

# Granice preživljavanja izrazito nezrele nedonoščadi

---

Rosandić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:314317>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-11**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tea Rosandić

## **Granice preživljavanja izrazito nezrele nedonoščadi**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu, u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Borisa Filipovića-Grčića, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1.	<b>UVOD</b> .....	1
1.1.	Definicije .....	1
1.1.1.	NEDONOŠENOST .....	1
1.1.2.	PERIVIJABILNOST .....	2
1.1.3.	GRANICA PREŽIVLJAVANJA .....	2
1.2.	Incidencija .....	2
1.3.	Javnozdravstveni značaj – smrtnost, pobol i neurorazvojni ishod .....	3
2.	<b>ODLUKA O ODRŽAVANJU ŽIVOTA NEDONOŠČETA</b> .....	5
2.1.	Etički okviri .....	5
2.2.	Klinički okviri .....	7
2.2.1.	PREŽIVLJENJE .....	8
2.2.2.	NEURORAZVOJNI ISHOD .....	11
2.2.3.	OSTALI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ISHOD .....	12
3.	<b>PREDVIĐANJE ISHODA</b> .....	15
3.1.	Izvor podataka .....	15
3.2.	Modeli za predviđanje ishoda .....	16
3.3.	Kasniji negativni prediktori preživljenja .....	17
4.	<b>DOSTUPNE SMJERNICE U SVIJETU</b> .....	19
4.1.	Zašto ih trebamo? .....	19
4.2.	Pregled smjernica u svijetu .....	19
4.2.1.	EUROPSKE SMJERNICE .....	20
4.2.2.	SMJERNICE U SAD-u .....	21
4.2.3.	SMJERNICE U JAPANU .....	22
5.	<b>STANJE U REPUBLICI HRVATSKOJ</b> .....	23
6.	<b>ZAŠTO ISTRAŽUJEMO</b> .....	25
7.	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	27
	ZAHVALE .....	28
	REFERENCE .....	29
	ŽIVOTOPIS .....	37

## SAŽETAK

### Granice preživljavanja izrazito nezrele nedonoščadi

Tea Rosandić

Posljednjih pet desetljeća dolazi do neprestanog porasta preživljenja izrazito nezrele nedonoščadi. Razlog je tomu golemi napredak u područjima perinatologije i neonatologije te razumijevanju problematike izrazito prijevremenog poroda. Napredak je također postignut i u neurorazvojnim ishodima ove ranjive nedonoščadi, no tempo napretka u području neurorazvojnih morbiditeta zaostaje za onim u preživljenju. Izrazito nezrela nedonoščad čine vrlo mali mali udio ukupno prijevremeno rođenih, no unatoč tome upravo ta podskupina najviše pridonosi neonatalnom i dječjem morbiditetu i mortalitetu. Jedan od osnovnih izazova s kojim se perinatalna i neonatalna medicina susreću jest jasno definirati razinu zrelosti fetusa ispod koje su preživljenje i/ili prihvatljivi neurorazvojni ishod vrlo malo vjerojatni. Tu se govori o periodu perivijabilnosti, ali i o granici preživljavanja kao dogovorenoj vrijednosti dobi trudnoće pri kojoj polovica novorođenčadi preživi, a polovica ne. Ove je termine nužno poznavati i istraživati kako bi se mogla donijeti pravilna i opravdana odluka o postupanju kod izrazito nezrele nedonoščadi, osobito one rođene oko granice preživljavanja. Također, velika je potreba za razvijanjem jasnih i jedinstvenih smjernica i novih kliničkih koncepcija za ovu populaciju. Kod razvijanja smjernica kao pomoći za donošenje odluke važno je poštivati etička načela te analizirati glavne moguće ishode izrazitog prematuriteta i ključne faktore koji na njih utječu. Danas je u razvijenom svijetu dostupno mnogo nacionalnih smjernica i smjernica zdravstvenih društava, koje se sukladno različitim izvorima podataka, više ili manje razlikuju. Zato je nužno nastaviti istraživati i međusobno se uspoređivati s glavnim ciljem pružanja najbolje moguće skrbi i podrške izrazito nezreloj nedonoščadi i njihovim obiteljima.

Ključne riječi: izrazito nezrela nedonoščad, granica preživljavanja, ishodi

## **SUMMARY**

### **Limits of survival in extremely preterm infants**

Tea Rosandić

Survival of extremely preterm neonates has continuously improved over the past five decades. The reason for this is the tremendous progress in the fields of perinatology and neonatology, as well as the understanding of the issues related to extremely preterm birth. Although the neurodevelopmental outcome of these extremely vulnerable preterm infants has also significantly improved, the pace of its improvement appears to have lagged behind that of survival. Extremely premature infants make up a very small proportion of the total premature births, but despite that contribute the most to both neonatal and infant morbidity and mortality. One of the main challenges faced by perinatal and neonatal medicine is to define the level of fetal maturity below which survival and/or acceptable neurodevelopmental outcomes are highly unlikely. This refers to the period of periviability, as well as the threshold of viability, which is the agreed-upon gestational age at which half of the newborns survive and half do not. It is necessary to understand and explore these terms in order to make proper and justified decisions regarding the management of extremely preterm infants. Furthermore, there is a significant need for the development of uniform guidelines and new clinical concepts for this population. When developing guidelines, it is important to respect ethical principles and analyze the main outcomes of extreme prematurity and the key factors that influence them. In the developed world, there are numerous national guidelines and guidelines from healthcare societies available, which, based on different sources of data, may vary to a greater or lesser extent. Therefore, it is necessary to continue researching and comparing findings with the main goal of providing the best possible care and support for extremely preterm infants and their families.

Key words: extremely preterm infants, limits of survival, outcomes

## **1. UVOD**

Napredak u neonatologiji i neonatalnoj intenzivnoj njezi doveo je do povećanog preživljenja izrazito nezrele nedonoščadi. Takva je nedonoščad pod vrlo visokim rizikom od neonatalnog mortaliteta te preživljenja s dugotrajnim i teškim zdravstvenim problemima. Suvremena granica preživljenja pomiče se prema sve nižim dobima trudnoće, a odluke o liječenju sve manje vijabilnih fetusa ostaju dio etičkog spora. Svakako, fokus perinatalne i neonatalne medicine usmjeren je na spašavanje života one nedonoščadi s izlječivim stanjima, umanjivanje nepotrebne patnje onih s lošom prognozom te osiguranje najboljih zdravstvenih ishoda preživjele nedonoščadi.

### **1.1. Definicije**

#### **1.1.1. NEDONOŠENOST**

Nedonošenost, odnosno prematuritet, definira se kao rođenje prije navršenog 37. tjedna trudnoće (prije 259. dana od prvog dana posljednje menstruacije) (1). Nedonoščad se prema dobi trudnoće dalje može svrstati u četiri podskupine (2):

- izrazito nezrela nedonoščad (izrazita nedonošenost) – rođenje prije navršenih 28 tjedana trudnoće (prije 196. dana)
- vrlo nezrela nedonoščad – rođenje od navršenih 28 tjedana trudnoće, a prije navršena 32 tjedna trudnoće
- umjerena nedonošenost - rođenje od navršenih 32 tjedna trudnoće, a prije navršena 34 tjedna trudnoće

- kasna nedonošenost – rođenje u razdoblju od navršena 34 tjedna trudnoće do prije navršenih 37 tjedana trudnoće

### 1.1.2. PERIVIJABILNOST

Perivijabilnost, drugim riječima granična sposobnost za život, odnosi se na rođenje u najranijem periodu fetalne zrelosti gdje postoji razumna vjerojatnost ekstrauterinog preživljenja (3). U posljednje se vrijeme tim periodom smatra rođenje od navršenih 20 tjedana trudnoće (20 0/7) do prije navršenih 26 tjedana trudnoće (25 6/7) (4). Treba naglasiti da preživljenje nije nužno krajnji rezultat rođenja u periodu perivijabilnosti već postoji cijeli niz ishoda od sigurne ili gotovo sigurne smrti do preživljena s velikom vjerojatnosti pobola (4).

### 1.1.3. GRANICA PREŽIVLJAVANJA

Granica preživljavanja dogovorena je vrijednost dobi trudnoće pri kojoj polovica novorođenčadi preživi, a polovica ne. Važno je istaknuti da ova granica nije „dogovorena“ na globalnoj razini i uvelike se razlikuje ne samo između razvijenih zemalja i zemalja u razvoju (5), već i unutar pojedine zemlje ovisno o mjestu rođenja i organizaciji perinatalne zaštite (6). U razvijenim zemljama ta se granica kreće između 23 i 25 tjedana trudnoće (6).

## 1.2. Incidencija

U svijetu se u zadnjem desetljeću prema WHO-u prijevremeno rađa oko 15 milijuna djece godišnje, čime se stopa nedonošenosti posljednjih godina kreće između 10,6% (7) i 11,1% (5). Ta se stopa znatno razlikuje između zemalja pa tako u dijelu europskih zemalja



iznosi svega 5%, dok se u nekih afričkih zemalja penje i do 18%. Za naglasiti je da je stopa nedonošenosti u većini industrijaliziranih zemalja u porastu (8), gdje se ističe SAD s vrhuncem 2006. godine kada je stopa iznosila 12,8% (9). Zanimljivo, Hrvatska je jedna od tri zemlje u kojima je zabilježen pad stope prijevremenih poroda u periodu od 1990. do 2010. godine (5). Danas se stopa nedonošenosti u Hrvatskoj kreće oko 6%.

Izrazito nezrela nedonoščad (rođenje prije navršenog 28. tjedna trudnoće) čine vrlo mali udio od ukupno prijevremeno rođenih sa 5,2% na globalnoj razini, a svega 0,7% u SAD-u (10). Unatoč malom apsolutnom broju izrazite nedonošenosti, upravo ta podskupina najviše pridonosi neonatalnom i dječjem morbiditetu i mortalitetu.

### **1.3. Javnozdravstveni značaj – smrtnost, pobol i neurorazvojni ishod**

Prematuritet je vodeći uzrok neonatalne smrti u razvijenim zemljama i istodobno jedan od glavnih uzroka dječjeg morbiditeta. Oko 0,5% djece rodi se prije trećeg trimestra trudnoće, a takvo izrazito rano rođenje glavni je uzrok novorođenačke smrtnosti te uzrok gotovo 40% ukupne dojenačke smrtnosti (11). U velikoj studiji provedenoj u 19 kliničkih centara u SAD-u, smrtnost izrazito nezrele nedonoščadi rođene od 2013. do 2018. godine iznosila je 21,7%, što je pokazalo pad od 2,3% u odnosu na one rođene od 2008. do 2012. godine (12). Unatoč stalnom napretku medicine, izrazito nezrela nedonoščad nesrazmjerno značajno doprinosi novorođenačkom i dojenačkom mortalitetu, a kod preživjelih i akutnom, odnosno dugoročnom pobolu. Prema mnogim studijama kod više od 2/3 izrazito nezrele nedonoščadi za vrijeme inicijalne hospitalizacije zabilježen je neki od ozbiljnih neonatalnih morbiditeta; nekrotizirajući enterokolitis, teško intrakranijalno

krvarenje, periventrikularna leukomalacija, bronhopulmonalna displazija, rana/kasna novorođenačka sepsa, teška retinopatija prematuriteta (13,14). Osim toga, i dalje veliki problem ostaju dugoročne posljedice izrazite nedonošenosti kao cjeloživotni morbiditeti, ali i višestruko veća potrošnja oskudnih bolničkih resursa. Od dugoročnih teških morbiditeta najčešće su zabilježena mentalna retardacija, cerebralna paraliza, sljepoća i gluhoća, čija se učestalost i stupanj smanjuju razmjerno s porastom dobi trudnoće (15). Otprilike 20-25% izrazito nezrele nedonoščadi kao posljedicu prematuriteta imat će barem jedan od navedenih neurorazvojnih oštećenja, dok će polovina takvih imati više od jednog (16). Kod izrazito prerano rođenih, veća je učestalost i psihičkih problema te problema u ponašanju u odnosu na terminski rođene, pa su tako skloniji anksioznosti, depresiji, ADHD-u, poremećajima iz spektra autizma, izbjegavajućem i antisocijalnom poremećaju osobnosti (17–19). Osim toga, u nedonoščadi su znatno češće zabilježene govorno-jezične, kognitivne i motoričke teškoće (17,20,21). Iako se u zadnjim desetljećima vidi napredak u neurorazvojnog ishodu izrazito nezrele nedonoščadi, taj je napredak znatno sporiji nego onaj u preživljenju takve djece i nastavlja predstavljati veliki teret.

Jedan od osnovnih izazova s kojim se perinatalna i neonatalna medicina susreću jest jasno definirati razinu zrelosti fetusa ispod koje su preživljenje i/ili prihvatljivi neurorazvojni ishod vrlo malo vjerojatni. Upravo nepostojanje jasnih i jedinstvenih smjernica za postupanje s izrazito nezrelom nedonoščadi rođenom u periodu perivijabilnosti predstavlja važnu temu za raspravu i stavlja naglasak na potrebu za razvijanjem novih kliničkih koncepcija za ovu populaciju.

## **2. ODLUKA O ODRŽAVANJU ŽIVOTA NEDONOŠČETA**

Znanstveni radnici i obitelji nedonoščeta suočavaju se s velikim izazovima pri donošenju vrlo složene odluke o postupanju kod rođenja izrazito nezrelog nedonoščeta. Upravo je složenost i težina donošenja ove odluke u nesigurnosti oko ishoda – hoće li nedonoščad koja preživi biti teško oštećena ili će se dobro oporaviti. Neupitno je da izrazito nezrela nedonoščad, osobito ona rođena oko granice preživljavanja, pri rođenju zahtijeva neki oblik aktivnog liječenja kao terapije koja spašava život. No postavlja se pitanje je li liječenje u svrhu spašavanja života u svakom slučaju u najboljem interesu djeteta. Nerijetko, u tako nezrele nedonoščadi, teški i cjeloživotni morbiditeti koji se očekuju i vjerojatnost takvog nepovoljnog ishoda uvelike nadilaze malu vjerojatnost kvalitetnog života kao krajnjeg ishoda. Imajući to na umu, važno je znati kada je to slučaj i takve odluke moći objasniti pomoću utemeljenih činjenica.

### **2.1. Etički okviri**

Glavna vodilja kod odlučivanja o tome pristupiti li aktivnim liječenjem ili pasivnom njegom jest poštivanje interesa djeteta. Svako nedonošče ima pravo na liječenje ukoliko ima razumne šanse za preživljenje. U ovim slučajevima pravo djeteta na liječenje nadilazi pravo roditelja na odlučivanje. Također, vodeći se najboljim mogućim interesom djeteta, ukoliko je liječenje uzaludno, što znači da neće rezultirati produženjem života, odnosno smanjenjem mortaliteta, treba poštivati spokoj djeteta i odustati od aktivnog liječenja. Najveće se dileme javljaju kod one nedonoščadi gdje je prognoza nesigurna i ishod je moguć u oba smjera, a u tim slučajevima roditelji imaju pravo na donošenje odluke (22).

Pravo je roditelja, odnosno skrbnika, dobiti točne informacije i sudjelovati u odluci postupanju s njihovim djetetom. Kako bi bili kompetentni u donošenju odluke, moraju na vrijeme biti informirani o stanju njihova djeteta, shvatiti značenje i važnost njihove odluke te razumjeti moguće ishode i posljedice odluke (23). Upravo ovakav pristup predstavlja pomak prema zajedničkom donošenju odluke gdje su roditelji aktivni sudionici u donošenju odluke. Mnoge su studije zabilježile veliki porast u uključivanju roditelja u odluku o ukidanju, odnosno ustezanju intenzivnog liječenja nedonoščadi na granici preživljenja (24).

Zadatak je zdravstvenih djelatnika da pruže bitne informacije roditeljima, odnosno skrbnicima djeteta što uključuje podatke o mortalitetu i morbiditetima te vjerojatnosti mogućih ishoda prema relevantnim studijama, ali i ograničenja tih podataka za predviđanje točnih ishoda (3). Liječnici trebaju osigurati da se uvijek poštuju temeljna načela liječničke etike (dobročinstvo, neškodljivost, pravednost) i u bliskoj suradnji sa skrbnicima odluke o postupanju temeljiti na odnosu koristi i štete određenog liječenja za nedonošče. Treba naglasiti da liječnik nije dužan na zahtjev roditelja pružiti neodgovarajuće ili uskratiti učinkovito liječenje. One postupke koji su štetni za nedonošče, koji mu ne donose korist, uzaludni su ili su produljivanje umiranja, treba smatrati neprikladnim i ne provoditi ih. Važno je, kao savjesnom liječniku, poštivati ulogu roditelja u donošenju odluke, ali prije svega imati na umu da je primarna odgovornost pacijent i njegova dobrobit (25).

Vrlo je važno osigurati jednaku njegu svoj nedonoščadi sa sličnom prognozom. Svako nedonošče može se svrstati u jednu od tri kategorije prema vjerojatnosti lošeg ishoda prema kojima razlikujemo skupinu gdje je vjerojatnost lošeg ishoda  $\geq 90\%$ , zatim onu gdje

je 50% – 90% te na kraju onu skupinu u kojoj je loš ishod  $\leq 50\%$  vjerojatan (22). Loš ishod najčešće se definira kao smrt unatoč aktivnom liječenju ili preživljenje sa teškim oštećenjem. Ekvivalentno tome, možemo govoriti o tri skupine prema prognozi:

- Skupina s lošom prognozom, gdje su intenzivne mjere i liječenje u svrhu preživljenja etički nedopustivi i trebaju se provoditi palijativne mjere.
- Skupina s povoljnom prognozom, gdje se intenzivne mjere i liječenje u svrhu spašavanja život trebaju provoditi i etički su nužni.
- Skupina s nejasnom prognozom, gdje je teško odrediti odnos koristi i štete intenzivnih mjera liječenja za dijete. U ovom se slučaju odluka zasniva na preferencijama roditelja, odnosno skrbnika. Primjena intenzivnih mjera i liječenja u svrhu spašavanja života tada je etički dopustiva, ali ne i nužna.

Ponekad je teško odrediti granice pojedine skupine i odrediti u koju skupinu pojedino nedonošče spada, no ono što je izrazito važno i jedino etički ispravno jest poznavati načelo pravednosti te uvijek postupati u skladu s njim i svakom pacijentu sa sličnom prognozom ponuditi i omogućiti iste oblike njege .

## **2.2. Klinički okviri**

Prognoza izrazito nezrele nedonoščadi i sukladno postupanje po etičkim načelima temelje se na dostupnim kliničkim podacima i studijama. Upravo analiziranje glavnih mogućih ishoda prematuriteta (gdje najčešće govorimo o smrtnosti, odnosno preživljenju te neurorazvojnog ishodu) (16) i ključnih faktora koji na njih utječu osigurava što točnije predviđanje prognoze nedonoščeta i daljnje ispravno postupanje.

### 2.2.1. PREŽIVLJENJE

Vjerojatnost preživljenja nedonoščeta najvažniji je faktor u donošenju odluke o daljnjem postupanju. Zato je neophodno poznavati ključne faktore koji utječu na preživljenje i koristiti ih za što točnije predviđanje ishoda, što nadalje postaje temelj odabira daljnjih postupaka kod nedonoščeta rođenog u periodu perivijabilnosti.

Faktori koji utječu na preživljenje nedonoščadi su:

- DOB TRUDNOĆE

Dob trudnoće najčešći je faktor koji se koristi kao prediktor vjerojatnosti preživljenja i stoji kao najvažnija determinanta svih perinatalnih ishoda. U periodu perivijabilnosti, samo 5 dodatnih dana *in utero* može povećati šansu za preživljenje i do 200% (26). Mnogim su studijama provedenim diljem svijeta u posljednja tri desetljeća opisane stope preživljenja specifične za tjedne trudnoće za nedonoščad u periodu perivijabilnosti. Za one rođene u 22. tjednu trudnoće preživljenje se kreće od 0% (27–29) pa do zavidnih 57% u jednoj novijoj studiji provedenoj u Njemačkoj (30). Ovo je pokazatelj kako postoje velike varijacije u rezultatima različitih studija što može biti odraz neusklađenosti definiranja preživljenja, različitoj pruženoj skrbi (aktivno liječenje ili pasivna njega) i mnogim drugim faktorima. Također, sigurno je da se vjerojatnost preživljenja povećava sukladno s trajanjem trudnoće pa je tako u gotovo svim novijim studijama stopa preživljenja rođenih u 25. tjednu trudnoće veća od 50% (31), a penje se i do 90% (30). Ovako veliko značenje i najmanjih razlika u trajanju trudnoće ističe važnost ranog i preciznog određivanja dobi trudnoće pomoću UZV-a.

- POROĐAJNA MASA

Porodajna je masa samostalan faktor koji utječe na preživljenje kod izrazito nezrele nedonoščadi. Krajem prošlog stoljeća, kod nedonoščadi s porođajnom masom <500 grama stopa preživljenja bila je blizu 0%. Danas, zahvaljujući napretku znanosti i medicine ishodi su puno bolji. To pokazuje i studija iz 2019. godine gdje je 26% izrazito nezrele nedonoščadi sa porođajnom masom <400 grama preživjelo do otpusta (32). Unatoč velikom napretku u preživljenju, treba imati na umu da su takva nedonoščad pod izrazito velikim rizikom od višestrukih morbiditeta kao posljedica prematuriteta.

- SPOL

Ženski spol navodi se kao nezavisan faktor pozitivno povezan s preživljenjem izrazito nezrele nedonoščadi (33).

- PLODNOST TRUDNOĆE

U višeplođnih trudnoća značajno je veća učestalost prijevremenih poroda kao i intrauterinog zastoja u rastu te novorođenčadi niske porođajne mase koji neupitno doprinose perinatalnom i neonatalnom morbiditetu i mortalitetu (34). Osim toga, u izrazito nezrele nedonoščadi iz višeplođnih trudnoća zabilježena je znatno veća stopa neonatalnog mortaliteta nego u prematurusa iste dobi trudnoće iz jednoplođnih trudnoća (35).

- **PRENATALNA PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA**

Primjena kortikosteroida kod očekivanog prijevremenog poroda jedna je od najvažnijih antenatalnih terapija koja uvelike doprinosi neonatalnom ishodu. Kod izrazito nezrele nedonoščadi, prenatalna primjena steroida značajno smanjuje stopu mortaliteta, a jednako pozitivan utjecaj ima i na neonatalne morbiditete kao posljedicu prematuriteta; smanjuje učestalost teškog intrakranijskog krvarenja, nekrotizirajućeg enterokolitisa te bronhopulmonalne displazije (36).

- **STAV O ZAPOČINJANJU LIJEČENJA U RAĐAONI**

Zabilježene su varijacije u stopi preživljenja između različitih država pa i različitih kliničkih centara ovisno o inicijalnom pristupu u rađaoni – aktivno liječenje ili pasivna njega. Prednost je dana onoj nedonoščadi kojoj se pristupa aktivnim mjerama liječenja. Aktivno liječenje obuhvaća potporu disanju, prehrani i specifičnim organima, odnosno organskim sustavima, točnije kombinacije neposredne asistirane ventilacije, terapije surfaktantom, primjene adrenalina, kompresije toraksa, primjene antibiotika, primjene parenteralne prehrane s varijacijama između studija/neonatalnih jedinica intenzivnog liječenja (37,38).



### 2.2.2. NEURORAZVOJNI ISHOD

Napredci u neurorazvojnem ishodu kontinuirano zaostaju za napredcima u preživljenju. Upravo je time naglašena važnost usmjeravanja na takozvano preživljenje bez neurorazvojnih oštećenja kada se donosi odluka o pružanju neonatalne skrbi (39). Klinički podatci o neurorazvojnim ishodima važna su komponenta u zajedničkom donošenju odluke o postupanju, kako za liječnike, tako i za roditelje, odnosno skrbnike.

Najvažniji faktor koji utječe na učestalost i težinu neurorazvojnih oštećenja jest **dob trudnoće** (40,41). Svakim tjednom trudnoće pada stopa neurorazvojnih oštećenja i ishod je bolji (42). U mnogim su studijama zabilježene značajne razlike u prevalenciji teških neurorazvojnih oštećenja kod preživjele nedonoščadi rođene s 22 – 24 tjedna trudnoće te one rođene s 25 – 27 tjedana trudnoće (43,44). U mnogim je smjernicama upravo ovakvo grupiranje pomoglo u određivanju granica takozvane „sive zone“ i jedna je od osnova za etički dopustivu, ali ne i nužnu primjenu intenzivnih mjera u nedonoščadi unutar tih granica.

Mnoge studije navode i ženski **spol** kao prednost, kako u preživljenju, tako i u neurorazvojnem ishodu. Time je zabilježeno da ženska nedonoščad ima veću stopu preživljenja bez teških neurorazvojnih oštećenja (44,45).

Jedan od vrlo značajnih faktora jest i **inicijalno postupanje u rađaoni**, gdje razlikujemo one aktivno liječene intenzivnim mjerama u svrhu spašavanja života te one u kojih takve mjere nisu ni započete ili su prekinute. Čak i kod izrazito nezrele nedonoščadi rođene s 22 ili 23 tjedna trudnoće zabilježena je veća stopa preživjelih bez teških morbiditeta kod onih liječenih aktivno intenzivnim mjerama (46).

**Napredci u perinatalnoj i neonatalnoj njezi** uvelike su utjecali na ishode izrazito nezrele nedonoščadi, s jedne su strane izravno poboljšali preživljenje te preživljenje bez neurorazvojnih oštećenja, a s druge strane neizravno smanjujući učestalost akutnih novorođenačkih morbiditeta (47).

### 2.2.3. OSTALI ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA ISHOD

Uz ranije navedene čimbenike koji utječu na preživljenje i neurorazvojni ishod, mnogi su drugi faktori, iako rjeđe korišteni u prognoziranju ishoda prematuriteta, značajni i ne treba ih zanemariti.

Čimbenici koji, manje ili više, utječu na ishod izrazito preuranjenog poroda su:

- Zdravlje majke prije i tijekom trudnoće
- Omjer težine za dob trudnoće
- Optimalan perinatalni nadzor
- Aktivno vođenje poroda
- Država ili regija rođenja (nacionalna organizacija, rezultati i smjernice)
- Razlike u stavovima i u pridržavanju lokalnih smjernica
- Organizacijska razina rodilišta i radno opterećenje (iskustvo) timova
- Dostupnost odgovarajuće perinatalne zaštite

Mnogo je utvrđenih maternalnih čimbenika rizika koji povećavaju vjerojatnost spontanog prijevremenog porođaja poput dobi (adolescencija i uznapredovala dob), rase, loše prehrane, kratkog razmaka između trudnoća, psiholoških čimbenika, genetske predispozicije, infekcija i kroničnih ili novonastalih medicinskih stanja (8,48,49). Međutim

zabilježena je i veza između maternalnih morbiditeta i preživljenja izrazito nezrele nedonoščadi direktno. Dijabetes u trudnoći, preeklampsija i eklampsija te korioamnionitis u majke nezavisni su čimbenici povezani s lošom prognozom izrazito nezrelog nedonoščeta (13,50–52). Također, uz ranije navedene dob trudnoće i porođajnu težinu kao faktore koji utječu na preživljenje, proučavan je i utjecaj omjera težine za dob trudnoće. U nedonoščadi premaloj za dob trudnoće, odnosno nedostaščadi, zabilježena je manja stopa preživljenja nakon izrazito preuranjenog poroda (13). S druge strane, u skupini izrazito nezrele nedonoščadi nisu dokazane razlike u stopama mortaliteta i morbiditeta između onih velikih za dob trudnoće i onih urednog omjera težine i dobi trudnoće (53). Termin premalo za dob trudnoće ili nedostašće označava novorođenče čija je težina <10. percentile za dob trudnoće, dok se ona čija je težina >90. percentile svrstavaju se u veliku za dob trudnoće.

Najbolji način da se nedonoščetu osigura maksimalna korist od vrhunskih neonatalnih stručnjaka jest transport trudnice u odgovarajuće specijaliziranu neonatalnu ustanovu prije rođenja, takozvani *in utero* transfer. Dokazano je bolje preživljenje izrazito nezrele nedonoščadi kada se rađaju u visoko specijaliziranim jedinicama s boljom perinatalnom i neonatalnom njegom, iskusnijim timovima i adekvatnom opremom (54,55).

Uz aktivno liječenje novorođenčeta intenzivnim mjerama odmah po porodu s nužnosti da je to u najboljem interesu djeteta, neupitno značajan utjecaj na preživljenje i ishode izrazito preuranjenog poroda imaju i antenatalne intervencije te aktivno vođenje samog porođaja. Uz već spomenutu administraciju kortikosteroida, dokazi podržavaju ulogu antenatalne primjene magnezijeva sulfata kod žena s rizikom od prijevremenog poroda kao neuroprotektivnog sredstva (56). S obzirom na jasne prednosti koje donosi svaki

dodatni dan trajanja trudnoće, mnogo je pozornosti usmjereno na metode odgađanja ili sprječavanja preuranjenog porođaja. Korištene metode su cervikalna serklaža i primjena tokolitika, iako mnoge studije iznose da je upitna djelostvornost tokolize u odgađanju izrazito preuranjenih poroda i ne nalaze značajne razlike u preživljenju i pobolu nedonoščadi (57–59).

Razlike u dostupnosti resursa neonatalne medicine između zemalja pa i različitih regija jedne zemlje, poput broja i iskustva stručnjaka specijalista neonatologije, broja kreveta na odjelima neonatologije, kvalitete i dostupnosti napredne opreme, dovode do razlika u ishodima nedonoščadi (60,61). Mnoge su studije zabilježile znatne varijacije u ishodima izrazito nezrele nedonoščadi između bolnica i regija jedne države. Značajan udio varijacija u ishodima, posebice glede preživljenja, pripisivan je razlikama u praksi u započinjanju aktivnog liječenja u svrhu spašavanja života (62). Tome u prilog idu i podatci da su najveće razlike između kliničkih centara, odnosno regija, u preživljenju u prvih nekoliko sati nakon izrazito preranog rođenja što sugerira da je mogući uzrok različita perinatalna i neonatalna njega (63). Takve varijacije u opstetričkim i neonatalnim intervencijama koje dovode do značajnih razlika u ishodima (64–66) upućuju na to da većina perinatalnih intervencija nije standardizirana niti je utemeljena na dokazima i naglašavaju važnost za stalnim razvijanjem i provođenjem jasnih smjernica.

### **3. PREDVIĐANJE ISHODA**

Neonatalni mortalitet i morbiditet pripisivani prematuritetu mogu se smanjiti adekvatnim perinatalnim i neonatalnim intervencijama kod majki i njihove izrazito nezrele nedonoščadi (19). Iz tog je razloga važno svakom pojedincu antenatalno procijeniti individualne rizike za moguće ishode nedonošenosti i time moći djelovati primarnom prevencijom. Predviđanje ishoda nužno je pri donošenju odluka o tome koje terapijske intervencije primijeniti te pri pružanju ključnih podataka roditeljima za informirano donošenje odluka, a procijenjena vjerojatnost nekog ishoda omogućuje stratificiranje perinatalnog liječenja prema riziku što osigurava opravdanu primjenu neke terapijske mjere za maksimalnu dobrobit nedonoščeta.

#### **3.1. Izvor podataka**

Prediktivne metode temelje se na podacima iz epidemioloških populacijskih studija o odabranim ishodima. Vrlo je korisno kao izvor podataka uzimati veći broj relevantnih istraživanja kako bi rezultati bili što objektivniji pa se za pregled statistike nerijetko koriste meta-analize. Kod takvih usporedbi mnoštva različitih studija, posebice internacionalnih dolazi do komplikacija, najviše zbog nedostatka standardiziranog prikupljanja podataka te zbog razlika u definicijama i načinu izvješćivanja. Problemi usporedbe su brojni; koriste se različiti izvori podataka, odabiru različiti numeratori (npr. neki uzimaju smrtni ishod u rađaonici, neki smrt prije 28. dana, neki smrt prije otpusta iz bolnice, a neki smrt prije prve godine...) i denominatori (npr. živ fetus u dobi trudnoće 20 tjedana trudnoće, svi živorođeni, živorođeni u pojedinom rodilištu, hospitalizirani u neonatalnoj intenzivnoj jedinici III razine...). Također, razlike mogu potjecati i od različite dostupnosti perinatalne

zaštite, različitih obilježja majki, trudnoća i novorođenčadi, prenatalnog i postnatalnog liječenja, uzimanja u obzir postojećih nacionalnih ili lokalnih smjernica o započinjanju intenzivnog liječenja ili odustajanju od daljnjeg liječenja. Ono što treba imati na umu jest da su modeli za predviđanje ishoda nastali na podacima iz velikih epidemioloških populacijskih studija, a da liječnici i obitelj nedonoščeta trebaju specifične informacije o individualnim rizicima za pojedinca. Dakle, primjenjivost modela može biti ograničena činjenicom da je temeljen na podacima koji su do trenutka korištenja zastarjeli (67). Mnogi su takvi modeli razvijeni na podacima iz populacijskih studija provedenih na nedonoščadi rođenoj i do 15 godina prije, dok su neki pak razvijeni na podacima prikupljenim prije no što je terapija surfaktantom postala opće prihvaćena (68–70).

### **3.2. Modeli za predviđanje ishoda**

Modeli, odnosno alati za predviđanje ishoda izrazite nedonošenosti koriste se za procjenu vjerojatnosti, odnosno rizika pojave određenog stanja u budućnosti kroz kombinaciju različitih prognostičkih čimbenika. U kliničkim okruženjima, prognoza može uvelike varirati među specijalistima neonatolozima što naglašava važnost razvijanja, odnosno postojanja pouzdanog alata za predviđanje ishoda. Mnogi su modeli dostupni za kvantificiranje povoljnog, odnosno nepovoljnog ishoda, a uglavnom se govori o riziku od smrti i riziku od teških neurorazvojnih oštećenja. Manji je broj prediktivnih modela baziran isključivo na prenatalnim informacijama gdje se najčešće unose dob trudnoće, porođajna težina, spol, plodnost trudnoće i administracija kortikosteroida . S druge strane mnogi za računanje rizika koriste i postnatalno dobivene informacije (npr. Apgar zbroj, pH

pupkovine i tjelesna temperatura pri prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi) i kao takvi nisu prikladni za antenatalno savjetovanje (71,72)

### **3.3. Kasniji negativni prediktori preživljenja**

Osim spomenutih prenatalnih informacija, predviđanje rizika od nepovoljnog ishoda kod izrazito nezrele nedonoščadi može se nadopuniti korištenjem informacija dostupnih kasnije tijekom kliničkog tijeka. Značajni čimbenici koji povećavaju vjerojatnost negativnog ishoda su:

- Respiracijska potpora
- Vrijeme primjene CPAP-a
- Visok FiO<sub>2</sub>
- Učestalost kasnih sepsi
- Dani parenteralne prehrane
- Odluka o ustezanju daljnjeg intenzivnog liječenja
- Strah da će zaostati teška neurološka oštećenja u preživjelih

Prognoza ishoda u trenutku inicijalne dijagnoze tijekom vremena se može promijeniti zbog progresije bolesti, odgovora na terapiju, odnosno izostanka istog ili pojavom novih komplikacija prematuriteta. S napredovanjem postnatalne dobi opada važnost nekih inicijalnih prognostičkih čimbenika (npr. porođajne težine) kao utjecaja na preživljenje, dok raste utjecaj pojave i težine respiratorne bolesti (68). Prolongirana invazivna ventilacija povezana je s povišenim rizikom od neurorazvojnih oštećenja (19). Neinvazivna ventilacija (CPAP) ima svoje pozitivne, ali i negativne učinke pa je nužno

naći optimalnu duljinu trajanja neinvazivne ventilacije kako bi se maksimizirali benefiti, ali i spriječile komplikacije prolongirane primjene. Jedan od pokazatelja potrebe za daljnjom respiratornom potporom i neuspjelog prekidanja CPAP-a jest i visok  $FiO_2$ , odnosno visoka frakcija kisika u udahnutom zraku potrebna da se održi zadovoljavajuća arterijska koncentracija kisika (73). Također, u kasnijim danima hospitalizacije izrazito nezrele nedonoščadi glavni utjecaj na negativan ishod imaju, uz potrebu za respiratornom potporom, veći broj kasnih neonatalnih sepsi te veći broj dana na parenteralnoj prehrani. Iz ovog je za zaključiti kako se rizik od smrti ili preživljenja s teškim neurorazvojnim oštećenjima može računati i postnatalno u više vremenskih točaka tijekom hospitalizacije nedonoščeta, ali treba sagledati čimbenike koji u tom trenutku imaju najveći utjecaj (68).



## **4. DOSTUPNE SMJERNICE U SVIJETU**

### **4.1. Zašto ih trebamo?**

Mnoga znanstvena društva i organizacije objavljuju smjernice o postupanju s izrazito nezrelom nedonoščadi. U isto vrijeme, sve je veći naglasak na važnosti informiranja budućih roditelja o mogućim ishodima i njihova uključivanja u donošenje odluke. Smjernice i preporuke donesene od strane stručnjaka trebaju biti razvijene na najboljim podacima i dokazima dostupnima u tom vremenu i stoga služiti kao pouzdan izvor za olakšavanje donošenja odluke. Smjernice nisu zamjena za znanje i stručnost te kliničku prosudbu iskusnih neonatologa te njega pružena svakom pojedincu uvijek mora biti individualizirana. Iako je uključenost roditelja u današnje vrijeme nužna kao i individualizacija postupanja od slučaja do slučaja, službene smjernice su neophodne jer se donošenje odluka ne temelji samo na široko prihvaćenim etičkim načelima, već je i pod snažnim utjecajem društvenih, ekonomskih i pravnih razmatranja. Svakako je svrha smjernica da predstavljaju konsenzus za postupanje i podršku kliničarima i roditeljima koji se susreću s velikim izazovima kod izrazito nezrele nedonoščadi rođene u periodu perivijabilnosti (74).

### **4.2. Pregled smjernica u svijetu**

U razvijenom svijetu dostupno je mnogo nacionalnih smjernica i smjernica znanstvenih društava o postupanju kod izrazito nezrele nedonoščadi. Te se smjernice, sukladno s izvorima podataka na temelju kojih su nastale, međusobno više ili manje razlikuju (75). Uglavnom svake smjernice razlikuju period takozvane sive zone, ograničen najčešće tjednima trudnoće, u kojem najvažniju ulogu imaju stavovi kliničara i roditelja. Siva zona

je period u kojem je ishod izrazito nesiguran te medicinske odluke postaju još kompleksnije pa je nužno razmotriti dodatne faktore (76). S druge strane, za periode oko sive zone (manje, odnosno više tjedana trudnoće) smjernice daju jasne preporuke za postupanje s izrazito nezrelom nedonoščadi.

#### 4.2.1. EUROPSKE SMJERNICE

Pregledom nacionalnih smjernica europskih država zabilježene su varijacije u preporukama za postupanje s nedonoščadi rođenom izrazito prerano, a različita je i uključenost roditelja u donošenje odluke između država. U gotovo svim smjernicama ističe se dob trudnoće od 22 tjedna kao jedna krajnost, te ona od 25 tjedana kao druga krajnost. Velika većina dostupnih smjernica europskih država ne preporuča aktivno liječenje u svrhu preživljenja kod nedonoščadi u dobi od 22 tjedna trudnoće, dok također niti jedne smjernice ne zagovaraju pasivnu, odnosno palijativnu njegu u nedonoščadi rođene u 25. tjednu trudnoće (75). Međutim, dio europskih država za navedene rubne dobi trudnoće nisu imale preporuke ili su navele da mjere trebaju biti individualizirane. Većina studija za dob trudnoće od 22 tjedna navodi da je smrt neizbježna, stoga ne postoji obveza temeljena na načelu dobročinstva da se ponudi reanimacija nedonoščeta, a ako se ista zatraži njeno provođenje kliničar treba odbiti (77). Također u 22. tjednu trudnoće, porod carskim rezom, kao mjera intervencije, ne bi trebao biti ponuđen, a ako se zatraži, zahtjev treba odbiti jer je majka time izložena rizicima operacije, a opravdavajućeg kliničkog benefita za fetus nema (78). Preporuke nisu tako polarizirane za dobi trudnoće od 23 i 24 tjedna. Ne samo između država, nego i unutar jedne države između više profesionalnih organizacija koje su izdale smjernice nije postignut konsenzus u

postupanju kod rođenja u 23. i 24. tjednu. Važno je naglasiti da sve više smjernica zagovara sagledavanje i ostalih čimbenika koji utječu na ishod, a time i potiče korištenje modela za predviđanje ishoda i stratifikaciju prema riziku od lošeg ishoda. Tako, uz dob trudnoće, u obzir za određivanje rizika od lošeg ishoda uzimaju se i nepromjenjivi i promjenjivi, fetalni i maternalni čimbenici, odnosno odluka o postupanju na temelju dobi trudnoće se utjecajem ih faktora upotpunjava (79,80).

#### 4.2.2. SMJERNICE U SAD-u

Donja granica ispod koje se ne očekuje preživljenje smatra se 22 tjedna pa se ni na zahtjev roditelja reanimacija i intenzivno liječenje ne bi trebali provoditi, s iznimkom one izrazito nezrele nedonoščadi bez dodatnih nepovoljnih prognostičkih čimbenika uz izraženu snažnu želju roditelja i pristanak članova neonatološkog tima. Dio smjernica izdanih od znanstvenih društava u SAD-u preporuča individualiziranu odluku o njezi za nedonoščad rođenu od 22. do 25. tjedna trudnoće (81,82). Interpretacija ovakve prakse mogla bi biti da se u tim studijama siva zona nesigurnog ishoda proteže i na ta dva rubna tjedna trudnoće. Neki stavovi u SAD-u sličniji su onima u Europi, pa tako za nedonoščad rođena u 22. tjednu trudnoće zagovaraju palijativnu njegu, dok za one rođene u 25. tjednu aktivno liječenje u svrhu spašavanja života. Za zonu izrazito nesigurnog ishoda, 23. i 24. tjedan trudnoće preporuke su da se mjere postupanja individualiziraju ili da se postupa prema željama roditelja (83).

#### 4.2.3. SMJERNICE U JAPANU

Japan je država s jednom od najnižih stopa neonatalnog mortaliteta u svijetu, a posebice se ističe stopa mortaliteta izrazito nezrele nedonoščadi koja je znatno niža nego u ostalim razvijenim zemljama (84). Donja granica fetalne vijabilnosti, kao u većini zemalja, postavljena je na 22 tjedna trudnoće, no zanimljivo je da polovica nedonoščadi rođena tako rano liječena aktivnim intenzivnim mjerama u svrhu spašavanja života (85). U Japanu uglavnom nema jasnih preporuka za palijativnu njegu, odnosno aktivno liječenje stratificiranih prema dobi trudnoće, no svakim tjednom trudnoće više veća je proporcija onih liječenih aktivnim intenzivnim mjerama. Tako će >80% prematurusa rođenih u 23. tjednu trudnoće te >90% onih rođenih u 24. tjednu trudnoće biti aktivno liječeni u svrhu spašavanja života. Ono što je važno naglasiti, jest da je stopa posljedičnih morbiditeta i dalje visoka, međutim ujedno je niža ili usporediva s državama koje imaju više stope mortaliteta izrazito nezrele nedonoščadi. Ova činjenica sugerira da agresivniji pristup i visoka stopa preživljenja izrazito nezrele nedonoščadi u Japanu nije rezultirala višom incidencijom teških neurorazvojnih oštećenja (85).

## 5. STANJE U REPUBLICI HRVATSKOJ

Jedni od glavnih nacionalnih zdravstvenih ciljeva u Republici Hrvatskoj devedesetih godina 20. stoljeća bili su usmjereni na poboljšanje perinatalne zaštite, smanjenje smrtnosti novorođenčadi i stvaranje uvjeta sigurnog majčinstva, a u svrhu praćenja njihove realizacije određeni su osnovni perinatalni pokazatelji i izvještajni kriteriji o perinatalnim ishodima. Od 2001. godine u službenu zdravstvenu statistiku kao izvor perinatalnih podataka uvode se prijava poroda i perinatalnih smrti, a prate se i određeni socijalno-demografski podaci koji bi mogli utjecati na ishod poroda (dob, obrazovanje, bračno stanje, zanimanje, prebivalište majke). Također, od 2001. godine hrvatska vitalna i zdravstvena statistika usvajaju preporuku SZO-a za nacionalne statistike i uključuju u podatke smrti fetusa od najmanje 22 navršena tjedna trudnoće, za razliku od ranije kada su se uvrštavali mrtvorodeni od najmanje 28 navršenih tjedana trudnoće (86). Za potrebe nacionalnog izvještavanja tijekom godina se u Savjetovanjima o perinatalnom mortalitetu analiziraju osnovni perinatalni pokazatelji – prijevremeni porodi, porodi dovršeni operativnim putem, maternalne smrti, perinatalne smrti, ishodi do otpusta iz bolnice, a povremeno se raspravlja i o kadrovima te opremljenosti rodilišta i neonatoloških jedinica. Prethodno se izvještavalo o granicama preživljavanja prema porođajnoj masi, te se granicom preživljavanja u 2014. godini smatrala rodna masa između 700 i 899 g, dok je granica preživljavanja u 2015. godini bila pomaknuta na rodnu masu manju od 700 grama. Budući da je dob trudnoće bolji prediktor zrelosti i mogućnosti preživljavanja nedonoščeta, od 2019. godine hrvatski neonatolozi smrtnost novorođenčadi evidentiraju upravo prema trajanju trudnoće. Prema podacima preživljavanja nedonoščadi u Hrvatskoj tijekom prethodne tri godine (2019. – 2021.) granica preživljavanja bila je 25 tjedana trudnoće. U svakodnevnoj se praksi treba služiti univerzalnim znanjima, ali

također je nužno stavove lokalne prakse temeljiti na vlastitim smjernicama utemeljenim na vlastitim rezultatima. Za izradu vlastitih nacionalnih smjernica u Hrvatskoj nedostaje detaljnija analiza podataka koji utječu na preživljavanje nedonoščadi rođene na granici preživljavanja - analiza ishoda, analiza akutnog i kroničnog mortaliteta morbiditeta, analiza prema podacima o prenatalnoj primjeni kortikosteroida i magnezijeva sulfata, analiza ishoda prema mjestu liječenja, pojedinačna analiza ishoda velikih neonatalnih intenzivnih jedinica te registar nedonoščadi <32 tjedna trudnoće i vrlo niske porođajne težine. Upravo ovakvo podrobno prikupljanje i analiza vlastitih podataka omogućila bi vjerodostojnije pružanje prognoze djece rođene oko granice preživljavanja (87).

## 6. ZAŠTO ISTRAŽUJEMO

U zadnjim je desetljećima napredak u neonatologiji doveo do postupnog pomaka granica preživljavanja prema sve nižim dobima trudnoće. Istovremeno, preživjela izrazito nezrela nedonoščad sklona su teškim cjeloživotnim neurorazvojnim oštećenjima. Upitno je kako točno definirati vijabilnost i kako sa sigurnošću odrediti granicu preživljavanja. Granica preživljavanja nije linija koja jasno razdvaja sposobnost od nesposobnosti za preživljenje i nju zasad nije moguće univerzalno definirati zbog individualnih varijacija, razlika od jednog okruženja do drugog i od jedne zajednice do druge. Upravo ove činjenice naglašavaju važnost i nužnost daljnjih istraživanja granica preživljavanja izrazito nezrele nedonoščadi.

Jedan od ključnih aspekata kod rasprava o granicama preživljavanja jest etičnost i mnoga pitanja koja se postavljaju su etička, a kako bi se etička načela mogla pravilno ispoštovati neophodno je provoditi istraživanja i tražiti odgovore na ta pitanja. Kada dođe do izrazito prijevremenog poroda postavlja se pitanje u kojim je slučajevima primjereno započeti liječenje i održavanje života. Prethodno je izneseno koliko je donošenje takve odluke kompleksno i izazovno i koliko faktora treba uzeti u obzir.

Upravo stalna istraživanja granica preživljavanja stručnjacima pružaju vrijedne informacije i omogućuju usporedbe, kako međunarodne tako i među različitim ustanovama iste države, koje otvaraju prostor za napredak. Uspoređivanje granica preživljavanja između različitih zemalja i centara omogućuje prikupljanje podataka o različitim praksama i protokolima skrbi za izrazito prijevremeno rođenu djecu. Na ovaj se način mogu identificirati uspješne strategije i najbolje prakse koje se zatim mogu implementirati u vlastitu neonatalnu skrb kako bi se poboljšalo preživljenje i dugoročna

zdravstvena stanja izrazito prijevremeno rođene nedonoščadi. Također, ovime je omogućena i procjena učinkovitosti pojedinih medicinskih intervencija i tehnologija u različitim zemljama, a time i identifikacija onih najuspješnijih te njihova primjena u praksi. Istraživanje granica preživljavanja stoga potiče napredak u neonatalnoj medicini te dovodi do razvoja i unaprjeđenja tehnika praćenja i podrške prijevremeno rođene djece, poput respiratorne potpore, prehrane i intervencija za neurološki razvoj. Uspoređivanje granica preživljavanja omogućuje identifikaciju čimbenika koji mogu utjecati na razlike u ishodima prijevremeno rođene djece. Tu se često mogu uočiti razlike razvijenosti neonatološke skrbi, dostupnosti i kvaliteti medicinskih resursa, prenatalnoj skrbi i skrbi trudnica te drugim sociokulturnim čimbenicima. Razumijevanje ovih faktora također može ukazati na potrebu za prilagodbom i poboljšanjem lokalnih praksi u svrhu postizanja boljih ishoda za izrazito nezrelu nedonoščad. Konačno, stalno provođenje novih studija osigurava aktualne podatke koji čine temelj donošenja pravilne odluke o postupanju kod izrazito prijevremenog poroda, kako liječnicima, tako i roditeljima, da donesu informirane odluke o željenom tijeku skrbi.



## 7. ZAKLJUČAK

Unatoč stalnim napredovanjima u području neonatologije i perinatologije i pomicanjima granica preživljavanja prema sve nižim dobima trudnoće, izrazito nezrela nedonošćad rođena u periodu perivijabilnosti nastavljaju predstavljati veliki zdravstveni problem. Preživljenje izrazito nezrele nedonošćadi u stalnom je porastu, učestalost morbiditeta kao posljedica prematuriteta gotovo da stagnira, ali je i dalje značajan dio preživjelih pod višestruko većim rizikom ozbiljnih cjeloživotnih zdravstvenih stanja. Važno je naglasiti da definiranje granica preživljavanja nije univerzalno te da ovisi o lokalnim statističkim podacima, o preživljenju te o ostalim ishodima nedonošćadi rođene na pragu vijabilnosti, kao i o faktorima koji na te ishode utječu. Zaključno, granice preživljavanja izrazito nezrele nedonošćadi predstavljaju složeno i izazovno pitanje u neonatologiji. Istraživanje ovih granica ključno je za unapređenje neonatalne skrbi i poboljšanje ishoda za ovu ranjivu skupinu, a za donošenje odgovarajuće odluke nužno je razumijevanje medicinskih, etičkih i emocionalnih aspekata. Zato je nužno nastaviti provoditi studije, analizirati rezultate i međusobno se uspoređivati u svrhu kontinuiranog napredovanja, širenja znanja i usavršavanja pristupa granicama preživljavanja, a u konačnici pružanja najbolje moguće skrbi i podrške izrazito nezreloj nedonošćadi i njihovim obiteljima.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Borisu Filipoviću-Grčiću na nesebičnoj pomoći i savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, posebno majci Snježani, sestrama Niki i Giti, braći Franetu i Roku, svojim bakama Mandi i Đurđici te djedovima Gracianu i Tomislavu, svojem dečku Karlu i svim svojim prijateljima koji su mi uljepšali ovo vrijeme studiranja i pružali mi bezuvjetnu podršku. Hvala vam što ste sa mnom slavili sve lijepe trenutke i bili utjeha u onim teškim.

## REFERENCE

1. Mardešić D. Pedijatrija. (Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu = Manualia Universitatis studiorum Zagrabiensis). Zagreb: Školska knjiga.; 2016. VII, 1164 str. : ilustr.; 24 cm.-.
2. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg*. 2015 Jun;120(6):1337–51.
3. Mercurio MR, Drago M. (2022). Perivable birth (limit of viability). In C. Armsby (Ed.), *UpToDate*. Retrieved March 20, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/perivable-birth-limit-of-viability>
4. Nimbalkar SM, Bansal SC. Perivable Birth – The Ethical Conundrum. *Indian Pediatr*. 2019 Jan;56(1):13–7.
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012 Jun;379(9832):2162–72.
6. Stanojevic M. Limits of Viability: Should We Play God? *Sci Art Relig*. 2022 Jun 3;1(1–2):46–56.
7. Cao G, Liu J, Liu M. Global, Regional, and National Incidence and Mortality of Neonatal Preterm Birth, 1990-2019. *JAMA Pediatr*. 2022 Aug 1;176(8):787.
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9606):75–84.
9. Frédéric Michas. Statista. [cited 2023 Apr 13]. Preterm births share United States 1990-2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/276075/us-preterm-birth-percentage/>
10. Patel R. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016 Jan 22;33(03):318–28.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Perivable Birth. *Obstet Gynecol*. 2017 Oct;130(4):e187–99.
12. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022 Jan 18;327(3):1–16.
13. Zhu Z, Yuan L, Wang J, Li Q, Yang C, Gao X, et al. Mortality and Morbidity of Infants Born Extremely Preterm at Tertiary Medical Centers in China From 2010 to 2019. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e219382.

14. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039–51.
15. Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group. Neonatal intensive care at borderline viability--is it worth it? *Early Hum Dev*. 2004 Nov;80(2):103–13.
16. Lorenz JM. The outcome of extreme prematurity. *Semin Perinatol*. 2001 Oct;25(5):348–59.
17. Hee Chung E, Chou J, Brown KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(Suppl 1):S3–8.
18. Johnson S, O'Reilly H, Ni Y, Wolke D, Marlow N. Psychiatric Symptoms and Disorders in Extremely Preterm Young Adults at 19 Years of Age and Longitudinal Findings From Middle Childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019 Aug;58(8):820-826.e6.
19. Jois RS. Understanding long-term neurodevelopmental outcomes of very and extremely preterm infants: A clinical review. *Aust J Gen Pract*. 2019;48(1–2):26–32.
20. Voss W, Hobbiebrunken E, Ungermann U, Wagner M, Damm G. The Development of Extremely Premature Infants. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Dec;113(51–52):871–8.
21. Do CHT, Kruse AY, Wills B, Sabanathan S, Clapham H, Pedersen FK, et al. Neurodevelopment at 2 years corrected age among Vietnamese preterm infants. *Arch Dis Child*. 2020 Feb;105(2):134–40.
22. Gillam L, Wilkinson D, Xafis V, Isaacs D. Decision-making at the borderline of viability: Who should decide and on what basis? *J Paediatr Child Health*. 2017 Feb;53(2):105–11.
23. Syltern J, Ursin L, Solberg B, Støen R. Postponed Withholding: Balanced Decision-Making at the Margins of Viability. *Am J Bioeth AJOB*. 2022 Nov;22(11):15–26.
24. Schneider K, Metze B, Bühler C, Cuttini M, Garten L. End-of-Life Decisions 20 Years after EURONIC: Neonatologists' Self-Reported Practices, Attitudes, and Treatment Choices in Germany, Switzerland, and Austria. *J Pediatr*. 2019 Apr;207:154–60.
25. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Bell EF. Noninitiation or withdrawal of intensive care for high-risk newborns. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):401–3.
26. RCOG [Internet]. [cited 2023 May 22]. Perinatal Management of Pregnant Women at the Threshold of Infant Viability – the Obstetric Perspective (Scientific

Impact Paper No. 41). Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/scientific-impact-papers/perinatal-management-of-pregnant-women-at-the-threshold-of-infant-viability-the-obstetric-perspective-scientific-impact-paper-no-41/>

27. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015 Mar;169(3):230–8.
28. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ.* 2008 May 31;336(7655):1221–3.
29. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):663–75.
30. Humberg A, Härtel C, Rausch TK, Stichtenoth G, Jung P, Wieg C, et al. Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Mar;105(2):190–5.
31. Survival rates for periviable infants - UpToDate [Internet]. [cited 2023 May 21]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F75260&topicKey=PEDS%2F13511&search=border%20of%20viability&rank=6~150&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F75260&topicKey=PEDS%2F13511&search=border%20of%20viability&rank=6~150&source=see_link)
32. Brumbaugh JE, Hansen NI, Bell EF, Sridhar A, Carlo WA, Hintz SR, et al. Outcomes of Extremely Preterm Infants With Birth Weight Less Than 400 g. *JAMA Pediatr.* 2019 May;173(5):434–45.
33. Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, et al. Survival and Major Morbidity of Extremely Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2016 Jul;138(1):e20154434.
34. Singh L, Trivedi K. Study of maternal and fetal outcome in twin pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017 May 25;6(6):2272–8.
35. Meshram RM, James A. Neonatal Outcome of Twins and Singleton Neonates: An Experience from Tertiary Care Teaching Center of Eastern Maharashtra, India. *J Clin Neonatol.* 2022 Sep;11(3):159.
36. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Pappas A, Stoll BJ, Carlo WA, et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1164–72.
37. Venkatesh KK, Lynch CD, Costantine MM, Backes CH, Slaughter JL, Frey HA, et al. Trends in Active Treatment of Live-born Neonates Between 22 Weeks 0 Days and

25 Weeks 6 Days by Gestational Age and Maternal Race and Ethnicity in the US, 2014 to 2020. *JAMA*. 2022 Aug 16;328(7):652–62.

38. About the Data | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. 2020 [cited 2023 May 23]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/EPBO/about>
39. Fernandes M, Hanna S, Sharma A. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants: theoretical and epidemiological perspectives to guide shared-care decision-making. *Paediatr Child Health*. 2022 Jan 1;32(1):18–27.
40. Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, Duncan AF, Hintz SR, Pappas A, et al. Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2018 May;141(5):e20173091.
41. Ding S, Lemyre B, Daboval T, Barrowman N, Moore GP. A meta-analysis of neurodevelopmental outcomes at 4-10 years in children born at 22-25 weeks gestation. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2019 Jul;108(7):1237–44.
42. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2013 May 1;309(17):1810–20.
43. Sarda SP, Sarri G, Siffel C. Global prevalence of long-term neurodevelopmental impairment following extremely preterm birth: a systematic literature review. *J Int Med Res*. 2021 Jul 20;49(7):03000605211028026.
44. Zlatohlávková B, Kytarová J, Kuběna A, Fleischnerová A, Dokoupilová M, Plavka R. Five-year survival without major disability of extremely preterm infants born at 22-27 weeks' gestation admitted to a NICU. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992*. 2010 Nov;99(11):1618–23.
45. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Aug 10;343(6):378–84.
46. Mehler K, Oberthuer A, Keller T, Becker I, Valter M, Roth B, et al. Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care. *JAMA Pediatr*. 2016 Jul 1;170(7):671–7.
47. Long-term neurodevelopmental impairment in infants born preterm: Epidemiology and risk factors - UpToDate [Internet]. [cited 2023 May 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/long-term-neurodevelopmental-impairment-in-infants-born-preterm-epidemiology-and-risk-factors>
48. Plunkett J, Muglia LJ. Genetic contributions to preterm birth: implications from epidemiological and genetic association studies. *Ann Med*. 2008;40(3):167–95.

49. Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):529–35.
50. Tokumasu H, Tokumasu S, Kawakami K. Impact of pre-eclampsia in extremely premature infants: Population-based study. *Pediatr Int*. 2016;58(7):578–83.
51. Bersani I, Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis--the good or the evil for neonatal outcome? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Apr;25 Suppl 1:12–6.
52. Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology*. 2011;99(3):177–87.
53. Ozawa J, Tanaka K, Kabe K, Namba F. Impact of being large-for-gestational-age on neonatal mortality and morbidities in extremely premature infants. *Pediatr Res*. 2021 Oct;90(4):910–6.
54. Watson H, McLaren J, Carlisle N, Ratnavel N, Watts T, Zaima A, et al. All the right moves: why in utero transfer is both important for the baby and difficult to achieve and new strategies for change. *F1000Research*. 2020 Aug 13;9:F1000 Faculty Rev-979.
55. Kane SC, Groom KM, Crowther CA. How can obstetricians improve outcomes for infants born extremely preterm? *Semin Perinatol*. 2021 Dec 1;45(8):151477.
56. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004661.
57. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999 Nov;94(5 Pt 2):869–77.
58. Miyazaki C, Moreno Garcia R, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Tocolysis for inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2016 Jan 14;13:4.
59. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for Women in Preterm Labour. Green–top Guideline No. 1b [Internet]. RCOG; 2011 [cited 2023 Jun 2]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/preterm-labour-tocolytic-drugs-green-top-guideline-no-1b/>
60. Liao XP, Chipenda-Dansokho S, Lewin A, Abdelouahab N, Wei SQ. Advanced Neonatal Medicine in China: A National Baseline Database. *PLoS ONE*. 2017 Jan 18;12(1):e0169970.
61. Li Q, Li X, Zhang Q, Zhang Y, Liu L, Cheng X, et al. A Cross-Sectional Nationwide Study on Accessibility and Availability of Neonatal care Resources in

Hospitals of China: Current Situation, Mortality and Regional Differences. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021 Jul 21;14:100212.

62. Rysavy MA, Li L, Bell EF, Das A, Hintz SR, Stoll BJ, et al. Between-hospital variation in treatment and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1801–11.
63. Serenius F, Sjörs G, Blennow M, Fellman V, Holmström G, Maršál K, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2014 Jan;103(1):27–37.
64. Håkansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Högberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):58–64.
65. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. *Pediatrics.* 2000 Nov;106(5):1070–9.
66. Bottoms SF, Paul RH, Iams JD, Mercer BM, Thom EA, Roberts JM, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: influence of willingness to perform cesarean delivery on survival of extremely low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 May;176(5):960–6.
67. del Río R, Thió M, Bosio M, Figueras J, Iriando M. Prediction of mortality in premature neonates. An updated systematic review. *An Pediatría Engl Ed.* 2020 Jul 1;93(1):24–33.
68. Ambalavanan N, Carlo WA, Tyson JE, Langer JC, Walsh MC, Parikh NA, et al. Outcome Trajectories in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics.* 2012 Jul 1;130(1):e115–25.
69. Ravelli ACJ, Schaaf JM, Mol BWJ, Tamminga P, Eskes M, van der Post JAM, et al. Antenatal prediction of neonatal mortality in very premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 May 1;176:126–31.
70. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ.* 1999 Oct 23;319(7217):1093–7.
71. Zupancic JAF, Richardson DK, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Escobar GJ, et al. Revalidation of the Score for Neonatal Acute Physiology in the Vermont Oxford Network. *Pediatrics.* 2007 Jan;119(1):e156-163.



72. Ezz-Eldin ZM, Hamid TAA, Youssef MRL, Nabil HED. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2015 Jun;9(6):SC08-SC11.
73. Bamat N, Jensen EA, Kirpalani H. Duration of continuous positive airway pressure in premature infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Jun;21(3):189–95.
74. Lui K, Bajuk B, Foster K, Gaston A, Kent A, Sinn J, et al. Perinatal care at the borderlines of viability: a consensus statement based on a NSW and ACT consensus workshop. *Med J Aust*. 2006 Nov 6;185(9):495–500.
75. Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, Maton P, Jefferies A, Norman M, et al. Guidelines for the Management of Extremely Premature Deliveries: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015 Aug;136(2):343–50.
76. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2008 May;28 Suppl 1:S4-8.
77. Chervenak FA, McCullough LB, Levene MI. An ethically justified, clinically comprehensive approach to peri-viability: gynaecological, obstetric, perinatal and neonatal dimensions. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2007 Jan;27(1):3–7.
78. Skupski DW, Chervenak FA, McCullough LB, Bancalari E, Haumont D, Simeoni U, et al. Ethical dimensions of periviability. *J Perinat Med*. 2010 Nov;38(6):579–83.
79. British Association of Perinatal Medicine [Internet]. [cited 2023 May 31]. Perinatal Management of Extreme Preterm Birth Before 27 weeks of Gestation (2019). Available from: <https://www.bapm.org/resources/80-perinatal-management-of-extreme-preterm-birth-before-27-weeks-of-gestation-2019>
80. Mactier H, Bates SE, Johnston T, Lee-Davey C, Marlow N, Mulley K, et al. Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation: a framework for practice. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2020 May 1;105(3):232–9.
81. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 38, September 2002. Perinatal care at the threshold of viability. *Obstet Gynecol*. 2002 Sep;100(3):617–24.
82. Batton DG, Committee on Fetus and Newborn. Antenatal Counseling Regarding Resuscitation at an Extremely Low Gestational Age. *Pediatrics*. 2009 Jul 1;124(1):422–7.
83. Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, et al. Part 15: neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S909-919.

84. Smith LK, Morisaki N, Morken NH, Gissler M, Deb-Rinker P, Rouleau J, et al. An International Comparison of Death Classification at 22 to 25 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics*. 2018 Jul;142(1):e20173324.
85. Isayama T. The clinical management and outcomes of extremely preterm infants in Japan: past, present, and future. *Transl Pediatr*. 2019 Jul;8(3):199–211.
86. Rodin U, Filipović-Grčić B. Čemu služe podaci perinatalne statistike? *Paediatr Croat*. 2018; 62 (Supl 1): 115-118
87. Filipović-Grčić B, Grizelj R, Rodin U, Ninković D, Sindičić-Dessardo N, Starčević M, et al. Granice preživljavanja nedonoščadi u Hrvatskoj u razdoblju 2019-2021.g. In: *Priručnik XXXV Tečaj Neonatologija 2023*. Medicinski fakultet Zagreb: Medicinska naklada; 2023. p. 96–104.

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 28. lipnja 1998. godine u Zagrebu. Od 2005. do 2013. godine pohađala sam Osnovnu školu Ivana Meštrovića u Zagrebu. 2013. godine upisala sam V. gimnaziju u Zagrebu gdje sam 2017. maturirala. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na županijskim natjecanjima iz matematike i hrvatskog jezika. 2017. godine položila sam prijemni ispit i upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Na drugoj godini studija, s ostvarenim prosjekom ocjena 5.0, nagrađena sam Dekanovom nagradom. Akademske godine 2018./2019. bila sam demonstrator iz predmeta Anatomija, a 2021./2022. iz predmeta Klinička propedeutika. Od druge godine fakultetskog obrazovanja bavim se istraživačkim radom pri Zavodu za anatomiju koji je dosad rezultirao s nekoliko izlaganja na međunarodnim kongresima i publikacijama u znanstvenim časopisima. Od 2019. godine aktivni sam član Studentske sekcije za kirurgiju, u čijem sam i vodstvu od 2022. Na 6. godini studija nagrađena sam Rektorovom nagradom. Tijekom srednje škole sam položila DSD II program (Deutsches Sprachdiplom II). Engleski i njemački poznajem na razini C1.