

Preživljenje i pobol u novorođenčadi vrlo niske rodne mase rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb do otpusta iz rodilišta

Vincelj, Ida

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:969681>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ida Vincelj

**Preživljenje i pobol
novorođenčadi vrlo niske rodne mase
rođene u Klinici za ženske bolesti i
porode KBC-a Zagreb
do otpusta iz rodilišta**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ida Vincelj

**Preživljenje i pobol
novorođenčadi vrlo niske rodne mase
rođene u Klinici za ženske bolesti i
porode KBC-a Zagreb
do otpusta iz rodilišta**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof. dr. sc. Emilje Juretić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA

BPD - Bronhopulmonalna displazija

IVH – Intraventrikularno krvarenje

NEC – Nekrotizirajući enterokolitis

RSV – Respiratorni sincicijski virus

PMD – Postmenstruacijska dob

PDA – Perzistentni ductus arteriosus

DM – Diabetes mellitus

PVL – Periventrikularna leukomalacija

ROP – Prematurna retinopatija

IUGR – Intrauterini zastoj u rastu

RD – Rodna duljina

VLBW – Very-low-birth-weight

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

| | |
|---|----|
| 1. Uvod | 1 |
| 1.1. Definicije prematuriteta i intrauterinog zastoja u rastu | 1 |
| 1.2. Rizični čimbenici | 2 |
| 1.3. Učestalost | 3 |
| 1.4. Preživljenje novorođenčadi vrlo niske rodne mase | 4 |
| 1.5. Kratkoročne komplikacije | 6 |
| 1.6. Dugoročne komplikacije | 9 |
| 2. Cilj rada | 11 |
| 3. Ispitanici i metode | 12 |
| 4. Rezultati | 13 |
| 5. Rasprava | 22 |
| 6. Zaključci | 24 |
| 7. Zahvale | 25 |
| 8. Literatura | 26 |
| 9. Životopis | 29 |

SAŽETAK

PREŽIVLJENJE I POBOL NOVOROĐENČADI VRLO NISKE RODNE MASE ROĐENE U KLINICI ZA ŽENSKJE BOLESTI I PORODE KBC-a ZAGREB DO OTPUSTA IZ RODILIŠTA

Ida Vincelj

CILJ: Prikazati mortalitet i morbiditet novorođenčadi vrlo niske rodne mase do otpusta iz rodilišta rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u periodu od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine.

ISPITANICI I METODE: Retrospektivno prikupljeni podaci iz bolničke baze podataka u navedenom trogodišnjem razdoblju. Analizirane su karakteristike vezane uz majku, trudnoću i prijevremeni porod te mortalitet i kratkoročni morbiditet za 278 novorođenčadi vrlo niske rodne mase. Novorođenčad je grupirana u 4 podskupine.

REZULTATI: Udio novorođenčadi vrlo niske rodne mase iznosio je 2,2%. Od 278 analizirane novorođenčadi vrlo niske rodne mase umrlo je 55 (19,8%). Mortalitet je iznosio 47,8% za novorođenčad <750g, 17,2% za skupinu 750-999g, 12,1% za 1000-1249g i 5,7% za novorođenčad 1250-1499g. Kao najvažnije kratkoročne komplikacije analizirani su učestalost BPD-a, kirurški liječenog NEC-a, IVH-a stupnja III i IV, PVL-a, ROP-a stupnja III i sepe. Najčešća zabilježena komplikacija bila je bronhopulmonalna displazija koja je bila prisutna u 34,9% (ovisnost o kisiku 28. dan postnatalno), tj. 18,3% (ovisnost o kisiku 36. tjedan PMD) novorođenčadi. Učestalost kirurški liječenog NEC-a u ovom istraživanju iznosila je 6,5%, jednako kao i učestalost IVH stupnja III i IV. PVL je bila prisutna u 4% novorođenčadi. ROP je bio prisutan u 33,5% novorođenčadi, ROP stupnja III u 8%, a liječenje laserskom fotokoagulacijom i/ili primjenom anti-VEGF primjenjeno je u 8% novorođenčadi. Sepsa je dijagnosticirana u 28,1% novorođenčadi.

ZAKLJUČAK: U Klinici za ženske bolesti i porode rađa se i liječi veliki broj novorođenčadi vrlo niske rodne mase. Rezultati skrbi i liječenja takve novorođenčadi u skladu su sa svjetskim i europskim trendovima. Podatci iz ovog istraživanja mogli bi se koristiti kao orijentacijski pokazatelji u savjetovanju roditelja novorođenčadi vrlo niske rodne mase.

KLJUČNE RIJEČI: novorođenčad, vrlo niska rodna masa, mortalitet, morbiditet

SUMMARY

SURVIVAL AND MORBIDITY RATES IN VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT NEWBORNS UNTIL DISCHARGE FROM THE DEPARTMENT OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS OF THE UNIVERSITY HOSPITAL CENTER ZAGREB

Ida Vincelj

OBJECTIVE: To present mortality and morbidity of very-low-birth-weight infants born at the Department of Gynecology and Obstetrics, UHC Zagreb from January 1st 2014 through December 31st 2016.

METHODS: Retrospective collection of the data through three-year period. We analyzed risk factors for preterm birth, mortality and short-term morbidity for 278 VLBW infants divided into 4 subgroups.

RESULTS: The rate of VLBW infants was 2,2%. Of 278 infants 55 (19,8%) died. Mortality rates were 47,8% for infants <750g birth weight, 17,2% for infants of 750-999g, 12,1% for 1000-1249g group and 5,7% for 1250-1499g group. Prevalence of BPD, surgically treated NEC, IVH grade III and IV, PVL, ROP grade III and sepsis were analyzed as the most important parameters of short-term outcome. The most common complication was BPD which was diagnosed in 34,9% (oxygen on the 28th day postnatally) and 18,3% (oxygen at 36 weeks postmenstrual age) of infants. Surgically treated NEC as well as IVH grade III and IV were present in 6,5% of infants. PVL was present in 4% and ROP in 33,5% of infants. Sepsis was diagnosed in 28,1% of infants.

CONCLUSION: The number of VLBW infants that are born and treated in Department of Gynecology and Obstetrics of the University Hospital Center Zagreb is large. The results of treatment and care for such infants are in agreement with current trends in developed countries. Data from this research may be used for counselling parents of VLBW infants.

KEY WORDS: newborn, infant, very-low-birth-weight, mortality, morbidity

1. UVOD

1.1. Definicije prematuriteta i intrauterinog zastoja u rastu

Kratkoročni i dugoročni ishod novorođenčeta najviše ovisi o dvama faktorima: o gestacijskoj dobi i o prenatalnom tjelesnom razvoju, koji obično procjenjujemo rodnom masom. ^[1]

Gestacijsku dob novorođenčeta računamo od prvog dana posljednje majčine menstruacije do poroda. Prema prihvaćenom dogovoru normalno trajanje gestacije je 40 tjedana (280 dana). Donošeno novorođenče je ono koje je nošeno od punih 37 tjedana (259 dana) do puna 42 tjedna (294 dana). Svako novorođenče rođeno prije 37. tjedna nazivamo nedonošeno, tj. nedonošče, a svako novorođenče rođeno nakon 42. tjedna nazivamo prenošeno.^[1] Nedonoščad je prema trajanju gestacije podijeljena u četiri skupine; ekstremno, vrlo, umjereno i kasnoprijevremeno rođena nedonoščad. Ekstremno prijevremeno rođena nedonoščad (ekstremno niske gestacije) je nedonoščad rođena prije 28. tjedna gestacije. Vrlo prijevremeno rođena nedonoščad (vrlo niske gestacije) je ona koja je rođena od početka 28. do kraja 31. tjedna gestacije. Umjereno prijevremeno rođena nedonoščad je ona rođena od početka 32. tjedna do kraja 33. tjedna gestacije. Naposljetku, kasno prijevremeno rođena nedonoščad je ona rođena od početka 34. do kraja 36. tjedna gestacije.^[2]

Prenatalni tjelesni razvoj ocjenjujemo na temelju usporedbe rodne mase i porodne duljine s gestacijskom dobi s pomoću odgovarajućih tablica ili krivulja. Najčešće se koriste Fentonove krivulje u kojima se prikazuju centilne vrijednosti rodne mase i porodne duljine od 22. do 50. tjedna gestacije. Novorođenčad koja u svojoj gestacijskoj dobi ima rodnu masu koja pada između gornje (devedesete) i donje (desete) centilne krivulje nazivamo eutrofičnom novorođenčadi, tj. novorođenčadi normalne rodne mase za dob. Hipotrofično novorođenče je ono čija je rodna masa ispod 10. centilne krivulje, a hipertrofično je ono čija je rodna masa iznad 90. centile. ^[1]

U prošlosti se nedonošče definiralo kao svako novorođenče čija je rodna masa bila manja od 2500 grama. Danas se zna da svu novorođenčad lakšu od 2500 grama možemo podijeliti u dvije skupine. U prvoj su skupini ona koja su se intrauterino normalno razvijala, ali je porod nastupio prije 37. tjedna gestacije. Takvu novorođenčad nazivamo nedonoščad u smislu suvremene defincije i oni čine 2/3 sve novorođenčadi rodne mase manje od 2500 grama. U drugu skupinu svrstavamo

novorođenčad s intrauterinim zastojem u rastu pa njihova rodna masa ne odgovara očekivanoj masi za gestacijsku dob i manja je od 10. centilne krivulje. Takvu novorođenčad nazivamo intrauterino hipotrofičnom novorođenčadi koja mogu, ali i ne moraju biti nedonoščad. Oni čine 1/3 sve novorođenčadi lakše od 2500 grama pri rođenju. ^[1]

Svu novorođenčad rodne mase manje od 2500 grama (nedonošenu i intrauterino hipotrofičnu) danas označavamo kao novorođenčad niske rodne mase i promatramo ih kao jednu skupinu zbog zajedničkih obilježja: teškoće prilagodbe na ekstrauterini život, potrebe za posebnom njegom, povećanog morbiditeta i mortaliteta. Zbog svih tih razloga, takvu novorođenčad ujedno nazivamo i ugrožena novorođenčad. ^[1] Novorođenčad niske rodne mase dalje je grupirana u dvije podskupine, podskupinu novorođenčadi vrlo niske rodne mase u koju ubrajamo novorođenčad rodne mase manje od 1500 grama te podskupinu novorođenčadi ekstremno niske rodne mase u koju ubrajamo novorođenčad rodne mase manje od 1000 grama. ^[3]

Zbog manje pouzdanog određivanja gestacijske dobi u jednog dijela novorođenčadi, preporuča se statistički iskazivati podatke prema rodnoj masi kako bi se mogli uspoređivati. Rodna masa uvijek je zabilježena te predstavlja pouzdan podatak koji ne podliježe varijabilnosti subjektivne procjene za razliku od gestacijske dobi. ^[3]

1.2. Rizični čimbenici

Najvažniji čimbenik za rođenje djeteta vrlo niske rodne mase je prijevremeni porod. Novorođenčad vrlo niske rodne mase najčešće je nedonoščad rođena prije 32. tjedna gestacije. Fetus najviše dobiva na težini u zadnjem tromjesečju trudnoće. Budući da je nedonoščad rođena prije toga perioda, često se rađaju vrlo niske rodne mase. ^[8]

Neki od uzroka prijevremenog poroda su nemogućnost maternice da zadrži plod (višeplodne trudnoće, insuficijencija vrata maternice, malformacije maternice), teže bolesti majke, infekcije majke i fetusa, prijevremeno odljuštenje posteljice, prijevremeni poticaj na uspješne kontrakcije maternice. Uzrok prijevremenog poroda ne može se pronaći kod više od 50% slučajeva. ^[1]

Drugi uzrok vrlo niske rodne mase je intrauterini zastoj u rastu koji nastaje zbog fetalnih, majčinih ili čimbenika vezanih uz posteljicu. Fetalni uzroci zastoja u

rastu su kromosomske anomalije i kongenitalne malformacije. Majčini uzroci su teška anemija, kronična pothranjenost, bolesti u trudnoći poput kronične arterijske hipertenzije i preeklampsije, bubrežna i kardiovaskularna insuficijencija. Uzroci vezani uz posteljicu uključuju primarno slabije razvijenu posteljicu, poremećaje optoka krvi i izmjene tvari kroz posteljicu te relativno insuficijenciju posteljice kod prenošenosti.^[1]

Ostali čimbenici koji povećavaju rizik prijevremenog poroda i vrlo niske rodne mase vezani su uz majku i uključuju smanjeno dobivanje na težini tijekom trudnoće, prethodnu trudnoću s rođenjem novorođenčeta vrlo niske rodne mase, određeno etničko podrijetlo, pušenje, konzumaciju alkohola i droge, životnu dob mlađu od 17 ili stariju od 35 godina.^[8]

Također, društveno-ekonomski faktori poput teškoga fizičkog rada, kronične iscrpljenosti, kronične i teške pothranjenosti i loše prehrane utječu na pojavu zaostajanja u rastu i prijevremenog poroda.^[1]

Diljem svijeta pokušava se smanjiti učestalost prijevremenih porođaja i rođenja novorođenčadi vrlo niske rodne mase provođenjem dobre prekonceptijske skrbi, planiranjem trudnoće, provođenjem dobre prenatalne skrbi i nadzora trudnoće te poboljšanjem društveno-ekonomskih čimbenika poput osiguravanja rodiljnog dopusta.^[1]

1.3. Učestalost

U cijelome svijetu učestalost prijevremeno rođene djece je u porastu. To se objašnjava porastom broja višeplođnih trudnoća nakon postupaka potpomognute oplodnje, rađanjem žena starije životne dobi te žena s ozbiljnim zdravstvenim problemima.^[3]

Godišnje se u svijetu rodi 15 milijuna prijevremeno rođene djece (više od 1 djeteta od njih 10 je nedonošče) od čega 1,1 milijun umre od komplikacija prijevremenog rođenja. U 184 zemlje svijeta učestalost nedonošenosti varira od 5 do 18%.^[4]

Porast učestalosti prijevremeno rođene djece prati i porast novorođenčadi niske rodne mase čija učestalost također varira od 6 do 18%, a u Europi iznosi 6%. Više od 20 milijuna novorođenčadi diljem svijeta (15,5% svih poroda) rođeno je s niskom rodnom masom (ispod 2500 grama). Učestalost je dva puta veća u zemljama u razvoju (16,5%) nego u razvijenim zemljama (7%).^[5]

Unutar skupine novorođenčadi vrlo niske rodne mase učestalost novorođenčadi ekstremno niske rodne mase teško je odrediti, jer u nekim zemljama ne postoji pouzdana evidencija takve novorođenčadi. ^[3]

Proučavajući američke podatke, uviđa se da, za razliku od učestalosti novorođenčadi niske rodne mase koja je u porastu, učestalost novorođenčadi vrlo niske rodne mase stagnira u proteklih 20 godina. Također, vidljivo je da učestalost ovisi o rasi, etničkoj pripadnosti te o broju plodova u trudnoći. Tako je 2014. godine postotak novorođenčadi vrlo niske rodne mase u afroameričkoj populaciji bio 2,9%, dok je u bjelačkoj bio 1,1%. U višeplođnih trudnoća, učestalost novorođenčadi vrlo niske rodne mase bila je 10,5%, dok je kod jednoplođnih trudnoća učestalost bila 1,1%.^[6]

U našoj populaciji udio novorođenčadi vrlo niske rodne mase iznosi oko 1% ukupno rođene djece, a udio je novorođenčadi ekstremno niske rodne mase ispod 0,6%.^[3]

1.4. Preživljenje novorođenčadi vrlo niske rodne mase

Granicom za mogućnost preživljenja nedonoščadi, tj. granicom sposobnosti za ekstrauterini život smatra se gestacijska dob od 22-23 tjedna i rodna masa 500-600 grama. ^[1]

Rizik smrti raste sa smanjenjem gestacijske dobi i rodne mase. Primjerice, prema američkim podacima, 85% novorođenčadi rodne mase manje od 500 grama umire u prvoj godini života. ^[7] Novorođenčad vrlo niske rodne mase ima više od 100 puta veće stope novorođenačkog mortaliteta od novorođenčadi rodne mase preko 2500 grama.^[6] Broj smrti na 1000 živorođenih u SAD-u u 2013. godini prema gestacijskoj dobi bio je 39,9 za novorođenčad rodne mase od 1250-1499 grama; 61,7 za novorođenčad mase od 1000 do 1249 grama; 124,6 za novorođenčad rodne mase od 750 do 999 grama; 394,3 za novorođenčad mase od 500 do 749 grama te 853 za novorođenčad rodne mase ispod 500 grama. Za usporedbu, stopa smrtnosti za novorođenčad rodne mase veće od 2500 grama bila je 2,1. ^[7]

Slični podaci dobiveni su i za gestacijsku dob pa je tako broj smrti na 1000 živorođenih za kasno prijevremeno rođene bila 7,23; za umjereno prijevremeno rođene 16,02; za vrlo prijevremeno rođene 35,7; te za ekstremno prijevremeno rođene 374,74. Novorođenčad gestacijske dobi od 40 tjedana imala je stopu smrtnosti od 1,75, a novorođenčad gestacijske dobi od 37 do 39 tjedana 2,41. ^[7]

U njemačkoj studiji koja je uključila 13 147 novorođenčadi rodne mase od 250 do 1499 grama, ukupni mortalitet unutar prvih 30 dana života bio je 9,4%. Mortalitet novorođenčadi od 500 do 749 grama bio je 22,2%, za novorođenčad od 750 do 999 grama iznosio je 7,1%, za novorođenčad od 1000 do 1249 grama bio je 2,9%, a za novorođenčad od 1250 do 1499 grama bio je 1,7%. Mortalitet u prvih 180 dana života povećao se u odnosu na mortalitet u prvih 30 dana života ukupno na 10,9%, a također se povisio i u svim podskupinama novorođenčadi.^[9]

Cilj EuroHOPE studije bio je usporediti ishod novorođenčadi vrlo niske rodne mase i nedonoščadi u sedam europskih zemalja u periodu od 2006. do 2008. godine. Uvidjelo se da se mortalitet razlikuje između pojedinih zemalja i da je najmanji u nordijskim zemljama (Finska, Švedska, Norveška) i u Škotskoj. Najmanji mortalitet imala je Švedska i on je iznosio 8% za mortalitet u prvih 30 dana života i 9,4% za mortalitet u prvoj godini života. Najveći mortalitet zabilježen je u Mađarskoj i iznosio je 15,7% za mortalitet u prvih 30 dana života i 18,1% za mortalitet u prvoj godini života.^[10]

Iako se preživljenje ne može jednoznačno odrediti i različito je definirano u različitim studijama, možemo reći kako se u većini zemalja preživljenje nedonoščadi i novorođenčadi vrlo niske rodne mase poboljšalo. No, iako preživljavaju sve nezrelija i sve manja novorođenčad, malo se govori o kratkoročnim i dugoročnim komplikacijama koje se kod takve novorođenčadi javljaju u većem postotku što je manja gestacijska dob i rodna masa.^[3]

Američka studija usporedila je podatke o mortalitetu i morbiditetu novorođenčadi vrlo niske rodne mase rođene u periodu od 1995.-1996. s onima rođenima od 1997. do 2002. godine. Uvidjelo se da se preživljenje povećalo s 84% na 85%, a preživljenje bez ozbiljnih komplikacija poput bronhopulmolane displazije (BPD), intraventrikularnog krvarenja (IVH), nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEC) i kasne neonatalne sepse ostalo je isto i iznosilo je 70%. Incidencija NEC-a (7%), teškog IVH-a (12%) i kasne neonatalne sepse (22%) ostala je nepromijenjena, a incidencija BPD-a je pala za 1% (s 23% na 22%).^[11]

Danas se postavlja pitanje koja je gestacijska dob i rodna masa premala za preživljenje bez velikih posljedica te koja je terapija preagresivna. Za dobru procjenu nužno je poznavati studije koje analiziraju ishod, kratkoročne i dugoročne komplikacije nedonoščadi na granici preživljavanja te podatke za vlastitu populaciju i uvjete ustanova u kojima se takva nedonoščad zbrinjava kako bi se rezultati mogli

pratiti i analizirati te također kako bi se roditeljima mogla izložiti realna očekivanja na početku liječenja.^[3]

1.5. Kratkoročne komplikacije

Niska gestacijska dob i vrlo mala težina stvaraju poteškoće u prilagodbi na ekstrauterini život svakog novorođenčeta vrlo niske rodne mase.^[1]

Najčešće komplikacije su respiratorne. U nedonoščeta centralna regulacija disanja nije u potpunosti uspostavljena što se očituje periodičnim disanjem sa sklonošću apneji (nedonošče „zaboravi“ disati). U plućima postoji jako mala količina surfaktanta, sam prsni koš je mekan i uzak, a respiracijska muskulatura nerazvijena što sve smanjuje mehanički učinak ventilacije. Zbog toga je nedonoščad posebno sklona teškoćama prilagođavanja disanja u obliku hijalinomembranske bolesti, pneumotoraksa, plućne hemoragije i bronhopulmonalne displazije.^[1]

Bronhopulmonalna displazija (BPD) ili neonatalna kronična plućna bolest najozbiljnija je respiratorna komplikacija nedonoščadi. BPD nastaje kao posljedica liječenja mehaničkom ventilacijom intermitentnim pozitivnim tlakom i visokim inspiracijskim koncentracijama kisika dulje od nekoliko dana. Javlja se u oko 30% mehanički ventilirane djece.^[1] Ranija definicija bolesti obuhvaćala je ovisnost o kisiku 28. dan postnatalno ili s 36 tjedana postmenstruacijske dobi (PMD). Pokazalo se kako ova definicija nije dobra u prognoziranju ishoda zbog povećane stope preživljavanja novorođenčadi ekstremno niske rodne mase te povećane prevalencije blažih oblika bronhopulmonalne displazije zbog poboljšanog liječenja respiratornog distress sindroma. Primjerice, kod novorođenčadi vrlo niske rodne mase ovisnost o kisiku 28. dan postnatalno može postojati zbog izrazite nezrelosti pluća, bez dodatnog oštećenja visokim tlakom i volumenom korištenim pri mehaničkoj ventilaciji. Budući da u definiciji nema gestacijske dobi pri rođenju niti gradacije bolesti, National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) je 2001. postavio nove kriterije za dijagnozu BPD koji uključuju ovisnost o kisiku s 36 tjedana PMD za djecu rođenu prije 32. tjedna gestacije te ovisnost o kisiku od 29. do 55. dana postnatalno za djecu rođenu ≥32. tjedna gestacije. Bolest se označava kao blaga, umjerena ili teška ovisno o koncentraciji kisika o kojoj novorođenče ovisi i o primjeni pozitivnog tlaka.^[12]

Dijagnoza se postavlja na temelju anamnestičkih podataka o mehaničkoj ventilaciji i oksigenoterapiji, znakova tahidispneje, hiperkapnije i hipoksemije koja

zahtijeva oksigenoterapiju i karakteristične rendgenske slike. Liječenje je dugotrajno. Oko 60% djece otpuštene iz bolnice bude ponovno hospitalizirano, a oko 20% završava letalno najčešće u prvoj godini života. Veliki broj djece ima godinama oštećenu plućnu funkciju što se očituje tahipnejom, hipoksemijom, ovisnošću o dodatnom kisiku, plućnom arterijskom hipertenzijom i težim tijekom uobičajenih respiratornih infekcija, osobito respiratornim sincicijskim virusom (RSV).^[1]

Najčešća srčana greška u prematurusa je simptomatski otvoreni ductus arteriosus (PDA). Češće se javlja u nedonoščadi s respiratornim distress sindromom. U novorođenčadi vrlo niske rodne mase incidencija je oko 30%.^[13] Iako većina djece s otvorenim duktusom nema simptoma, prognoza neliječenog duktusa nije dobra, jer svakom djetetu prijete srčana insuficijencija. U nedonoščadi se često pokušava liječenje indometacinom i ibuprofenom - inhibitorima sinteze prostaglandina, koji uzrokuju kontrakciju duktusa.^[1]

Novorođenčad vrlo niske rodne mase sklona je prolaznim smetnjama enteralnog hranjenja zbog slabe koordinacije refleksa sisanja, gutanja i disanja te zahtijeva prehranu gastičnom sondom, a gotovo uvijek i parenteralnu prehranu. Postoji i sklonost hipotermiji zbog velike tjelesne površine u odnosu na tjelesnu masu, slabe termičke izolacije zbog nedostatka potkožnog masnog tkiva te nedostatka zaliha energije (glikogen, smeđe masno tkivo).^[1]

U nedonoščadi se javlja i poremećena regulacija glukoze koja se očituje kao neonatalna hipoglikemija ili hiperglikemija. Hipoglikemija je češća i nastaje kao posljedica smanjene rezerve glikogena, povećane potrošnje termoregulacijom te nezrelosti drugih metaboličkih funkcija.^[1]

Hiperglikemija najčešće nastaje zbog poremećenog odgovora prematurusa na parenteralno primjenjenu glukozu. Kod novorođenčadi ekstremno niske rodne mase hiperglikemija se javlja neovisno o primjenjenoj glukozu te se povezuje sa smanjenom sekrecijom inzulina, rezistencijom na inzulin i nedovoljnom supresijom stvaranja glukoze u jetri. Ostali uzroci hiperglikemije uključuju sepsu, reakciju na stres, kortikosteroidnu terapiju i neonatalni diabetes mellitus (DM). Neonatalni DM rijedak je uzrok hiperglikemije. Definiira se kao perzistentna hiperglikemija koja se pojavljuje u prvim mjesecima života i traje duže od dva tjedna te zahtijeva liječenje inzulinom. Većina oboljelih je mala za gestacijsku dob što može biti povezano sa smanjenom produkcijom inzulina ili inzulinskom rezistencijom u fetalno doba. Nije poznato je li neonatalna hiperglikemija klinički važan pokazatelj neonatalnog ishoda.^[14]

Neonatalna sepsa, osobito kasna koja se definira kao ona koja se javlja nakon tri dana života, javlja se u oko 20% novorođenčadi vrlo niske rodne mase. U oko 70% slučajeva izolirani uzročnici su gram-pozitivni mikroorganizmi. Oboljeli od kasne neonatalne sepse imaju povećani rizik za letalni ishod, a preživjeli duže borave u bolnici. Također, neonatalna sepsa povezana je s lošijim neurorazvojem i zastojem u rastu.^[15]

Nekrotizirajući enterokolitis (NEC) je teška, akutna i potencijalno smrtonosna bolest novorođenčadi koja se najčešće javlja kod nedonoščadi i intrauterino hipotrofične djece.^[1] Bolest se javlja u 2-10% novorođenčadi vrlo niske rodne mase. Povezana je s povećanom smrtnosti te povećanim rizikom za zaostajanje u rastu i psihomotornom razvoju u preživjelih.^[16] Obilježena je brzim razvojem nekroze stijenke crijeva s perforacijom i sekundarnim peritonitisom. Klinički se bolest očituje od prvog do desetog dana života, a kod najnezrelije nedonoščadi i kasnije, kao napuhavanje trbuha s povraćanjem ili retencijom želučanog i crijevnog sadržaja u želucu zbog zastoja prolaza kroz crijeva. Nakon početnih simptoma najčešće se javlja sukrvavi proljev s naglim pogoršanjem stanja svijesti. Liječenje je konzervativno (prekid uzimanja bilo čega per os, sukcija želuca, krvni derivati, antibiotici i parenteralna prehrana) i kirurško. Prognoza bolesti nije dobra te čak i uz ranu dijagnozu i liječenje završava letalno u 20-40% oboljelih.^[1]

Češće neurološke komplikacije koje se javljaju u prematurusa su intraventrikularno krvarenje (IVH) i periventrikularna leukomalacija (PVL).

Najveći rizik za razvoj intraventrikularnog krvarenja (IVH) postoji u nedonoščadi rođene 10 tjedana prerano.^[17] Učestalost IVH u novorođenčadi vrlo niske rodne mase je 20-25%.^[18] IVH se najčešće javlja u prvih nekoliko dana života, a rijedak je nakon prvog mjeseca. Postoje 4 stupnja IVH. Stupnjevi I i II uključuju manje krvarenje koje većinom ne uzrokuje dugoročne posljedice. Stupanj I još se naziva i krvarenje germinalnog matriksa. Stupnjevi III i IV uključuju ozbiljnije krvarenje. U stupnju III krv u proširenim ventrikulima pritišće tkivo mozga ili je krvarenje i tamo prisutno. Stupanj IV naziva se i intraparenhimno krvarenje. U tim stupnjevima postoji mogućnost stvaranja krvnih ugrušaka i opstrukcije toka cerebrospinalnog likvora što može dovesti do hidrocefalusa. Dijagnoza se postavlja na temelju ultrazvučnog pregleda koji se radi svoj nedonoščadi gestacijske dobi manje od 30 tjedana unutar prvog tjedna života. Manje od 50% djece s nižim stupnjevima IVH ima dugoročne probleme. Teži stupnjevi često dovode do

neurorazvojnog zastoja i motoričkih deficita. Gotovo 1/3 novorođenčadi s težim krvarenjem umire.^[17]

Periventrikularna leukomalacija (PVL) najčešća je ishemična ozljeda mozga u prematurusa koja se javlja u 4-26% prematurusa. Ishemija pogađa simetrično bijelu tvar u okolini lateralnih ventrikula. Dijagnosticira se ultrazvučnim pregledom. Postavljanje dijagnoze je bitno, jer veliki postotok preživjelih prematurusa s cističnom PVL razvija cerebralnu paralizu, niže kvocijente inteligencije te probleme s vidom i sluhom.^[19]

Retinopatija nedonoščadi ili prematurna retinopatija (ROP) nastaje kao posljedica poremećenog razvoja krvnih žila mrežnice. Najvažniji čimbenici za razvoj bolesti su stupanj nezrelosti nedonoščeta i visok parcijalni tlak kisika u arterijama mrežnice nastao kao posljedica oksigenoterapije.^[1] Učestalost se povećava sa stupnjem nezrelosti i kreće se od 3-34% za teže oblike bolesti i 21-60% za blaže.^[16] Bolest se klasificira u pet stadija na temelju pregleda očnog fundusa koji ovise o veličini i mjestu avaskularne zone, pojavi jasne granice i grebena između vaskularne i avaskularne zone te ekstraretinske proliferacije. Četvrti i peti stadij označavaju subtotalnu, odnosno totalnu ablaciju retine. U oko 90% djece (stadij I i II) se proces bujanja novih krvnih žilica mrežnice spontano zaustavi i regredira tako da vid ne bude oštećen. U 10% djece (stadij III i više) potrebna je terapija laserskom fotokoagulacijom i/ili primjenom anti-VEGF.^[1]

1.6. Dugoročne komplikacije

Dugoročne komplikacije u najvećoj mjeri određuje gestacijska dob pri rođenju i rodna masa, ali su češće kod onih prematurusa koji su razvili kratkoročne komplikacije. Prognoza je najlošija za najnezrelije i najmanje koji su imali komplicirani novorođenački period života.^[3]

Dugoročne komplikacije prijevremeno rođene djece uključuju povećan broj hospitalizacija, poremećen neurorazvoj, smetnje vida i sluha, zaostajanje u rastu u odnosu na terminski rođenu djecu te povećan rizik za obolijevanje od kroničnih bolesti.^[20]

Prema istraživanju u Ujedinjenom Kraljevstvu, broj hospitalizacija nakon otpusta iz rodilišta je to veći što je niža gestacijska dob pri rođenju. Rizik za tri ili više hospitalizacija u dobi od 9 mjeseci do 5 godina je bio 13,6 za djecu rođenu prije 32. tjedna gestacije dok je za djecu rođenu od 39. do 41. tjedna gestacije bio 2,8.

Najčešći uzrok rehospitalizacije bile su respiratorne bolesti, osobito infekcije RSV-om i astma te gastrointestinalne bolesti, od kojih najčešće gastroezofagealni refluks i gastroenteritis.^[21]

Neurorazvojni poremećaji koji se razvijaju u djece rođene prijevremeno i s niskom rodnom masom su poremećene kognitivne funkcije, motorički deficit, cerebralna paraliza, senzorna oštećenja (gluhoća, sljepoća), poremećaji ponašanja te drugi psihološki poremećaji.^[20]

Novorođenčad vrlo niske rodne mase zaostaje u rastu te u prvoj godini života ima manju tjelesnu masu, visinu i opseg glave od terminski rođenih vršnjaka. Zastoj u rastu u prvim godinama života povezan je s lošijim neuropsihološkim ishodom (slabije motoričke vještine, niža inteligencija, poremećaji pažnje).^[3]

Kod odraslih ljudi koji su rođeni kao ekstremno nezreli prematurusi ustanovljeno je da imaju veći udio masti u jetri, gušterači i supkutano na abdomenu što je mogući uzrok metaboličke disfunkcije koja je češća u toj populaciji. Ustvrdilo se, također, da imaju 4 puta veći rizik za razvoj poremećaja metabolizma glukoze zbog rezistencije na inzulin.^[3]

Kod odraslih prematurusa izmjerene su i više vrijednosti arterijskog tlaka te se smatra da bi niska rodna masa mogla biti jedan od faktora za razvoj esencijalne hipertenzije. Također, u odrasloj dobi postoji veća učestalost kronične bubrežne bolesti.^[3]

U odrasloj dobi prijevremeno rođena djeca, zbog brojnih zdravstvenih problema, često su nižeg stupnja obrazovanja, ostvaruju niža primanja te su u većoj mjeri ovisni o pomoći drugih. Rjeđe ulaze u brak i imaju djecu, a stopa reprodukcije pada što je niža bila njihova gestacijska dob pri rođenju. Kod žena koje su prijevremeno rođene postoji povećani rizik da i same rode prijevremeno.^[3]

Dugoročne komplikacije kojima su izloženi prematurusi zahtijevaju dodatnu zdravstvenu skrb i edukaciju, osobito za prematuruse ekstremno niske rodne mase koji imaju najveći rizik za razvoj lošijeg neurorazvojnog ishoda i slabijeg zdravlja. Budući da je broj prematurusa koji preživljavaju do školske dobi i duže sve veći, potrebno je uložiti dodatne napore u poboljšanje edukacije i skrbi za takvu novorođenčad.^[20]

2. CILJ RADA

Cilj rada bio je utvrditi broj novorođenčadi vrlo niske i ekstremno niske rodne mase rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u razdoblju od siječnja 2014. do prosinca 2016. godine te analizirati njihovo preživljenje i pobol do otpusta iz rodilišta.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje u sklopu ovoga rada provedeno je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. Iz baze podataka kliničkog materijala Klinike retrospektivno su izdvojeni podaci o nedonoščadi vrlo niske rodne mase koji su rođeni u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb u trogodišnjem razdoblju, od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2016. godine. Ukupno je bilo živorođeno 278 nedonoščadi rodne mase <1500g.

Analizirani su sljedeći podatci: morbiditet i mortalitet do otpusta iz rodilišta, rizični čimbenici za vrlo nisku rodnu masu vezani uz majku te karakteristike novorođenčadi vrlo niske rodne mase (gestacijska dob, spol, intrauterini zastoje u rastu, način poroda, Apgar ocjena u 1. i 5. minuti, medijan porodne duljine te broj djece iz višeplođnih trudnoća).

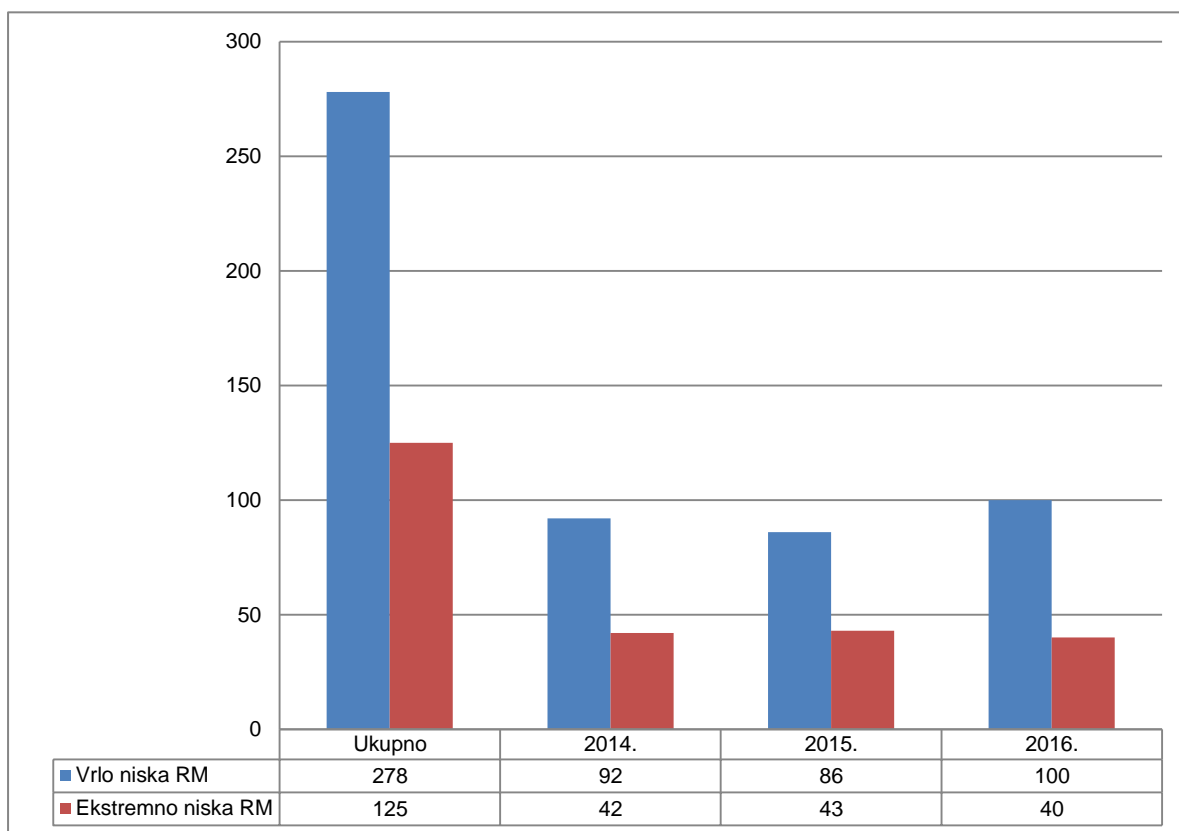
Nedonoščad je, ovisno o rodnoj masi, podijeljena u 4 skupine; skupinu s rodnom masom <750 grama, od 750 do 999 grama, od 1000 do 1249 grama i od 1250 do 1499 grama.

Podatci su prikazani tablično i grafički. U analizi su se koristile metode deskriptivne statistike. Statistička analiza provedena je u programu Microsoft Office Excell 2010.

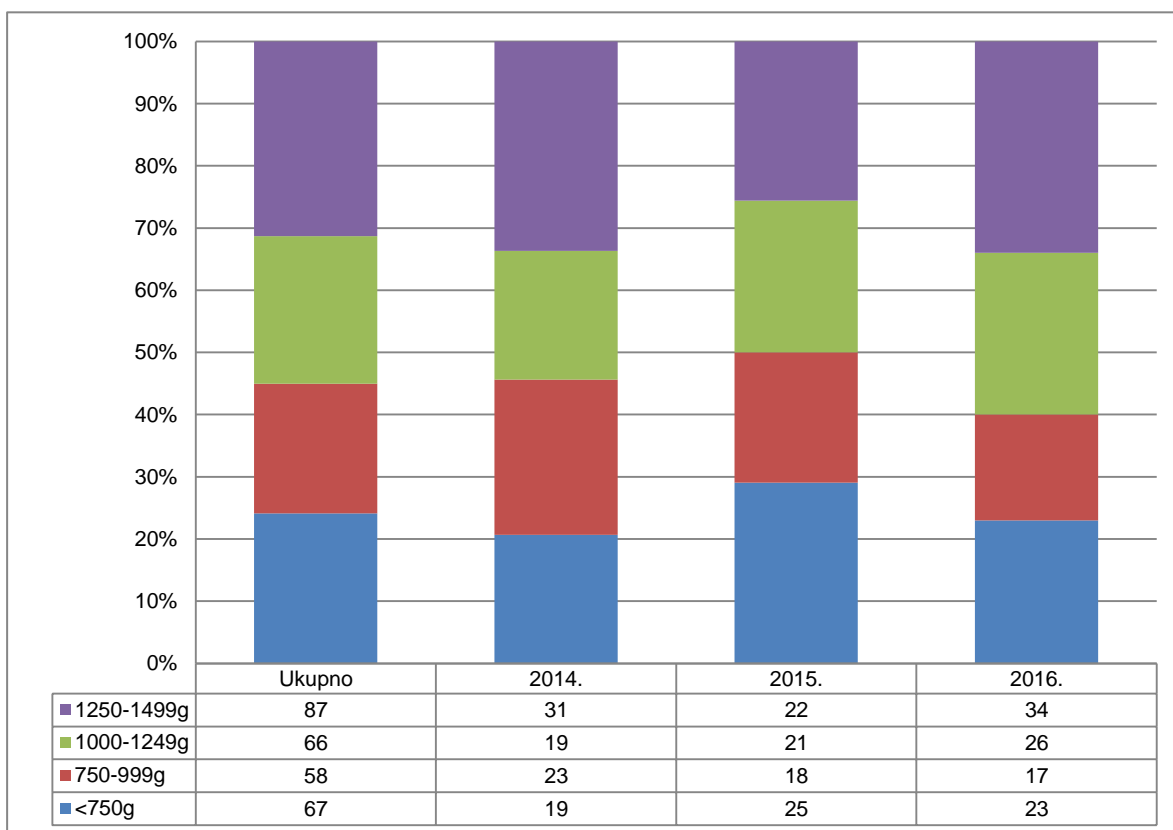
4. REZULTATI

Od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2016. godine u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb živorođeno je ukupno 12 480 novorođenčadi, od toga 278 novorođenčadi vrlo niske i ekstremno niske rodne mase. Bilo je 154 (55,4%) dječaka i 124 (44,6%) djevojčice.

Na Grafikonu 1. i 2. prikazane su raspodjela novorođenčadi vrlo niske i ekstremno niske rodne mase te podjela prema rodnoj masi u 4 skupine za svaku godinu. Vidljivo je da ne postoje velike razlike između pojedinih godina te da je 2015. godine bilo najviše novorođenčadi rodne mase <750 grama, a u 2014. i 2016. godini novorođenčadi rodne mase od 1250 do 1499g.



Grafikon 1. Broj novorođenčadi vrlo niske i ekstremno niske rodne mase



Grafikon 2. Raspodjela po skupinama prema rodnoj masi

U 2014. godini u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb bilo je 4462 živorođenih, od čega 92 (2,1%) vrlo niske rodne mase. Od 92 živorođena vrlo niske rodne mase, bilo je 42 (0,9%) ekstremno niske rodne mase. U 2015. godini je živorođeno 4053 novorođenčadi, od čega 86 (2,1%) vrlo niske rodne mase te 43 (1,1%) ekstremno niske rodne mase. U 2016. je rođeno 3965 novorođenčadi, od čega 100 (2,5%) vrlo niske rodne mase te 40 (1,0%) ekstremno niske rodne mase.

U Tablici 1. prikazane su sljedeće karakteristike novorođenčadi vrlo niske rodne mase: gestacijska dob, spol, intrauterini zastoje u rastu, način poroda, Apgar ocjena u 1. i 5. minuti, medijan porodne duljine te broj djece iz višeplodnih trudnoća.

Najveći postotak djece (45,3%) čine ekstremno prijevremeno rođena (ispod 28. tjedna gestacije), a samo je jedno dijete rođeno terminski. Preko 50% novorođenčadi od 1000 do 1499 grama rođeno je od 28. do 32. tjedna gestacije.

Ukupno i u svim skupinama veći je udio dječaka, osim u skupini od 1250 do 1499 grama u kojoj je veći udio djevojčica, 51,7% prema 48,3% dječaka.

Novorođenčad sa zastojejem u rastu određena je prema Fentonovim krivuljama koje se u većini zemalja koriste za prematuruse. Hipotrofična je ona nedonoščad koja je masom bila ≤ 10 . centilne krivulje za gestacijsku dob. Takvih je bilo 47 (16,9%).

Najviše djece sa zastojem u rastu bilo je u skupini od 1250 do 1499g te je u toj skupini 20,7% djece imalo zastoj u rastu.

Apgar ocjenu od 4 do 7, što smatramo oznakom umjereno deprimiranih vitalnih funkcija imalo je 44,6% novorođenčadi u 1. minuti te 47,8% novorođenčadi u 5. minuti. U skupini novorođenčadi <750 grama 68,7% djece imalo je Apgar ocjenu od 0 do 3 u prvoj minuti, tj. bilo je teško deprimiranih vitalnih funkcija.

Carskim rezom porođeno je 62,2% djece, a vaginalnim putem 37,8%. U skupinama <750 grama i od 750 do 999 grama podjednaki je udio carskog reza i vaginalnog poroda, a u skupinama od 1000 do 1249 grama i od 1250 do 1499 grama udio carskog reza iznosio je oko 70%.

Iz višeplođnih trudnoća rođeno je 89 novorođenčadi vrlo niske rodne mase, od čega 76 (27,3%) iz blizanačkih i 13 (4,7%) iz trojčanih trudnoća.

Medijan postmenstruacijske dobi pri otpustu bio je 37 tjedana, s rasponom od 28 do 43 tjedna. U skupini <750 grama medijan je bio 40 tjedana.

Tablica 1. Karakteristike novorođenčadi vrlo niske rodne mase

| | Ukupno (%) | <750g (%) | 750-999g (%) | 1000-1249g (%) | 1250-1499g (%) |
|----------------------------------|--------------|-------------|--------------|----------------|----------------|
| BROJ | 278 (100) | 67 (100) | 58 (100) | 66 (100) | 87 (100) |
| TJEDNI GESTACIJE | | | | | |
| <28 | 126 (45,3) | 60 (89,6) | 46 (79,3) | 18 (27,3) | 2 (2,3) |
| 28 ⁰ -31 ⁶ | 103 (37, 1) | 7 (10,4) | 11 (19,0) | 36 (54,6) | 49 (56,3) |
| 32 ⁰ -33 ⁶ | 34 (12,2) | 0 | 1 (1,7) | 10 (15,1) | 23 (26,4) |
| 34 ⁰ -36 ⁶ | 14 (5,0) | 0 | 0 | 2 (3,0) | 12 (13,8) |
| >37 | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 | 1 (1,2) |
| SPOL | | | | | |
| M | 154 (55,4) | 35 (52,2) | 33 (56,9) | 44 (66,7) | 42 (48,3) |
| Ž | 124 (44,6) | 32 (47,8) | 25 (43,1) | 22 (33,3) | 45 (51,7) |
| IUGR | | | | | |
| ≤10 | 47 (16,9) | 13 (19,4) | 4 (6,8) | 12 (18,1) | 18 (20,7) |
| ≤3 | 25 (8,8) | 5 (7,4) | 2 (3,4) | 6 (9,1) | 12 (13,8) |
| APGAR 1 | | | | | |
| 0-3 | 94 (33,8) | 46 (68,7) | 19 (32,8) | 17 (25,8) | 12 (13,8) |
| 4-7 | 124 (44,6) | 21 (31,3) | 34 (58,6) | 31 (47,0) | 38 (43,7) |
| 8-10 | 60 (21,6) | 0 | 5 (8,6) | 18 (27,2) | 37 (42,5) |
| APGAR 5 | | | | | |
| 0-3 | 30 (10,8) | 21 (31,3) | 2 (3,4) | 6 (9,1) | 1 (1,1) |
| 4-7 | 133 (47,8) | 40 (59,7) | 37 (63,8) | 23 (34,9) | 33 (37,9) |
| 8-10 | 115 (41,4) | 6 (9,0) | 19 (32,8) | 37 (56,0) | 53 (61,0) |
| RD | 36 (26-51) | 31 (26-39) | 35 (31-39) | 37 (33-41) | 39 (36-48) |
| NAČIN PORODA | | | | | |
| VAG. | 105 (37,8) | 34 (50,7) | 29 (50,0) | 17 (25,8) | 25 (28,7) |
| V.G. | 86 (30,9) | 26 (38,8) | 24 (41,4) | 13 (19,7) | 23 (26,4) |
| V.Z. | 19 (6,9) | 8 (11,9) | 5 (8,6) | 4 (6,1) | 2 (2,3) |
| S.C. | 173 (62,2) | 33 (49,3) | 29 (50,0) | 49 (74,2) | 62 (71,3) |
| S.C.G. | 128 (46,1) | 28 (41,8) | 24 (41,4) | 32 (48,5) | 44 (50,6) |
| S.C.Z. | 36 (12,9) | 4 (6,0) | 4 (6,9) | 14 (21,2) | 14 (16,1) |
| S.C.P. | 9 (3,2) | 1 (1,5) | 1 (1,7) | 3 (4,5) | 4 (4,6) |
| VIŠEPLODNE TRUDNOĆE | 89 (32,0) | 22 (32,9) | 18 (31,0) | 25 (37,9) | 24 (27,6) |
| blizanci | 76 (27,3) | 16 (23,9) | 13 (22,4) | 25 (37,9) | 22 (25,3) |
| trojci | 13 (4,7) | 6 (9,0) | 5 (8,6) | 0 | 2 (2,3) |
| PMD pri otpustu | 37 (28-43) | 40 (28-42) | 38 (34-43) | 37 (34-42) | 37 (32-41) |

* svi podatci prikazani su kao broj (%), osim rodne duljine i postmenstruacijske dobi pri otpustu koji su prikazani kao medijan (raspon)

* IUGR-intrauterini zastoj u rastu, RD-rodna duljina, VAG-vaginalni porod, V.G.-vaginalni porod, glavica, V.Z.-vaginalni porod, zadak, S.C.-porod carskim rezom, S.C.G.-carski rez, glavica, S.C.Z.-carski rez, zadak, S.C.P.-carski rez, poprečni stav, PMD-postmenstrualna dob

U tablici 2. prikazani su rizični čimbenici za prijevremeni porod i vrlo nisku rodnu masu vezani uz majku. Samo 16 (5,8%) majki bilo je bez bolesti i/ili komplikacija u trudnoći.

Prijevremena ruptura plodovih ovoja bila je prisutna u 36% majki, a 5,8% je podvrgnuto cerclage-i. U 19,1% bio je prisutan klinički korioamnionitis, 15,8% je imalo gestacijski ili od ranije poznati diabetes mellitus, a u 10,4% je bila prisutna preeklampsija. Iz postupaka medicinski pomognute oplodnje (in vitro fertilizacija – IVF i embrio transfer – ET) rođeno je 31 (11,2%) novorođenče.

Nakon transporta in utero (TIU) u Klinici je rođeno 91 novorođenče. Najviše trudnica je transportirano iz Varaždina, Zaboka i KBC-a Sestre milosrdnice. Čak 43,3% novorođenčadi ispod 750 grama rođeno je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb nakon TIU.

Tablica 2. Rizični čimbenici vezani uz majku i trudnoću

| | Ukupno (%) | <750g (%) | 750-999g (%) | 1000-1249g (%) | 1250-1499g (%) |
|----------------------------------|------------|-----------|--------------|----------------|----------------|
| BROJ | 278 (100) | 67 (100) | 58 (100) | 66 (100) | 87 (100) |
| ZDRAVE MAJKE | 16 (5,8) | 3 (4,5) | 4 (6,9) | 3 (4,5) | 6 (6,9) |
| PRVP | 102 (36,0) | 23 (34,3) | 24 (41,4) | 26 (39,4) | 29 (33,3) |
| CERCLAGE | 16 (5,8) | 0 | 6 (10,3) | 4 (6,1) | 6 (6,9) |
| CHORIOAMNIONITIS | 53 (19,1) | 13 (19,4) | 19 (32,8) | 14 (21,2) | 7 (8,0) |
| GDM, DM | 44 (15,8) | 9 (13,4) | 10 (17,2) | 7 (10,6) | 18 (20,7) |
| PREEKLAMPSIJA, EKLAMPSIJA | 29 (10,4) | 7 (10,4) | 6 (10,3) | 5 (7,6) | 11 (12,6) |
| OLIGOHRAMNIJ | 14 (5,0) | 4 (6,0) | 1 (1,7) | 4 (6,1) | 4 (4,6) |
| ABRUPCIJA PLACENTE | 19 (6,8) | 2 (3,0) | 1 (1,7) | 6 (9,1) | 10 (11,5) |
| TROMBOFILIJA | 10 (3,6) | 2 (3,0) | 2 (3,4) | 3 (4,5) | 3 (3,4) |
| IVF/ET | 31 (11,2) | 5 (7,5) | 5 (8,6) | 10 (15,2) | 11 (12,6) |
| TIU | 91 (32,7) | 29 (43,3) | 18 (31,0) | 21 (31,8) | 23 (26,4) |
| ČAKOVEC | 9 (3,2) | 0 | 1 (1,7) | 7 (10,6) | 1 (1,1) |
| DARUVAR | 1 (0,4) | 1 (1,5) | 0 | 0 | 0 |
| DUBROVNIK | 3 (1,1) | 1 (1,5) | 1 (1,7) | 0 | 1 (1,1) |
| KARLOVAC | 8 (2,9) | 2 (3,0) | 0 | 2 (3,0) | 4 (4,6) |
| SPLIT | 1 (0,4) | 0 | 0 | 0 | 1 (1,1) |
| KOPRIVNICA | 8 (2,9) | 1 (1,5) | 2 (3,4) | 3 (4,5) | 2 (2,3) |
| MERKUR | 6 (2,2) | 4 (6,0) | 2 (3,4) | 0 | 0 |
| NOVA GRADIŠKA | 2 (0,7) | 0 | 1 (1,7) | 0 | 1 (1,1) |
| OGULIN | 1 (0,4) | 0 | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| PAKRAC | 5 (1,8) | 3 (4,5) | 0 | 0 | 2 (2,3) |
| PULA | 1 (0,4) | 1 (1,5) | 0 | 0 | 0 |
| SISAK | 6 (2,2) | 1 (1,5) | 2 (3,4) | 0 | 3 (3,4) |
| SV. DUH | 1 (0,4) | 1 (1,5) | 0 | 0 | 0 |
| VARAŽDIN | 15 (5,4) | 5 (7,5) | 1 (1,7) | 5 (7,6) | 4 (4,6) |
| KBC SESTRE MILOSRDNICE | 10 (3,6) | 6 (9,0) | 1 (1,7) | 2 (3,0) | 1 (1,1) |
| ZABOK | 13 (4,7) | 3 (4,5) | 6 (10,3) | 1 (1,5) | 3 (3,4) |
| ZADAR | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,7) | 0 | 0 |

U tablici 3. prikazan je mortalitet novorođenčadi u ovisnosti o rodnoj masi.

Ukupno je umrlo 55 (19,8%) novorođenčadi vrlo niske rodne mase. Iz tablice je vidljivo da je 36,3% (20 od 55) umrlo prvi dan života, 76,4% u prva 4 dana života (42 od 55), a samo 5,5% (3 od 55) nakon 28. dana života. Ukupni neonatalni mortalitet iznosio je 18,7%, od čega rani 16,2%, a kasni 2,5%. Najveći mortalitet bio je u skupini <750 grama i iznosio je 47,8%, a najmanji u skupini od 1250 do 1499 grama u kojoj je iznosio samo 5,7%. U skupinama <750 grama i od 750 do 999 grama najveći broj djece umro je u prva 4 dana života (71,9%, odnosno 90%), a u skupinama od 1000 do 1249 grama i od 1250 do 1499 grama najveći broj umro je prvi dan života.

Tablica 3. Mortalitet u ovisnosti o rodnoj masi

| | Ukupno (%) | <750g (%) | 750-999g (%) | 1000-1249g (%) | 1250-1499g (%) |
|---|------------|-----------|--------------|----------------|----------------|
| BROJ | 278 (100) | 67 (100) | 58 (100) | 66 (100) | 87 (100) |
| PREŽIVJELI | 223 (80,2) | 35 (52,2) | 48 (82,8) | 58 (87,9) | 82 (94,3) |
| UMRLI | 55 (19,8) | 32 (47,8) | 10 (17,2) | 8 (12,1) | 5 (5,7) |
| SMRT 1.DAN | 20 (7,2) | 9 (13,4) | 2 (3,4) | 5 (7,6) | 4 (4,6) |
| SMRT U PRVA 4 DANA | 42 (15,1) | 23 (34,3) | 9 (15,5) | 6 (9,1) | 4 (4,6) |
| RANI NEONATALNI MORTALITET (1-7DAN) | 45 (16,2) | 25 (37,3) | 10 (17,2) | 6 (9,1) | 4 (4,6) |
| KASNI NEONATALNI MORTALITET (7-28DAN) | 7 (2,5) | 5 (7,5) | 0 | 1 (1,5) | 1 (1,1) |
| UKUPNI NEONATALNI MORTALITET (1-28DAN) | 52 (18,7) | 30 (44,8) | 10 (17,2) | 7 (10,6) | 5 (5,7) |

Tablica 4. prikazuje pobol novorođenčadi vrlo niske rodne mase. Prikazani su podaci za kratkoročne komplikacije koje utječu na ishod. Uključeni su bronhopulmonalna displazija, prematurna retinopatija, intraventrikularno krvarenje i periventrikularna leukomalacija, srčane greške, nekrotizirajući enterokolitis, sepsa, poremećaji metabolizma glukoze i smetnje hranjenja.

Prema definiciji BPD-a koja uključuje ovisnost o kisiku 28. dan postnatalno ili s 36 tjedana postmenstruacijske dobi 34,9%, odnosno 18,3% novorođenčadi vrlo niske

rodne mase imalo je BPD. Prema drugoj definiciji u skupini ispod 32. tjedna gestacijske dobi s 36 tjedana PMD 15,8% novorođenčadi imalo je BPD, a u skupini s ili iznad 32. tjedna gestacijske dobi bilo je samo 1 (0,4%) novorođenče koje je ovisilo o kisiku 29.-55. dan postnatalno. Najveća učestalost BPD bila je u skupini od 750 do 999 grama u kojoj je 36/58 (62,1%) novorođenčadi bilo ovisno o kisiku 28. dan postnatalno, a 15/58 (25,9%) s 36 tjedana PMD. Najmanja učestalost bila je u skupini od 1250 do 1499 grama gdje je iznosila 11,5% za oba kriterija.

U 165/278 (59,4%) novorođenčadi primjenjen je surfaktant, u novorođenčadi do 1250 grama od 68,2 do 86,2%, a najmanje u skupini od 1250 do 1499 grama u kojoj je primjenjen u 21,8% novorođenčadi. Invazivna i neinvazivna mehanička ventilacija primjenjena je u 81/287 (28,2%) novorođenčadi, samo invazivna u 73/278 (25,4%), a samo neinvazivna u 57 (20,3%) novorođenčadi. Najveći postotak neinvazivne u odnosu na invazivnu mehaničku ventilaciju bio je u skupini od 1250 do 1499 grama, dok je u skupinama <750 grama i od 750 do 999 grama veći udio invazivne mehaničke ventilacije u odnosu na neinvazivnu.

U skupini neuroloških komplikacija analizirani su intraventrikularno krvarenje, periventrikularna leukomalacija i hidrocefalus. Intraventrikularno krvarenje bilo je pristuno u 37/278 (13,3%) novorođenčadi, od čega 18/278 (6,5%) gradusa 3 i 4. U skupinama do 750g i od 750 do 999g učestalost je bila oko 20%, s učestalošću težih stupnjeva IVH oko 10%. Periventrikularna leukomalacija je bila prisutna u 11/278 (4,0%) novorođenčadi, a hidrocefalus u 6/278 (2,2%).

Prematurna retinopatija bila je prisutna u 93/278 (33,5%) novorođenčadi, stadij 1 bio je prisutan u 9,0%, stadij 2 u 16,5%, a stadij 3 u 8,0% novorođenčadi. Laserskom fotokoagulacijom ili anti-VEGF terapijom liječeno je 22/278 (8%) novorođenčadi. Najveća učestalost ROP-a bila je u skupinama od 750 do 999g gdje je iznosila 55,2% za sve stadije te oko 20% za stadije 2 i 3; i u skupini od 999 do 1249g u kojoj je iznosila 47,0% za sve stadije te 24,2% za stadij 2.

Nekrotizirajući enterokolitis koji je trebao kirurško liječenje dijagnosticiran je u 18/278 (6,5%) novorođenčadi, s učestalošću oko 10% u skupinama ispod 750g i od 750 do 999g.

Sepsa je bila prisutna u 78/278 (28,1%) novorođenčadi. Učestalost 46,3%, odnosno 44,8% bila je prisutna u skupini ispod 750g i od 750 do 999g.

Poremećaji metabolizma glukoze, u koji su uključeni tranzitorna hiperglikemija, hipoglikemija i izrazita hiperglikemija koja je zahtijevala primjenu inzulina bili su

prisutni u 33/278 (11,9%) novorođenčadi. Najviše je bilo hiperglikemije različitog trajanja koja je zahtijevala inzulinsku terapiju te se pojavila u 19/278 (6,9%) novorođenčadi. U skupinama ispod 750g i od 750 do 999g učestalost poremećaja metabolizma glukoze bila je oko 20% s najvećom učestalošću izrazite hiperglikemije od oko 15%.

Veće smetnje hranjenja bile su prisutne u 18/278 (6,5%) novorođenčadi.

Najčešće prisutna srčana greška bila je simptomatski otvoreni arterijski duktus koji se nalazio u 38/278 (13,2%) novorođenčadi, od čega 50% u skupini ispod 750g. Ostale srčane greške uključivale su zajednički AV kanal, ASD, VSD, transpoziciju velikih krvnih žila te složenu srčanu grešku i bile su prisutne u 8/278 (2,8%) novorođenčadi.

Tablica 4. Morbiditet novorođenčadi vrlo niske rodne mase

| | Ukupno (%) | <750g (%) | 750-999g (%) | 1000-1249g (%) | 1250-1499g (%) |
|---------------------------------|------------|-----------|--------------|----------------|----------------|
| BROJ | 278 (100) | 67 (100) | 58 (100) | 66 (100) | 87 (100) |
| BPD | | | | | |
| ovisnost o O₂ | | | | | |
| 28.dan postnatalno | 97 (34,9) | 25 (37,3) | 36 (62,1) | 26 (39,4) | 10 (11,5) |
| 36 tj. PMD | 51 (18,3) | 17 (25,4) | 15 (25,9) | 9 (13,6) | 10 (11,5) |
| gest. dob <32 tj. – | | | | | |
| 36 tj. PMD | 44 (15,8) | 17 (25,4) | 15 (25,9) | 8 (12,1) | 4 (4,6) |
| gest. dob ≥32 tj. – | | | | | |
| 29-55dan | | | | | |
| postnatalno | 1 (0,4) | 0 | 0 | 1 (1,5) | 0 |
| SURFAKTANT | 165 (59,4) | 51 (76,1) | 50 (86,2) | 45 (68,2) | 19 (21,8) |
| MEHANIČKA | | | | | |
| VENTILACIJA | | | | | |
| invazivna i | | | | | |
| neinvazivna | 81 (28,2) | 22 (32,8) | 29 (50,0) | 22 (33,3) | 8 (9,2) |
| samo invazivna | 73 (25,4) | 32 (47,8) | 21 (36,2) | 11 (16,7) | 9 (10,3) |
| samo neinvazivna | 57 (20,5) | 1 (1,5) | 8 (13,8) | 20 (30,3) | 28 (32,2) |
| IVH | 37 (13,3) | 16 (23,8) | 13 (22,4) | 5 (7,6) | 3 (3,4) |
| GR. I I II | 19 (6,8) | 8 (11,9) | 6 (10,3) | 2 (3,0) | 3 (3,4) |
| GR. III | 17 (6,1) | 8 (11,9) | 6 (10,3) | 3 (4,6) | 0 |
| GR. IV | 1 (0,4) | 0 | 1 (1,8) | 0 | 0 |
| PVL | 11 (4,0) | 4 (6,0) | 1 (1,7) | 3 (4,5) | 3 (3,4) |
| HIDROCEFALUS | 6 (2,2) | 2 (3,0) | 3 (5,2) | 1 (1,5) | 0 |
| ROP | 93 (33,5) | 13 (19,4) | 32 (55,2) | 31 (47,0) | 17 (19,5) |
| ROP GR. I | 25 (9,0) | 1 (1,5) | 4 (6,9) | 14 (21,3) | 6 (6,9) |
| ROP GR. II | 46 (16,5) | 5 (7,5) | 15 (25,9) | 16 (24,2) | 10 (11,5) |
| ROP GR. III | 22 (8,0) | 7 (10,4) | 13 (22,4) | 1 (1,5) | 1 (1,1) |
| FKG, AVASTIN | 22 (8,0) | 11 (16,4) | 8 (13,8) | 1 (1,5) | 2 (2,3) |
| NEC | 18 (6,5) | 8 (11,9) | 6 (10,3) | 2 (3,0) | 2 (2,3) |
| SEPSA | 78 (28,1) | 31 (46,3) | 26 (44,8) | 16 (24,2) | 5 (5,7) |
| POREMEĆAJI MET. | | | | | |
| GLUKOZE | 33 (11,9) | 15 (22,4) | 12 (20,6) | 1 (1,5) | 5 (5,7) |
| TRANZITORNA | | | | | |
| HIPOGLIKEMIJA | 9 (3,2) | 1 (1,5) | 2 (3,4) | 1 (1,5) | 5 (5,7) |
| TRANZITORNA | | | | | |
| HIPERGLIKEMIJA | 5 (1,8) | 4 (6,0) | 1 (1,7) | 0 | 0 |
| TERAPIJA | | | | | |
| INZULINOM | 19 (6,9) | 10 (14,9) | 9 (15,5) | 0 | 0 |
| SMETNJE | | | | | |
| HRANJENJA | 18 (6,5) | 1 (1,5) | 7 (12,1) | 5 (7,6) | 5 (5,7) |
| SRČANE GREŠKE | | | | | |
| OTVORENI | | | | | |
| DUCTUS ART. | 38 (13,2) | 19 (28,4) | 12 (20,6) | 3 (4,5) | 4 (4,6) |
| OSTALE | 8 (2,8) | 0 | 1 (1,7) | 2 (3,0) | 5 (5,7) |

5. RASPRAVA

Ovo retrospektivno i deskriptivno istraživanje bazira se na malim brojevima te nije pouzdano u donošenju zaljučaka i generaliziranju. Moglo bi se koristiti kao orijentacijski pokazatelj u savjetovanju roditelja novorođenčadi vrlo niske rodne mase i u praćenju mortaliteta i morbiditeta takve novorođenčadi u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb.

U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb rađa se veći broj novorođenčadi vrlo niske rodne mase budući da je Zavod za neonatologiju tercijarni centar perinatalne zaštite i dio Referentnog centra za perinatalnu medicinu Republike Hrvatske. U analizirane tri godine u Klinici je rođeno 278 takve djece od ukupno 12 480 živorođenih, tj. 2,2% živorođenih je bilo vrlo niske rodne mase. To je više nego dvostruko od incidencije za cijelu regiju.

Prema podacima EURO-PERISTAT-a iz 2010. godine, mortalitet novorođenčadi u europskim zemljama koje su pružile podatke iznosio je 33,5% za novorođenčad ispod 1000 grama i 13,1% za novorođenčad od 1000 do 1499 grama.^[22] U ovom istraživanju, mortalitet za novorođenčad ispod 1000 grama bio je 33,6%, a za novorođenčad od 1000 do 1499 grama bio je 8,5% što je pokazatelj dobre neonatalne skrbi, u skladu s europskim trendovima.

Najčešća zabilježena komplikacija bila je bronhopulmonalna displazija koja je bila prisutna u 34,9% (ovisnost o kisiku 28. dan postnatalno), tj. 18,3% (ovisnost o kisiku 36. tjedan PMD) novorođenčadi. U podacima iz literature učestalost BPD je raznolika, u Ujedinjenom Kraljevstvu je 32%^[24], a u ostalim radovima većinom iznosi oko 20%^[11,23]. Različita incidencija BPD-a dijelom je rezultat korištenja različitih definicija, ali i različitih stavova o primjeni kisika u kasnijem boravku i liječenju nedonoščadi.

Osim BPD-a, u literaturi se mogu naći podatci o učestalosti kirurški liječenog NEC-a, ROP-a, IVH-a i PVL-a te sepse koji se koriste kao pokazatelji kratkoročnog i dugoročnog ishoda.

Učestalost kirurški liječenog NEC-a u ovom istraživanju iznosila je 6,5%, jednako kao i učestalost IVH-a stupnja III i IV. PVL je bila prisutna u 4% novorođenčadi. ROP je bio prisutan u 33,5% novorođenčadi, ROP stupnja III u 8%, a liječenje laserskom fotokoagulacijom i/ili primjenom anti-VEGF primjenjeno je u 8% novorođenčadi. Sepsa je dijagnosticirana u 28,1% novorođenčadi. Slični podatci

dobiveni su istraživanjem u 8 zemalja svijeta gdje je IVH bio prisutan u 7%, PVL u 4% novorođenčadi, a ROP koji je zahtijevao liječenje u 6%.^[24]

U istraživanju iz Južnoafričke Republike učestalost kirurški liječenog NEC-a bila je 1,8%, IVH-a 7,4%, PVL-a 0,6%, ROP-a 2,1%, a sepse 19%.^[24] U tajvanskom istraživanju NEC je bio prisutan u 4,2%, IVH u 9,1%, PVL u 3,7%, ROP stupnja III u 12,3%, a sepsa u 15,6% novorođenčadi.^[23] Poznato istraživanje u SAD-u u kojem su prikupljeni podatci od 1996. do 2002. godine pokazalo je da je učestalost NEC-a bila 7%, IVH-a 12%, a sepse 22%.^[11]

Usporedbom podataka dobivenih ovim istraživanjem s podacima u literaturi, može se zaključiti da je novorođenčadi vrlo niske rodne mase rođene u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb osigurana dobra skrb i liječenje, ali postoji i mogućnost napretka u smanjivanju kratkoročnih, a samim time i dugoročnih komplikacija.

6. ZAKLJUČCI

Vrlo niska rodna masa je, uz prijevremeno rođenje, jedan od najvažnijih prediktora kratkoročnog i dugoročnog ishoda novorođenčadi. ^[1] Rezultati ovog istraživanja potvrđuju da su morbiditet i mortalitet to veći što je manja rodna masa novorođenčadi. Novorođenčad vrlo i ekstremno niske rodne mase je ugrožena novorođenčad koja pati od većeg broja kratkoročnih i dugoročnih komplikacija u usporedbi s novorođenčadi normalne rodne mase te zahtijeva posebnu skrb u jedinicama intenzivnog liječenja.

Budući da se rađa i liječi sve više novorođenčadi vrlo i ekstremno niske rodne mase, potrebno je provoditi istraživanja koja proučavaju karakteristike takve novorođenčadi, mortalitet i morbiditet te otkrivati rizične čimbenike za prijevremeni porod i rođenje s vrlo niskom rodnom masom kako bi se u budućnosti broj takve novorođenčadi smanjivao. U novorođenčadi vrlo niske rodne mase postoje veće stope neonatalnog mortaliteta te specifične komplikacije čiji je ishod raznolik. Praćenjem mortaliteta i morbiditeta moguće je potaknuti i pratiti napredak u skrbi i liječenju takve novorođenčadi, a podaci se mogu koristiti i kao orijentacijski pokazatelji u savjetovanju roditelja novorođenčadi s vrlo i ekstremno niskom rodnom masom.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Emilji Juretić, na iskazanom povjerenju te vremenu i trudu koje je uložila kako bi mi pomogla tijekom pisanja ovoga rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji i prijateljima na podršci koju su mi pružali tijekom studija.

8. LITERATURA

1. Mardešić D. Novorođenče. U: Mardešić D. i sur., ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 316-317, 338-339, 384, 386, 391-392, 713-714
2. Premature newborn care; <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/671/basics/classification.html>
3. Juretić E, Kasni morbiditet nedonoščadi. *Gynaecologia et Perinatologia*. 2016; 25 (Suppl. 1): S109-S114
4. WHO, 2012. March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the children. Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth. [Pristupljeno 21.travnja 2017.] Dostupno na: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/
5. WHO, UNICEF, 2004. Sexual and reproductive health. Low birthweight. Country, regional and global estimate. [Pristupljeno 21.travnja 2017.] Dostupno na: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9280638327/en/>
6. Child Trends DATABANK, updated December 2016. Low and Very Low Birthweight Infants. Indicators of Child and Youth Well-Being. [Pristupljeno 21.travnja 2017.] Dostupno na: https://www.childtrends.org/wp-content/uploads/2016/12/57_Low_Birth_Weight.pdf
7. Mathews TJ, MacDorman MF i Thoma ME. Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64:1, Dostupno na: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_09.pdf
8. Very Low Birth Weight. U: Health Encyclopedia [Internet] University of Rochester, Medical Center, 2017. [Pristupljeno 21.travnja 2017.] Dostupno na: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=90&ContentID=P02424>
9. Jeschke E, Biermann A, Günster C, Böhler T, Heller G, Hummler HD., Bühler C. Mortality and Major Morbidity of Very-Low-Birth-Weight Infants in Germany 2008-2012: A report Based on Administrative Data. *Front Pediatr*. 2016;4: 23; 2016 Mar 22. doi:10.3389/fped.2016.00023
10. Numerato D, Fattore G, Tediosi F, Zanini R, Peltola M, Banks H, i sur. Mortality and Length of Stay of Very Low Birth Weight and Very Preterm Infants: A EuroHOPE Study. *PloS One* 2015 Jun 29. doi:10.1371/journal.pone.0131685

11. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo Wa, Ehrenkranz RA, Stark AR i sur. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
12. Eichenwald EC, Stark AR. Pathogenesis and clinical features of bronchopulmonary dysplasia. U: UpToDate, Redding G, Martin R ur. UpToDate. [Internet]. UpToDate, 2016 [Pristupljeno 21.ožujka 2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
13. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ i sur. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICDH Neonatal Research Network. *Pediatrics* Jan 2001; 107:E.
14. Stark AR, Simmons R. Neonatal hyperglycemia. U: UpToDate, Abrams SA, Wolfsdorf JI ur. UpToDate. [Internet]. UpToDate, Nov 2016 [Pristupljeno 28. travnja 2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
15. Stoll B J, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA i sur. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 110(2 I), 285-291. doi: 10.1542/peds.110.2.285
16. Mandy GT, Short-term complications of the preterm infant. U: UpToDate, Weisman LE ur. UpToDate. [Internet]. UpToDate, September 2016 [Pristupljeno 21.ožujka 2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
17. MedlinePlus. Intraventricular hemorrhage of the newborn. US National Library of Medicine, 2015, [Pristupljeno 25. travnja 2017.] Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/007301.htm>
18. Adcock LM, Management and complications of intraventricular hemorrhage in the newborn. U: UpToDate, Nordli DR, Garcia-Prats JA ur. UpToDate. [Internet]. UpToDate, Jan 2017 [Pristupljeno 25. travnja 2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
19. Zach T. Pediatric Periventricular Leukomalacia. U: Medscape [Internet]. [ažurirano 15.01.2015.; pristupljeno 25.04.2017.]. Dostupno na <http://emedicine.medscape.com/article/975728-overview#a5>
20. Mandy GT, Long-term complications of the preterm infant. U: UpToDate, Weisman LE ur. UpToDate. [Internet]. UpToDate, February 2017 [Pristupljeno 25. travnja 2017.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>

21. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z i sur. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* Mar 2012; 344; e896 doi: 10.1136/bmj.e896
22. European Perinatal Health Report. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. 2010., str. 132; [Pristupljeno 2. svibnja 2017.] Dostupno na http://www.europeristat.com/images/doc/EPHR2010_w_disclaimer.pdf
23. Su YY, Wang SH, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS, Tsao PN i sur. Morbidity and mortality of very low birth weight infants in Taiwan. Changes in 15 years. A population based study. *J Formos Med Assoc* 2016 Dec;115(12):1039-1045. doi: 10.1016/j.jfma.2016.10.011.
24. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M i sur. Neonatal outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr.* 2016 Oct; 177:144-152.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.083.
25. Ballot DE, Chirwa T, Ramdin T, Chirwa L, Mare I, Davies VA i sur. Comparison of morbidity and mortality of very low birth weight infants in a Central Hospital in Johannesburg between 2006/2007 and 2013. *BMC Pediatrics* Mar 2015; 15:20. doi: 10.1186/s12887-015-0337-4

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. travnja 1992. godine u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Ive Andrića i IV. gimnaziju. Medicinski fakultet upisala sam 2011. godine. U toku studija bila sam demonstrator iz kolegija Histologija i embriologija i Pedijatrija.