik sa sveukupno 1.68 puta većom vjerojatnošću za razvoj RDS-a. Oni su razvili regresijske modele koji su uključivali gestacijsku dobi i rasu/etničko podrijetlo, u kojima su muška djeca od GD <39 tjedna imala veći rizik od RDS-a u usporedbi sa ženskom djecom. Stoga bi zaključak ovog istraživanja bio da je spol kao rizični čimbenik za razvoj RDS-a prisutan kod prijevremeno rođene djece i djece rođene u terminu.

Seaborn i sur. [45] su istražili utjecaj spolnih hormona na razvoj i sazrijevanje pluća. Pronašli su pozitivnu (na ranu bronhijalnu morfogenezu i kasno sazrijevanje pluća kod oba spola) i negativnu regulatornu reakciju (odgođeno sazrijevanje pluća kod muške djece) androgena u razvoju pluća. S druge strane, estrogene se u razvoju pluća razlikuju prema različitim pozitivnim učincima na proizvodnju surfaktanta tijekom razvoja fetusa. Carey i sur. [42] su sumirajući velik broj dokaza zaključili da spol i spolni hormoni utječu na razvoj pluća, posebice kod prijevremeno rođene djece.



Estrogen, ER $\alpha$  i ER $\beta$  potiču sazrijevanje i razvoj alveola, dok androgeni imaju inhibitorno djelovanje na sintezu surfaktanta. Liptzin i sur. [48] su istaknuli da muška djeca pate od više respiratornih poteškoća od ženske, što uključuje RDS i kroničnu bolest pluća. Usprkos suvremenim dostignućima u tehnologiji i lijekovima smanjena je stopa RDS-a, no razlike premda smanjene, i dalje postoje između muške i ženske djece. Bolje razumijevanje ovih spolnih razlika moglo bi pomoći u vođenju potencijalno individualne terapije RDS-a i drugih respiratornih poremećaja.

#### 2.4. Porođaj carskim rezom prije termina i u terminu

Učestalost porođaja carskim rezom (CR) u Europi (Hrvatska nije bila uključena) bio je 2010. od 14.8% na Islandu do 52.2% na Cipru, sa središnjom vrijednosti od 25.2%. Euro-Peristat projekt [49] otkrio je velike varijacije u sveukupnim stopama porođaja CR-om. Stopa elektivnog CR-a (prije trudova) bila je najviša na Cipru s 38.8%, a najniža u Rumunjskoj s 3.8%. U Hrvatskoj je stopa porođaja carskim rezom 2010. bila 18.7%, dok je 2015. bila 20.7% (2011 - 17.5%, 2012 - 18.6%, 2013 - 18.8%, 2014- 19.6%) [50]. Ovo računanje je uključivalo elektivni (prije trudova) i hitni (tijekom trudova) porođaj CR-om. Tendencija povećanja učestalosti carskog reza očigledna je u mnogim zemljama, kao i u Hrvatskoj.

Carski rez je dobro poznati rizični čimbenik za razvoj novorođenačkog respiratornog poremećaja, posebice RDS-a, što uključuje djecu rođenu prijevremeno, kao i u terminu [51]. RDS je bio najčešća komplikacija kod djece rođene elektivnim CR-om između 34<sup>0/7</sup>- 38<sup>6/7</sup> tjedna gestacije (siječanj 2010 – kolovoz 2011) s tjednim padom učestalosti: 28%, 12%, 7%, 3.4%, 1% od 34-og do 38 dovršenog tjedna gestacijske dobi. Kod sve uključene djece, fetalne membrane bile su netaknute te majke nisu dobivale antenatalne kortikosteroide [52].

Berthelot-Ricou i sur. [53] pronašli su da su gestacijska dob i muški spol dva neovisna rizična čimbenika za RDS kod djece rođene između 34<sup>0/7</sup>-37<sup>6/7</sup> tjedna gestacije elektivnim CR-om u

petogodišnjem retrospektivnom kohortnom istraživanju između 2005. i 2009. Učestalost RDS-a kod djece bila je: u 34. tjednu gestacije 50.9%, u 35. tjednu 52.2%, u 36. tjednu 21.8%, a u 37. tjednu 15.9%. Majke neke djece primale su antenatalne glukokortikoide.

Hansen i sur. [54] pronašli su da su djeca rođena elektivnim CR-om (1998-2006) u 37. tjednu gestacije bila izložena 4 puta većem riziku, u 38. tjednu gestacije 3 puta, a u 39. tjednu gestacije 2 puta većem riziku od respiratornog morbiditeta u usporedbi s djecom porođenom vaginalnim putem.

Vidić i sur. [55] su analizirali odnos između elektivnog CR-a i razvoja RDS-a kod djece rođene između 2002. i 2012. godine. RDS je pronađen kod 5.5% djece u 37. tjednu, kod 2.2% u 38. tjednu, kod 1.6% u 39. tjednu i kod 0.5% u 40. tjednu gestacije. Važno je naglasiti da su profilaksu kortikosteroidima primale žene od 37. do 41. tjedna gestacijske dobi s postotcima od 8.2% do 1.7%.

Stoga je odabir pravog vremena za porođaj carskim rezom od najveće važnosti kako bi se izbjegao RDS. Brojne studije [51-55] preporučuju da se elektivni carski rez odgodi do 39. tjedna gestacijske dobi ako je to moguće kako bi se izbjegao RDS i ostali novorođenački respiratorni poremećaji.

## **2.5. Blizanačka trudnoća**

U posljednjih nekoliko desetljeća stope višestrukih trudnoća narasle su u cijelom svijetu. U Europskom izvješću o perinatalnom zdravlju (engl. European Perinatal Health Report) za 2010. godinu, iznosi se podatak da su se stope višestrukih poroda povećale u većini europskih zemalja u razdoblju od 2004. do 2010. godine. Incidencija je niska u nekim zemljama, od 9 do 13 na 1000 poroda (Rumunjska, Poljska, Latvija), dok je u drugima (Danska, Španjolska, Malta) viša od 20 na 1000 poroda [56]. Prosječna stopa blizanačkih trudnoća u SAD-u bila je 30 na 1000 poroda u 2006. godine, s kontinuiranim porastom [57]. Blizanačke trudnoće donose veću učestalost

različitih opstetričkih komplikacija te su uz to prijevremeni porodi učestaliji, s posljedično većim morbiditetom i mortalitetom kod prijevremeno rođenih blizanaca [58-60]. Neki čimbenici, kao što su kontrakcije i hiperdistenzija maternice ili programirani elektivni prijevremeni carski rez bez trudova mogu igrati važnu ulogu u prijevremenim porodima blizanaca [59].

Fumagalli i sur. [58] potvrdili su da je prijevremeni porod zaista najčešći ishod blizanačkih trudnoće (62,3%), a to bi mogla biti posljedica češćeg izvođenja carskog reza (94.6% blizanačkih napram 41.6% jednoplodnih trudnoća). Uz to, rezultati su pokazali da monokorionicitet ostaje važan rizični čimbenik za razvoj RDS-a kao i da je drugorođeni blizanac izložen većem riziku od novorođenačkog morbiditeta i mortaliteta. Mulla i sur. [61] proveli su retrospektivno istraživanje u kojem su pronašli da kod muške djece iz muško-muško blizanačkih parova postoji veća vjerojatnost za razvoj RDS (risk ratio RR=1.21) napram žensko-žensko blizanačkih parova. Refuerzo i sur. [62] su otkrili 8 puta povećani rizik kod blizanačkih trudnoća rođenih umjereno prijevremeno ( $32^{0/7}$ - $33^{6/7}$ ) i 4 puta povećani rizik kod rođenih kasno prijevremeno ( $34^{0/7}$ - $36^{6/7}$ ) za razvoj respiratornih komplikacija (RDS i/ili prolazna novorođenačka tahipneja) u usporedbi s blizancima rođenim na termin. Čini se da je prijevremeni porođaj glavni razlog za većinu morbiditeta i mortaliteta kod blizanaca.

## 2.6. Genetska predispozicija

RDS je multifaktorski sindrom uzrokovan okolišnim (npr. gestacijska dob), konstitucijskim (npr. spol) i genetskim čimbenicima [63, 64]. Mnoga istraživanja pokrijepljuju okolišne i konstitucijske čimbenike, dok je većina genetskih još uvijek nepoznata.

Plućni surfaktant je smjesa lipoproteina, pri čemu fosfolipidi čine najveći udio, a proteini i neutralni lipidi svega 20%. U svojoj strukturi sadrži specifične proteine (engl. surfactant protein, SP) koji su poznati kao SP-A, SP-B, SP-C i SP-D [65]. Hidrofobni SP-B i SP-C su esencijalni za adekvatno formiranje površinskog filma i posljedično smanjenje napetosti [63, 65]. Levit i sur. [66] pronašli su

snažnu genetsku osjetljivost za razvoj RDS-a kod prijevremeno rođene blizanačke djece nakon prilagodbe svih značajnih kovarijabla (npr. muški spol, porođajna težina, dob majke, APGAR, vrsta poroda). Koristili su veliki uzorak blizanaca, kontrolirali sve glavne poznate ne-genetske rizične čimbenike te su mogli potvrditi dobivene rezultate. Wambach i sur. [67] su identificirali da su pojedinačne ABCA3 mutacije izuzetno zastupljene među djecom europskog podrijetla rođenom u terminu ili kasnije prijevremeno s RDS-om, dokle su pojedinačno rijetke. Noguee [68] je u preglednom radu prikupio mnoge studije o mutacijama SP-B i SP-C gena i njihovoj potencijalnoj ulozi u razvoju plućnih bolesti. Nasljedna SP-B deficijencija je autosomno-recesivni poremećaj koji je izuzetno rijedak, svega 1 nositelj na 1,5 milijuna poroda. Zbog esencijalne uloge SP-B-a u funkciji surfaktanta, mutacija ili polimorfizam SP-B gena može se razmotriti kao potencijalni genetički uzrok za razvoj RDS-a u novorođenčadi.

Detaljnim pregledom gore navedenih rizičnih čimbenika za razvoj RDS-a, prijevremeni porod je najvažniji. Smanjenje stope prijevremenih poroda će smanjiti incidenciju RDS-a, ali, također, izbjegavanje drugih rizičnih čimbenika moglo bi dovesti do daljnje redukcije RDS-a. U slučajevima neizbježnih prijevremenih poroda, antenatalna primjena kortikosteroida trudnicama smanjit će incidenciju RDS-a.

### **3. Prevencija RDS-a**

Pored izbjegavanja prijevremenih poroda i razmatranja ostalih rizičnih čimbenika (npr. DM, blizanačke trudnoće, muški spol, CR), jedina preostala metoda za prevenciju RDS-a je primjena antenatalnih kortikosteroida (AKS). I drugi mogući lijekovi bili su procijenjeni za prevenciju razvoja RDS-a. O primjeni ambroxola raspravljalo se u Cochrenovim sustavnim preglednim člancima na temelju 14 istraživanja, ali autori nisu od tog lijeka pronašli nikakve dobrobiti [69]. Druga iscrpna ispitivanja objavljenih podataka pokušala su pronaći druge mogućnosti za prevenciju RDS-a i

izbjegavanje antenatalnog programiranja kortikosteroidima. Pronašli su da primjena interleukina, faktora nekroze tumora alpha (TNF $\alpha$ ), faktora rasta, tireotropina i vitamina A nije polučila nikakve dobrobiti i nije sigurno bi li se trebali preporučiti u ovoj svrsi [70].

Dokazi ukazuju na to da AKS nisu učinkoviti samo u smanjenju incidencije RDS-a, već također u smanjenju drugih posljedica prijevremenog poroda.

### **3.1. Mehanizam djelovanja kortikosteroida u terminskoj trudnoći**

Razvoj pluća kod ljudi počinje u ranom fetalnom razdoblju i nastavlja se nakon rođenja. Nekoliko endogenih čimbenika, uključujući kortikosteroide, utječe na reguliranje razvoja pluća. Normalno, do povećavanja izlučivanja kortizola dolazi u kasnoj gestaciji (počinje između 24. i 26. tjedna gestacijske dobi), a to je bitno za anatomske i funkcionalni razvoj pluća. Kortikosteroidi se vežu na intracelularni receptor i pomoću transkripcijskih i posttranskripcijskih mehanizama postižu svoje učinke. Ti učinci uključuju poticanje sinteze surfaktanta, poboljšanje razvojnih strukturalnih promjena (stanjivanje alveolarnih septi, redukcija duplog kapilarnog sistema) i stimulatorni učinak na razinu antioksidativnih enzima. Ukoliko do poroda dođe prije termina, kasni gestacijski porast kortizola još se nije dogodio, što za rezultat ima nisku razinu surfaktanta i nezrela pluća [71].

### **3.2. Mehanizam djelovanja antenatalne primjene kortikosteroida**

Imajući na umu važnost endogene aktivnosti kortizola, primjena AKS-a kod trudnica s rizikom prijevremenog poroda čini se kao razuman način za poboljšanje sazrijevanja pluća. Premda se daje egzogeni oblik kortikosteroida, glavni mehanizam kojim djeluju u plućima fetusa je isti. AKS potiču proizvodnju i djelovanje raznih komponenti surfaktanta te se čini da utječu na strukturalne promjene, metabolizam plućne tekućine i čimbenike rasta [71]. Kako bi postigli svoje učinke, kortikosteroidi se vežu za intracelularni citoplazmatski receptor i ulaze kao kortikosteroid-receptor kompleks u jezgru stanice kako bi regulirali sintezu određenih proteina. Ovaj mehanizam potiče glasničku RNA (mRNA), što za rezultat ima različita djelovanja [72]. Pored stimulaturnih učinaka,

AKS interferira s alveolarizacijom, što dovodi do smanjenog broja alveola. Ali to je promatranje provedeno samo na štakorima i rezus majmunima [71].

### 3.3. Nuspojave antenatalne primjene kortikosteroida

Pored pozitivnih učinaka AKS-a, nuspojave se također mogu pojaviti kod fetusa i majke. Kratkoročne nuspojave kod fetusa uključuju hipertenziju, hiperglikemiju, infekcije, intestinalne perforacije, gastrointestinalno krvarenje, inhibiciju somatskog rasta i hipertrofičnu kardiomiopatiju [71]. Dugoročne nuspojave su još uvijek nejasne te su potrebna dodatna istraživanja, ali mogle bi uključivati inhibiciju rasta pluća i neurorazvojne abnormalnosti. Popratne pojave kod majki uključuju povećani rizik od infekcija (korioamnionitis, endometritis) nakon jednokratne profilakse AKS-ima. U posljednjem Cochrane-om preglednom članku [73] Roberts i sur. su pokazali da jednokratna profilaksa AKS-ima ne povećava rizik od korioamnionitisa, endometritisa i smrti majke. Ukoliko se AKS-i daju u suprafiziološkim dozama, kod majke se može razviti Cushingov sindrom zbog supresije hipotalamičke-pituitarne osovine [72].

### 3.4. Europske i američke smjernice za antenatalnu primjenu kortikosteroida

Dobro je poznato da prijevremeno rođena djeca imaju povećan rizik za razvoj respiratornih poteškoća, posebice RDS-a. Kako bi se smanjila učestalost RDS-a i drugih morbiditeta koji su povezani s prijevremenim porodom, ženama s rizikom od prijevremenog poroda prije 34. tjedna trudnoće rutinski se daje profilaksa antenatalnih kortikosteroida [74]. Ova je praksa poznata od 1972. godine, ali još postoje neka pitanja koja treba razjasniti. Razmotrit ćemo učinkovitost pojedinačne nasuprot ponavljanih ciklusa, adekvatne kandidatkinje, optimalno vrijeme za primjenu, optimalne vrste kortikosteroida, te kontraindikacije za primjenu antenatalnih kortikosteroida (AKS) za prevenciju RDS-a.

*Tablica 1.* Predstavlja usporedbu europskih Green-Top smjernica (zadnje ažuriranje u listopadu 2010.) [75] i američkih smjernica (zadnje ažuriranje u listopadu 2016.) [76] za primjenu AKS-a u svrhu smanjenja neonatalnog morbiditeta, mortaliteta te poticanje sazrijevanja fetalnih pluća.

Tablica 1. Usporedba europskih i američkih smjernica

<p><b>RCOG</b> <b>(Europske smjernice)</b></p>	<p><b>ACOG</b> <b>(Američke smjernice)</b></p>
<p>Jednokratna profilaksa antenatalnim kortikosteroidima se daje trudnicama između 24<sup>0/7</sup> i 34<sup>6/7</sup> tjedna gestacije s rizikom od prijevremenog poroda. Mogu se razmotriti i trudnice između 23<sup>0/7</sup> i 23<sup>6/7</sup> tjedna gestacije s rizikom od prijevremenog poroda.</p>	<p>Jednokratna profilaksa antenatalnim kortikosteroidima se preporuča trudnim ženama između 24<sup>0/7</sup> i 33<sup>6/7</sup> tjedna gestacije (uključujući one s prijevremeno rupturom membrana ili višestrukom gestacijom). Može se također razmotriti i u 23. tjednu gestacije kod žena s rizikom od prijevremenog poroda unutar 7 dana</p>
<p>AKS su najučinkovitiji za smanjenje incidencije RDS-a u trudnoćama s porodom 24 sata nakon i do 7 dana nakon davanja druge doze AKS-a</p>	<p>Dobrobiti primjene kortikosteroida su najveće unutar 2-7 dana nakon inicijalne doze</p>
<p>Liječenje: betametazon 12 mg intramuskularno u dvije doze s razmakom od 24 sati ili deksametazon 6 mg intramuskularno u četiri doze s razmakom od 12 sati</p>	<p>Liječenje: dvije doze od 12 mg betametazona intramuskularno u razmaku od 24 sata ili 4 doze od 6 mg deksametazona također intramuskularno svakih 12 sati</p>
<p>Tjedno ponavljani (višestruki) ciklusi se ne preporučuju</p>	<p>Redovno ponavljani ili serijski ciklusi (više od dvija) se ne preporučaju</p>
<p>Primjena spasilačke profilakse AKS-ima se mora razmotriti s oprezom kod trudnoća gdje je inicijalna jednokratna profilaksa primijenjena kod manje od 26<sup>+0</sup> tjedna gestacije</p>	<p>Dodatna spasilačka profilaksa AKS-ima se treba razmotriti kod trudnica koje su u manje od 34<sup>0/7</sup> tjedna gestacije, a za koje postoji neposredni rizik od prijevremenog poroda unutar 7 dana te čiji se prethodni ciklus profilakse AKS-a primijenio više od 14 dana ranije</p>
<p>Antenatalne kortikosteroide treba dati svim ženama s rizikom od ijtrogenog ili spontanog prijevremenog poroda do 34<sup>6/7</sup> tjedna gestacije i svim ženama kojima je planiran elektivan CR prije 38<sup>6/7</sup> tjedna gestacije Dijabetes melitus nije kontraindikacija za AKS-e</p>	<p>Jednokratna profilaksa betametazona se preporuča ženama između 34<sup>0/7</sup> i 36<sup>6/7</sup> tjedna gestacije s rizikom od prijevremenog poroda unutar 7 dana, koje nisu primile prethodni ciklus AKS-a (izuzetak su žene s klinički manifestnim korioamnionitisom).</p>
<p>Čini se da primjena jednokratne profilakse AKS-a nije povezana s bilo kakvim značajnim kratkoročnim negativnim utjecajima na majku ili fetus. Dokazi o dugoročnoj koristi i rizicima ovakve primjene antenatalnih kortikosteroidane</p>	<p>Brojna istraživanja nisu pokazala nikakve dugoročne negativne posljedice, posebice one povezane s jednokratnom profilaksom AKS-a u manje od 34<sup>0/7</sup> tjedna gestacije.</p>

pokazuju jasne razlike u negativnim neurološkim ili kognitivnim učincima.	
Još nema dovoljno dokaza o dugoročnoj koristi i rizicima višestrukih ciklusa antenatalnih kortikosteroida.	Zbog majčinih (povećani rizik od upala i supresija hipotalamičke-pituitarne osovine) i fetalnih (cerebralna paraliza, smanjenje porođajne težine i opsega glave, povećani broj djece malene za gestacijsku dob), planirani višestruki ciklusi se ne preporučaju.

Kao što možemo vidjeti, postoje male razlike između europskih i američkih smjernica. Obje snažno preporučaju primjenu jednokratne antenatalne profilakse kortikosteroidima trudnim ženama između 24. i navršenog 33. (34) tjedna gestacije, ali također i kod GD>34 tjedna s rizikom od prijevremenog poroda. Korist od ovakve primjene imaju trudnoće s porodom unutar 24 sata ili do 7 dana nakon inicijalne doze. Jednokratna profilaksa AKS-a (2 doze betametazona ili 4 doze deksametazona) se ne smatra povezanim s kratko ili dugoročno negativnim učincima. Važno je naglasiti da obje ne preporučuju višestruke cikluse AKS-a.

Ove su smjernice napisane na temelju velikih i statistički značajnih istraživanja, kao što su Cochrenovi pregledni članci (Cochrane Review). Jednan sustavni pregled literature su proveli Roberts i Dalziel [77] 2006. godine na antenatalnim kortikosteroidima. Oni su uočili potrebu za ažuriranim pregledom literature zbog interesa, važnosti i daljnjih objavljenih istraživanja na ovu temu. Dvadeset i jedno nasumično kliničko ispitivanje (3885 žena i 4269 djece) bilo je uključeno. Uključujući kriteriji su bili "sve nasumične kontrolirane usporedbe primjene antenatalnih kortikosteroida (betametazon, deksametazon ili hidrokortizon) s placebo ili bez liječenja, dani ženama prije predviđenog prijevremenog poroda (elektivnog ili nakon spontanog poroda), bez obzira na druge komorbiditete". Liječenje antenatalnim kortikosteroidima povezano je s ukupnim smanjenjem RDS-a (RR 0.66, 95% CI=0.59, 0.73; 21 ispitivanja, 4038 djece), novorođenačke smrti, cerebroventrikularnog krvarenja, nekrotizirajućeg enterokolitisa, podrške disanju, potrebe za intenzivnom njegoj te sistemskih infencija u prvih 48 sati života [74, 77]. Postoje također dokazi da djece rođena između 28<sup>0/7</sup> i 34<sup>6/7</sup> tjedna gestacije od majki s prijevremenom rupturom



membrana i s hipertenzivnim sindromima koje su primile terapiju AKS-a, imaju značajno smanjenju učestalost RDS-a. Autori također zaključuju da je "RDS bio značajno smanjen kod djece čije su majke dobile kortikosteroide, ali ne i kod onih rođenih prije 24 sata i nakon sedam dana od prve doze". Nisu pronašli dovoljno dokaza za podršku korištenja antenatalnih kortikosteroida kod višestrukih trudnoća te nisu istražili korištenje višestrukih ciklusa AKS-a. Autori zaključuju da bi "jednokratna profilaksa antenatalnim kortikosteroidima trebala biti rutinski razmotrena kod prijevremenih poroda" i da "ne postoji potreba za daljnjim ispitivanjima jednokratne profilakse antenatalnim kortikosteroidima nasuprot placebo kod jednoplodnih trudnoća" [77]. U ožujku 2017. Roberts i sur. [73] ažurirali su pregledni članak iz 2006. i došli do sličnih rezultata. U ovo je ažuriranje bila uključeno 30 ispitivanja te je, također, potvrđeno da postoji poveznica između primjene AKS-a ( $GD < 35^{+0}$  tjedna gestacije) i smanjenja najozbiljnijih negativnih posljedica povezanih s prijevremenim porodom (RDS, perinatalna i neonatalna smrt, intraventrikularno krvarenje, nekrotizirajući enterokolitis, potreba za podrškom disanju). Oni su pronašli 10% (RR=0.90, 95% CI=0.84, 0.97) smanjen rizik za hospitalizaciju u Jedinicu intenzivnog liječenja.

Nekoliko istraživanja tražilo je dokaze za učinkovitost i sigurnost ponavljanih ciklusa profilakse AKS-ima na ženama kod kojih i dalje postoji rizik od prijevremenog poroda sedam ili više dana nakon inicijalne doze antenatalnih kortikosteroida. Cochraneov sustavni pregledni članak o ponavljanim ciklusima AKS-a proveli su Crowther i Harding [78]. Oni su uključili pet ispitivanja sa sveukupno 2000 žene između 23. i 33. tjedna trudnoće. Uključujući kriteriji su bili "sva objavljena, neobjavljena i aktualna nasumična ispitivanja s objavljenim podacima koji uspoređuju učinke kod žene s rizikom od prijevremenog poroda koje su nasumično primile ponavljane cikluse antenatalnih kortikosteroida te kojima je dana jednokratna profilaksa antenatalnih kortikosteroida, sa ili bez primjene placebo". Autori su pronašli da je liječenje ponavljanim ciklusima kortikosteroida bilo povezano sa smanjenjem učestalosti RDS-a (RR 0.82, 95% CI= 0.72 do 0.93, četiri ispitivanja, 2155 djece), teške plućne bolesti (RR 0.60, 95% CI= 0.48 do 0.75, tri ispitivanja, 2139 djece) i

ozbiljnih dojenačkih stanja (RR 0.79, 95% CI= 0.67 do 0.93, četiri ispitivanja, 2157 djece). Međutim, pored pozitivnih učinaka ponavljanih ciklusa ACS-a, postoje i neke moguće negativne posljedice koje je potrebno dodatno istražiti. Autori spominju povećani rizik od infekcije kod majki i supresije hipotalamičko-pituitarne osovine, inhibicije fetalnog rasta, povećanog krvnog tlaka kod fetusa i promijene u ponašanju djece. Pored toga, nisu uočene prosječne razlike u težini, dužini i opsegu glave, samo su neka istraživanja objavila povećanje rizika za rođenje novorođenčadi koja su mala za gestacijsku dob i redukciju porodnih mjera. Podaci iz istraživanja bili su nedostatni kako bi adekvatno procijenili bilo kakve dugoročne učinke. Zaključak autora govori u prilog ponavljanih ciklusa AKS-a zbog statistički značajnih kratkoročnih dobrobiti za prijevremeno rođenu djecu. Dokle ne postoji dovoljno dokaza o dugoročnim dobrobitima i rizicima.

Murphy i sur. [79] proveli su međunarodno, dvostruko zaslijepljeno, nasumično kontrolirano istraživanje. Bilo je uključeno 1858 žena između 25. i 32. tjedna trudnoće koje nisu rodile nakon 14–21 dana od inicijalne doze jednokratne profilakse te koje su primile ponavljane cikluse AKS-a svakih 14 dana do 33. tjedna trudnoće ili poroda. Tim istraživača pronašao je sličan morbiditet (između ostalog, i za teški oblik RDS-a) i mortalitet kod djece čije su majke bile izložene placebo i ponavljajućim ciklusima uz smanjenju težinu, dužinu i opseg glave prilikom rođenja kod djece izložene višestrukim ciklusima AKS-a.

Veliki broj prijevremeno rođene djece rođeno je u kasno prijevremenom periodu (GD 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup>) i uočava se da su i oni izloženi riziku od respiratornih komplikacija i drugih poteškoća povezanih s prijevremenim porodom, u usporedbi s terminskom djecom. Porto i sur. [80] proveli su randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje i usporedili primjenu kortikosteroida s placebom kod 320 žena u 34-36 tjedna trudnoće. Oni su pronašli da primjena AKS-a ne smanjuje učestalost RDS-a i prolazne novorođenačke tahipneje. S druge strane, Gyamfi-Bannerman i sur. [81] su uključili 2831 žena između 34<sup>0/7</sup> tjedna i 36<sup>5/7</sup> tjedna trudnoće s rizikom od prijevremenog poroda u multicentralnom, randomiziranom istraživanju i pronašli značajno manje učestale ozbiljne respiratorne komplikacije, primjenu surfaktanta, BPD-a nakon primjene betametazona. Šest

studija iz zadnjeg Cochraneovog preglednog članka [73] pokazuje jasne kliničke i statističke koristi od primjene ACS-a za smanjenje incidencije RDS-a kod navršenog 34. tjedna trudnoće, dok korištenje u 35+ tjednu trudnoće treba razmotriti “u svjetlu balansiranja rizika i dobrobiti”.

Sustavni pregled i meta-analiza prevencije RDS-a antenatalnim kortikosteroidima naglašava moguće dobrobiti kod primjene u trudnica nakon 34. tjedna trudnoće, kao kod onih koje će biti podvrgnute planiranom carskom rezu nakon 37. tjedna trudnoće [82].

Kako bi se razjasnila razlika u učinkovitosti između različitih kortikosteroida, Brownfoot i sur. [83] procijenili su učinak deksametazona i betametazona kod trudnica s rizikom od prijevremenog poroda te nisu pronašli značajne razlike između njih za smanjenje rizika od RDS-a i perinatalne smrt. Deksametazon bi mogao imati neke prednosti, kao što su rjeđe intraventrikularno krvarenje i kraći boravak u Jedinici intenzivnog liječenja. Primjena bilo kojeg kortikosteroida je, u sadašnjoj praksi, prihvatljiva. Ipak, smjernice preporučuju četiri doze od 6 mg deksametazona intramuskularno nakon svakih 12 sati i dvije doze 12 mg betametazona intramuskularno u razmaku od 24 sata. U zadnjem Cochraneovom preglednom članku [73] nisu pronađeni nikakvi dokazi o razlikama u učinkovitosti između deksametazona i betametazona, osim smanjene učestalosti korioamnionitisa kod majki koje su primale betametason. Primjenu AKS-a kod žena sa sistemnim infekcijama (uključujući tuberkulozu i sepsu) ili klinički manifestnim korioamnionitisom trebalo bi provoditi s oprezom zbog supresije imunološkog sustava [75].

Posljedično, primjena AKS-a kod trudnica s rizikom od prijevremenog poroda čini se kao razuman način za poboljšanje sazrijevanja pluća [71].

#### **4. Rasprava**

Europska detaljna mortalitetna baza (engl. European Detailed Mortality Database) [84] pruža mogućnost usporedbe RDS-a kao uzroka smrti među europskim zemljama. Dojenačka smrtnost uzrokovana RDS-om se u Hrvatskoj smanjila od 1997. godine (15.1% smrti ispod dobi od 1

godine) do 2014. godine (7.5% smrti ispod dobi do 1 godine). Oscilacije se mogu zapaziti između različitih godina (više vrijednosti u 2002., 2004., 2008. i 2011.). U usporedbi s drugim europskim zemljama, Hrvatska je bliže onih zemljama s višom stopom dojenačke smrtnosti od RDS-a, kao što su Mađarska, Malta i Srbija. S druge strane, Belgija, Češka, Finska, Francuska, Njemačka, Švicarska, Nizozemska, Norveška, Španjolska i druge, imaju manje stope dojenačke smrtnosti od RDS-a. Time se još više ističe potreba za svim mogućnostima prevencije prijevremenog poroda i izbjegavanjem svih drugih rizičnih čimbenika za razvoj RDS-a. Također, trebalo bi pokušati antenatalnu primjenu kortikosteroida provoditi kod svih trudnica s rizikom prijevremenog poroda. Premda je to jedini način prevencije RDS-a, primjena AKS-a predstavlja izuzetno učinkovitu metodu prevencije.

Erickson i sur. [85] su proveli istraživanje kako bi ispitali kliničke odluke, znanje, mišljenja i obrazovanost ginekologa-opstetričara u sjevernoj Americi o AKS-ima. Gotovo su svi (94.4%) od 487 ispitanika rekli da primjenjuju antenatalne kortikosteroide u praksi i procijenili su svoje znanje o istima kao adekvatno. Ne znamo prikazuju li ti podaci stvarnu situaciju u kliničkoj praksi jer o tome nema adekvatnih podataka. Potrebno je prikupiti dodatne informacije i sustavne podatke o primjeni AKS-a.

## **5. Zaključak**

Za sada nema službenih hrvatskih smjernica za prevenciju RDS-a temeljenih na postojećim rizičnim čimbenicima, već imamo samo nacionalnu kliničku preporuku za liječenje i postupanje kod trudnoća s prijetućim prijevremenim porodom [86]. Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu preporuča u slučaju rizika od spontanog idiopatskog (prijetućeg) prijevremenog poroda prije navršenog 34. tjedna trudnoće bez jasnih kontrakcija maternice ili nakon akutne tokolize i prekida kontrakcija primjenu jednokratne antenatalne profilakse u dvijema dozama od po 12 mg deksametazona ili betametazona intramuskularno u razmaku od 24 sata. Ukoliko se rizik od

prijevremenog poroda pojavi u navršenom 34. tjednu trudnoće i kasnije, može se planirati vaginalni porod kad nema indikacija za carski rez, a postoje kontrakcije, te se primjena antenatalne profilakse ne preporuča.

Slijedeći europske smjernice i razmotrivši rizične čimbenike za RDS, trebalo bi primijeniti jednokratnu antenatalnu profilaksu ili ciklus (bilo deksametazonom ili betametazonom) kod trudnih ženama s rizikom od prijevremenog poroda između 24<sup>0/7</sup> i 34<sup>6/7</sup> tjedna trudnoće, kao i kod svih žena kojima je planiran elektivni carski rez prije navršenih 38<sup>6/7</sup> tjedna trudnoće.

Zbog očigledno smanjenog rizika od razvoja RDS-a primjenom AKS-ne profilakse, preporučam Hrvatskom društvu za perinatalnu medicinu kako bi bilo korisno nadzirati usklađenost u provođenju ove preventivne mjere.

## **6. Zahvale**

Zahvaljujem se svojim roditeljima Mirjani i Damiru, sestri Marini, dečku Anti, najbližim prijateljima Ivani, Vlatki, Dominiku i ostatku Hejtera te Koordinatoricama na konstantnoj podršci i ljubavi tokom cijelog školovanja.

Posebno se zahvaljujem svom mentoru, prof.dr.sc. Borisu Filipović-Grčiću na pomoći, velikom angažmanu te nesebično podijeljenom vremenu i znanju tijekom izrade ovog diplomskog rada.

## 7. Literatura

1. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, Kim MS ur: UpToDate. 2017 [ažurirano 23.10.2016]. Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
2. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in review*. 2014;35(10):417.
3. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R i sur. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
4. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Top 10 causes of death. 2017. [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/causes\\_death/top\\_10/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/).
5. Wambach JA, Hamvas A. Respiratory Distress Syndrome in Neonate. U: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ur: Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. Philadelphia. Elsevier, Saunders. 2015. str. 1074-86.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2015. Stevanović R, Capak K, Benjak T ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2016 [pristupljeno: 31.03.2017.]. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/02/Ljetopis\\_2015\\_IX.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/02/Ljetopis_2015_IX.pdf).
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2011. Poljičanin T, Dečković-Vukres V, Kuzman M ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2012 [Pristupljeno: 31.03.2017.]. Dostupno na: [http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/12/Ljetopis\\_2011\\_.pdf](http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2014/12/Ljetopis_2011_.pdf).
8. Martin R. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, Kim MS ur: UpToDate. 2017 [ažurirano 16.02.2017]. Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
9. Donn SM, Sinha AK. Assisted Ventilation and Its Complication. U: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ur: Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. Philadelphia. Elsevier, Saunders. 2015. str. 1087-112.
10. Miy GT. Short-term complications of the preterm infant. U: UpToDate, Weisman WE, Kim MS ur: UpToDate. 2017 [ažurirano 08.09.2017]. Dostupno na: <http://www.uptodate.com>.
11. Jeng M-J, Lee Y-S, Tsao P-C, Soong W-J. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2012;75(11):551-9.

12. Crowley MA. Neonatal Respiratory Disorders. U: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ur. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. Philadelphia. Elsevier, Saunders. 2015. str. 1113-36.
13. Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
14. Bancalari EH, Walch, MC. Bronchopulmonary Dysplasia in the Neonate. U: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ur. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. Philadelphia. Elsevier, Saunders. 2015. str. 1157-69.
15. Eric C Eichenwald ARS. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. U: UpToDate, Redding G, Martin R ur: UpToDate. 2017 [ažurirano 29.11.2016]. Dostupno na: <http://www.uptodate.com>.
16. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clinics in perinatology*. 2013;40(4):601-10.
17. Machado Jr LC, Passini Jr R, Rosa IR, Carvalho HB. Neonatal outcomes of late preterm and early term birth. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;179:204-8.
18. Lisonkova S, Sabr Y, Butler B, Joseph K. International comparisons of preterm birth: higher rates of late preterm birth are associated with lower rates of stillbirth and neonatal death. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012;119(13):1630-9.
19. Wang J, Liu X, Zhu T, Yan C. Analysis of neonatal respiratory distress syndrome among different gestational segments. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(9):16273.
20. Kelly MM. The basics of prematurity. *Journal of Pediatric Health Care*. 2006;20(4):238-44.
21. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG i sur. A systemsic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):374. e1-. e9.
22. Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*. 2013;40(4):665-78.
23. Grenache DG, Gronowski AM. Fetal lung maturity. *Clinical biochemistry*. 2006;39(1):1-10.
24. Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe*. 2016;12(1):30.



25. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC i sur. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
26. Altman M, Vanpée M, Cnstringius S, Norman M. Risk factors for acute respiratory morbidity in moderately preterm infants. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2013;27(2):172-81.
27. Gouyon J-B, Vintejou A, Sagot P, Burguet A, Quantin C, Ferdynus C. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34–41 weeks of gestation. *International journal of epidemiology*. 2010;39(3):769-76.
28. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M i sur. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010;304(4):419.
29. Kitsommart R, Phsistakorn C, Pornladnun P, Paes B. A prospective study of the severity of early respiratory distress in late preterms compared to term infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(2):207-12.
30. Scheuchenegger A, Lechner E, Wiesinger-Eidenberger G, Weissensteiner M, Wagner O, Schimetta W i sur. Short-Term Morbidities in Moderate and Late Preterm Infants. *Klinische Pädiatrie*. 2014;226(04):216-20.
31. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Wsanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes care*. 2007;30(Sup2):S105-S11.
32. Anna V, Van Der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes care*. 2008;31(12):2288-93.
33. Galtier F. Definition, epidemiology, risk factors. *Diabetes & metabolism*. 2010;36(6):628-51.
34. Barnes-Powell L. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal network*. 2007;26(5):283-90.
35. Schwartz R, Teramo KA, editors. *Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn*. Seminars in perinatology; 2000: Elsevier.
36. Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(3):445.
37. Jones C. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Network*. 2001;20(6):17-23.

38. Becquet O, El Khabbaz F, Alberti C, Mohamed D, Blachier A, Biran V i sur. Insulin treatment of maternal diabetes mellitus and respiratory outcome in late-preterm and term singletons. *BMJ open*. 2015;5(6):e008192.
39. Miakotina OL, Goss KL, Snyder JM. Insulin utilizes the PI 3-kinase pathway to inhibit SP-A gene expression in lung epithelial cells. *Respiratory research*. 2002;3(1):26.
40. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L i sur. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24–33 weeks' gestation). *Pediatrics*. 2011:peds. 2010-3443.
41. Bricelj K, Tul N, Lucovnik M, Kronhauser-Cerar L, Steblovnik L, Verdenik I i sur. Neonatal respiratory morbidity in late-preterm births in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016:1-3.
42. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes Jr SJ, Germolec DR, Korach KS i sur. It's all about sex: male-female differences in lung development and disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2007;18(8):308.
43. Gortner L, Shen J, Tutdibi E. Sexual dimorphism of neonatal lung development. *Klinische Pädiatrie*. 2013;225(02):64-9.
44. Fedrick J, Butler N. Hyaline-membrane disease. *The Lancet*. 1972;300(7780):768-9.
45. Seaborn T, Simard M, Provost PR, Piedboeuf B, Tremblay Y. Sex hormone metabolism in lung development and maturation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(12):729-38.
46. Kaltofen T, Haase M, Thome UH, Laube M. Male sex is associated with a reduced alveolar epithelial sodium transport. *PloS one*. 2015;10(8):e0136178.
47. Anadks J, Kuzniewicz M, Chaudhari B, Cole F, Hamvas A. Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants. *Journal of Perinatology*. 2012;32(10):780-5.
48. Liptzin DR, Liao LI, Taussig LM. Sex and the lung: observations, hypotheses, and future directions. *Pediatric pulmonology*. 2015;50(12):1159-69.
49. Macfarlane A, Blondel B, Mohangoo A, Cuttini M, Nijhuis J, Novak Z i sur. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015.
50. Rodin U. Porodi u zdravstvenim ustanovama u Hrvatskoj u 2015. godini [Internet]. 2016. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvsski-zdravstveno-stsisticki-ljetopis/hrvsski-zdravstveno-stsisticki-ljetopis-za-2015/>.

51. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis J. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. The Cochrane Library. 2009.
52. Prefumo F, Ferrazzi E, Di Tommaso M, Severi FM, Locatelli A, Chirico G i sur. Neonatal morbidity after cesarean section before labor at 34+ 0 to 38+ 6 weeks: a cohort study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016;29(8):1334-8.
53. Berthelot-Ricou A, Lacroze V, Courbiere B, Guidicelli B, Gamberre M, Simeoni U. Respiratory distress syndrome after elective caesarean section in near term infants: a 5-year cohort study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2013;26(2):176-82.
54. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. Bmj. 2008;336(7635):85-7.
55. Vidic Z, Blickstein I, Štucin Gantar I, Verdenik I, Tul N. Timing of elective cesarean section and neonatal morbidity: a population-based study. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016;29(15):2460-2.
56. Sophie Alexier BB, Bouvier-Colle MH, Dattani N, Delnord M, Gissler M, Macfarlane A i sur. The EURO-PERISTAT Project. European Perinatal Health Report: Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010 [Internet]. 2010. Dostupno na: [http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010\\_w\\_disclaimer.pdf](http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf).
57. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;203(4):305-15.
58. Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De Carli A i sur. The impact of twin birth on early neonatal outcomes. American journal of perinatology. 2016;33(01):063-70.
59. Giuffrè M, Piro E, Corsello G. Prematurity and twinning. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(sup3):6-10.
60. Tan H, Wen SW, Chen XK, Demissie K, Walker M. Early prediction of preterm birth for singleton, twin, and triplet pregnancies. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2007;131(2):132-7.
61. Mulla ZD, Plavsic SK, Ortiz M, Nuwayhid BS, Ananth CV. Fetal sex pairing and adverse perinatal outcomes in twin gestations. Annals of epidemiology. 2013;23(1):7-12.
62. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN i sur. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term. American journal of perinatology. 2010;27(07):537-42.

63. Hallman M, Hasaja R. Genetic basis of respiratory distress syndrome. *Front Biosci.* 2007;12(1):2670-82.
64. Hallman M, Marttila R, Pertile R, Ojaniemi M, Hasaja R. Genes and environment in common neonatal lung disease. *Neonatology.* 2007;91(4):298-302.
65. Kallapur AG, Jobe AH. Lung Development and Maturation. U: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, ur. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. Diseases of the fetus and infant. Philadelphia. Elsevier, Saunders. 2015. p1042-59.
66. Levit O, Jiang Y, Bizzarro MJ, Hussain N, Buhimschi CS, Gruen JR, et al. The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome. *Pediatric research.* 2009;66(6):693-7.
67. Wambach JA, Wegner DJ, DePass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD i sur. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2012;130(6):e1575-e82.
68. Noguee LM. Alterations in SP-B and SP-C expression in neonatal lung disease. *Annu Rev Physiol.* 2004;66:601-23.
69. Gonzalez Garay AG, Reveiz L, Velasco Hidalgo L, Solis Galicia C. Ambroxol for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 31(10):CD009708.
70. Justus G, Sloboda DM, Henrich W, Plagemann A, Dudenhausen JW, Braun T. Avoiding the prenatal programming effects of glucocorticoids: are there alternative treatments for the induction of antenatal lung maturation? *Journal of perinatal medicine.* 2015;43(5):503-23.
71. Bolt RJ, Van Weissenbruch M, Lafeber H, Delemarre-van de Waal H. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatric pulmonology.* 2001;32(1):76-91.
72. Riley CA, Boozer K, King TL. Antenatal corticosteroids at the beginning of the 21st century. *Journal of Midwifery & Women's Health.* 2011;56(6):591-7.
73. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
74. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *Journal of perinatal medicine.* 2008;36(3):191-6.
75. RCOG. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. Green-Top Guidelines No.7. Royal College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]; . 2010. Dostupno na: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg7/>.

76. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 677: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e187-94.
77. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19:CD004454.
78. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD003935.
79. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN i sur. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2009;372(9656):2143-51.
80. Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ.* 2011;342:d1696.
81. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita S, Reddy UM, Saade GR i sur. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(14):1311-20.
82. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British Medical Journal.* 2016;355:i5044.
83. Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Library.* 2008.
84. European Detailed Mortality Database [Internet]. World Health Organization Regional Office for Europe. 2016 [pristupljeno: 04.04.2017.]. Dostupno na: <http://datanew.euro.who.int/DMDBPHP5/cbparams.php>.
85. Erickson K, Schmidt L, Santesso DL, Schulkin J, Gregory K, Hobel C. Obstetrician-Gynecologists' Knowledge and Training About Antenatal Corticosteroids. *Obstetrics & Gynecology.* 2001;97(1):140-6.
86. Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu Hrvatskog liječničkog zbora. Nacionalna klinička preporuka kod prijetećeg prijevremenog poroda. *Gynaecol Perinatol.* 2010;19(2):119-26.

## 8. Životopis

### Osobni podaci

Ime i prezime: Mirela Sunara

Datum i mjesto rođenja: 13. travnja 1992.g., Split, RH

Adresa: Stanka Vraza 23, 21 000 Split, RH

E-mail: sunaramirela@gmail.com

### Obrazovanje:

2011. - Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer medicina

2007. – 2011. Prirodoslovno-matematička gimnazija, Split

1999. – 2007. Osnovna škola „Pujanke“, Split

### Aktivnosti:

2011. - 2017. aktivni član CroMSIC-a (Croatian Medical Students International Committee), lokalni podružnik za javno zdravstvo

2012. - 2014. demonstratorica na Katedri iz anatomije

2013. - 2014. demonstratorica na Katedri histologije i embriologije

2014. položen BLS tečaj

2015. položen ALS tečaj

2015. - 2017. demonstratorica na Kliničkoj propedeutici na Odjelu intenzivne koronarne jedinice, KBC „Sestre Milosrdnice“

2016. - 2017. demonstratorica iz pedijatrije u Jedinici intenzivnog liječenja, KBC Zagreb  
09/2016. stručna praksa na Odjelu ginekologije i porodništva, Coimbra, Portugal

### Dodatne vještine:

Rad na računalu: Windows sustavi, MS Office paketi

Strani jezici: engleski jezik, aktivno u govoru i pisanju  
njemački jezik, aktivno u govoru i pisanju