

Neonatalni apstinencijski sindrom

Maroević, Sara

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:105:521899>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Sara Maroević

Neonatalni apstinencijski sindrom

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu Klinike za pedijatriju pod vodstvom dr.sc. Dorotee Ninković, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

AŽS	-	autonomni živčani sustav
BDNF	-	moždano neurotrofni čimbenik (eng. brain-derived neurotrophic factor)
cAMP	-	ciklički adenzin monofosfat
GI	-	gastrointestinalni
IUGR	-	intrauterino zaostajanje u rastu (eng. intrauterine growth restriction)
NAS	-	neonatalni apstinencijski sindrom
SSRI	-	selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (eng. selective serotonin reuptake inhibitors)
SNRI	-	inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (eng. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor)
SŽS	-	središnji živčani sustav
TT	-	tjelesna težina

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Etiologija.....	1
3. Epidemiologija.....	2
4. Patofiziologija.....	3
5. Toksikokinetika.....	4
6. Klinička slika.....	5
7. Postavljanje dijagnoze.....	9
8. Liječenje.....	14
8.1. Nefarmakološko liječenje.....	14
8.2. Farmakološko liječenje.....	16
8.3. Dodatne metode liječenja.....	19
9. Diferencijalna dijagnoza.....	19
10. Prognoza.....	21
11. Komplikacije.....	22
12. Daljnje praćenje djeteta.....	22
13. Edukacija i prevencija.....	23
14. Zaključak.....	24
15. Zahvale.....	25
16. Literatura.....	26
17. Životopis.....	35

SAŽETAK

Naslov rada: Neonatalni apstinencijski sindrom

Autor: Sara Maroević

Neonatalni apstinencijski sindrom multisistemska je poremećaj koji nastaje uslijed kronične intrauterine izloženosti sredstvima ovisnosti te naglim prekidom izloženosti nakon rođenja. Dominantni simptomi neonatalnog apstinencijskog sindroma prezentiraju se u središnjem i autonomnom živčanom sustavu te gastrointestinalnom i respiratornom sustavu. Iako patofiziologija neonatalnog apstinencijskog sindroma nije u potpunosti poznata, poznati su maternalni i novorođenački čimbenici koji utječu na težinu kliničke slike (niža gestacijska dob, spol, genetika te maternalna zlouporaba više supstanci istovremeno ili pušenje). Dijagnoza se postavlja na temelju majčine anamneze i kliničke prezentacije novorođenčeta, uz moguća laboratorijska testiranja bioloških uzoraka. Klinička procjena novorođenčeta radi se pomoću ocjenjivačkih alata, najčešće Finneganovom skalom. Laboratorijska testiranja moguća su na uzorku urina, mekonija, kose ili krvi iz pupkovine. Liječenje se provodi prema procjeni stanja novorođenčeta. Prvi preporučeni pristup je nefarmakološka skrb koja obuhvaća zajednički sobni smještaj majke i novorođenčeta, prilagodbu okolinskih čimbenika, nadoknadu kalorijskog unosa, dojenje i edukaciju majke/skrbnika. Dojenje je kontraindicirano u slučaju zlouporabe više opojnih supstanci istovremeno te ukoliko postoje medicinske kontraindikacije s majčine strane. Farmakološka terapija je neophodna ukoliko se simptomi ne povlače korištenjem nefarmakoloških mjera. Ne postoji jednoglasan dogovor oko izbora prve linije terapije, međutim najčešće se primjenjuje morfij. Druga linija terapije koristi se ukoliko su simptomi izrazito teški ili ako nema poboljšanja nakon provedene prve linije terapije. Zbrinjavanje novorođenčeta mora obuhvatiti i maternalne probleme kao što su mentalna oboljenja, nasilje u partnerskim odnosima i ograničeni pristup zdravstvenoj zaštiti. Sveobuhvatan pristup omogućava održavanje odnosa između majke i djeteta koji je nužan za normalan razvoj djeteta. Dijete koje je po porodu razvilo neonatalni apstinencijski sindrom ima dugoročne posljedice, ponajviše kašnjenje u neurološkom razvoju, problematično ponašanje, a ukoliko se ne liječi može nastupiti i smrtni ishod.

Ključne riječi: Finnegan skala, neonatalni apstinencijski sindrom, novorođenče, trudnoća, zlouporaba supstanci

SUMMARY

Title: Neonatal abstinence syndrome

Author: Sara Maroević

Neonatal abstinence syndrome is a multisystem disorder caused by chronic intrauterine exposure to addictive substances and the abrupt cessation of exposure after birth. The dominant symptoms of neonatal abstinence syndrome present in the central and autonomic nervous systems, as well as the gastrointestinal and respiratory systems. The pathophysiology of neonatal abstinence syndrome is not fully understood, but there are some well known maternal and neonatal factors that could influence the expression of symptoms, such as lower gestational age, sex, genetics, and maternal polysubstance abuse or smoking. Diagnosis is based on the mother's history and the clinical presentation of the newborn, with laboratory testing. Clinical assessment of the newborn is conducted using evaluation tools, most commonly the Finnegan scale. Laboratory testing can be performed on urine samples, meconium, hair, or umbilical cord blood. Treatment of neonatal abstinence syndrome is based on the newborn's condition. The first recommended approach is non-pharmacological care, which includes rooming-in with the mother, adjusting environmental factors, ensuring adequate caloric intake, breastfeeding, and educating the mother/caregiver. Breastfeeding is contraindicated in cases of maternal polysubstance abuse or if there are medical contraindications on the mother's part. Pharmacological therapy is necessary if symptoms do not subside with the non-pharmacological approach. There is no unanimous agreement on the choice of first-line therapy; however, morphine is most commonly used. Second-line therapy is utilized if symptoms are particularly severe or if there is no improvement after the first-line therapy. Management of a newborn must also address maternal issues such as mental illnesses, intimate partner violence, and limited access to healthcare. A comprehensive approach allows the maintenance of the mother-child relationship, which is crucial for the normal child development. A child who develops neonatal abstinence syndrome at birth can have long-term consequences, primarily neurological developmental delays, problematic behavior, and if left untreated, the final result can be death.

Key words: Finnegan Scale, neonatal abstinence syndrome, neonate, pregnancy, substance abuse

1. UVOD

„Ovisnost je skupina pojava ponašanja, spoznaje i fizioloških promjena koje se razvijaju nakon ponavljane uporabe pojedinih tvari i redovito uključuju jaku želju za uzimanjem te tvari i poteškoće u kontroli njezina uzimanja. Ustrajući na njezinoj uporabi usprkos štetnim posljedicama, mnogo veća važnost pridaje se uporabi droge nego ostalim aktivnostima i obvezama, uz povećanje tolerancije i povremene tjelesne znakove apstinencije. Sindrom ovisnosti može biti i pri uporabi specifične psihoaktivne tvari (primjerice duhan, alkohol ili diazepam), za skupinu tvari (primjerice opijatne droge) ili za mnogo veći niz farmakološki različitih psihoaktivnih tvari.“ (1)

Iako je ovisnost kao klinički entitet poznata iz zapisa koji potječu iz razdoblja prije Krista, unazad dvadeset godina značajno je povećana incidencija zlouporabe supstanci tijekom trudnoće, posebno opioida, što rezultira skrivenom epidemijom neonatalnog apstinencijskog sindroma (NAS). NAS je multisistemski poremećaj koji nastaje zbog kronične intrauterine izloženosti sredstvima ovisnosti te naglog prestanka istima pri rođenju djeteta (2). Veliki broj trudnica prikriva svoj problem ovisnosti zbog straha od stigmatizacije i diskriminacije, iako su možda već i uključene u neke oblike liječenja (3).

2. ETIOLOGIJA

NAS je prvi put u literaturi opisala dr. Loretta Finnegan 1970-ih godina (4). Kliničke značajke NAS-a rezultat su kronične intrauterine izloženosti sredstvima ovisnosti te naglog prestanka izloženosti istima pri rođenju djeteta. Različite supstance mogu uzrokovati NAS, ali opiodi su najčešći uzrok. Iz grupe opioida, heroin ili morfij najčešće su zloupotrebljavani još od 1800-tih godina. Napredovanjem farmakološke industrije te razvojem lijekova, dolazi do pojave NAS-a i kod propisanih opioida (hidrokodona, oksikodona te kombiniranih proizvoda koji sadrže opioide). Osim toga, NAS može nastati i djelovanjem sintetičkih i polusintetičkih opioida poput metadona i buprenorfina, koji su postali standard za liječenje ovisnosti o opioidima tijekom trudnoće (5,6). Vrlo je čest slučaj primjene opioida uz neke druge supstance te je zbog toga vrlo teško utvrditi dugoročne posljedice intrauterinoj izloženosti opioidima. Supstance koje se često primjenjuju uz opioide su duhan, marihuana, alkohol, kokain, metamfetamin,... Kombinacija opioida i drugih supstanci ili opioida i sedativa (npr. benzodiazepina)

povećava rizik od pojave NAS-a ili pojačava težinu kliničke slike (7,8,9). Simptome NAS-a može uzrokovati i primjena psihijatrijskih lijekova poput antidepresiva, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) te antipsihotika. Međutim, potreban je oprez pri tumačenju ovih simptoma jer su ta istraživanja koristila Finneganov sustav bodovanja za opisivanje NAS-a, koji se prvotno razvio za novorođenčad koja imaju simptome suzdržavanja od opioida (10).

3. EPIDEMIOLOGIJA

NAS se javlja u 55-80% novorođenčadi majki ovisnica (11,12). Globalno, do 2016. godine, najviša prevalencija za bilo koju ovisnost o nekoj supstanci bila je u Australiji i na Novom Zelandu, dok je poremećaj ovisnosti o opioidima bio najviši u Sjevernoj Americi. Diljem svijeta, prevalencija poremećaja ovisnosti o opioidima povećala se za 47% tijekom 25 godina (1990. do 2016. godine), što predstavlja najveći porast među svim poremećajima zlouporabe tvari. Iako je porast prevalencije bio veći među muškarcima, a otprilike trećina svih ovisnosti o supstancama pripada ženama, procjenjuje se da je 2016. godine 10 milijuna žena pogođeno ovisnošću o opioidima (13). U SAD-u, prema provedenom nacionalnom istraživanju, 2012. godine je 8,5% trudnica konzumiralo alkohol, a 15,9% duhan. Slični statistički podatci bili su prisutni i u Europi i Australiji (14).

Prevalencija upotrebe opioida tijekom trudnoće povećala se za 333% tijekom 15 godina (od 1999. do 2014. godine) u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) te je i dalje u porastu (15). Otprilike jednoj od četiri žene (21,6%), koje su bile osigurane preko Medicaid-a, propisani su opiodi tijekom trudnoće. Porast incidencije NAS-a podudara se s porastom prevalencije zlouporabe tvari tijekom trudnoće, posebno opioida. U razdoblju od 2004. do 2014. godine, incidencija NAS-a među novorođenčadi osiguranom putem Medicaid osiguranja porasla je čak pet puta (sa 1,3/1000 na 5,8/1000 rođenih) (16). Noviji podatci pokazuju da je u razdoblju od 2012. do 2016. godine došlo do dodatnog porasta incidencije NAS-a koji je tada iznosio 6,7 na 1000 rođene djece (17,18).

4. PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija NAS-a nije u potpunosti shvaćena, međutim na pojavu NAS-a utječu mnogi faktori poput feto-placentarne farmakokinetike, disregulacije neurotransmitera, genetskih i epigenetskih čimbenika (2).

Studije provedene na životinjama ukazuju na razlike u sindromu sustezanja između novorođenčadi i odraslih osoba. Kao glavni mehanizam djelovanja opioida u novorođenčadi ističe se kompleksna interakcija između različitih neurotransmitera poput dopamina, serotonina i glutamata. Također, nedostaju primjerene ekspresije određenih opioidnih receptora, poput kappa i delta receptora, te postoji samo diferencijalna zrelost neuronskih krugova. Genetski mehanizmi predloženi su kao bitni čimbenici koji utječu na ekspresiju NAS-a. Otkriveno je da su kraći boravak u bolnici i kraće trajanje liječenja povezani s jednonukleotidnim polimorfizmima (SNP) u genima za opioidne receptore (mu - OPRM1, delta - OPRD1 i kappa - OPRK1) te u genima koji reguliraju metabolizam dopamina (kao što je gen za katehol-O-metiltransferazu, tj. COMT). Epigenetski procesi, poput metilacije DNA koja dovodi do smanjenja ekspresije OPRM1, također su povezani s pojačanom ekspresijom NAS-a (19).

Većina simptoma NAS-a posljedica je povećane noradrenergičke aktivnosti iz locus ceruleusa, glavnog područja za proizvodnju noradrenalina. Kronična intrauterina izloženost opioidima i naglo prekidanje te izloženosti nakon poroda dovode do povećanja noradrenalina putem cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). Ovaj proces također utječe na druge neurotransmitere, npr. smanjenje serotonina dovodi do nesanice, smanjenje dopamina uzrokuje hiperiritabilnost, dok povećana koncentracija acetilkolina rezultira kolinergičnim simptomima poput kihanja i proljeva. Također, povećana sekrecija kortikotropina iz hipotalamičko-hipofizno-nadbubrežne osi uzrokuje stres i hiperfagiju tijekom procesa sustezanja od opioida kod novorođenčadi (2).

Nedavno istraživanje pokazalo je da intrauterina izloženost opioidima dulja od 30 dana dovodi do NAS-a, neovisno o tome u kojem dijelu trudnoće je postojala izloženost. Također, pokazano je da bilo kakva izloženost opioidima u trećem tromjesječju dovodi do NAS-a, bez obzira na trajanje same izloženosti (20).

5. TOKSIKOKINETIKA

Placenta djeluje poput barijere koja štiti fetus, ali pruža samo određeni stupanj zaštite od izloženosti supstancama koje unosi majka. Stupanj zaštite koju placenta pruža temelji se na raznim čimbenicima, uključujući volumen distribucije, vrijeme do vršne koncentracije tvari, klirens, molekularnu težinu, topljivost u lipidima, vezanje na maternalne i fetalne proteine te transport posredovan izbacivanjem. Poznato je da produžena izloženost opioidima smanjuje neurotransmisiju u limbičkom sustavu. Promjene uzrokovane opioidima na NMDA receptorima doprinose ekscitacijskim promjenama u limbičkom sustavu te time pojačava ovisnička svojstva ovih lijekova (21). Istraživanja koja in vivo ispituju farmakokinetiku upotrebe opioida u trudnoći su rijetka. U jednoj studiji o primjeni morfija u trudnoći iz 1990. godine, autori su otkrili brži klirens i kraći poluvijek kod trudnica u usporedbi sa ženama koje nisu bile trudne. Osim toga, autori su otkrili da prijenos morfija preko placente nastupa brzo (22). Nedavna studija na životinjskom modelu pratila je izloženost morfiju i metadonu u mladunaca i pokazala distribuciju opijata u mozgu i vezanje na μ -opioidne receptore (23). Istraživanje iz 2024. godine pokazalo je da koncentracije metadona i EDDP-a (2-etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidina), metabolita metadona, u plazmi majke i pupkovine ne koreliraju s razvojem NAS-a, što dovodi do zaključka da je novorođenčad čak i pri niskim dozama izloženosti u riziku od NAS-a (24). Opioidi lako prelaze placentarnu barijeru zbog svoje niskomolekularne mase i lipofilnosti, a time lako prelaze i krvno-moždanu barijeru te se nakupljaju u mozgu fetusa. Međutim, postoji varijabilnost u sposobnosti različitih tipova opioida pri prijelazu kroz placentarnu barijeru. Na primjer, semisintetski opioidi imaju manju sposobnost prolaska kroz placentarnu barijeru u usporedbi sa sintetskim opioidima. Osim toga, sporiji metabolizam i dulje vrijeme poluraspada određenih opioida mogu doprinijeti težoj kliničkoj slici NAS-a (6).

Svi opioidi prisutni su u određenoj mjeri u majčinom mlijeku, ali vjerojatno nisu prisutni u klinički značajnim količinama. Izuzetak je kodein koji se ne bi trebao rutinski koristiti kod trudnica i dojilja. Neonatalna toksičnost prezentira se u obliku pospanosti, apneje i bradikardije. Smatra se da žene koje su brzi metabolizatori CYP2D6 imaju genetsku predispoziciju za bržu metabolizaciju kodeina u morfij, što rezultira neonatalnom toksičnošću (25). Čak je i terapijska upotreba opioida tijekom poroda pokazala smanjenje uspješnosti dojenja kod novorođenčadi tih majki (26). Već i niske doze (80

mcg do 150 mcg) mogu rezultirati ovim nepoželjnim obrascima dojenja kod novorođenčadi (27).

6. KLINIČKA SLIKA

NAS je opisan kao kompleksan poremećaj koji zahvaća centralni i autonomni živčani sustav, gastrointestinalni sustav i respiratorni sustav (6,28), upravo zbog opioidnih receptora koji su koncentrirani u navedenim organskim sustavima (28). Brojni čimbenici mogu utjecati na vrijeme i težinu kliničkih simptoma NAS-a, poput vrste droge koja se konzumirala, vrste opioida, vremena posljednje doze, kumulativne doze te istovremene izloženosti drugim supstancama. Početak simptoma ovisi i o vremenu poluraspada opioida koji se primjenjivao. Primjerice, klinički znakovi nakon primjene heroina često započinju unutar 24 sata od rođenja, dok se kod metadona pojavljuju oko 24 do 72 sata nakon rođenja, a kod buprenorfina 36 do 60 sati nakon rođenja. Ponekad se klinički znakovi pojavljuju čak 5 do 7 dana nakon rođenja (28). Subakutni znakovi sustezanja od opioida mogu trajati i do 6 mjeseci (28,29). Korištenje opioida tijekom trudnoće povezano je sa značajno povećanim rizikom krvarenja u trećem tromjesečju trudnoće, intrauterine smrti fetusa, rađanja novorođenčeta niske porođajne težine, s respiratornim komplikacijama (30,31), ali i smanjenim rastom nakon poroda, mikrocefalijom, neurološkim problemima i sindromom iznenadne dojenačke smrti (31).

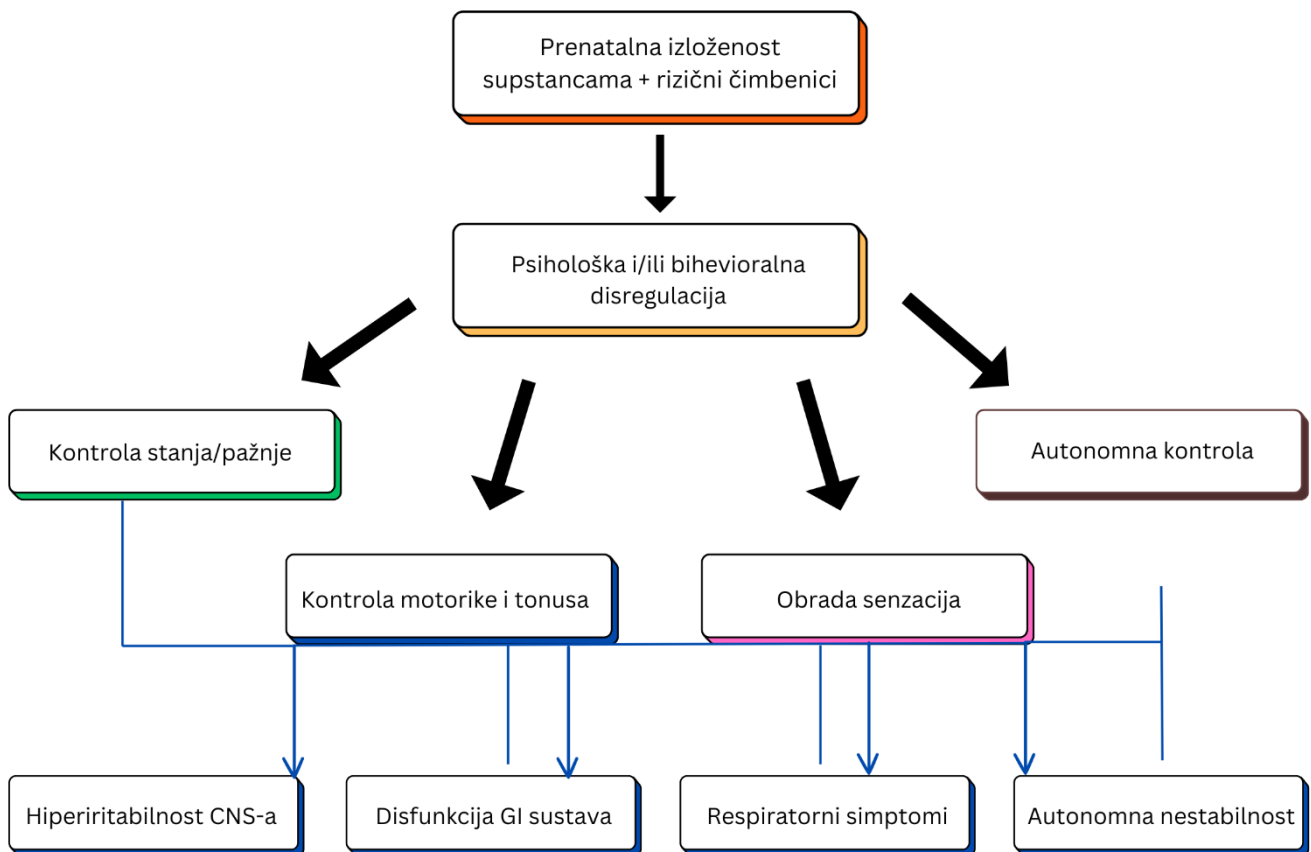
Najspecifičnija početna klinička slika predstavljena je trijasom simptoma: povećanjem mišićnog tonusa, tremorom u mirovanju i pojačanim Moroovim refleksom. Ostali simptomi koji se pojavljuju na početku uzrokovani su povećanim noradrenergičkim utjecajem, a uključuju visokotonski plač, razdražljivost, kihanje i proljev (6,28).

Simptomi koji zahvaćaju SŽS su hiperiritabilnost, visokotonski plač, podrhtavanje, tremor i mioklonizmi. Poremećaji spavanja te poteškoće u održavanju mirnog stanja prouzrokovani su hiperiritabilnošću (32). Konvulzije uzrokovane NAS-om su sporne, s obzirom da se na EEG-u prezentiraju više poput mioklonizama nego konvulzija (33, 34). Zbog nestabilnosti AŽS-a prisutni su tahikardija, tahipneja, hipertermija ili hipotermija. Nadalje, prisutno je često zijevanje, začepljenje nosa, pretjerano kihanje te dispneja. Poremećena je i perfuzija kože koja dovodi do marmorizacije i znojenja (28).

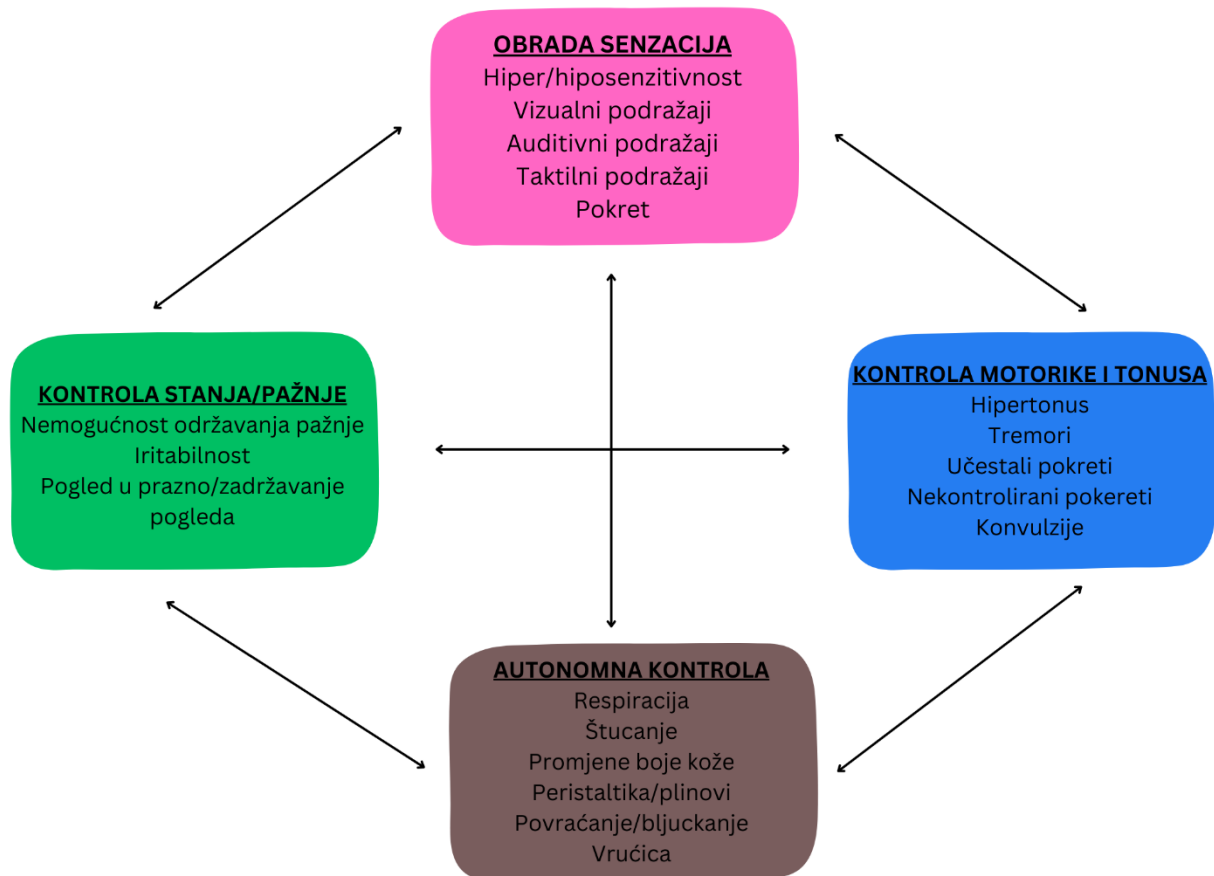
Hranjive tvari dostupne fetusu ovise o metabolizmu majke, njezinoj raspodjeli hranjivih tvari i mehanizmu transporta kroz posteljicu (35). Konzumacija kokaina i heroina dovodi do vazokonstrikcije, koja rezultira fetalnom hipoksijom i smanjenim transportom hranjivih tvari kroz posteljicu (36). Neadekvatna prehrana majki izazvana konzumacijom kokaina, koji djeluje kao potiskivač apetita (37,38), također može imati ulogu u usporenom rastu fetusa (39).

Poremećaji GI sustava uključuju poteškoće s hranjenjem, regurgitaciju, povraćanje i proljev. Tijekom suzdržavanja dolazi do povećanja kalorijske potrošnje, što uz gubitke kroz GI sustav i pojačano djelovanje AŽS-a, može dovesti do gubitka tjelesne težine i usporenog rasta. Potrebno je povećati kalorijski unos (28) jer intrauterina pothranjenost, uz nisku postnatalnu uhranjenost, može rezultirati teškim kašnjenjem u rastu te oštećenjem neuroloških funkcija (40).

Pretpostavlja se da na kliničku sliku NAS-a utječe i neurobiheviorna disregulacija. Postoje četiri biheviorna komponente – kontrola stanja/pažnje, autonomna kontrola, obrada senzacija, kontrola motorike i tonusa. Ukoliko dijete ima povećan mišićni tonus, više vremena provodi u jednom podsustavu, stoga je energija za potrošnju u drugom sustavu (npr. sustavu pažnje) smanjena. Kod novorođenčadi koja imaju NAS, smanjena je sposobnost reguliranja među sustavima te dolazi do hiperiritabilnosti i poteškoća u umirivanju, što također mijenja razvojni put djeteta (**Slika 1, Slika 2**) (41,42).



Slika 1. Simptomi NAS-a uzrokovani disregulacijom različitih sustava funkcioniranja (Modificirano prema Velez M, Jansson LM. Non-pharmacologic care of the opioid dependent mother and her newborn. J Addiction Med. 2008;2:113–20.)



Slika 2. Međusobni utjecaj sustava funkcioniranja na ekspresiju simptoma NAS-a. (Modificirano prema Velez M, Jansson LM. Non-pharmacologic care of the opioid dependent mother and her newborn. J Addiction Med. 2008;2:113–20.)

Primjena više supstanci istovremeno, kombinacija s benzodiazepinima, istovremena izloženost cigaretama i muški spol povezani su s težom kliničkom slikom NAS-a. Nasuprot tome, prijevremeno rođena djeca imaju blaže simptome NAS-a, iako nije potpuno jasno zašto. Potrebna su dodatna istraživanja ovog područja, međutim smatra se da je kraća ukupna izloženost supstancama ili kraća izloženost u višem stupnju trudnoće (bliže terminu poroda), povezana s blažim simptomima NAS-a u nedonoščadi. Također, postoji mogućnost da nedovoljna razvijenost neuroloških puteva fetusa, na koje djeluju supstance, utječe na blažu kliničku sliku NAS-a (2). Postoji korelacija između dojenja i blažih simptoma NAS-a, pri čemu su kod majki u mlijeku identificirani opioidi u tragovima (43). Naravno, i genetski čimbenici imaju ulogu u težini kliničke slike (6,44).

7. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Dijagnoza NAS-a postavlja se ukoliko postoje vjerodostojni znakovi i simptomi sindroma te ukoliko postoji visoka sumnja na njega. Postoji nekoliko načina kojima se može dokazati postojanje NAS-a (6,45). Prvi korak je anamneza koja se mora uzeti od majke, kako bi se na vrijeme moglo intervenirati i ublažiti simptome NAS-a koje će novorođenče imati (46,47). Mnoge žene oklijevaju otkriti informacije o primjenjivanim supstancama, zbog društvenih i pravnih posljedica (28,48) te se zbog toga preporučuje neosuđujući i otvoren pristup pri razgovoru sa ženama (49). Ukoliko se ne dobiju korisni podatci od majke, postoje drugi načini kojima se može dijagnosticirati NAS. Testiranja bioloških uzoraka trudnice ili novorođenčeta mogu osigurati točnu procjenu izloženosti supstancama te utjecati na daljnji tijek liječenja (28,50). Stopa pozitivnih rezultata koja je dobivena testiranjima često je veća od stope samoprijavljene konzumacije supstanci (51). Ne postoje konkretne preporuke za univerzalne, odnosno ciljane probire (52). Univerzalni probir ima veću osjetljivost i specifičnost od ciljanog probira (50), međutim ciljani probir omogućuje identifikaciju žena s najvećim rizikom (52,53).

Testiranje novorođenčadi može se provoditi na uzorcima mekonija, urina, kose i krvi iz pupkovine (**Tablica 1**) (51,54). Kod svih metoda postoji rizik od lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata te interpretacija rezultata mora biti oprezna. Zbog jednostavnosti prikupljanja i brzih rezultata, najčešće se testiranje provodi na uzorcima urina ili mekonija. U urinu novorođenčeta, najkasnije 2 do 4 dana nakon poroda, mogu se identificirati supstance koje su bile primjenjivane samo nekoliko dana prije poroda. Važno je prikupiti urin što je prije moguće kako ne bi došlo do lažno negativnih rezultata. Testiranje uzorka mekonija je osjetljivije te daje mogućnost identificiranja izloženosti supstancama od 20. tjedna trudnoće. Za sintetičke i polusintetičke opioide potrebni su specijalizirani testovi za identifikaciju, međutim ostali opiodi se mogu identificirati jednim od testova navedenih u **Tablici 1**. Klinička primjena testiranja uzoraka kose i krvi iz pupkovine je ograničena zbog manje osjetljivosti i praktičnosti. Lažno negativni rezultati specifični su za nepravilno skladištenje mekonija ili izloženosti marihuani. Lažno pozitivni rezultati mogu se pronaći kod majčine konzumacije analgetika u peripartalnom razdoblju, kod izlaganja amfetaminu, kod kontaminacije mekonija urinom i ukoliko su prilikom prikupljanja uzorka korišteni sapunica ili alkohol. Najtočniji rezultat dobije se kombinacijom testiranja majčinog urina i mekonija

novorođenčeta (6,45). Metoda koja se trenutačno koristi je uglavnom LC-MS (likvidna kromatografija - masena spektrometrija) (45).

Tablica 1. Testiranje bioloških uzoraka novorođenčadi s NAS-om. (Modificirano prema McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. Longo DL, ur. N Engl J Med. 2016;375(25):2468–79.)

BIOLOŠKI UZORAK	TRAJANJE IZLOŽENOSTI	PRIKUPLJANJE UZORKA	NAPOMENE
Urin	Izloženost zadnjih par dana prije rođenja	Prikupljanje urina vrećicom	Prvi uzorak urina ima najveću koncentraciju supstanci
Mekonij	Izloženost od početka 2. tromjesječja	0,5 g stolice prikupljeno i skladišteno na temperaturi od -20°C do -80°C	Prikupiti uzorak prije kontaminacije majčinim mlijekom ili formulom, izbjegavati kontaminaciju urinom za točnije rezultate
Kosa	Izloženost od početka 3. tromjesječja	20 do 50 mg kose (odrezane što bliže tjemenu), skladišteno na sobnoj temperaturi	Uzorci mogu biti prikupljeni nekoliko mjeseci nakon rođenja (detekcija je ograničena ukoliko uzorak nije valjan), može se koristiti za okvirnu procjenu vremena izloženosti supstancama
Krv iz pupkovine	Izloženost zadnjih par sati/dana prije rođenja	Uzorak krvi iz pupkovine uzet tijekom rođenja	Manje osjetljiva metoda zbog manje koncentracije supstanci

Osim testiranja bioloških uzoraka, postoje razni alati koji mogu pomoći pri dijagnosticiranju NAS-a. Zlatni standard je Finneganova skala za procjenu NAS-a (55), koja je u primjeni od 1975. godine. Osim njenog originalnog oblika, postoje mnoge modificirane skale (4). Smatra se da je Finneganova skala preizazovna za kliničku primjenu zbog mnoštva stavki koje obuhvaća (56). Iako su varijacije Finneganove skale jednostavnije za primjenu, nijedna od modificiranih varijanti nije primjenjivana univerzalno (54). Finneganova skala sastoji se od 21 kliničkog znaka i simptoma koji su podijeljeni u 3 kategorije. Taj sustav bodovanja je osmišljen za novorođenčad koja je bila izložena opioidima te za novorođenčad koja je rođena u punom terminu trudnoće. Procjena, odnosno bodovanje, provodi se svaka 3-4 sata te ukoliko je zbroj bodova 8 ili više preporuča se početak liječenja. Nažalost, konsenzus oko zbroja koji je indikacija za početak terapije nije ustanovljen na temelju priznatih znanstvenih studija (57,58).

Svaka skala ima svoje pozitivne strane, ali i svoja ograničenja. Procjena Finneganovom skalom (**Tablica 2**) (59) vrlo je subjektivna te je potrebno osposobiti osobu koja ju provodi. Nadalje, skala uključuje stavke koje nemaju toliku kliničku važnost (kihanje ili zijevanje), nije prilagođena nedonoščadi i primjeni supstanca koje nisu opiodi, a za točnu procjenu potrebno je i uznemiriti novorođenče (60). Također, mnoga istraživanja pronašla su poveznicu između duljeg boravka u bolnici i farmakološkog liječenja koje se temelji na protokolu Finneganove skale (44).

Tablica 2. Modificirana Finneganova skala za procjenu NAS-a. (Modificirano prema Jansson LM, Garcia-Prats J, Tehrani N, ur. Neonatal abstinence syndrome, UpToDate [Internet] UpToDate; c2024 [pristupljeno 15.5.2024.])

	PARAMETRI	BODOVI
PLAKANJE	Intermitentno plakanje; moguće je umiriti dijete	0
	Često ili kontinuirano plakanje; ponekad je moguće umiriti dijete	2
	Često ili kontinuirano plakanje; nemoguće je umiriti dijete	3
SPAVANJE	Spava ≥ 3 sata nakon hranjenja	0
	Spava 2-3 sata nakon hranjenja	1
	Spava 1-2 sata nakon hranjenja	2
	Spava < 1 sata nakon hranjenja	3
MORO REFLEKS	Normalan	0
	Hiperaktivan Moro	1
	Izrazito hiperaktivan Moro	2
TREMOR PRI STIMULIRANJU ILI UZNEMIRAVANJU	Nema	0
	Blagi tremor	1
	Umjereni do jaki tremor	2
TREMOR BEZ UZNEMIRAVANJA	Nema	0
	Blagi tremor	1
	Umjereni do jaki tremor	2
TONUS	Normalan	0
	Blago povišen	1
	Umjereno do jako povišen	2
EKSKORIJACIJE NA KOŽI	Nema	0
	Blage ekzorijacije	1
	Umjereni do jake ekzorijacije	2
KONVULZIJE	Generalizirane konvulzije	8
ZNAKOVI DISFUNKCIJE AŽS	Kutana temperatura $\geq 37.2^\circ$	1
	Često zijevanje	1
	Znojenje	1
	Začepljen nos	1
	Često kihanje	1
	Tahipneja	2
GI ZNAKOVI I ZNAKOVI HRANJENJA	Poteškoće s hranjenjem	2
	Povraćanje	2
	Proljevaste stolice	2
SLABO NAPREDOVANJE NA TJELESNOJ TEŽINI (TT)	Trenutačna TT $\leq 10\%$ od porođajne TT	2
IRITABILNOST	Nema	0
	Slaba	1
	Umjereni	2
	Jaka	3

MOTHER NAS skala modificirana je skala Finneganove skale. Iz navedene skale uklonjeni su preklapajući elementi te su dodane stavke razdražljivosti i zaostajanja u napredovanju. MOTHER NAS skala sadrži sveukupno 19 stavki koje se primjenjuju u nekim studijama, no, skala još nije sveopće prihvaćena (61,62). Kod ostalih ocjenjivačkih skala (Neonatal Withdrawal Inventory = NWI, Neonatal Narcotic Withdrawal Index i Finneganova skala za NAS – kraća verzija), primijećena je visoka pouzdanost i gotovo 100% korelacija sa Finneganovom skalom (44), međutim iste skale zbog nepoznatih razloga u mnogim bolnicama nisu stavljene u upotrebu (**Tablica 3**) (54,63).

Tablica 3. Ocjenjivački alati za procjenu NAS-a. (Modificirano prema McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. Longo DL, ur. N Engl J Med. 2016;375(25):2468–79.)

OCJENJIVAČKI ALAT	BROJ STAVKI	RASPON BODOVA	BODOVNA GRANICA ZA POČETAK LIJEČENJA	EDUKACIJA OSOBLJA
Finneganova skala za NAS, 1975.	21	0-62	≥8 u tri uzastopne procjene	Online video ili DVD
Lipsitz skala bodovanja, 1975.	11	0-20	≥4	Nema
Neonatal Narcotic Withdrawal Index, 1981.	7	0-14	≥5 u dvije procjene tijekom 24 sata	Nema
Neonatal Withdrawal Inventory, 1998.	7	0-19	≥8	Nema
MOTHER NAS skala, 2010.	19	0-42	9, ponoviti procjenu prije započinjanja farmakoterapije	Video isključivo za zaposlenike bolnica koje sudjeluju u istraživanjima
Finneganova skala – modificirana kraća verzija, 2013.	7	0-16	≥8	Nema

Alternativni pristup procjeni je tzv. pristup „Jedi, spavaj, tješi“, koji se temelji na osnovnim funkcijama novorođenčeta, uključenosti obitelji u skrb o novorođenčetu te poticanju nefarmakološkog pristupa prije započinjanja medikamentne terapije (34). Istraživanjima je pokazano da pristup „Jedi, spavaj, tješi“ ima značajno smanjenje duljine boravka u bolnici i smanjenu potrebu za farmakološkim liječenjem. Također, utvrđeno je da je samo 12% novorođenčadi koje je tretirano prema „Jedi, spavaj, tješi“

modelu primilo morfij, što je 5 puta manje nego kod zbrinjavanja NAS-a prema Finneganovom protokolu (62,64). Iako ovaj model ima obećavajuće ishode i dalje nije dovoljno istražen, pogotovo po pitanju dugoročnih ishoda, te se moraju provesti dodatna istraživanja (2).

Ocjenjivački alati s objektivnim parametrima koji se mogu primjenjivati su: kratke ocjenjivačke skale temeljene na izgrebanosti kože, tonusu mišića i tremoru, razina kortizola u slini, veličina zjenica i serumska razina moždanog neurotrofnog čimbenika (BDNF). Njihova primjena ograničena je praktičnim poteškoćama te ograničenim podacima koji potvrđuju njihovu značajnost (44).

8. LIJEČENJE

Pristup liječenju NAS-a trebao bi biti multidisciplinaran, neosuđujući te se temeljiti na potrebama koje su usmjerene na odnos majke i novorođenčeta (59,65). Majkama se treba pristupiti sa suosjećanjem te stvoriti sigurno okruženje, kako ne bi došlo do poteškoća u komunikaciji i suradljivosti. Sudjelovanje majke u skrbi za novorođenče može imati pozitivne ishode na manifestaciju NAS-a, ali i na stvaranje/jačanje odnosa između majke i novorođenčeta (10,66). Prije uključivanja majke u skrb za novorođenče, potrebno je učiniti sveobuhvatnu psihosocijalnu procjenu obitelji kako bi se osigurala adekvatna podrška i sigurna okolina za novorođenče (54).

Liječenje NAS-a dijeli se na nefarmakološko i farmakološko liječenje te dodatne metode liječenja (2).

8.1. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Cilj nefarmakološkog liječenja je poticanje samostalnog razvoja novorođenčeta i njegovog neurološkog sazrijevanja (28). Naglašeno je izbjegavanje nepotrebnih podražaja, stoga je potrebno učiniti promjene u okolini gdje novorođenče boravi (npr. zamračiti prostorije, osigurati tišinu). Smanjenju iritabilnosti i hipertoničnosti može pogodovati nježno vertikalno ljuljanje, ležanje na boku u položaju fleksije, držanje za ruke te zamatanje novorođenčeta (54). Preporučeno je izbjegavanje nepotrebnih taktilnih stimulusa, međutim kontakt „kože na kožu“ ima pozitivne ishode. Iritabilnost može pogoršati pelenski dermatitis pa se preporuča redovita primjena kreme za kožu.

Novorođenčad koja ima NAS mora imati češće i manje obroke, kako bi se izbjegla razdražljivost zbog gladi (67). S obzirom na rizik od zaostajanja u rastu, potrebna je kalorična i gusta hrana koja će zadovoljiti dnevni unos od 150 kcal/kg (28). Oralnu osjetljivost može umanjiti primjena dude. Dodatne korisne tehnike uključuju masažu, terapiju glazbom, vodeni krevet i angažiranje volontera da maze novorođenče (67). Novorođenčad ima neurobihevioralnu disfunkciju s disreguliranim ponašanjem, a ne problem s prilagodbom. Sukladno tome potrebno je prilagoditi nefarmakološko liječenje svakom novorođenčetu. Vrlo je bitna edukacija majke o disfunkcionalnim ponašanjima, kako bi ih mogla samostalno prepoznati i zbrinuti. Hospitalizacija majke i novorođenčeta u istoj bolničkoj sobi omogućava održavanje kontakta „kože na kožu“ i dojenje (34,68), ali i potiče majku na skrb o novorođenčetu (67) te povećava njezino zadovoljstvo (69). Brojna istraživanja pokazala su veliki značaj zajedničke hospitalizacije, u vidu kraćeg boravka u bolnici i kraćeg farmakološkog liječenja (34,68).

Dojenje je kontraindicirano samo ukoliko je majka pozitivna na HIV, hepatitis B i/ili C, ukoliko istovremeno primjenjuje različite supstance ili intravenski primjenjuje drogu (41). Unatoč svim prednostima, stopa dojenja među majkama koje su na nadomjesnoj terapiji opioidima ostaje niska (70,71). Neki od razloga koji imaju utjecaj na nisku stopu dojenja su: poteškoće s hranjenjem novorođenčadi (72), odvajanje majke od novorođenčeta, nedostatak poticaja od pružatelja zdravstvene skrbi zbog neinformiranosti o prednostima dojenja (73), zabrinutost oko štetnih utjecaja supstanci prenešenih mlijekom,... (74). Prema istraživanjima, majke često imaju osjećaj krivnje ili su nepovjerljive prema medicinskom timu koji se brine za njeno novorođenče (34,75).

Uz sve nabrojane prepreke, postoje i institucionalna ograničenja poput nedostatka financijskih sredstava, manjka osoblja, loše infrastrukture bolničkih jedinica i nezainteresiranosti za primjenjivanjem novih metoda zbrinjavanja, koja sprječavaju pružanje adekvatne skrbi (67).

Prema izvještajima 60-80% novorođenčadi s NAS-om nije imalo poboljšanje nakon nefarmakološkog pristupa liječenju (6).

8.2. FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE

Farmakološkom liječenju pristupa se ukoliko se nefarmakološkim metodama ne uspiju suzbiti simptomi i znakovi NAS-a (54). Ocjenjivački alati mogu pomoći pri procjenjivanju stanja novorođenčeta te započinjanju medikamentnog liječenja ukoliko se stanje ne popravlja (**Tablica 4**) (59,76). Cilj farmakološkog liječenja je ublažavanje simptoma NAS-a (2) , a pojedina istraživanja pokazala su da je 27-91% novorođenčadi zahtijevalo farmakološku intervenciju (6). Ne postoji univerzalni dogovor oko pristupa farmakološkom liječenju (77,78), ali postoje dva opća pristupa temeljena na simptomima i TT novorođenčeta (76). Algoritam liječenja temeljen na TT primjenjuje dozu lijeka po kg novorođenčeta, pri čemu će teža novorođenčad dobiti veću dozu. Nasuprot tome, algoritam liječenja temeljen na simptomima primjenjuje niže doze kod novorođenčadi koja imaju blaže simptome NAS-a, čime potiče kraći boravak u bolnici i kraće farmakološko liječenje. Novorođenčad s težom kliničkom slikom NAS-a bit će liječena s većim dozama (76).

Tablica 4: Modificirana Finneganova skala – interpretacija i intervencija. (Modificirano prema Jansson LM, Garcia-Prats J, Tehrani N, ur. Neonatal abstinence syndrome, UpToDate [Internet] UpToDate; c2024 [pristupljeno 15.5.2024.])

BODOVI	INTERPRETACIJA	INTERVENCIJA
≤8	Bez simptoma / blagi simptomi NAS-a	Novorođenče nije na farmakoterapiji: <ul style="list-style-type: none"> Nastaviti nefarmakološke mjere Ponavljati procjenu bodova svaka 3-4 sata
		Novorođenče prima farmakoterapiju: <ul style="list-style-type: none"> Nastaviti trenutnu nefarmakološku i farmakološku terapiju Ponavljati procjenu bodova svaka 3-4 sata Ukoliko su bodovi ≤8 >24-48 sati, razmisliti o smanjivanju doza lijekova
9-12	Umjereni simptomi NAS-a	Novorođenče nije na farmakoterapiji: <ul style="list-style-type: none"> Nastaviti nefarmakološke mjere i ponoviti procjenu za 1 sat Ukoliko je pri drugoj procjeni broj >8, započeti farmakoterapiju
		Novorođenče prima farmakoterapiju: <ul style="list-style-type: none"> Prilagoditi nefarmakološke mjere i ponoviti procjenu za 1 sat Ukoliko je pri drugoj procjeni broj >8, povišiti doze lijekova
>12	Teški simptomi NAS-a	Novorođenče nije na farmakoterapiji: <ul style="list-style-type: none"> Prilagoditi nefarmakološke mjere i započeti farmakološku terapiju
		Novorođenče prima farmakoterapiju: <ul style="list-style-type: none"> Prilagoditi nefarmakološke mjere i povišiti doze lijekova

Prva linija terapije koja se primjenjuje trebala bi sadržavati opioide, međutim nije usuglašeno koji opioid je opioid izbora (62,63). Najčešće se koristi morfij (79),

kratkodjelujući opioid, koji se zbog svoje farmakokinetike može primjenjivati svaka 3-4 sata. Početna doza morfija iznosi 0,04 mg/kg, a maksimalna doza iznosi 0,2 mg/kg. Liječenje morfijem povezano je s dužim boravkom u bolnici i to u rasponu od 5,9 do 42 dana. Pretpostavlja se da je duži boravak u bolnici prouzrokovan sporijim smanjenjem doza morfija (80). Morfij povećava i rizik od sedacije te depresije respiratornog sustava (6,81).

Alternativa morfiju je metadon, sintetički opioid koji ima duže vrijeme poluživota (25 do 32 sata). Zbog svoje farmakokinetike metadon može biti primjenjivan 2 puta dnevno, čime se smanjuje potreba za uznemiravanjem novorođenčeta. Istraživanja su pokazala da postoji minimalna razlika u trajanju boravka u bolnici kod primjene morfija i metadona. Pri liječenju metadonom trajanje boravka u bolnici iznosi od 16 do 44 dana (82,83). S obzirom da se metadon metabolizira preko citokroma 450, s njegovom primjenom treba biti oprezan jer je moguća interakcija s mnogim lijekovima (2). Osim toga, metadon sadrži i etanol (6,81).

Buprenorfin je djelomični agonist opioda koji se može primjenjivati sublingvalno. Dužina boravka u bolnici tijekom liječenja buprenorfinom iznosi od 12,4 do 32 dana. Novija istraživanja pokazala su da je boravak u bolnici primjenom buprenorfina kraći za 12 dana, u usporedbi sa primjenom morfija (61). Potreban je oprez pri tumačenju tih rezultata, s obzirom da je novorođenčad koja je primala buprenorfin uglavnom bila izložena metadonu tijekom trudnoće. Buprenorfin sadrži 30% etanol te zbog toga možda neće moći biti široko primjenjivan, unatoč pozitivnim rezultatima istraživanja (61,75,84).

Druga linija terapije primjenjuje se kod novorođenčadi kojima prva linija terapije nije suzbila simptome NAS-a. Lijekovi druge linije mogu se primjenjivati i s lijekovima prve linije terapije, ukoliko su simptomi NAS-a vrlo teški. U ovu skupinu lijekova ubrajaju se fenobarbital i klonidin, međutim ponovo ne postoji usuglašenost oko lijeka izbora. Fenobarbital je dugodjelujući barbiturat koji je djelotvorniji kod zbrinjavanja zlouporabe više supstanci istovremeno te kod kombinirane primjene opioda i benzodiazepina (62). Potreban je oprez prilikom njegove primjene zbog mogućih nuspojava poput negativnog djelovanja na refleks sisanja (85), upitnog dugoročnog djelovanja na neurološki razvoj, visokog sadržaja alkohola (62), manjkavog djelovanja na simptome GI sustava i dugog vremena poluživota (45 do 100 sati) (85). Klonidin je alfa-2-agonist koji je djelotvoran u smanjenju samog trajanja farmakoterapije. Nuspojave primjene

klonidina su hipotenzija i bradikardija, međutim istraživanja su pokazala da su one rijetke. Iako fenobarbital i klonidin daju obećavajuće rezultate, sigurnosni profil ovih lijekova još nije adekvatno utemeljen (62). Nalokson je opioidni antagonist koji se ne preporučuje u liječenju NAS-a jer može potaknuti simptome sustezanja. Adekvatna ispitivanja o njegovoj učinkovitosti, doziranju i sigurnosnom profilu u novorođenčadi nisu provedena (86).

Smanjivanje doze i prekid farmakološkog liječenja temelji se na znakovima i simptomima NAS-a, odnosno procjeni pomoću alata za bodovanje. Ne postoji dosljednost među ustanovama, međutim mnoge su se koristile pristupom smanjivanja dnevne doze opioida za 10 do 20% (62,87).

Nestandardizacija protokola liječenja jedan je od razloga dužeg boravka u bolnici (28,88).

8.3. DODATNE METODE LIJEČENJA

Mnoge alternativne metode liječenja dokazano imaju umirujući učinak na novorođenče s NAS-om (masaže, akupresura stopala i uha, Reiki). Procjenjuju se i učinci aromaterapije, terapije glazbom te laserske akupunkture (75,80).

9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Bitno je razmotriti druge dijagnoze prije postavljanja dijagnoze NAS-a, čak i kad postoji povijest prenatalne izloženosti supstancama. Kada je majčina anamneza nedorečena ili nejasna, postoji mogućnost za zamjenom znakova i simptoma NAS-a za neka druga stanja (**Tablica 5**) (2,41).

Prilikom procjene novorođenčeta u obzir treba uzeti i majčinu anamnezu, pogotovo upotrebu lijekova tijekom trudnoće, zlouporabu supstanci, adekvatnost prenatalne njege, neobjašnjeni fetalni mortalitet te psihijatrijske dijagnoze. Posebna pozornost treba biti pridana novorođenačkoj porođajnoj anamnezi, uključujući gestacijsku dob, porođajnu težinu, prisutnost perinatalnog oštećenja ili drugih kongenitalnih anomalija. Ukoliko su svi znakovi i simptomi dosljedni NAS-u i ako postoji povijest majčine

upotrebe ili zloupotrebe supstanci, preporučeno je učiniti testiranje novorođenčeta kako bi se potvrdila dijagnoza (2).

Tablica 5. Simptomi NAS-a i diferencijalne dijagnoze. (Modificirano prema Jansson LM, Patrick SW. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):353-367.)

SPECIFIČNI SIMPTOMI NAS-a	DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA
Iritabilnost	Gastroezofagealni refluks
	Bol/nelagoda
	Sepsa
	Ozljeda mozga
Vrućica	Sepsa (pogotovo Herpes simplex virus)
	Hipertireoza
Poteškoće s hranjenjem	Oromotorna disfunkcija
	Anomalije (rascjep nepca, mikrognatia, Pierre-Robin sindrom, genetski sindromi poput Prader Willija)
	Policitemija
	Nezrelost, uključujući nedonošenost
	Ozljeda mozga
	Sepsa
Podrhtavanje	Hipoglikemija
	Hipokalcemija
	Nezrelost
	Ozljeda živčanog sustava
Mioklonizmi	Nerijetko kod novorođenčadi izloženoj opioidima; lako se zamijene za napadaje
Konvulzije (rijetko kod novorođenčadi s NAS-om)	Hipokalcemija
	Hipoglikemija
	Hipoksično-ishemijska encefalopatija
	Krvarenje u mozgu/moždani udar

10. PROGNOZA

Provedena su istraživanja o lošim dugoročnim ishodima novorođenčadi koja su prenatalno izložena opioidima. Brojni prenatalni faktori (izloženost višestrukim tvarima, nedonošenost, intrauterini zastoj u rastu (IUGR)), ali i postnatalni faktori (farmakoterapija za NAS, nastavak zlouporabe supstanci od strane majke, majčinski socijalno-ekonomski i okolišni faktori), otežavaju pripisivanje prenatalne izloženosti opioidima kao uzroku loših ishoda. Unatoč tome, istraživanjima su pronađene nepovoljne promjene u neurološkom razvoju, kogniciji, školskom uspjehu, ponašanju, vidu i smrtnosti (2).

Istraživanja kontinuirano pokazuju da postoji razlika u neurološkom razvoju između novorođenčadi izloženoj i neizloženoj opioidima (89). Rezultati su dosljedni od 12 mjeseci starosti do adolescencije, iako većina podataka ne podupire značajnu razliku prije jedne godine starosti. Alati za evaluaciju poput McCarthy Motor Scale, Vineland Social Maturity Scales identificirali su ove razlike, međutim proturječe im Bayley Scales of Infant Development s drugačijim rezultatima (90). Novorođenčad s NAS-om često ima probleme s vizualno-motoričkim sustavom u vidu strabizma, nistagmusa i oštećenja vidne oštine zbog refrakcijskih grešaka. Uspoređivanjem djece starije od tri godine koja su prenatalno bila izložena opioidima i djece koja nisu bila izložena opioidima pokazano je da izložena djeca imaju kognitivne deficite poput nižeg koeficijenta inteligencije, loše verbalne izvedbe, oštećenog kratkotrajnog pamćenja te oštećenih izvršnih funkcija. Uspjeh u školi je također lošiji kod djece s NAS-om, a manifestira se nižim prosječnim rezultatima akademskih testova u svakom razredu i domeni. Preliminarni podatci istraživanja pokazali su regionalno smanjenje volumena mozga, promjene u sazrijevanju neuronskih puteva i relativnu mikrocefaliju. Pretpostavlja se da navedeni podatci mogu biti podloga nepovoljnih ishoda kod novorođenčadi s NAS-om (2).

Novorođenčad s NAS-om ima 2 puta veću vjerojatnost dijagnosticiranja poremećaja pažnje/hiperaktivnosti, poremećaja ponašanja i poremećaja prilagodbe. Također, sklonija su agresivnosti i poremećaju anksioznosti, u usporedbi s djecom koja nisu bila izložena opioidima. Smatra se da je kod novorođenčadi s NAS-om povećan rizik od rehospitalizacije tijekom djetinjstva zbog zlostavljanja, traume i ponašajnih problema. Stope smrtnosti su već desetljećima više u mnogim razvijenim zemljama (2).

Nedavno istraživanje pokazalo je uzročno-posljedičnu vezu između perinatalne izloženosti opioidima i razvoja astme i ekcema u novorođenčadi. Pokazana je i poveznica između upotrebe opioida kod majke i rizika od perinatalne infekcije, prijevremenog poroda i niske porođajne težine novorođenčeta (91).

Provedeno je i veliko randomizirano kontrolirano istraživanje nazvano MOTHER (eng. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research), koje je proučavalo neurološki razvoj te ishode rasta kod novorođenčadi s NAS-om (92). U istraživanju su redovito praćena djeca (do treće godine života), koja su pretežno bila izložena buprenorfinu ili metadonu. Rezultati nisu pokazali značaju razliku u neurološkom razvoju i ishodu rasta kod novorođenčadi izložene opioidima. Izloženost buprenorfinu ili metadonu nije imala štetan učinak na fizički, mentalni i bihevioralni razvoj te djece. Pretpostavlja se da su česta praćenja od strane zdravstvenih stručnjaka pozitivno djelovala na odnos majke i novorođenčeta, zbog kontinuirane podrške majci koja je dovela do obogaćenog kućnog okruženja i normalnog razvoja novorođenčeta (6,44).

Bilo kakvi zaključci o ovoj tematici ograničeni su majčinim ponašanjem. Vrlo vjerojatno postoje razlike u ishodima između majki koje su uključene u programe liječenja i majki koje ilegalno upotrebljavaju opioide, uz popratne psiho-socijalne čimbenike (2).

11. KOMPLIKACIJE

Novorođenčad koja je intrauterino bila izložena opioidima (češće heroinu), vjerojatno će biti rođena prijevremeno, imati IUGR i nisku porođajnu težinu. Izložena su i visokom riziku od zaostajanja u rastu zbog kombinacije hipermetaboličkog stanja i poteškoća s hranjenjem. Opasne komplikacije poput konvulzija su rijetke, a ukoliko se dogode, češće su kod novorođenčadi izložene metadonu. Novorođenčad s NAS-om izložena je većem riziku od smrtnog ishoda (6,54).

12. DALJNJE PRAĆENJE DJETETA

Pri otpustu iz bolnice novorođenče s NAS-om može još mjesecima imati blaže izražene prethodno prisutne simptome (93). Važno je organizirati redovite kontrole primarnog pedijatra radi procjene recidiva ili kasnog početka simptoma NAS-a, praćenja TT radi sprječavanja zaostajanja u rastu te edukacije skrbnika. Zbog ranog prepoznavanja i

zbrinjavanja dugoročnih posljedica NAS-a, potrebno je organizirati kontrole i kod subspecijalističkih pedijatara koji se bave razvojno-bihevioralnim područjem, oftalmologijom, neurologijom te stručnjaka za radnu terapiju, fizioterapiju i nutricionizam (6,94,95). Kod novorođenčadi s NAS-om vrlo je bitna rana intervencija, ako se uoči bilo kakav problem (96).

Potrebno je osmisliti plan sigurne skrbi za novorođenče (41). Cilj je održati obitelj na okupu (93), međutim socijalna služba mora intervenirati ukoliko postoje dokazi zanemarivanja djeteta, zlostavljanja ili nanošenja štete (41). S obzirom da nisu sve majke opremljene za brigu o djetetu u postnatalnom razdoblju, potrebno je izgraditi dobar odnos između pružatelja zdravstvene zaštite i majke te im pružiti podršku (41). Važno je pružiti dosljedne informacije majkama, na neosuđujući način uz očuvanje povjerljivosti podataka. Također, važno je pružiti i majkama potrebnu skrb poput uključivanja u programe liječenja ovisnosti, psihijatrijske pomoći, usluge kontracepcije i drugih za koje smatraju da su im potrebne (93).

13. EDUKACIJA I PREVENCIJA

Majka ili skrbnik i djetetova obitelj trebaju biti educirani o medicinskom liječenju, komplikacijama i prognozi NAS-a. Simptomi NAS-a mogu se pojaviti unutar 24 do 48 sati nakon rođenja ili čak tjedan dana nakon rođenja, stoga je važno pratiti simptome čak i nakon otpusta iz bolnice. Svaka žena u generativnoj dobi mora biti informirana o potencijalno štetnim učincima zlouporabe droga, uključujući NAS. NAS se može spriječiti ukoliko žena prestane uzimati droge prije nego što zatrudni i ili ukoliko majka prestane koristiti droge rano u trudnoći. Ponekad je potrebno ženu uključiti u siguran medicinski program pod stručnim nadzorom, ukoliko nije moguće prekinuti nadomjesnu terapiju lijekovima tijekom trudnoće (2).

NAS odražava daljnje implikacije složene javnozdravstvene krize. Trudnice i žene reproduktivne dobi trebaju unutar mikrozajednice u kojoj žive učinkovit pristup prevenciji, liječenju i uslugama (na primjer pristup sveobuhvatnom liječenju poremećaja ovisnosti, pristup visoko učinkovitoj kontracepciji), kako bi se spriječila pojava NAS-a. Napori u javnom zdravstvu i nadzoru nastavljaju se razvijati te će uključenost pedijatara na lokalnoj, državnoj i nacionalnoj razini i dalje biti važna kako bi se osiguralo rješavanje potreba djece (97,98).

14. ZAKLJUČAK

Zlouporaba supstanci tijekom trudnoće i broj novorođenčadi s NAS-om zabrinjavajuće brzo rastu. Neusuglašenost oko ocjenjivačkih alata, mnoge modificirane verzije skala za procjenu NAS-a i needuciranost osoblja otežavaju postavljanje dijagnoze te shodno tome ne prikazuju stvarnu incidenciju NAS-a. Smjernice za farmakološko liječenje NAS-a nisu u potpunosti usuglašene i time može doći do pogrešaka u zbrinjavanju stanja novorođenčeta ili produženog liječenja. Mnogi zdravstveni djelatnici imaju osuđujući pristup prema majkama novorođenčadi s NAS-om te time mogu naštetiti odnosu koji se razvija između majke i novorođenčeta. Infrastruktura bolnica ponekad ne omogućava boravak majke i novorođenčeta u istoj sobi, što može naštetiti stvaranju njihovog odnosa i utjecati na normalan razvoj djeteta.

Zaključno, potrebni su dodatni napori kako bi se što točnije postavila dijagnoza NAS-a te izradile smjernice za liječenje NAS-a. Također, potrebna je dodatna edukacija žena, trudnica i zajednice u kojoj borave o štetnosti zlouporabe supstanci tijekom trudnoće. Zdravstveni djelatnici trebali bi pružiti podršku majkama, poticati dojenje i razvoj njihovog odnosa s novorođenčadi te im biti na raspolaganju za bilo kakva pitanja ili potrebe. Potrebno je dodatno educirati zdravstvene djelatnike o NAS-u, o skalama za procjenu stanja, pristupima liječenja, komplikacijama i dugoročnim ishodima. Infrastruktura bolnica trebala bi omogućiti boravak majke i novorođenčeta u istoj sobi.

I na kraju, od velike je važnosti iskorijeniti glavni uzrok NAS-a – zlouporabu supstanci tijekom trudnoće.

15. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici dr.sc. Dorotei Ninković, dr.med. na izdvojenom vremenu, savjetima i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se roditeljima, Sanji i Igoru, te bratu Janu na podršci da slijedim svoje želje i na vjeri da ih mogu ostvariti. Zahvaljujem se na razumijevanju, savjetima i ohrabrivanju.

Hvala mojim prijateljicama koje su bile pune razumijevanja i podržavale me na svakom koraku.

Hvala mojim prijateljima s fakulteta na svakom suosjećanju, pomoći i smijehu tijekom ovih 6 godina studiranja.

Hvala Marku na sreći i smijehu, podršci, razumijevanju i bezuvjetnoj vjeri u mene.

16. LITERATURA

1. Kuzman M, ur. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema. Svezak 1. 10. revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1994. Str. 277.
2. Anbalagan S, Mendez MD. Neonatal abstinence syndrome. StatPearls [Internet]. 2024 [pristupljeno 09.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551498/>
3. Sakoman S. Ovisnost o opijatima i trudnoća. Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju. [pristupljeno 15.05.2024.]. Dostupno na: <https://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=470>
4. Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emich JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis.* 1975;2(1-2):141-158.
5. Committee Opinion No. 711: Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017;130(2):e81-e94.
6. Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics.* 2014;134(2):e547-e561.
7. Kozhimannil KB, Graves AJ, Levy R, Patrick SW. Nonmedical use of prescription opioids among pregnant U.S. women. *Womens Health Issues.* 2017;27(3):308–315.
8. Patrick SW, Dudley J, Martin PR, Harrell FE, Warren MD, Hartmann KE, Ely EW, i sur. Prescription opioid epidemic and infant outcomes. *Pediatrics.* 2015;135(5):842-50.
9. Huybrechts KF, Bateman BT, Desai RJ, Hernandez-Diaz S, Rough K, Mogun H, i sur. Risk of neonatal drug withdrawal after intrauterine co-exposure to opioids and psychotropic medications: cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3326.
10. Jansson LM, Velez M. Neonatal abstinence syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(2):252-8.
11. Stoll BJ. Metabolic disturbances. U: Kliegman et al, ur. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18. izd. Philadelphia: Saunders; 2007.
12. Chiriboga CA. Fetal effects. *Neurol Clin.* 1993;11(3):707–28.

13. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A, Santomauro D, Erskine H, Mantilla-Herrera A, i sur. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(12):987–1012.
14. Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-887.
15. Haight SC, Ko JY, Tong VT, Bohm MK, Callaghan WM. Opioid use disorder documented at delivery hospitalization - United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(31):845-849.
16. Winkelman TNA, Villapiano N, Kozhimannil KB, Davis MM, Patrick SW. Incidence and costs of neonatal abstinence syndrome among infants with Medicaid: 2004-2014. *Pediatrics*. 2018;141(4):e20173520.
17. Strahan AE, Guy GP Jr, Bohm M, Frey M, Ko JY. Neonatal abstinence syndrome incidence and health care costs in the United States, 2016. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2):200-202.
18. Ramphul K, Mejias SG, Joynauth J. Increase in incidence of neonatal abstinence syndrome among in-hospital birth in the United States. *JAMA Pediatr*. 2021; 175(1):99-100.
19. Wachman EM, Farrer LA. The genetics and epigenetics of neonatal abstinence syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(2):105-110.
20. Wang Y, Berger L, Durrance C, Kirby RS, Kuo D, Pac J, i sur. Duration and timing of in utero opioid exposure and incidence of neonatal withdrawal syndrome. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):603-611.
21. Mayer ML, Miller RJ. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca²⁺ in mammalian neurons. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11(6):254-60.
22. Gerdin E, Salmonson T, Lindberg B, Rane A. Maternal kinetics of morphine during labour. *J Perinat Med*. 1990;18(6):479-87.
23. Rajalingam D, Boix F, Khoder A, Andersen JM, Paulsen RE. Distribution of morphine and methadone to the brain in a developmental chicken embryo model. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2023;479:116731.

24. Bhatt-Mehta V, Jing X, Wang X, Zhu HJ. Transplacental methadone exposure and risk of neonatal opioid withdrawal syndrome. *Pharmacotherapy*. 2024;44(1):22-27.
25. Wong S, Ordean A, Kahan M; Maternal fetal medicine committee; Family physicians advisory committee; Medico-legal committee; ad hoc reviewers; Special contributors. Substance use in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(4):367-384.
26. Beilin Y, Bodian CA, Weiser J, Hossain S, Arnold I, Feierman DE, i sur. Effect of labor epidural analgesia with and without fentanyl on infant breast-feeding: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesthesiology*. 2005;103(6):1211-7.
27. Oommen H, Oddbjørn Tveit T, Eskedal LT, Myr R, Swanson DM, Vistad I. The association between intrapartum opioid fentanyl and early breastfeeding: A prospective observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(12):2294-2302.
28. Hudak ML, Tan RC, The committee on drugs, The committee on fetus and newborn, Frattarelli DAC, Galinkin JL, i sur. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics*. 2012;129(2):e540–60.
29. Desmond MM, Wilson GS. Neonatal abstinence syndrome: recognition and diagnosis. *Addict Dis*. 1975;2(1-2):113-21.
30. Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans EE, McAllister JM, Davis MM. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *JAMA*. 2012;307(18):1934-40.
31. Minozzi S, Amato L, Bellisario C, Ferri M, Davoli M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD006318.
32. Barbeau DY, Weiss MD. Sleep disturbances in newborns. *Children (Basel)*. 2017;4(10):90.
33. Palla MR, Khan G, Haghghat ZM, Bada H. EEG findings in infants with neonatal abstinence syndrome presenting with clinical seizures. *Front Pediatr*. 2019;7:111.
34. Grossman MR, Berkwitz AK, Osborn RR, Xu Y, Esserman DA, Shapiro ED, i sur. An Initiative to improve the quality of care of infants with neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20163360

35. Sebastiani G, Borrás-Novell C, Casanova MA, Pascual Tutusaus M, Ferrero Martínez S, i sur. The effects of alcohol and drugs of abuse on maternal nutritional profile during pregnancy. *Nutrients*. 2018;10(8):1008.
36. Woods JR Jr, Plessinger MA, Clark KE. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *JAMA*. 1987;257(7):957-61.
37. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med*. 1986;315(23):1495-500.
38. Gawin FH, Ellinwood EH Jr. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse, and treatment. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1173-82.
39. Fantel AG, Macphail BJ. The teratogenicity of cocaine. *Teratology*. 1982;26(1):17-9.
40. Laus MF, Vales LD, Costa TM, Almeida SS. Early postnatal protein-calorie malnutrition and cognition: a review of human and animal studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(2):590-612.
41. Jansson LM, Patrick SW. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):353-367.
42. Velez M, Jansson LM. The opioid dependent mother and newborn dyad: non-pharmacologic care. *J Addict Med*. 2008;2(3):113-20.
43. McQueen K, Taylor C, Murphy-Oikonen J. Systematic review of newborn feeding method and outcomes related to neonatal abstinence syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2019;48(4):398-407.
44. Grossman M, Berkwitz A. Neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol*. 2019;43(3):173-186.
45. Raffaeli G, Cavallaro G, Allegaert K, Wildschut ED, Fumagalli M, Agosti M, i sur. Neonatal abstinence syndrome: update on diagnostic and therapeutic strategies. *Pharmacotherapy*. 2017;37(7):814-823.
46. Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, de Castro A, Cruz A, López-Rivadulla M, i sur. Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines, and alcohol exposure during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2013;35(3):296-304.
47. Narkowicz S, Płotka J, Polkowska Ż, Biziuk M, Namieśnik J. Prenatal exposure to substance of abuse: a worldwide problem. *Environ Int*. 2013;54:141-63.

48. Clark L, Rohan A. Identifying and assessing the substance-exposed infant. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2015;40(2):87-95.
49. Kramlich D, Kronk R. Relational care for perinatal substance use: a systematic review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2015;40(5):320-6.
50. Wexelblatt SL, Ward LP, Torok K, Tisdale E, Meinzen-Derr JK, Greenberg JM. Universal maternal drug testing in a high-prevalence region of prescription opiate abuse. *J Pediatr*. 2015;166(3):582-6.
51. Cotten SW. Drug testing in the neonate. *Clin Lab Med*. 2012;32(3):449-66.
52. Eichel MM, Johannemann TR. Implementation of universal maternal drug screening to identify neonatal abstinence syndrome candidates. *Newborn Infant Nurs Rev*. 2014;14:17-22.
53. Murphy-Oikonen J, Montelpare WJ, Southon S, Bertoldo L, Persichino N. Identifying infants at risk for neonatal abstinence syndrome: a retrospective cohort comparison study of 3 screening approaches. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2010;24(4):366-72.
54. McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. Longo DL, ur. *N Engl J Med*. 2016;375(25):2468–79.
55. D’Apolito KC. Assessing neonates for neonatal abstinence: are you reliable? *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28(3):220-31.
56. Orlando S. An overview of clinical tools used to assess neonatal abstinence syndrome. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2014;28(3):212-9.
57. Sanlorenzo LA, Stark AR, Patrick SW. Neonatal abstinence syndrome: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):182-186.
58. Gomez-Pomar E, Finnegan LP. the epidemic of neonatal abstinence syndrome, historical references of its' origins, assessment, and management. *Front Pediatr*. 2018;6:33.
59. Jansson LM, Garcia-Prats J, Tehrani N, ur. Neonatal abstinence syndrome, UpToDate [Internet] UpToDate; c2024 [pristupljeno 15.5.2024.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-abstinence-syndrome-nas-management-and-outcome?csi=5b248ff3-2d68-41bf-8ae7-4d4e21f2fe01&source=contentShare>
60. Verklan MT. Time for the Finnegan neonatal abstinence syndrome scoring tool to be retired? *J Perinat Neonatal Nurs*. 2019;33(3):276-277.

61. Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, Greenspan JS, Abatemarco D, Kaltenbach K, i sur. Buprenorphine for the treatment of the neonatal abstinence syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2341-2348.
62. Wachman EM, Schiff DM, Silverstein M. Neonatal abstinence syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2018;319(13):1362-1374.
63. Mehta A, Forbes KD, Kuppala VS. Neonatal abstinence syndrome management from prenatal counseling to postdischarge follow-up care: results of a national survey. *Hosp Pediatr.* 2013;3(4):317-23.
64. Grossman MR, Lipshaw MJ, Osborn RR, Berkwitz AK. A novel approach to assessing infants with neonatal abstinence syndrome. *Hosp Pediatr.* 2018;8(1):1-6.
65. Patrick SW. The triple aim for neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr.* 2015;167(6):1189-91.
66. Velez ML, Jansson LM, Schroeder J, Williams E. Prenatal methadone exposure and neonatal neurobehavioral functioning. *Pediatr Res.* 2009;66(6):704-9.
67. MacMullen NJ, Dulski LA, Blobaum P. Evidence-based interventions for neonatal abstinence syndrome. *Pediatr Nurs.* 2014;40(4):165-72, 203.
68. MacMillan KDL, Rendon CP, Verma K, Riblet N, Washer DB, Volpe Holmes A. Association of rooming-in with outcomes for neonatal abstinence syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(4):345-351.
69. Newman A, Davies GA, Dow K, Holmes B, Macdonald J, McKnight S, i sur. Rooming-in care for infants of opioid-dependent mothers: Implementation and evaluation at a tertiary care hospital. *Can Fam Physician.* 2015;61(12):e555-61.
70. Tsai LC, Doan TJ. Breastfeeding among mothers on opioid maintenance treatment: a literature review. *J Hum Lact.* 2016;32(3):521-9.
71. Wachman EM, Byun J, Philipp BL. Breastfeeding rates among mothers of infants with neonatal abstinence syndrome. *Breastfeed Med.* 2010;5(4):159-64.
72. McQueen KA, Murphy-Oikonen J, Gerlach K, Montelpare W. The impact of infant feeding method on neonatal abstinence scores of methadone-exposed infants. *Adv Neonatal Care.* 2011;11(4):282-90.

73. Balain M, Johnson K. Neonatal abstinence syndrome: the role of breastfeeding. *Infant*. 2014;10:9-13.
74. Lefevere J, Allegaert K. Question: is breastfeeding useful in the management of neonatal abstinence syndrome? *Arch Dis Child*. 2015;100(4):414-5.
75. MacMullen NJ, Samson LF. Neonatal abstinence syndrome: an uncontrollable epidemic. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(4):585-596.
76. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid-exposed newborn: assessment and pharmacologic management. *J Opioid Manag*. 2009;5(1):47-55.
77. Hall ES, Wexelblatt SL, Crowley M, Grow JL, Jasin LR, Klebanoff MA, i sur. OCHNAS Consortium. A multicenter cohort study of treatments and hospital outcomes in neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics*. 2014;134(2):e527-34.
78. Jones HE, Fielder A. Neonatal abstinence syndrome: historical perspective, current focus, future directions. *Prev Med*. 2015;80:12-7.
79. Milliren CE, Gupta M, Graham DA, Melvin P, Jorina M, Ozonoff A. Hospital variation in neonatal abstinence syndrome incidence, treatment modalities, resource use, and costs across pediatric hospitals in the United States, 2013 to 2016. *Hosp Pediatr*. 2018;8(1):15-20.
80. Grossman M, Seashore C, Holmes AV. Neonatal abstinence syndrome management: a review of recent evidence. *Rev Recent Clin Trials*. 2017;12(4):226-232.
81. Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrome: pharmacologic strategies for the mother and infant. *Semin Perinatol*. 2016;40(3):203-12.
82. Davis JM, Shenberger J, Terrin N, Breeze JL, Hudak M, Wachman EM, i sur. Comparison of safety and efficacy of methadone vs morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):741-748.
83. Tolia VN, Murthy K, Bennett MM, Greenberg RG, Benjamin DK, Smith PB, i sur. Morphine vs methadone treatment for infants with neonatal abstinence syndrome. *J Pediatr*. 2018;203:185-189.

84. Disher T, Gullickson C, Singh B, Cameron C, Boulos L, Beaubien L, i sur. Pharmacological treatments for neonatal abstinence syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(3):234-243.
85. Siu A, Robinson CA. Neonatal abstinence syndrome: essentials for the practitioner. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(3):147-55.
86. Moe-Byrne T, Brown JVE, McGuire W. Naloxone for opioid-exposed newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD003483.
87. Wachman EM, Grossman M, Schiff DM, Philipp BL, Minear S, Hutton E, i sur. Quality improvement initiative to improve inpatient outcomes for neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol.* 2018;38(8):1114-1122.
88. Burnette T, Chernicky L, Towers CV. The effect of standardizing treatment when managing neonatal abstinence syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(20):3415-3419.
89. Conradt E, Flannery T, Aschner JL, Annett RD, Croen LA, Duarte CS, i sur. Prenatal opioid exposure: neurodevelopmental consequences and future research priorities. *Pediatrics.* 2019;144(3):e20190128.
90. Larson JJ, Graham DL, Singer LT, Beckwith AM, Terplan M, Davis JM, i sur. Cognitive and behavioral impact on children exposed to opioids during pregnancy. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20190514.
91. Kelty E, Rae K, Jantzie LL, Wyrwoll CS, Preen DB. Prenatal opioid exposure and immune-related conditions in children. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2351933.
92. Kaltenbach K, O'Grady KE, Heil SH, Salisbury AL, Coyle MG, Fischer G, i sur. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine: early childhood developmental outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2018;185:40-49.
93. Patrick SW, Burke JF, Biel TJ, Auger KA, Goyal NK, Cooper WO. Risk of hospital readmission among infants with neonatal abstinence syndrome. *Hosp Pediatr.* 2015;5(10):513-9.
94. Oostlander SA, Falla JA, Dow K, Fucile S. Occupational therapy management strategies for infants with neonatal abstinence syndrome: scoping review. *Occup Ther Health Care.* 2019;33(2):197-226.

95. McCarty DB, Peat JR, O'Donnell S, Graham E, Malcolm WF. "Choose physical therapy" for neonatal abstinence syndrome: clinical management for infants affected by the opioid crisis. *Phys Ther.* 2019;99(6):771-785.
96. Peacock-Chambers E, Leyenaar JK, Foss S, Feinberg E, Wilson D, Friedmann PD, i sur. Early intervention referral and enrollment among infants with neonatal abstinence syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2019;40(6):441-450.
97. Patrick SW. Improving public health systems for substance-affected pregnancies. *Am J Public Health.* 2019;109(1):22–23.
98. Ko JY, Wolicki S, Barfield WD, Patrick SW, Broussard CS, Yonkers KA, Naimon R, i sur. CDC Grand Rounds: Public health strategies to prevent neonatal abstinence syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(9):242-245.

17. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. kolovoza 1998. godine u Zagrebu. Pohađala sam Gimnaziju Lucijana Vranjanina te sam 2018. upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Svoje medicinsko obrazovanje od 2020. godine nastavljam na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivni sam član Studentske sekcije za pedijatriju od 2021. godine gdje sudjelujem u raznim akcijama i edukativnim predavanjima.

Aktivni sam član Udruge EMSA-e (European Medical Students' Association) Zagreb od 2022. godine. Sudjelujem u organizaciji i provedbi ZIMS-a (Zagreb International Medical Summit) i EMSS-a (Emergency Medical Summer School). Također, 2023. godine sam bila koordinatorica projekta Clinical Skills Event, u suradnji s Udrugom studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (CPSA).

Aktivni sam član studentske Udruge StEPP (Studentska ekipa prve pomoći) od 2023. godine. Sudjelujem u provođenju edukacija o postupcima napredne prve pomoći u izvanbolničkoj hitnoj službi za studente medicine, stomatologije i srodnih studija. Također, sudjelujem i u javnozdravstvenoj akciji „Oživi me“ gdje educiramo laike o postupcima prve pomoći.

Aktivno sam sudjelovala na kongresima poput „Prvog kongresa psihoterapeuta u BiH“, „8. Kongresa hitne medicine u Rijeci (HitRi)“, „Croatian Student Summit: CROSS19“, 2nd International Conference on Extracorporeal Organ Support (ICEOS)“, „15. Kongresa koordinacije hrvatske obiteljske medicine s međunarodnim sudjelovanjem“, „17th Congress of the European Federation of Sexology“.