

# Respiratorni distres sindrom

---

Tomašić, Tin

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:008836>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tin Tomašić**

# **Respiratorni distres sindrom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof.dr.sc. Borisa Filipovića-Grčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023/2024.

## Popis kratica

ACV (engl. Assist-Control Ventilation) – asistirano kontrolirana ventilacija

BiPAP (engl. BiLevel Positive Airway Pressure) – dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom

BPD – bronhopulmonalna displazija

CMV – konvencionalna mehanička ventilacija

CPAP (engl. Continuous Positive Airway Pressure) – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

CTG – kardiokografija

DPPC – dipalmitoilfosfatidilkolin

EPAP (engl. Expiratory Positive Airway Pressure) – ekspiratorni pozitivni tlak u dišnim putevima

ETCO<sub>2</sub> (engl. End-tidal carbon dioxide) – koncentracija ugljikova dioksida na kraju ekspiririja

ETT – endotrahealni tubus

FiO<sub>2</sub> (engl. Fraction of Inspired Oxygen) – postotak kisika u udahnutom zraku

HFJV (engl. High Frequency Jet Ventilation) – visoko frekventna mlazna ventilacija

HFNC (engl. High Frequency Nasal Cannula) – nazalna kanila s visokim protokom

HFOV (engl. High Frequency Oscillatory Ventilation) – visoko frekventna oscilacijska ventilacija

JILN – jedinica intenzivnog liječenja novorođenčadi

iNO (engl. Inhaled nitric oxide) – inhalacija dušikova oksida

IVH (engl. Intraventricular Intracranial Hemorrhage) – intraventrikularno intrakranijsko krvarenje

MIST (engl. minimally invasive surfactant therapy) – minimalno invazivna terapija surfaktantom

MV – mehanička ventilacija

NAVA (engl. Neurally Adjusted Ventilatory Assist) - neuralno prilagođena ventilatorna podrška

nCPAP (engl. Nasal Continuous Positive Airway Pressure) – nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

NEC (engl. Necrotizing Enterocolitis) – nekrotizirajući enterokolitis

NIPPV (engl. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation) – nazalna intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom

PCV (engl. Pressure Controlled Ventilation) – ventilacija kontrolirana tlakom

PIP (engl. Peak Inspiratory Pressure) – vršni tlak u inspiriju

PRVP – prerano prijevremeno prsnuće vodenjaka

RDS – respiratorni distress sindrom

SIMV – sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija

SP – proteini surfaktanta

## Sadržaj

Sažetak .....	7
Summary .....	8
1. Uvod .....	8
1.1 Definicija .....	1
1.2 Povijest .....	1
2. Epidemiologija .....	3
3. Etiologija .....	3
3.1 Rizični čimbenici .....	3
3.2 Protektivni čimbenici .....	5
4. Patofiziologija.....	6
4.1 Surfaktant.....	6
4.2 Mehanizam nastanka RDS-A.....	7
5. Klinička slika .....	9
6. Dijagnostika .....	10
7. Diferencijalna dijagnoza.....	10
8. Prevencija .....	12
8.1 Antenatalni kortikosteroidi .....	12
8.2 Mehanizam djelovanja antenatalnih kortikosteroida.....	13
8.3 Smjernice primjene antenatalnih kortikosteroida.....	14
8.4 Nuspojave primjene antenatalnih kortikosteroida.....	14
9. Liječenje .....	16
9.1 Neinvazivne metode ventilacije.....	16
9.1.1 Nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (nCPAP) .....	16
9.1.2 Nazalna intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom (NIPPV).....	17
9.1.3 Nazalna kanila s visokim protokom (HFNC) .....	18
9.2 Invazivna mehanička ventilacija .....	18

9.2.1 Konvencionalna mehanička ventilacija (CMV) .....	19
9.2.2 Visokofrekventna ventilacija (HFV) .....	21
9.3 Primjena egzogenog surfaktanta .....	22
9.3.1 Metode primjene surfaktanta .....	22
9.3.2 Vrijeme primjene surfaktanta .....	24
9.3.3 Odabir surfaktanta .....	24
9.3.4 Ponovljenje doze surfaktanta .....	25
9.4 Monitorski nadzor i potporno liječenje .....	26
9.4.1 Monitoring .....	26
9.4.2 Kontrola temperature .....	27
9.4.3 Antibiotici .....	27
9.4.4 Nadoknada tekućine i nutritivne potrebe .....	28
9.4.5 Održavanje hemodinamske stabilnosti .....	28
9.4.6 Terapija kafeinom .....	29
9.5 Pristup nedonoščetu s rizikom nastanka RDS-a .....	29
9.6 Komplikacije liječenja .....	30
9.6.1 Bronhopulmonalna displazija .....	30
9.6.2 Komplikacije neinvazivne ventilacije .....	31
9.6.3 Komplikacije endotrahealne intubacije .....	31
9.6.4 Prodor zraka .....	31
10. Zahvale .....	32
11. Literatura .....	33
12. Životopis .....	39

## Sažetak

### Respiratorni distres sindrom

#### Tin Tomašić

Respiratorni distres sindrom stanje je koje se javlja u prerano rođene djece, a nastaje kao posljedica nedovoljnog lučenja surfaktanta i nezrelosti pluća. Bolest se javlja u 1-2% novorođenčadi. Najvažniji čimbenik koji dovodi do nastanka RDS-a je prematuritet, a ostali rizični čimbenici su *diabetes mellitus* majke, muški spol, višeploidna trudnoća, elektivni carski rez i asfiksija. Glavni patofiziološki mehanizam kojim nastaje RDS je kolaps alveola kao posljedica povećanja površinske napetosti unutar njih. U normalnim uvjetima surfaktant smanjuje površinsku napetost unutar alveola, ali kod njegovog manjka dolazi do njihovog kolapsa na kraju ekspirija. U kliničkoj slici bolest se prezentira progresivnom respiratornom insuficijencijom. Simptomi bolesti javljaju se odmah nakon rođenja ili unutar nekoliko sati od poroda, a uključuju tahipneju, dispneju, stenjanje, cijanozu i pojava epizoda apneje. Dispneja se u novorođenčadi prezentira kao uvlačenje međurebrenih prostora, rebrenih lukova, sternuma, juguluma, ksifoida i supraklavikularnih jama te širenjem nosnica i kimanjem glavicom. RDS se dijagnosticira uzimanjem anamneze, kliničkim pregledom te RTG-om prsnoga koša. Bolest se prevenira odgađanjem prijevremenog poroda te davanjem antenatalnih kortikosteroida čija je funkcija ubrzavanje sazrijevanja pluća. Liječenje se sastoji od respiratorne potpore, primjene egzogenog surfaktanta i suportivnih mjera. Najčešće korišteni način neinvazivne potpore disanju je nCPAP koji se primjenjuje kod novorođenčadi s adekvatnim nagonom za disanjem. nCPAP smanjuje rizik nastanka komplikacija liječenja kao što je bronhopulmonalna displazija te je preferirani oblik liječenja ako težina kliničke slike to dopušta. Ukoliko dijete nema adekvatnu izmjenu plinova pomoću neinvazivnih metoda respiratorne podrške primjenjuju se invazivne metode mehaničke ventilacije. Kombinacija svih metoda liječenja dovela je do velikog smanjenja učestalosti morbiditeta i mortaliteta povezanih s RDS-om tako da u razvijenim državama smrtnost iznosi manje od 10%.

**Ključne riječi:** respiratorni distres sindrom, surfaktant, antenatalni kortikosteroidi, nCPAP, mehanička ventilacija



## Summary

### Respiratory distress syndrome

#### Tin Tomašić

The respiratory distress syndrome is a condition that occurs in premature infants and arises due to inadequate surfactant secretion and the immaturity of the lungs. The disease occurs in 1-2% of newborns. The most important factor leading to the development of RDS is prematurity, and other risk factors include maternal *diabetes mellitus*, male gender, multiple pregnancies, elective cesarean section, and asphyxia. The main pathophysiological mechanism leading to RDS is the collapse of alveoli due to an increase in surface tension within them. Under normal conditions, surfactant reduces the surface tension within the alveoli, but its deficiency leads to their collapse at the end of expiration. This condition clinically manifest as progressive respiratory insufficiency. The symptoms of the disease occur immediately after birth or within a few hours of delivery and include tachypnea, dyspnea, grunting, cyanosis, and episodes of apnea. In newborns, dyspnea is presented as retractions of the intercostal spaces, costal arches, sternum, jugulum, xiphoid, and supraclavicular fossae, as well as nostril flaring and nodding of the head. RDS is diagnosed through history taking, clinical examination, and chest X-ray. The disease is prevented by delaying premature delivery and administering antenatal corticosteroids, which function to accelerate lung maturation. Treatment consists of respiratory support, administration of exogenous surfactant and supportive measures. The most commonly used non-invasive method of respiratory support is nCPAP, which is applied to newborns with adequate respiratory drive. nCPAP reduces the risk of treatment complications such as bronchopulmonary dysplasia and it is the preferred form of treatment if the severity of the clinical condition allows. If the child does not have an adequate gas exchange using non-invasive respiratory support methods, invasive mechanical ventilation methods. The combination of all treatment methods has led to a significant reduction in the frequency of morbidity and mortality associated with RDS, so that in developed countries, the mortality rate is less than 10%.

**Key words:** respiratory distress syndrome, surfactant, antenatal corticosteroids, nCPAP, mechanical ventilation

# 1. Uvod

## 1.1 Definicija

Respiratorni distres sindrom (RDS) ili hijalinomembranska plućna bolest novorođenčeta čest je uzrok respiratornih problema u nedonoščadi, a prezentira se odmah ili nekoliko sati nakon rođenja. Glavni uzrok bolesti je nedostatak plućnog surfaktanta. Bolest primarno zahvaća nedonoščad, a rjeđe djecu rođenu iza 37. tjedna trudnoće. Incidencija RDS-a obrnuto je proporcionalna trajanju gestacije te je klinička slika teža kod manje i ranije rođene djece. I uz provođenje prevencije i liječenja, na primjer antenatalnim kortikosteroidima, neinvazivnom i invazivnom respiratornom potporom, primjenom egzogenog surfaktanta itd., RDS je i dalje glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta prerano rođene djece (1).

## 1.2 Povijest

Prematuritet i posljedice koje on nosi prisutni su u svijetu od početka razvoja ljudske vrste, međutim, specifično liječenje nije postojalo. Liječenje prerano rođene djece sa respiratornom insuficijencijom u prvoj polovici 20. stoljeća vršilo se stavljanjem u hiperbarične komore ispunjene 100%-tnim kisikom. Prvi bitniji koraci u istraživanju RDS-a dogodili su se 1959. godine kada su Avery i Mead otkrili da uzorci tekućine iz pluća djece umrle od RDS-a imaju povećanu površinsku napetost (2). To otkriće dovelo je do zaključka da u djece oboljele od RDS-a nedostaje površinski aktivna tvar koja je nazvana surfaktant. Važan poticaj za razvoj neonatologije bila je smrt sina američkog predsjednika Johna F. Kennedyja, Patricka Bouviera Kennedyja, koji je preminuo od RDS-a 39 sati nakon prijevremenog porođaja u 34. tjednu trudnoće. Njegova smrt potaknula je financiranje istraživanja i brži razvoj neonatalnih respiratora, metoda plinske analize iz vrlo malih uzoraka krvi te općeniti razvoj neonatalnih jedinica intenzivnog liječenja. Razvoj mehaničke ventilacije poboljšao je stopu preživljenja, ali je također doveo do pojave nove bolesti, kronične plućne bolesti ili bronhopulmonalne displazije u nekih preživjelih. Dva velika otkrića dogodila su se 70-ih godina 20. stoljeća. Prvo otkriće bio je razvoj nove metode prodisavanja – kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putevima od engl. Continuous Positive Airway

Pressure - CPAP, a objavili su ga 1971. godine Gregory i suradnici. Isprva se CPAP primjenjivao kroz endotrahealni tubus u traheju ili pomoću zatvorene komore koja se postavljala oko djetetove glave, a bila je poznata pod nazivom „Gregory Box” (3). Primjena CPAP-a dovela je do smanjenja smrtnosti sa 75% na svega 20%. Drugo otkriće bilo je da primjena antenatalnih kortikosteroida dovodi do ubrzane maturacije pluća i stvaranja surfaktanta. Detaljnije o tome nalazi se u poglavlju o prevenciji RDS-a. Osamdesete godine 20. stoljeća bile su obilježene prvim kliničkim ispitivanjima egzogenog surfaktanta koji je postao standardni dio liječenja RDS-a. Unatoč naporima da se smanji incidencija BPD-a ona je i dalje ostala visoka pa je tijekom 90-ih godina došlo do razvoja mnogih novih modaliteta konvencionalne mehaničke ventilacije (CMV) s ciljem smanjenja oštećenja pluća. Neki od novih oblika MV bili su volumno kontrolirana ventilacija koja je dokazano dovela do mogućnosti preciznijeg određivanja respiratornog volumena te smanjenja incidencije pneumotoraksa, intraventrikularnog intrakranijskog krvarenja (IVH), periventrikularne leukomalacije te smanjenja ukupnog trajanja invazivnog respiratornog liječenja. Drugi uvedeni oblik mehaničke ventilacije (MV) bio je visoko frekventna oscilacijska ventilacija. Ona je smanjila učestalost volumnog i tlačnog oštećenja pluća u odnosu na CMV tako što je pomogla u prevenciji kolapsa alveola stabilizacijom funkcionalnog rezidualnog kapaciteta i izbjegavanjem prekomjernog rastezanja pluća ograničenjem respiratornog volumena. Godine početka 21. stoljeća obilježene su unaprijeđivanjem dotadašnjih metoda liječenja. Najveći pomaci učinjeni su u primjeni surfaktanta gdje su razvijene nove metode, INSURE i MIST tehnika, koje smanjuju potrebu za invazivnom mehaničkom ventilacijom. Također su ispitivane nove opcije liječenja kao što je inhalacija dušikova oksida (iNO) čiji glavni učinak je vazodilatacija krvnih žila u plućnom krvotoku. Iako je učinkovit u terapiji plućne hipertenzije u novorođenčadi, klinička istraživanja nisu pokazala da iNO smanjuje mortalitet ili učestalost BPD u djece s RDS-om osim ako uz RDS nisu pridruženi plućna hipertenzija ili hipoplazija pluća (4).

## 2. Epidemiologija

Učestalost RDS-a u sveukupnom broju novorođenčadi iznosi od 1 do 2% (5). Najčešće se javlja u nedonoščadi koja su rođena prije 28. tjedna trudnoće i obuhvaća između 60 i 80% slučajeva RDS-a. Zatim slijedi skupina nedonoščadi rođene između 32. i 36. tjedna trudnoće gdje se nalazi 15 do 30% slučajeva, a kod novorođenčadi rođene u terminu se RDS rijetko pojavljuje (6).

Unatoč napretku u liječenju RDS-a u zadnjih pedeset godina, RDS je i dalje najčešći uzrok smrti nedonoščadi. Mortalitet najviše ovisi o razvijenosti i dostupnim metodama liječenja u pojedinim centrima pa tako mortalitet u siromašnijim zemljama iznosi i do 60% dok u razvijenim zemljama kao što su Sjedinjene Američke Države on iznosi manje od 10% (1).

## 3. Etiologija

Uzrok RDS-a primarno je nezrelost sustava koji je odgovoran za proizvodnju surfaktanta, što rezultira njegovom nedovoljnom količinom. Osim toga veliku ulogu u razvoju RDS-a ima i morfološka nezrelost plućnog parenhima. Mnogi endogeni i egzogeni čimbenici utječu na patofiziološke mehanizme odgovorne za razvoj RDS-a. Ovisno o tome djeluju li oni pozitivno ili negativno, mogu se podijeliti u dvije velike skupine, a to su skupina rizičnih i skupina protektivnih čimbenika. U sljedećem odlomku bit će posebno opisani.

### 3.1 Rizični čimbenici

Glavni rizični čimbenik povezan s razvojem RDS-a u novorođenčadi je prematuritet. Mehanizam kojim prematuritet uzrokuje RDS je nedostatna proizvodnja surfaktanta i nezrelost pluća, a sam mehanizam koji je odgovoran za nastanak kliničke slike RDS-a bit će detaljno opisan u poglavlju o patofiziologiji. Drugi čimbenici koji povećavaju rizik razvoja RDS-a su muški spol, majka koja boluje od *diabetesa mellitusa*,

višeplodna trudnoća, elektivni carski rez, asfiksija i pozitivna obiteljska anamneza na hiposurfaktozu (5). Učestalost je veća u muškog spola jer sinteza surfaktanta počinje kasnije nego kod fetusa ženskog spola. Glavni razlog tome je pozitivan učinak ženskih spolnih hormona te negativan učinak muških spolnih hormona na alveolarne stanice tipa II gdje se sintetizira surfaktant. Metaanaliza podataka uzetih na uzorku koji sadrži više od 500000 nedonoščadi pokazuje da je RDS 1.56 do 1.86 puta učestaliji kod dječaka nego kod djevojčica (7).

*Diabetes mellitus* utječe na nekoliko načina. Prvi način je promjena kemijskog sastava surfaktanta. Hiperglikemija dovodi do odgođene produkcije fosfatidilglicerola čime se povećava udio fosfatidilinozitola u surfaktantu. Osim učinka na fosfolipidnu komponentu, hiperglikemija utječe i na proteinski dio i to tako da smanjuje količinu SP-A, B, C i D proteina te usporava njihovu sintezu negativnim djelovanjem na mRNA potrebnu za translaciju i sintezu proteina u alveolarnim stanicama tipa II. Osim na kemijski sastav, hiperglikemija dovodi do promjena na staničnim receptorima i enzimima. Najveći utjecaj vidi se na receptoru za FOX2A koji je odgovoran za diferencijaciju i maturaciju tkiva endodermalnog podrijetla, među kojima su i stanice plućnog parenhima (8,9). S druge strane, hiperinzulinemija također ima učinke na sastav surfaktanta i staničnih receptora. Glavni učinci hiperinzulinemije su smanjena sinteza fosfatidil kolina, SP-A i SP-B proteina te smanjena količina IGF-1R mRNA i utišana aktivnost inzulinskog receptora TK.

Mehanizam kojim višeplodne trudnoće uzrokuju RDS je skraćeno trajanje trudnoće što je uobičajeno za takve trudnoće. Prema literaturi, u čak 50% blizanačkih trudnoća porod se događa prije 37. tjedna, a povećanjem broja plodova smanjuje se trajanje trudnoće (10).

Carski rez, ako je učinjen prije prirodnog početka prve faze poroda povećava rizik razvoja RDS-a zato jer je stres majke manji i kraće traje što posljedično dovodi do manjeg lučenja glukokortikoidnih hormona odgovornih za maturaciju fetalnih pluća.

Asfiksija dovodi do smanjene perfuzije pluća i ishemije tkiva, a reperfuzija uzrokuje prolazak proteina kroz stijenke kapilara što dodatno pogoršava kliničku sliku RDS-a (11).

Ukoliko se RDS pojavi u terminske novorođenčadi ili postoji anamnestički podatak da je veći broj djece u obitelji obolio od RDS-a, treba istražiti radi li se o kongenitalnom

manjku surfaktanta koji je uzrokovan mutacijama gena odgovornih za njegovu sintezu. Neke od tih mutacija mogu biti letalne odmah po rođenju ili se ispoljiti tek za vrijeme dojenačke dobi ili kasnije. Geni čije mutacije su dovedene u vezu s deficijencijom surfaktanta su SFTPA1 , SFTPA2, SFTPB, SFTPC, SFTPD, ABCA3 i NKX2 (12). Iako je udio takvih slučajeva mali, u budućnosti im treba posvetiti pažnju da bi se na vrijeme dijagnosticirali i prevenirali. Iako trenutno nema terapijskih mogućnosti koje bi izliječile kongenitalni manjak surfaktanta, u začetcima su istraživanja lijekova koji bi imali učinak na gene koji su mutirani.

### **3.2 Protektivni čimbenici**

Čimbenici koji smanjuju učestalost RDS-a su hipertenzija majke, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja, konzumacija alkohola, pušenje, korištenje opioida i kokaina (5). Kronične komplikacije trudnoće i poroda kao što su hipertenzija i PRVP smanjuju rizik nastanka RDS-a endogenim lučenjem glukokortikoida iz nadbubrežnih žlijezdi majke, koji prelaze placentarnu barijeru i dopijevaju u krvotok fetusa gdje uzrokuju maturaciju pluća. Otkriveno je da konzumacija heroina i kokaina dovodi do ubrzanog sazrijevanja mehanizma odgovornog za sintezu surfaktanta te pojačava njegovu aktivnost (13).

## 4. Patofiziologija

### 4.1 Surfaktant

Surfaktant je površinski aktivan kompleks lipida i proteina čija glavna funkcija je smanjenje površinske napetosti. Sinteza surfaktanta odvija se u stanicama stijenke alveola koje se nazivaju alveolarne epitelne stanice tipa II. Razvoj tih stanica odvija se potkraj 6. mjeseca gestacije pa svako dijete rođeno prije toga nema mogućnost stvaranja surfaktanta (14). Više od 80% surfaktanta čine fosfolipidi, 10% neutralni lipidi, a ostatak apoproteini. Najzastupljeniji fosfolipidi su fosfatidilkolin i fosfatidilglicerol, a u manjem postotku nalaze se fosfatidiletanolamin, fosfatidilinozitol, fosfatidilserin i sfingomijelin (15). Glavno svojstvo fosfolipida je amfifilnost, to jest da su ujedno hidrofилne i hidrofobne molekule, što im omogućuje da se umetnu između molekula vode i time smanje površinsku napetost (16). Najzastupljeniji neutralni lipidi su kolesterol i diacilglicerol, ali njihova funkcija u fiziologiji surfaktanta još nije otkrivena. Proteinska komponenta sastoji se od proteina surfaktanta (SP) A, B, C i D. SP-A, SP-B i SP-C vežu se za molekule fosfatidilkolina i imaju bitnu ulogu u homeostazi surfaktanta jer su odgovorni za promjenu faze iz tekuće u gel, dok se SP-D veže za fosfatidilinozitol i glukozilceramide te njegova funkcija u homeostazi surfaktanta nije toliko bitna. Osim u fiziologiji disanja, SP-A i SP-D imaju ulogu u imunološkoj obrani dišnog sustava gdje djeluju kao opsonin u prirođenoj imunosti pluća (15,17). Da bismo shvatili kako surfaktant djeluje moramo prvo objasniti površinsku napetost. Površinska napetost definira se kao svojstvo površine tekućine zbog kojega se ploština slobodne površine tekućine smanjuje. Drugim riječima, kada je tekućina u dodiru s plinom, privlačne sile među molekulama tekućine jače su od sila između molekula tekućine i plina, pa su molekule tekućine na površini privučene prema unutrašnjosti (18). Ta sila stvara dopunski tlak u tekućini koji se može prikazati matematičkim izrazom koji se naziva Laplaceov zakon, a on glasi  $p = \frac{2\sigma}{R}$ , gdje su  $p$  dopunski tlak,  $\sigma$  površinska napetost, a  $R$  polumjer zakrivljenosti kružnice (u ovom slučaju alveole). Surfaktant djeluje tako da se molekule fosfolipida postavljaju među molekule tekućine i tako smanjuju privlačne sile između njih. Bitno je naglasiti da površinska napetost surfaktanta nije stalna, nego ovisi o površini. Površinska napetost raste povećanjem površine i pada njezinim smanjenjem. Uz prisutnost surfaktanta,

zbog smanjenja površine alveole pri ekspiriju, smanjuje se i napetost površine pa to ograničava porast dopunskog tlaka. Alveola se može smanjiti samo do određenog volumena koji je određen elastičnim svojstvima stijenke. U slučaju manjka surfaktanta, prilikom smanjenja alveole u ekspiriju ona postaje zakrivljenija, a prema Laplaceovom zakonu to dovodi do povećanja dopunskog tlaka koji još više smanjuje volumen i na kraju rezultira kolapsom alveole (19).

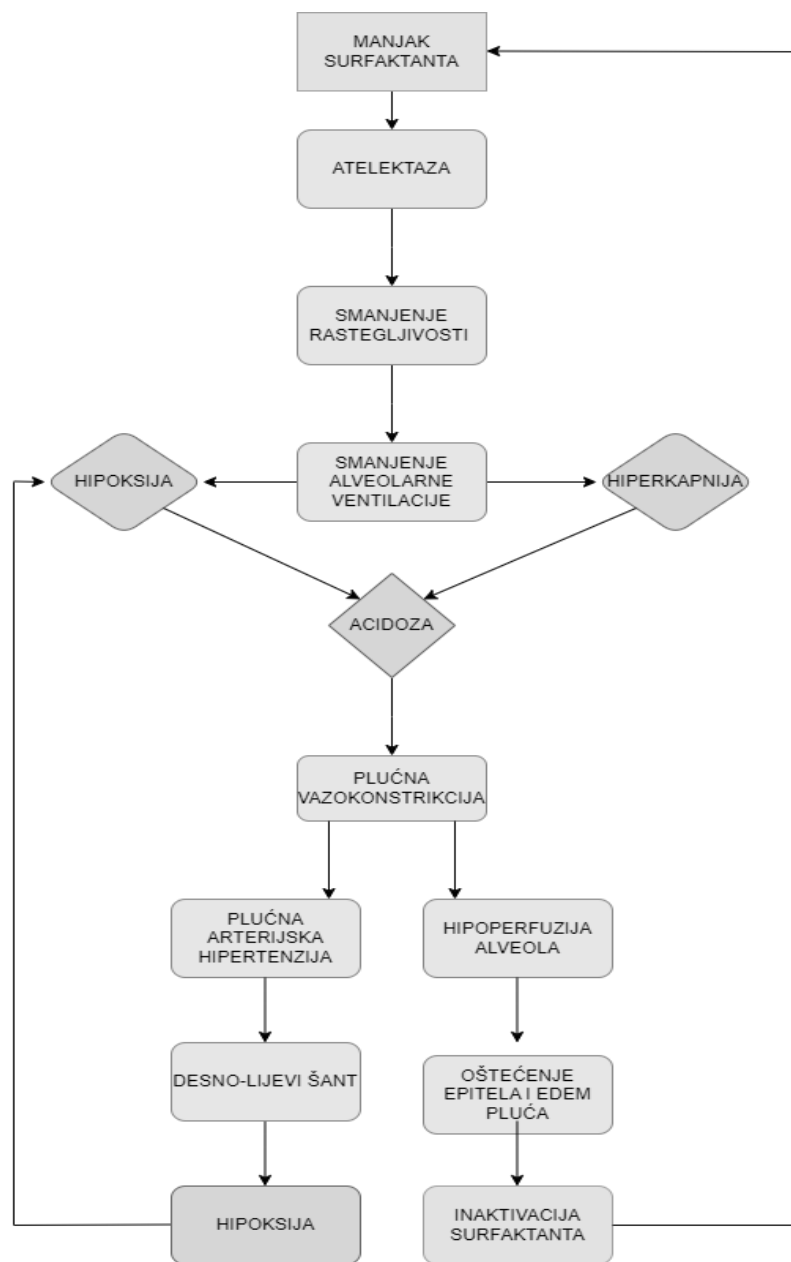
Čimbenici koji potiču sekreciju surfaktanta su adrenergična stimulacija i prostaglandini, a do inaktivacije dovode aspiracija mekonija, infekcije, plućni edem i krvarenja (17).

## **4.2 Mehanizam nastanka RDS-A**

Kao što je ranije navedeno, glavni mehanizmi nastanka RDS-a su manjak surfaktanta i nezrelost pluća. Manjak surfaktanta dovodi do kolapsa velikog broja alveola na kraju ekspirija. To stanje naziva se atelektaza, a definira se kao stanje kod kojega plućne alveole ne sadrže zrak (20). Veliki broj kolabiranih alveola znači da će novorođenče prilikom sljedećeg inspirija trebati upotrijebiti dodatan napor kako bi se alveole ponovo otvorile. Taj dodatni napor se u kliničkoj slici prezentira kao tahipneja i dispneja. Unatoč tim kompenzacijskim mehanizmima, veliki broj alveola ostaje atelektatičan pa dolazi do neravnomjerne raspodjele ventilacije, a to rezultira promjenom mehaničkih svojstava plućnog tkiva. Takva pluća imaju smanjenu rastezljivost što uz mekoću prsnog koša novorođenčeta dovodi do smanjenja alveolarne ventilacije. Smanjena ventilacija dovodi do otežane izmjene plinova zbog čega se u krvi pojavljuje hipoksemija i hiperkapnija. Porastom  $p\text{CO}_2$  dolazi do pada vrijednosti pH i razvija se respiratorna acidoza. Kombinacija hipoksemije, hiperkapnije i acidoze dovodi do vazokonstrukcije plućnih krvnih žila i smanjenja perfuzije pluća. Smanjen protok krvi kroz alveole uzrokuje citokinima posredovan upalni odgovor koji za posljedicu ima oštećenje epitela i razvoj edema pluća što zajedno dovodi do inaktivacije i smanjene proizvodnje surfaktanta čime se stanje dodatno pogoršava (21). Kroz oštećene kapilare, u alveole prodiru proteini plazme koji formiraju hijaline membrane koje su karakterističan patohistološki nalaz u RDS-u. Osim učinka na pluća, vazokonstrukcija uzrokuje porast tlaka u plućnom krvotoku, odnosno nastaje plućna arterijska hipertenzija. Taj povišeni tlak prenosi se retrogradno i dovodi do protoka krvi kroz



*ductus arteriosus* i *foramen ovale* čime nastaje pretok deoksigenirane krvi iz plućne cirkulacije u sistemsku. Pretok krvi događa se i na razini pluća zbog neusklađene ventilacije i perfuzije (5). To stanje naziva se desno-lijevi pretok, a on može biti ekstrapulmonalni i intrapulmonalni. Razvoju pretoka pogoduje i sistemska arterijska hipotenzija koja nastaje kao posljedica slabosti miokarda zbog hipoksije. Pretoci dodatno smanjuju oksigenaciju krvi čime se zatvara patofiziološki krug i dolazi do pogoršanja kliničke slike ukoliko se ne primjeni adekvatna terapija.



Slika 1. Patogeneza RDS-a

## 5. Klinička slika

Bolest se najčešće pojavljuje u nedonošene djece te u manjem broju donešene djece koja imaju pridružene druge rizične čimbenike. Simptomi respiratornog distresa manifestiraju se odmah po rođenju u slučaju perinatalne asfiksije ili u periodu od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon poroda (5). Oni uključuju povećanje frekvencije disanja, to jest tahipneju, na vrijednosti iznad 60 udisaja u minuti, smanjenje respiracijskog volumena i aktivaciju pomoćne respiratorne muskulature. U pokušaju da se spriječi kolaps alveola na kraju ekspirija, zatvara se glotis kako bi se povećao tlak u dišnim putevima, a to rezultira tihim stenjanjem koje se može čuti (13).

U fizikalnom pregledu dominiraju znakovi dispneje koji se prezentiraju kao uvlačenje međurebrenih prostora, rebrenih lukova, sternuma, ksifoida, juguluma i supraklavikularnih jama, zatim širenje nosnica i kimanje glavicom.

Izvođenje tih procesa, kojima se pokušava održati normalna respiracija, troši velike količine energije i dovodi do zamaranja novorođenčeta. Cijanoza se postupno pojačava i pojavljuju se apneje koje su praćene desaturacijom krvi kisikom (13).

Auskultacijom pluća može se čuti difuzno oslabljeno disanje i povećanje njegove frekvencije te krepitacije na kraju inspirija (22).

Prirodni tijek neliječenog RDS-a karakteriziran je progresivnim pogoršanjem cijanoze i dispneje. Ukoliko se stanje neadekvatno liječi dolazi do hipotenzije, cijanoza se pojačava, stenjanje se smanjuje ili u potpunosti prestaje kako se stanje pogoršava. Neliječeni pacijenti mogu razviti mješovitu respiracijsko-metaboličku acidozu, edeme, ileus i oliguriju. Ukoliko u kliničkoj slici postoji brza progresija bolesti, moguća je pojava respiratornog zatajenja. U većini slučajeva, vrhunac bolesti nastupa treći dan nakon čega slijedi postupno poboljšanje. Pojava spontane diureze i poboljšanje vrijednosti plinova u krvi prvi su znakovi poboljšanja. Najčešći uzroci smrtnog ishoda pacijenata s RDS-om su respiratorna insuficijencija obilježena nemogućnošću izmjene plinova, plućni intersticijski emfizem, pneumotoraks, krvarenje u plućno tkivo ili intraventrikularno moždano krvarenje (23).

## 6. Dijagnostika

Dijagnoza RDS-a postavlja se uzimanjem anamneze, kliničkim pregledom i radiološkom dijagnostikom. Laboratorijska dijagnostika također je bitna za procjenu stanja novorođenčeta i liječenje, međutim RDS nema specifične laboratorijske znakove koji bi mogli potvrditi dijagnozu.

Kod uzimanja anamneze najvažniji su podatci o trajanju i tijeku trudnoće, porodu kao i o bolestima majke koje djeluju kao rizični čimbenici za razvoj RDS-a. U slučaju da se RDS razvije u terminskog novorođenčeta ili to nije prvi slučaj u obitelji, treba razmotriti radi li se o nasljednim poremećajima sinteze surfaktanta.

Radiološka pretraga koja će nam dati najviše informacija je RTG prsnog koša. Na njemu se mogu vidjeti smanjeni volumen pluća, karakterističan zrnasti izgled plućnog parenhima koji se opisuje kao „mliječno staklo”, loše definiran prikaz krvnih žila hilusa pluća i prsni koš u obliku zvona. Također se mogu vidjeti dišni putevi ispunjeni zrakom, takav prikaz se naziva zračni bronhogram. Rjeđe se na početku mogu uočiti pleuralni izljev te pneumotoraks ili pneumomediastinum koji su loši prognostički znakovi (24).

## 7. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza RDS-a uključuje sva stanja koja mogu dovesti do respiratornog distresa u novorođenčeta. Različitosti u kliničkoj slici, tijeku razvoja bolesti, laboratorijskim parametrima i radiološkim značajkama pomažu nam u dijagnostici. Dijagnoze koje se najčešće spominju su prolazna tahipneja novorođenčadi, bakterijska pneumonija, prodor zraka u prsni koš, cijanotične kongenitalne srčane greške, intersticijske bolesti pluća i sistemske bolesti koje mogu izazvati kliničku sliku respiratornog distresa kao što su hipotermija, hipoglikemija, anemija, policitemija i metabolička acidoza.

Prolazna tahipneja novorođenčadi karakterizirana je porastom frekvencije disanja na vrijednosti iznad 60 do 120 udisaja u minuti uz prisutnost blage dispneje. Moguća je pojava blage hipoksemije i acidoze, ali hiperkapnije u pravilu nema. Bolest nastaje

zbog intersticijskog edema pluća koji je posljedica zakašnjele resorpcije fetalne tekućine iz alveola. Liječenje je simptomatsko, a oboljele treba adekvatno pratiti (5).

Klinička slika pneumonije i RDS-a preklapaju se pa je u dijagnostici najbitnije uzeti uzorak krvi za hemokulturu i uzorak iz traheje koji će biti pozitivan u slučaju pneumonije, a uredni kod RDS-a. Empirijska antibiotska terapija daje se svim bolesnicima kod kojih postoji mogućnost da se radi o infekciji.

Prodor zraka u prsni koš može biti dio kliničke slike RDS-a, ali se može razviti i u sklopu drugih stanja ili kao samostalna bolest.

Cijanotične srčane greške također uzrokuju respiratorni distres, ali je on puno blaži nego u pacijenata sa RDS-om. Glavna razlika je odsutnost zračnog bronhograma i difuznog zrnastog plućnog crteža na radiološkim slikama prsnog koša. Za potvrdu dijagnoze srčane greške potrebno je napraviti ehokardiografiju.

Intersticijske bolesti pluća mogu se iskazati već u neonatalnom razdoblju, a uključuju genetske poremećaje sinteze surfaktanta, abnormalnosti razvoja pluća i plućnu intersticijsku glikogenozu (25).

## 8. Prevencija

Prevencija RDS-a trebala bi biti usmjerena na sprječavanje prijevremenog poroda. Lijekovi i postupci koji se najčešće primjenjuju su intramuskularna ili vaginalna progesteronska terapija, cervikalna serklaža i cervikalni pesari. Prema kliničkim ispitivanjima, primjena progesterona u razdoblju od 16. do 34. tjedna gestacije smanjuje učestalost prijevremenih poroda i RDS-a (26). Ukoliko se dijagnoza prijevremenog poroda potvrdi, potrebno je trudnici dati kortikosteroidnu terapiju, magnezijev sulfat i tokolitike. Klinička ispitivanja korištenja magnezijeva sulfata dovela su do zaključka da, iako nema izravnih učinaka na produženje trajanja trudnoće, smanjuje rizik nastanka cerebralne paralize te djeluje neuroprotektivno ukoliko se primjeni prije 32. tjedna gestacije (27). Tokolitici koji se koriste u kliničkoj praksi su nifedipin kao predstavnik blokatora kalcijevih kanala, nesteroidni protuupalni lijek indometacin i  $\beta$  adrenergički agonist terbutalin. Svrha primjene tokolitika je odgađanje poroda kako bi se stigli dati antenatalni kortikosteroidi i magnezijev sulfat te započelo njihovo djelovanje. Ukoliko se smatra da je prijevremeni porod nastupio kao posljedica infekcije, opravdano je dati antibiotike kako bi se infekcija suzbila, međutim radovi navode da primjena antibiotika nema učinaka na neonatalne ishode (28).

### 8.1 Antenatalni kortikosteroidi

Otkrivanje učinaka egzogenih kortikosteroida započelo je 60-ih godina 20. stoljeća. Prva istraživanja na životinjama proveo je Graham Liggins. Istraživanja su uključivala davanje velikih doza kortikosteroida ovcama kako bi se potaknuo porod, međutim uočeno je da su se mladunčad rađala sa razvijenijim plućima nego mladunčad koja nije primala lijekove (29). Prva istraživanja na ljudima proveli su 1972. godine Liggins i pedijatar Ross Howie koji su u randomiziranom kliničkom istraživanju dokazali da davanje dvije doze deksametazona u razmaku od 24 sata smanjuje incidenciju RDS-a kod prijevremeno rođene djece sa 15.6% na 10% (30). Iako se učinci znaju od 70-ih godina 20. stoljeća, kortikosteroidi se primjenjuju u prevenciji RDS-a tek od 1994. godine prvenstveno zbog straha od nuspojava kod majke i fetusa. Početkom 90-ih godina provedeno je 15 kliničkih istraživanja koja su zaključila da primjena antenatalnih kortikosteroida dovodi do smanjenja neonatalnog mortaliteta te

incidencije RDS-a i intraventrikularnih krvarenja te da je korist primjene puno veća od rizika (31).

## 8.2 Mehanizam djelovanja antenatalnih kortikosteroida

Antenatalno primjenjeni kortikosteroidi imaju učinak na mnoge organe i organske sustave kao što su kardiovaskularni, bubrežni, endokrini itd., ali u ovom radu analizirat ćemo učinke samo na patofiziološke mehanizme bitne za razvoj RDS-a.

Glavna saznanja o djelovanju kortikosteroida iznesena su u radu Vyas i Kotecha (32) iz 1997. godine. Učinke možemo svrstati ovisno o mjestu djelovanja na učinke na maturaciju pluća, na sintezu surfaktanta, na sustav antioksidansa i na inflamatorne čimbenike. Na razini pluća kortikosteroidi ubrzavaju alveolizaciju pluća stanjenjem kapilarnih stijenki. Iako je alveolizacija ubrzana, ukupni broj alveola smanjuje se zbog supresije formiranja sekundarnih septi koje su bitne u razdvajanju alveola. Najbitniji učinci za sintezu surfaktanta su ubrzanje sazrijevanja alveolarnih stanica tipa II te lamelarnih tjelešaca u kojima je surfaktant pohranjen. Kortikosteroidi povećavaju količinu mRNA SP-B i SP-C međutim imaju dvojni efekt na SP-A mRNA. Mogu djelovati stimulatorno i inhibitorno, a to ovisi o trajanju gestacije. In vitro ispitivanja na fetalnim plućima otkrila su da kortikosteroidna terapija ubrzava proces ugradnje kolina u molekule fosfatidilkolina.

Antenatalna terapija kortikosteroidima je kod majki ispravila koncentraciju enzima s antioksidativnim svojstvima koji su se transplacentalno prenijeli na plod. Ti enzimi su bitni jer povećavaju toleranciju na postnatalni hiperoksični okoliš kod fetusa. Zadnji učinci koji su istraženi se odnose na posrednike upale. Kortikosteroidi su poznati kao snažni protuupalni lijekovi, a glavni mehanizam je smanjenje koncentracije proinflamatornih citokina (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 itd.), smanjenje broja adhezivnih molekula (ICAM-1) i kemotaktičnih tvari (IL-8) odgovornih za privlačenje leukocita na mjesto tkivne ozljede (32).

Novija istraživanja otkrila su da dolazi do povećanja ekspresije gena za epitelne natrijeve kanale (ENaC) koji imaju važnu ulogu u apsorpciji tekućine unutar intraalveolarnih prostora intrauterino i rano nakon rođenja (33).

### **8.3 Smjernice primjene antenatalnih kortikosteroida**

Primjena prve doze kortikosteroida trebala bi se dogoditi od jednog do sedam dana prije poroda kako bi se postigla najveća učinkovitost. Učinkovitost prenatalnih kortikosteroida je manja ukoliko se porod dogodi unutar 24 sata od davanja te ukoliko prođe vremenski period duži od sedam dana od primjene lijeka (34).

Lijekovi prve linije su betametazon i deksametazon. Prema kliničkim ispitivanjima, ti su lijekovi sporije metabolizirani od strane placentalnog enzima 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaze tipa II, nego drugi kortikosteroidi zbog čega imaju maksimalan učinak na dišni sustav fetusa. Neki autori navode da betametazon smanjuje rizik od nastanka intraventrikularnog krvarenja u odnosu na deksametazon, međutim preporuke kažu da nema prednosti u korištenju jednog lijeka u odnosu na drugi (35). Drugu liniju čini hidrokortizon koji se daje ukoliko betametazon i deksametazon nisu dostupni.

Betametazon se aplicira intramuskularno u dvije doze od 12 mg u razmaku od 24 sata dok je intramuskularna doza deksametazona 6 mg, a daje se u četiri doze u razmaku od 12 sati između svake (36).

Antenatalni kortikosteroidi primjenju se tek nakon 22+0 tjedna gestacije jer su u periodu prije toga primitivne alveole toliko nerazvijene da kortikosteroidi ne mogu djelovati na njih. U razdoblju između 22+0 i 22+6 tjedana gestacije, kortikosteroidi se primjenjuju samo ukoliko roditelji zatraže agresivno neonatalno liječenje. Upotreba kortikosteroida u periodu od 23+0 do 33+6 tjedna gestacije preporučena je ukoliko postoji povećan rizik od prijevremenog poroda unutar sljedećih sedam dana. Kod trudnoća koje traju 34+0 i više tjedana, kortikosteroidi se ne preporučuju jer postoji rizik dugoročnih posljedica na dijete, a bez dokazanih pozitivnih učinaka (37).

### **8.4 Nuspojave primjene antenatalnih kortikosteroida**

Nuspojave koje se javljaju kod majke u najvećem broju slučajeva nastaju zbog glukokortikoidnih učinaka na endokrini sustav, a prezentiraju se kao prolazna hiperglikemija. Također može doći do prolaznog porasta broja leukocita u krvi te povećanja placentalne aktivnosti nakon davanja betametazona, pogotovo kod višeplođnih trudnoća i onih koje duže traju.

Nuspojave u fetusa mogu se podijeliti na one koje se javljaju neposredno nakon primjene lijeka te one koje nastaju nakon dužeg perioda. U prvu skupinu spadaju promjene srčane frekvencije koje se očituju kao smanjenje varijabilnosti na CTG-u između 2. i 3. dana nakon primjene kortikosteroida. Druga nuspojava u tom periodu je smanjenje broja fetalnih pokreta (38). U kasne nuspojave spada povećani rizik infekcija u neonatalnom i dojenačkom razdoblju. Prema istraživanjima to su porast incidencija sepse, pneumonije, akutnog gastroenteritisa i pijelonefritisa nakon primjene antenatalnih kortikosteroida (39). Novija istraživanja otkrila su da primjena kortikosteroida dovodi do promjene metilacijskih obrazaca fetalne DNA. Zahvaćeni geni odgovorni su za mnoge molekularne mehanizme u razvoju mozga te staničnoj proliferaciji (40). Zaključujemo da se dugoročni učinci antenatalnih kortikosteroida, a pogotovo oni epigenetski, tek trebaju otkriti.



## **9. Liječenje**

Liječenje RDS-a sastoji se od mjera poduzetih prije rođenja te postupaka i mjera primijenjenih nakon rođenja. U antenatalne mjere spada primjena kortikosteroida kao što je opisano u poglavlju o prevenciji. Postupci koji se koriste nakon rođenja su neinvazivne i invazivne metode respiratorne podrške, primjena surfaktanta te ostale potporne mjere za održavanje metaboličkog i kardiorespiratornog statusa (41).

### **9.1 Neinvazivne metode ventilacije**

Cilj primjene neinvazivnih metoda je postizanje pozitivnog tlaka u dišnim putevima koji prevenira i smanjuje pojavu atelektaza. U najčešće korištene neinvazivne metode ventilacije spadaju nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (nCPAP), nazalna intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom (NIPPV) i nazalna kanila s visokim protokom (HFNC).

#### **9.1.1 Nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (nCPAP)**

Nazalni CPAP najjednostavniji je oblik neinvazivne mehaničke ventilacije koji se koristi za održavanje kontinuiranog pozitivnog tlaka tijekom cijelog respiratornog ciklusa. Pozitivni tlak postiže se kontinuiranim protokom zraka ili tlačnim ventilom čime se omogućuje da pacijent diše samostalno zbog čega se koristi kod novorođenčadi koja spontano diše (42). Primjenom nCPAP-a isporučujemo plinove kontroliranim tlakom, a koji bi trebali biti zagrijani i ovlaženi te se takvi prenose do novorođenčeta kratkim nosnim nastavcima ili maskom priljubljenom uz lice djeteta čime se stvara nepropusni spoj. Tlak koji stvara CPAP najčešće se postavlja između 5 i 9 cm stupca H<sub>2</sub>O. Povišeni tlak u dišnim putovima ima nekoliko pozitivnih učinaka kao što su otvaranje gornjih dišnih putova, održavanje adekvatne ekspanzije pluća, prevencija kolapsa alveola na kraju ekspirija, smanjenje učestalosti epizoda apneje, povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća i smanjenje napora potrebnog za disanje. Iako povišeni tlakovi poboljšavaju oksigenaciju krvi, dovode do mogućnosti prodora zraka iz dišnih putova i pluća u pleuralni prostor odnosno nastanka pneumotoraksa

(43). Osim u liječenju novorođenčadi koja spontano dišu, nCPAP se rutinski koristi kao respiratorna podrška nakon odvajanja od invazivne mehaničke ventilacije jer smanjuje učestalost posljedica ekstubacije kao što su apneja, respiratorna acidoza, hipoksemija te smanjuje potrebu za ponovnom intubacijom (44). Dvije velike metaanalize koje su uključivale osam kliničkih istraživanja dovele su do zaključaka da nCPAP smanjuje učestalost pojave BPD i mortalitet u odnosu na invazivnu mehaničku ventilaciju. Također je otkriveno da nCPAP smanjuje potrebu za intubacijom i mehaničkom ventilacijom kod novorođenčadi u kojih respiratorni distress nastaje unutar 12 do 24 sata nakon rođenja (43,44).

Osim klasičnog nCPAP-a, postoji i Bilevel CPAP ili BiPAP koji primjenjuje dva različita tlaka naizmjenično. Tijekom inspirija koristi se jedan tlak (IPAP) koji određuje respiratorni volumen, a u ekspiriju se koristi tlak (EPAP) koji je obično niži i omogućuje lakši izlazak zraka dok u isto vrijeme sprječava kolaps dišnih putova i alveola. Kliničke studije nisu dokazale prednost korištenja BiPAP-a kao respiratorne podrške u odnosu na standardni nCPAP. Jedina negativna strana BiPAP-a je povećana učestalost retinopatije novorođenčadi, ali točan uzrok tome nije otkriven (45).

### **9.1.2 Nazalna intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom (NIPPV)**

NIPPV je oblik neinvazivne ventilacije koji koristi fazičnu izmjenu pozitivnih tlakova, na primjer viši tlak u inspiriju i niži u ekspiriju. Vršne vrijednosti inspiratornog i ekspiratornog tlaka te frekvenciju disanja na uređaju određuje liječnik, a količina zraka koja uđe u pluća određena je razlikom u ta dva tlaka. Primjena NIPPV-a rezultira povećanjem respiratornog i minutnog volumena disanja te smanjenjem inspiratornog napora u usporedbi sa nCPAP-om (46). NIPPV može biti sinkroniziran i nesinkroniziran, to jest može biti usklađen sa spontanim udisajima novorođenčeta, ali u većini slučajeva koristi se nesinkronizirana tehnika gdje uređaj radi neovisno o disanju djeteta (47).

Indikacije za primjenu NIPPV-a su inicijalno liječenje RDS-a i respiratorna podrška nakon prestanka invazivne mehaničke ventilacije. U usporedbi s nCPAP-om, NIPPV je kompliciraniji za koristiti i skuplji jer zahtijeva uređaj za mehaničku ventilaciju te kao takav često predstavlja drugi izbor za inicijalno liječenje RDS-a.

### **9.1.3 Nazalna kanila s visokim protokom (HFNC)**

HFNC neinvazivna je metoda koja dovodi zagrijani i ovlaženi zrak brže nego standardna kanila sa niskim protokom. Parametri koje liječnik određuje su brzina protok i  $FiO_2$ . Bitan učinak HFNC je taj da visoki protok zraka uklanja nazofaringealni mrtvi prostor i zamjenjuje ekspiratorne plinove u gornjim dišnim putovima s oksigeniranim i ovlaženim zrakom (45). Dostupni podatci govore da HFNC ima sličnu učinkovitost kao nCPAP u smanjenju potrebe za intubacijom ako se koristi kao primarni oblik respiratorne potpore u liječenju RDS-a. Prednost HFNC u odnosu na druge neinvazivne metode je manji rizik ozljede nosa i nosne šupljine jer je kanila manja nego nastavci za nCPAP. Glavni nedostatak ove metode je velika varijabilnost tlaka u dišnim putovima koji se teško može monitorirati. Zbog toga se prednost često daje nCPAP-u u inicijalnom liječenju RDS-a (47).

## **9.2 Invazivna mehanička ventilacija**

Iako je cilj liječenja RDS-a primjena što manje invazivnih metoda, kod nekih pacijenata nije moguće postići adekvatnu izmjenu plinova na taj način. Indikacije za uvođenje invazivne mehaničke ventilacije su (48):

- pojava acidoze (vrijednost  $pH < 7,20$  i  $PaCO_2 > 65$  mmHg)
- potreban  $FiO_2 > 0,4-0,5$  da bi se postigle željene vrijednosti  $SpO_2$
- multiple epizode apneje u jednom satu povezane s bradikardijom i desaturacijom

Osnovna podjela mehaničke ventilacije je na konvencionalnu mehaničku ventilaciju (CMV) i visoko frekventnu oscilacijsku ventilaciju (HFOV)

### 9.2.1 Konvencionalna mehanička ventilacija (CMV)

CMV je vrsta MV koja osigurava disanje sa respiratornim volumen i frekvencijom disanja koje su približne fiziološkim vrijednostima. Postoji velik broj načina rada CMV, a mogu se svrstati u dvije skupine. Prva skupina ovisi o vrsti okidača disanja, a tu spadaju asistirano kontrolirana ventilacija (ACV), tlačno potpomognuta ventilacija (PSV), sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (SIMV) te kombinacija SIMV i PSV (48).

#### a) Asistirano kontrolirana ventilacija

U ACV načinu rada, ventilator prati varijable koje su postavljene kao okidači te ovisno o njihovoj vrijednosti odgovara. Najčešće korištena varijabla je promjena u brzini protoka zraka u dišnim putovima. Ukoliko spontani pokušaj udaha prijeđe određeni prag, ventilator će isporučiti mehanički udah, tzv. „assist breath”, čije parametre određuje liječnik. Ako pacijent ne diše ili pokušaj udaha ne prijeđe prag, ventilator će isporučiti kontrolni udah u frekvenciji koju također određuje liječnik.

#### b) Tlačno potpomognuta ventilacija

PSV je način rada MV koji je pokrenut od strane pacijenta, a koristi se kod novorođenčadi koja imaju očuvan nagon za disanjem. Količina pozitivnog tlaka isporučenog ventilatorom je sinkronizirana sa pokušajem pacijenta da podigne tlak u dišnim putovima, pacijent mora stvoriti minimalnu inspiratornu silu da bi potaknuo udisaj od strane ventilatora. Određena razina tlačne potpore održava se sve dok ventilator ne registrira kraj ekspirija.

#### c) Sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija

U SIMV načinu rada, liječnik određuje frekvenciju kojom će mandatorni udisaji biti isporučeni, ali ventilator pokušava sinkronizirati njih i pokušaje spontanog disanja ako se oni dogode unutar kratkog vremenskog perioda prije početka mandatornog udaha.

Ukoliko se ne detektira pokušaj spontanog udaha, ventilator će pokrenuti mehanički udah prema prethodno postavljenoj frekvenciji (49).

#### d) Neuralno prilagođena ventilatorna podrška (NAVA)

NAVA je nova metoda ventilacije koja funkcionira tako da registrira električnu aktivnost dijafragme pacijenta te koristi dobivene podatke kao okidač za početak mehaničkog udaha. NAVA omogućuje točnu sinkronizaciju aktivnosti ventilatora s fiziološkim respiratornim ciklusom te se stoga primjenjuje kod djece u koje je teško postići sinkronizaciju ventilacije drugim metodama. Osim NAVA-e postoji i neinvazivni oblik metode koji se naziva NIV-NAVA (50).

Druga skupina MV ovisi o ograničenjima koja su postavljena pa tako razlikujemo volumno kontroliranu ventilaciju (VCV) i tlačno kontroliranu ventilaciju (PCV).

#### a) Volumno kontrolirana ventilacija

U VCV načinu rada zadan je određeni respiratorni volumen koji mora biti isporučen, a varijabla koja je promjenjiva je vršni inspiratorni tlak (PIP). Neki uređaji imaju mogućnost postavljanja gornjih i donjih granica PIP-a kako bi se smanjio rizik nastanka ozljeda pluća. U zadnje vrijeme, učestalost primjene VCV porasla je zbog boljih mogućnosti mjerenja malih respiratornih volumena i bolje nadoknade gubitaka koji nastaju zbog curenja zraka iz endotrahealnog tubusa (51).

#### b) Tlačno kontrolirana ventilacija

Kod PCV načina rada, PIP je postavljen kao fiksna varijabla, a veličina respiratornog volumena ovisi o popustljivosti pluća i dišnih putova. Osim PIP-a, ventilator kontrolira i vrijeme trajanja inspirija. Iako se VCV sve češće primjenjuje, PCV ima svoje prednosti, a to su manja mogućnost pogreške zbog curenja zraka iz endotrahealnog tubusa te veća dostupnost, manja cijena i lakše rukovanje uređajem (51).

### 9.2.2 Visokofrekventna ventilacija (HFV)

HFV vrsta je invazivne mehaničke ventilacije čija osnova je doprema vrlo malih respiratornih volumena jako visokom frekvencijom uz održavanje srednjeg tlaka u dišnim putovima. Primjena HFV može biti primarni oblik mehaničke ventilacije nakon endotrahealne intubacije što se naziva elektivno HFV liječenje, a može biti korištena kada izmjena plinova kod CMV nije adekvatna. U tome slučaju radi se o „rescue” HFV liječenju. HFV je obično učinkovit u postizanju željene izmjene plinova i može djelovati protektivno na plućno tkivo u odnosu na CMV pogotovo kada su potrebne visoke vrijednosti tlakova i/ili volumena da bi se postigla izmjena plinova (48). Preporuka je da se razmisli o prijelazu s CMV na HFV kada je:

- potreban PIP >25 cm stupca H<sub>2</sub>O da bi se postigao ciljani respiratorni volumen
- potreban PEEP >8 cm stupca H<sub>2</sub>O ili FiO<sub>2</sub> >0,4-0,5 da bi se postiglo ciljano SpO<sub>2</sub>
- prisutno curenje zraka iz dišnih putova ili pluća (pneumotoraks ili plućni intersticijski emfizem)

Najčešće korišteni modaliteti HFV su:

#### a) Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (HFOV)

HFOV je tehnika koja stvara aktivni bifazični pomak zraka tijekom inspirija i ekspirija čime zrak ulazi i izlazi iz dišnog sustava. Mehanizam kojim nastaje pomak zraka je korištenje suprotnih inspiratornih i ekspiratornih protoka zraka ili korištenje izvora pozitivnih i negativnih tlakova (52). Metaanaliza istraživanja (53) koja su uspoređivala HFOV i metode CMV pokazala su da korištenje HFOV pokazuje smanjenje učestalost BPD. Kontrola volumena kod HFOV smanjuje varijabilnost u količini CO<sub>2</sub> i omogućuje efektivnu ventilaciju s vrlo malim volumenima zraka što djeluje protektivno na pluća.

#### b) Visoko frekventni prekid protoka (HFFI)

HFFI koristi kratke nalete plina koji se isporučuju u dišni sustav pacijenta putem solenoidnih ventila. Ekspirij se događa pasivno ili je potpomognut venturijevim

sustavom koji pomaže da se tlakovi vrate na ekspiratorne vrijednosti, a to rezultira aktivnim otklonom zraka iz dišnog sustava (52).

c) Visoko frekventna mlazna ventilacija (HFJV)

HFJV koristi stezni ventil da prekine protok plinova i time stvara pulsacije malog volumena zraka koji se visokom frekvencijom dostavljaju kroz otvor na specijalnom adapteru endotrahealnog tubusa (ETT). Nakon ulaska zraka, ekspirij se događa pasivno. HFJV se koristi zajedno s konvencionalnim ventilatorom koji osigurava srednji tlak u dišnim putovima određivanjem vrijednosti PIP, PEEP, trajanja inspirija i frekvencijom disanja (52).

### **9.3 Primjena egzogenog surfaktanta**

Terapija egzogenim surfaktantom podrazumijeva primjenu sintetskog ili prirodno dobivenog surfaktanta kako bi se postigao njegov fiziološki učinak u plućima, a to je smanjenje površinske napetosti. Cilj ovog koraka u liječenju je izbjegavanje korištenja metoda invazivne mehaničke ventilacije koje sa sobom nose rizik teških nuspojava. Stoga se primjena surfaktanta preporuča kod sve novorođenčadi koja ima simptome respiratorne insuficijencije nakon primjene neinvazivnih metoda ventilacije te kod sve intubirane novorođenčadi. Sustavni pregledi literature potvrdili su da primjena surfaktanta u nedonoščadi sa razvijenim RDS-om smanjuje mortalitet, incidenciju prodora zraka iz pluća i rizik kroničnih bolesti pluća u novorođenačkom periodu života (54).

#### **9.3.1 Metode primjene surfaktanta**

Način na koji će se primijeniti surfaktant ovisi o tome je li dijete intubirano, u svakom slučaju surfaktant se daje kroz tubus ili kateter u traheju.

#### a) Primjena kroz ETT

Endotrahealna intubacija dugo je vremena bila standardni način primjene surfaktanta. Nakon intubacije, surfaktant se unosi kroz otvor na EET ili kroz sekundarni lumen na ETT s dva lumena. Tijekom davanja surfaktanta potrebno je pratiti saturaciju krvi kisikom jer može doći do pojave desaturacije. Nakon instilacije, potrebno je primijeniti ventilaciju pozitivnim tlakom kako bi se surfaktant ravnomjerno proširio do alveola. Ukoliko je potrebna primjena mehaničke ventilacije, ETT se priključuje na ventilator te se na njemu postavljaju parametri koji osiguravaju adekvatnu izmjenu plinova. Ako se ne očekuje potreba za dugotrajnijom mehaničkom ventilacijom, surfaktant se primjenjuje INSURE tehnikom. INSURE je akronim za „INTubate, instill SURfactant, then Extubate”, a podrazumijeva endotrahealnu intubaciju i davanje surfaktanta kroz ETT. Nakon toga slijedi kraći period ventilacije samoširećim balonom te brza ekstubacija i primjena neinvazivne potpore ventilacije, na primjer nCPAP. Ako se surfaktant daje preko ETT,  $FiO_2$  bi trebao biti veći ili jednak 0,4 da bi  $SpO_2$  bila iznad 90% (41).

Nedostatci primjene surfaktanta kroz ETT su mogućnost prolazne opstrukcije dišnih putova, ozljede pluća i dišnih putova, pojava bradikardije, desaturacije, hiperkapnije, refluksa surfaktanta u ETT te rizik od prodora zraka. Osim toga, za izvođenje ove tehnike potrebno je veće iskustvo i vještina liječnika koji obavlja ovaj postupak (55).

#### b) Minimalno invazivna terapija surfaktantom (MIST)

MIST ili manje invazivna primjena surfaktanta (LISA) primjena je surfaktanta bez potrebe za endotrahealnom intubacijom. Najčešće primjenjivana tehnika je davanje surfaktanta kroz tanki intratrahealni kateter. Prednost ove metode je da novorođenče cijelo vrijeme spontano diše uz pomoć nCPAP-a, a istovremeno mu se postupno daje surfaktant u manjim količinama kroz kateter. Ukoliko se koriste minimalno invazivne tehnike primjene surfaktanta, preporuča se da  $FiO_2$  bude veći od 0,3 da bi se vrijednosti  $SpO_2$  održale iznad 90%. Druge minimalno invazivne opcije su primjena surfaktanta u obliku aerosola pomoću nebulizatora, faringealna instilacija te isporuka kroz laringealnu masku (41). Provođenje MIST u usporedbi sa INSURE tehnikom smanjuje potrebu za mehaničkom ventilacijom te smanjuje učestalost razvoja BPD-a, IVH te smrti (56).



### 9.3.2 Vrijeme primjene surfaktanta

Ovisno o vremenskom periodu nakon rođenja u kojemu dajemo surfaktant razlikujemo ranu i odgođenu primjenu. Rana primjena događa se unutar dva sata od poroda, a kasna nakon tog perioda. Metaanaliza šest randomiziranih istraživanja dovela je do zaključka da je rana primjena surfaktanta povezana sa značajnim smanjenjem mortaliteta, razvoja BPD, pojave pneumotoraksa i plućnog intersticijskog emfizema, a bez povećanja rizika nastanka plućnog krvarenja i teškog intraventrikularnog intrakranijskog krvarenja (IVH) (57).

### 9.3.3 Odabir surfaktanta

Pripravci surfaktanta dijele se na prirodne i sintetske. Prirodni su dobiveni lavažom životinjskih pluća ili usitnjavanjem plućnog tkiva životinja koje se zatim pročišćuje ekstrakcijom lipida. Pročišćeni pripravci surfaktanta zadržavaju SP-B, SP-C, neutralne lipide i površinski aktivne fosfolipide, kao na primjer DPPC. Tvari koje se uklanjaju pročišćavanjem su hidrofilni SP-A i SP-D (41). Trenutačno su u Europi dostupna tri oblika surfaktanta dobivena iz životinjskih tkiva, a njihova imena, podrijetlo i preporučene doze su (58) :

- Beractant (Survanta®)
  - ekstrakt usitjenih goveđih pluća
  - preporučena doza je 100 mg/kg, a potreban volumen surfaktanta je 4 mL po kg tjelesne mase
- Bovactant (Alveofact®)
  - ekstrakt usitjenih goveđih pluća
  - preporučena doza je 50 mg/kg, a potreban volumen surfaktanta je 1,2 mL/kg
- Poractant alfa (Curosurf®)
  - ekstrakt usitjenih svinjskih pluća
  - preporučena doza je 100-200 mg/kg, a potreban volumen surfaktant iznosi 1,25-2,5 mL/kg

Klinička ispitivanja prirodnih pripravaka surfaktanta pokazala su da svi imaju slične učinke kad se primjene u približno istim dozama. Jedini pripravak koji je pokazao bolji stupanj preživljenja je poractant alfa u višoj dozi od 200 mg/kg u usporebi s nižom dozom poractanta alfa ili beractanta (59).

Prva generacija sintetskih surfaktanata sastoji se od DPPC-a bez proteina i imaju manji učinak u smanjenju potrebe za MV, smanjenju učestalosti pneumotoraksa i mortalitetu u usporedbi sa prirodnim pripravcima surfaktanta. Jedini sintetski surfaktant druge generacije koji je bio primjenjivan u novorođenčadi je lucinactant koji je sadržavao dva fosfolipida, masnu kiselinu i hidrofobni sintetički peptid KL4 koji je oponašao funkcije SP-B, ali je 2015. godine povučen sa tržišta zbog manje učinkovitosti od prirodnih pripravaka. Trenutno je u tijeku faza II kliničkog ispitivanja treće generacije sintetskih surfaktanata koja se sastoji od DPPC-a i analoga SP-B i SP-C (57). Pripravci koji su bili dostupni su (60) :

- Colfosceril (Exosurf®)
  - sintetički pripravak koji sadrži samo DPPC
  - preporučena doza je 67,5 mg/kg
- Lucinactant (Surfaxin®)
  - sintetički pripravak koji sadrži DPPC i KL4 peptid
  - preporučena doza je 175 mg/kg

### **9.3.4 Ponovljenje doze surfaktanta**

Druga ili ponekad čak i treća doza surfaktanta trebala bi se primijeniti kod pacijenata koji imaju simptome RDS-a uz odgovarajuću respiratornu terapiju.(58) Surfaktant se ponavlja ukoliko je potreban  $FiO_2 \geq 0,3$ , a doziranje ovisi o vrsti ventilacijske potpore i tehnici primjene surfaktanta (41) :

- Kod intubirane novorođenčadi koja zahtijevaju  $FiO_2 \geq 0,3$  da bi  $SpO_2$  bila  $>90\%$  mogu biti primijenjene tri do četiri dodatne doze surfaktanta kroz 48 sati, ali s razmakom od najmanje 12 sati

- Novorođenčad koja je prvu dozu primila MIST tehnikom i zahtijeva  $FiO_2 \geq 0,3$  drugu dozu može primiti isto MIST tehnikom 12 sati nakon prve doze. Ako se nakon toga  $FiO_2$  smanji na vrijednosti manje od 0,3, dodatne doze nisu potrebne.

Klinička ispitivanja primjene ponavljanih doza surfaktanta u odnosu na jednu dozu otkrila su da ponavljanje doza smanjuje mortalitet i morbiditet u skupini novorođenčadi sa RDS-om koja su rođena prije 30. tjedna gestacije (61).

## **9.4 Monitorski nadzor i potporno liječenje**

Cilj monitorskog nadzora i potpornog liječenja je stabilizacija i održavanje adekvatnog stanja metaboličkog i kardiorespiratornog sustava pacijenta. Oni trebaju biti dostupni u rađaoni, tijekom transporta te u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja (41).

### **9.4.1 Monitoring**

Već u rađaoni treba pratiti puls i zasićenost krvi kisikom pomoću pulsnog oksimetra, a u JILN-u djetetu se trebaju postaviti i EKG elektrode za kontinuirano praćenje ritma i srčane frekvencije. Također je potrebno mjeriti  $PaCO_2$ . Mjerenje  $ETCO_2$  potvrđuje je li ETT pravilno postavljen te pokazuje promjene u izmjeni plinova. Nekada je zlatni standard bilo mjerenje plinova u arterijskoj krvi, a budući da se radilo o invazivnoj pretrazi, postavljala se umbilikalna ili periferna arterijska kanila koja je osim za uzimanje krvi služila i za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka. Bitno je uzimati najmanje moguće količine krvi za laboratorijske pretrage zbog malog ukupnog volumena krvi u novorođenačkom krvotoku.

Danas je, kao i unatrag par desetljeća, zlatni standard praćenja plinova u krvi transkutano određivanje parcijalnih tlakova  $O_2$  i  $CO_2$ .

Oksigenacija moždanog tkiva mjeri se spektroskopijom blizu infracrvenog spektra (NearInfraRed Spectroscopy - NIRS) i ranom detekcijom moždane hipoksije omogućuje otklanjanja problema dok su promjene na mozgu još reverzibilne.

Smjernice preporučuju da bi jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi (JILN) trebale imati dostupan prijenosni ultrazvuk i mogućnost druge radiološke dijagnostike kako bi se dijagnoza RDS-a mogla postaviti što ranije te da se potvrdi da su ETT i kateteri postavljeni na pravo mjesto (58).

#### **9.4.2 Kontrola temperature**

Novorođenče bi trebalo biti unutar termalno neutralnog okruženja, a to znači bez većih oscilacija u temperaturi okoliša, kako bi se gubitak topline smanjio na najmanju moguću razinu čime se smanjuje potrošnja kisika i kalorijske potrebe (41). Nedonoščad vrlo kratkog trajanja trudnoće (manje od 32 tjedna) bi se odmah nakon rođenja u rađaoni trebala omotati plastičnom folijom ili staviti u plastičnu vrećicu, staviti kapu na glavu te postaviti ispod radijacijske grijalice. Nakon primitka u JILN, pacijenti se stavljaju u inkubator koji ima mogućnost servo kontrole. Servo kontrola je elektronički sustav koji funkcionira kao termostat i održava temperaturu unutar inkubatora jednaku kao na mjestu mjerenja, a to je najčešće na koži abdomena (62). Tjelesna temperatura djeteta u inkubatoru trebala bi biti između 36,5 i 37,5°C (58). Vlažnost zraka bi na početku liječenja trebala biti visoka te se postepeno smanjivati poboljšanjem integriteta kože čime se smanjuje transkutani gubitak tekućine. Izravan kontakt između roditelja i djeteta, koji se naziva i „skin to skin” kontakt, učinkovit je oblik održavanja temperature, a bitan je i zato jer poboljšava rast i potiče dojenje te pozitivno djeluje na povezivanje s djetetom (63).

#### **9.4.3 Antibiotici**

Antibiotici se često koriste dok se ne isključi mogućnost sepse ili pneumonije, ali treba biti oprezan jer nekritična primjena antibiotika povećava rizik nastanka nekrotizirajućeg enterokolitisa, kasne sepse i smrti. Ukoliko se primjenjuje empirijska antibiotska terapija, treba ju prekinuti unutar 36 sati ukoliko nema kliničkih i laboratorijskih znakova infekcije. Preporuka je da se skrining za sepsu radi samo kad postoje simptomi i rizični čimbenici za njezin razvoj te da se antibiotici ne daju u niskorizičnim slučajevima (58).

#### 9.4.4 Nadoknada tekućine i nutritivne potrebe

Nakon rođenja gubitak tekućina transkutanom putem jako je velik, stoga je održavanje ravnoteže tekućine u nedonoščadi zahtjevno. Uz adekvatnu hidraciju potrebno je da su pacijenti smješteni u inkubatore sa ovlaženim zrakom jer se tako dodatno smanjuju gubici tekućine. Početna količina tekućina koja se daje iznosi 70 do 80 mL/kg dnevno te se korigira individualno ovisno o oscilacijama u težini te vrijednostima serumskih elektrolita. Normalno je da postnatalno dođe do blagog gubitka težine jer se dijete rađa s pozitivnom bilancom vode koja u prvih par dana izlazi iz organizma nevidljivom perspiracijom i ekskretima (58). Metaanaliza pet kliničkih ispitivanja dovela je do zaključka da blaga restrikcija tekućina kod nedonoščadi smanjuje rizik nastanka BPD, NEC-a, hemodinamski značajnog otvorenog *ductusa arteriosusa* i smrtnost u prvih 10 dana. Iako se incidencija prethodno navedenih stanja smanjuje restrikcijom tekućine, postoji opasnost od nastanka dehidracije pa treba biti oprezan u kojoj mjeri će se restrikcija vršiti (64,65).

Prehrana bi trebala krenuti odmah nakon rođenja, a preporuka je da se ona vrši parenteralnim putem. Početne doze aminokiselina trebale bi biti 1,5 do 2 g/kg dnevno te se kroz nekoliko dana povećati do doze od 2,5-3,5 g/kg dnevno. Rano povećanje doze aminokiselina povezano je sa manjim postnatalnim zastojem u rastu i pozitivnom bilancom proteina u organizmu (66). Lipidi se na početku daju u dozi od 1-2 g/kg dnevno i podižu do doze od 4 g/kg dnevno. Kod hemodinamski stabilnih pacijenata već od rođenja može se enteralno dati majčino mlijeko u dozi od 0,5-1 mL/kg/h (58).

#### 9.4.5 Održavanje hemodinamske stabilnosti

Hipotenzija i nizak sistemski protok krvi povezani su sa lošijim ishodima. Najopasnija posljedica hipotenzije je cerebralna hipoksija koja može dovesti do IVH. Povišenje tlaka postiže se davanjem antenatalnih kortikosteroida, odgađanjem podvezivanja pupkovine kako bi dodatan volumen krvi ušao u kardiovaskularni sustav novorođenčeta te izbjegavanje MV. Medikamentna terapija hipotenzije preporuča se ukoliko postoje znakovi smanjene perfuzije tkiva, na primjer oligurija, acidoza i odgođeno kapilarno punjenje. Odabir lijeka ovisi o uzroku hipotenzije, a lijekovi koji dolaze u obzir su dopamin, dobutamin i noradrenalin ukoliko postoji pridružena

smanjena ventrikularna funkcija. Hidrokortizon, koji također ima inotropni učinak, može se koristiti ako postoji snižena vrijednost kortizola u krvi (58).

Jedan od najčešćih poremećaja hemodinamske stabilnosti je otvoreni *ductus arteriosus*. Radi se o stanju u kojemu ne dolazi do zatvaranja *ductusa arteriosusa* zbog čega postoji lijevo desni šant krvi iz torakalne aorte u plućne arterije. To uzrokuje povećanje protoka krvi kroz pluća s posljedičnom pojavom plućnog edema i smanjenjem udarnog volumena čime se klinička slika RDS-a dodatno pogoršava. Ukoliko se otvoreni duktus ne zatvori samostalno može se primijeniti medikamentno liječenje. Lijekovi izbora su ibuprofen i paracetamol kod pacijenata sa trombocitopenijom ili smanjenom bubrežnom funkcijom (58).

#### **9.4.6 Terapija kafeinom**

Lijekovi iz skupine metilksantina djeluju kao respiratorni stimulansi, a predstavnici koji se najčešće koriste su kafein i teofilin. Oni se primjenjuju kod djece koja se odvajaju od mehaničkog ventilatora te kod nedonoščadi koja razvije apneju prematuriteta. Istraživanja su otkrila da primjena kafeina smanjuje incidenciju epizoda apneje te smanjuje incidenciju i trajanje MV čime se smanjuje rizik za nastanak BPD i neuroloških oštećenja (67).

#### **9.5 Pristup nedonoščetu s rizikom nastanka RDS-a**

Odmah nakon rođenja nedonoščeta treba provjeriti respiracije i srčanu akciju. Ukoliko je dijete apnoično ili ima znakove respiratorne insuficijencije te je bradikardno treba početi sa standardnim algoritmom reanimacije u rađaoni dok se disanje i puls ne poprave. Ako se ni nakon svih dostupnih metoda ne vrate na normalne vrijednosti potrebno je dijete intubirati i početi sa mehaničkom ventilacijom te primijeniti egzogeni surfaktant kroz ETT nakon stabilizacije.

Ako su disanje i srčana akcija uredni, djetetu se postavi nCPAP te se respiratorni status prati nekoliko sati. Ako se razvije respiratorna insuficijencija unatoč primjeni CPAP-a, dijete se intubira te se počinje s mehaničkom ventilacijom i terapijom surfaktantom. Ako je neinvazivna potpora disanju dovoljna ona se ostavlja te se

razmatra primjena surfaktanta, a ona ovisi o vrijednosti  $FiO_2$ . Surfaktant se primjenjuje ako je  $FiO_2$  veći od 0,3 i to MIST ili INSURE tehnikom nakon čega se nastavlja primjena CPAP-a, a ako je  $FiO_2$  manji od 0,3 nije potreban surfaktant (41).

## 9.6 Komplikacije liječenja

### 9.6.1 Bronhopulmonalna displazija

BPD kronična je plućna bolest koja zahvaća nedonošćad, a nastaje kao posljedica ozljede plućnog tkiva izazvane invazivnom mehaničkom ventilacijom, ali i neinvazivnom ventilacijom. Bolest se klinički definira kao stalna potreba za respiratornom potporom ili nadomjesnom terapijom kisikom nakon 28. dana po rođenju. Incidencija BPD-a obrnuto je proporcionalna gestacijskoj dobi pa je prema podacima *National Institute of Child Health* učestalost u djece rođene u 22. tjednu gestacije oko 85%, a u one rođene u 28. tjednu 23%. Glavni rizični čimbenici su prematuritet, mehanička ventilacija, toksičnost kisika, intrauterini zastoj u rastu, otvoreni *ductus arteriosus* i infekcije. Patofiziološki mehanizam kojim mehanička ventilacija uzrokuje BPD je volutrauma uzrokovana velikim respiratornim volumena te barotrauma zbog visokog tlaka u dišnim putovima. Patološke promjene koje se mogu uočiti na plućima oboljelih su smanjen broj interalveolarnih septi koji uzrokuje smanjenje dostupne površine za izmjenu plinova, poremećaj u plućnoj angiogenezi što rezultira abnormalnom distribucijom alveolarnih kapilara i zadebljanjem mišićnog sloja arteriola s posljedičnom plućnom hipertenzijom te povećanje postotka elastičnog tkiva i zadebljanje intersticija.

Klinička slika obilježena je progresivnim pogoršanjem plućne funkcije koja se očituje tahipnejom, retrakcijama prsnoga koša, a u fizikalnom statusu prisutni su ekspiratorni zvižduci koji nastaju zbog suženja dišnih putova (68).

Bolest se dijagnosticira na temelju anamneze, koja ukazuje na prethodno korištenje mehaničke ventilacije ili postojanje nekog drugog rizičnog čimbenika, kliničke slike te radiološkom dijagnostikom. Osnovna pretraga je RTG prsnoga koša koja u početku pokazuje difuzno zamućenje zbog nakupljanja eksudata, a kasnije izgled postaje

multicističan ili spužvast s područjima u kojima se izmjenjuju emfizem, plućni ožiljci i atelektaze (69).

Liječenje se sastoji od respiratorne potpore koja može biti u obliku nazalne kanile, nCPAP-a, NIPPV-a, HFNC-a ili invazivne mehaničke ventilacije u najtežim slučajevima, zatim primjene diuretika, bronhodilatatora te glukokortikoida. Primjena glukokortikoida može biti profilaktička i terapijska, a cilj njihove primjene je smanjenje upalnih procesa u plućnom tkivu i poticanje odvajanja od respiratora (70).

### **9.6.2 Komplikacije neinvazivne ventilacije**

Komplikacije neinvazivnih metoda ventilacije su rijetke, ali treba o njima voditi računa kako bi se prevenirale i na vrijeme otkrile. Tu spadaju ozljede nosa koje nastaju djelovanjem nosnih nastavaka, pneumotoraks i distenzija želudca. Rizik ozljede nosa veći je sa nCPAP-om nego s drugim neinvazivnim metodama i ovisan je vremenu trajanja respiratorne terapije.

### **9.6.3 Komplikacije endotrahealne intubacije**

Komplikacije vezane uz postavljanje ETT česte su u neonatalnoj dobi. Tu spadaju lakše komplikacije kao što su blage prolazne desaturacije krvi i bradikardija te one teže kao na primjer pogrešno postavljen tubus, ozljede larinksa, subglotička stenoza, perforacija ždrijela i jednjaka te kardiopulmonalni arrest tijekom intubacije (41).

### **9.6.4 Prodor zraka**

Prodor zraka podrazumijeva prolazak zraka iz pluća u okolno tkivo. Ovisno o mjestu prodora razlikujemo pneumotoraks, pneumomedijastinum, plućni intersticijski emfizem, subkutani emfizem te rijetko pneumoperitoneum i pneumoperikard. Prodor zraka češće se događa u nedonoščadi, a nastaje rupturom stijenke alveole zbog čega zrak iz alveola izlazi u okolni prostor u kojemu inače nema zraka (71).



## 10. Zahvale

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Borisu Filipoviću-Grčiću na uloženom vremenu, pomoći, savjetima i prenesenom znanju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem roditeljima na beskrajnoj podršci, trudu i ljubavi koje su mi pružili. Bez njih ovaj put do diplome ne bi bio moguć.

Također, zahvaljujem svojim prijateljima koji su uvijek bili tu za mene, pružajući mi podršku, ohrabrenje i smijeh koji su mi puno značili.

Posebno zahvaljujem Greti i Donovanu koji su imali beskrajno strpljenje sa mnom, motivirali me da budem što bolji i uvijek bili uz mene tijekom studiranja.

## 11. Literatura

1. Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Tackling A Worldwide Problem. *P T*. 2019 Jan;44(1):12–4.
2. Avery ME. Surface Properties in Relation to Atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1959 May;97(5):517.
3. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the Idiopathic Respiratory-Distress Syndrome with Continuous Positive Airway Pressure. *N Engl J Med*. 1971 Jun;284(24):1333–40.
4. Berger TM, Fontana M, Stocker M. The Journey Towards Lung Protective Respiratory Support in Preterm Neonates. *Neonatology*. 2013 Oct;104(4):265–74.
5. Benjak V, Mardešić D. Novorođenče. U: Mardešić D, Barić I, ur. *Pedijatrija*. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 354–55.
6. Sprecher AJ, Acharya KK, Cohen SS. Respiratory Distress Syndrome (Hyaline Membrane Disease). U: Kliegman RM, St Geme III JW, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21. izd. Edinburgh: Elsevier; 2020. Str. 1077-84.
7. Silveyra P, Fuentes N, Rodriguez Bauza DE. Sex and Gender Differences in Lung Disease. U: Crusio WE, Dong H, Radeke HH, Rezaei N, Steinlein O, Xiao J, ur. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. New York: Springer; 2021. Str. 227–58.
8. Golson ML, Kaestner KH. Fox transcription factors: From development to disease. *Development*. 2016 Dec;143(24):4558–70.
9. Yildiz Atar H, Baatz JE, Ryan RM. Molecular Mechanisms of Maternal Diabetes Effects on Fetal and Neonatal Surfactant. *Children*. 2021 Apr;8(4):281
10. Škrablin S. Višeploidne trudnoće. U: Đelmiš J, Orešković S, ur. *Fetalna medicina i opstetricija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 371-85
11. Owen LS, Davis PG. Acute Neonatal Respiratory Failure. U: Rimensberger PC, ur. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. New York: Springer; 2015. Str. 1186–8.
12. Magnani JE, Donn SM. Persistent Respiratory Distress in the Term Neonate: Genetic Surfactant Deficiency Diseases. *Curr Pediatr Rev*. 2019 Jul 24;16(1):17–25.
13. Owen LS, Davis PG. Acute neonatal respiratory failure. U: Rimensberger PC, ur. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. New York: Springer; 2015. Str. 1187–8.

14. Sadler TW. Dišni sustav. U: Sadler TW, ur. Langmanova medicinska embriologija. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2008. Str. 201–3.
15. Chakraborty M, Kotecha S. Pulmonary surfactant in newborn infants and children. *Breathe*. 2013 Dec;9(6):476–88.
16. Hrvatska enciklopedija [internet]. Zagreb: Leksikografski zavod „Miroslav Krleža”; c2023. Amfifilnost; [pristupljeno 2023. Nov 27]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=2243>
17. Juretić E. Surfaktant - funkcija i nadoknada. U: Filipović-Grčić B, Grizelj R, ur. Početno liječenje novorođenčadi s respiratornim distress sindromom. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 13–4.
18. Hrvatska enciklopedija [internet]. Zagreb: Leksikografski zavod „Miroslav Krleža”; c2023. Površinska napetost; [pristupljeno 2023. Nov 27]. Dostupno na: [www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=49856](http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=49856)
19. Brnjas-Kraljević J, Krilov D. Mehanika tekućina. U: Brnjas-Kraljević J, Krilov D, ur. Fizika za studente medicine. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 49–53.
20. Hrvatska enciklopedija [internet]. Zagreb: Leksikografski zavod „Miroslav Krleža”; c2023. Atelektaza; [pristupljeno 2023. Nov 28]. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=4404>
21. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 2023 Nov 28]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>
22. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev*. 2014 Oct;35(10):417–29.
23. Ahlfeld SK. Respiratory Tract Disorders. U: Kliegman RM, St Geme JW, ur. Nelson Textbook of Pediatrics. 21. izd. Edinburgh: Elsevier; 2020. Str. 932–3.
24. Blickman JG, Van Die L. Chest. U: Blickman JG, Parker BR, Barnes PD, ur. Pediatric Radiology. 3. izd. Edinburgh: Elsevier; 2009. Str. 26–8.
25. Martin R. Respiratory distress syndrome (RDS) in the newborn: Clinical features and diagnosis [pristupljeno 2023 Dec 18]. U: Garcia-Prats JA, ur. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-distress-syndrome-rds-in-the-newborn-clinical-features-and-diagnosis?search=respiratory%20distress%20syndrome%20in%20neonate&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H21](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-distress-syndrome-rds-in-the-newborn-clinical-features-and-diagnosis?search=respiratory%20distress%20syndrome%20in%20neonate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H21)
26. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, i sur. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jul;38(1):18–31.

27. Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Mar;95(6):366–72.
28. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol*. 2016 Oct;128(4):155–64.
29. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol*. 1969 Dec;45(4):515–23.
30. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972 Oct;50(4):515–25.
31. Gilstrap LC. Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA*. 1995 Feb;273(5):413.
32. Vyas J, Kotecha S. Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997 Sep;77(2):147–50.
33. Süvari L, Helve OM, Kari MA, Turpeinen LU, Palojärvi PA, Leskinen MJ, i sur. Glucocorticoids, sodium transport mediators, and respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatr Res*. 2021 Apr;89(5):1253–60.
34. Hamm RF, Combs CA, Aghajanian P, Friedman AM. Quality metrics for optimal timing of antenatal corticosteroid administration. *Am J Obst Gynecol*. 2022 Jun;226(6):2–10.
35. Williams MJ, Ramson JA, Brownfoot FC. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth. 2023 Dec 9 [pristupljeno 2024 Jan 2] U: Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; c2023. doi: 10.1002/14651858.CD006764.pub4
36. Wynne K, Rowe C, Delbridge M, Watkins B, Brown K, Addley J, i sur. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Res*. 2020 Mar;9:219.
37. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):102–9.
38. Lee MJ, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. 2023 [pristupljeno 2023 Dec 5]. U: Lockwood CJ, Martin R, ur. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery?search=antenatal%20corticosteroids&source=search\\_result&selectedTitle=1~123&usage\\_type=default&display\\_rank=1#](https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery?search=antenatal%20corticosteroids&source=search_result&selectedTitle=1~123&usage_type=default&display_rank=1#)

39. Yao TC, Chang SM, Wu CS, Tsai YF, Sheen KH, Hong X, i sur. Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023 Aug;e075835.
40. Kim B, Sasaki A, Murphy K, Matthews SG. DNA methylation signatures in human neonatal blood following maternal antenatal corticosteroid treatment. *Transl Psychiatry*. 2022 Mar;12(1):132.
41. Martin R. Respiratory distress syndrome (RDS) in the newborn: Management [pristupljeno 2023 Dec 26]. U: Garcia-Prats JA, ur. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-distress-syndrome-rds-in-preterm-infants-management?source=mostViewed\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-distress-syndrome-rds-in-preterm-infants-management?source=mostViewed_widget)
42. Kugelman A. Indications for Noninvasive Respiratory Support. U: Rimensberger PC, ur. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. Edinburgh: Springer; 2015. Str. 523–4.
43. Backes CH, Notestine JL, Lamp JM, Balough JC, Notestine AM, Alfred CM, i sur. Evaluating the efficacy of Seattle-PAP for the respiratory support of premature neonates: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019 Dec;20(1):63.
44. Ferguson KN, Roberts CT, Manley BJ, Davis PG. Interventions to Improve Rates of Successful Extubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017 Feb;171(2):165–74.
45. Cummings JJ, Polin RA, Watterberg KL, Poindexter B, Cummings JJ, Benitz WE, i sur. Noninvasive Respiratory Support. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1).
46. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. 2023 Jul 19 [pristupljeno 2024 Jan 6]. U: Cochrane Database of Systematic Reviews [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; c2023. doi: 10.1002/14651858.CD005384.pub3
47. Martin R., Deakins KM. Respiratory distress syndrome (RDS) in the newborn: Respiratory support, oxygen delivery, and oxygen monitoring in the newborn [pristupljeno 2023 Dec 26]. U: Garcia-Prats JA, ur. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/respiratory-support-oxygen-delivery-and-oxygen-monitoring-in-the-newborn?sectionName=Continuous%20positive%20airway%20pressure&topicRef=4997&anchor=H705751490&source=see\\_link#](https://www.uptodate.com/contents/respiratory-support-oxygen-delivery-and-oxygen-monitoring-in-the-newborn?sectionName=Continuous%20positive%20airway%20pressure&topicRef=4997&anchor=H705751490&source=see_link#)
48. Bamat N, Eichenwald EC. Approach to mechanical ventilation in very preterm neonates [cited 2023 Dec 29]. U: Martin R, ur. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-mechanical-ventilation-in-very-preterm-neonates?search=respiratory%20distress%20syndrome%20in%20neonate&topicRef=4997&source=see\\_link#H3097896510](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-mechanical-ventilation-in-very-preterm-neonates?search=respiratory%20distress%20syndrome%20in%20neonate&topicRef=4997&source=see_link#H3097896510)

49. Donn SM, Sinha SK. Ventilator Modes. U: Rimensberger PC, ur. *Pediatric and Neonatal Mechanical Ventilation*. Edinburgh: Springer; 2015. Str. 161–74.
50. Fang SJ, Chen CC, Liao DL, Chung MY. Neurally adjusted ventilatory assist in infants: A review article. *Pediatr Neonatol*. 2023 Jan;64(1):5–11.
51. Bamat N, Eichenwald E. Overview of mechanical ventilation in neonates [cited 2023 Dec 29]. U: Martin R, ur. UpToDate [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-mechanical-ventilation-in-neonates?source=history\\_widget#H483746771](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-mechanical-ventilation-in-neonates?source=history_widget#H483746771)
52. Ackermann BW, Klotz D, Hentschel R, Thome UH, van Kaam AH. High-frequency ventilation in preterm infants and neonates. *Pediatr Res*. 2023 Jun;93(7):1810–8.
53. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Mar 19;2015(3).
54. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. 1998 Jul 27 [pristupljeno 2024 Jan 7]. U: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; c2023. doi: 10.1002/14651858.CD001149
55. Tarawneh A, Kaczmarek J, Bottino MN, Sant'Anna GM. Severe airway obstruction during surfactant administration using a standardized protocol: a prospective, observational study. *J Perinatol*. 2012 Apr;32(4):270–5.
56. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. 2021 May 10 [pristupljeno 2024 Jan 7]. U: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; c2023. doi: 10.1002/14651858.CD011672.pub2
57. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health*. 2021 Feb;26(1):35–41.
58. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, i sur. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3–23.
59. Ramanathan R, Biniwale M, Sekar K, Hanna N, Golombek S, Bhatia J, i sur. Synthetic Surfactant CHF5633 Compared with Poractant Alfa in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Pediatr*. 2020 Oct;225:90-6.
60. Polin RA, Carlo WA, Papile LA, Polin RA, Carlo W, Tan R, i sur. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatrics*. 2014 Jan;133(1):156–63.
61. Corbet A, Gerdes J, Long W, Avila E, Puri A, Rosenberg A, i sur. Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant

- in 826 neonates weighing 700 to 1100 grams: Effects on mortality rate. *J Pediatr*. 1995 Jun;126(6):969–78.
62. Bell E. Temperature: NICU Handbook [Internet]. University of Iowa Stead Family Children's Hospital. The University of Iowa; 2022 [pristupljeno 2024 Jan 10]. Dostupno na: <https://uihc.org/childrens/educational-resources/temperature-nicu-handbook>
  63. Sharma D, Farahbakhsh N, Sharma S, Sharma P, Sharma A. Role of kangaroo mother care in growth and breast feeding rates in very low birth weight (VLBW) neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jan;32(1):129–42.
  64. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. 2014 Dec 4 [pristupljeno 2024 Jan 10]. U: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; c2023. doi: 10.1002/14651858.CD000503.pub3
  65. Soullane S, Patel S, Claveau M, Wazneh L, Sant'Anna G, Beltempo M. Fluid status in the first 10 days of life and death/bronchopulmonary dysplasia among preterm infants. *Pediatr Res*. 2021 Aug;90(2):353–8.
  66. Osborn DA, Schindler T, Jones LJ, Sinn JK, Bolisetty S. Higher versus lower amino acid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 Mar;2018(3).
  67. Chavez L, Bancalari E. Caffeine: Some of the Evidence behind Its Use and Abuse in the Preterm Infant. *Neonatology*. 2022;119(4):428–32.
  68. Eichenwald E. Bronchopulmonary dysplasia (BPD): Clinical features and diagnosis [pristupljeno 2024 Jan 7]. U: Redding G, Martin R, ur. *UpToDate* [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-bpd-clinical-features-and-diagnosis?topicRef=4977&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-bpd-clinical-features-and-diagnosis?topicRef=4977&source=see_link)
  69. Lattari Balest A. Bronhopulmonalna displazija (BPD). U: *MSD Priručnik za liječnike* [Internet]. 20. izd. Whitehouse Station (NJ): Merck Sharp & Dohme Corp.; 2018 [pristupljeno 2024 Jan 7]. Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=12281>
  70. Stark A, Eichenwald E. Bronchopulmonary dysplasia (BPD): Management and outcome [pristupljeno 2024 Jan 7]. U: Martin R, ur. *UpToDate* [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-bpd-management-and-outcome?topicRef=4987&source=see\\_link#](https://www.uptodate.com/contents/bronchopulmonary-dysplasia-bpd-management-and-outcome?topicRef=4987&source=see_link#)
  71. Fernandes C. Pulmonary air leak in the newborn [pristupljeno 2024 Jan 7]. U: Garcia-Prats JA, Redding G, ur. *UpToDate* [Internet]. Wolters Kluwer; c2023. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-air-leak-in-the-newborn?topicRef=4997&source=see\\_link#H1](https://www.uptodate.com/contents/pulmonary-air-leak-in-the-newborn?topicRef=4997&source=see_link#H1)

## 12. Životopis

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Tin Tomašić

Datum rođenja: 27. kolovoz 1999.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

### OBRAZOVANJE

2006. – 2014. Osnovna škola Tina Ujevića, Zagreb – program s dodatnim klasičnim jezicima

2007. – 2013. Glazbeno učilište Elly Bašić, Zagreb – smjer violina

2014. – 2018. VII. gimnazija, Zagreb

2018. – 2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom

Rad na računalu: MS Office, Internet

Vozačka dozvola B kategorija