

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Filip Juroš

**Akutne i kronične nuspojave kortikosteroida u
liječenju novorođenčadi**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju, na zavodu za neonatologiju i neonatalnu intenzivnu medicinu KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Borisa Filipovića-Grčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019. Ovaj rad izvorno je napisan na engleskom jeziku i prihvaćen je za objavljivanje u časopisu *Gynecologia et Perinatologia*.

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. PRENATALNA TERAPIJA KORTIKOSTEROIDIMA	2
2.1.NUSPOJAVE PRENATALNE TERAPIJE KORTIKOSTEROIDIMA.....	2
3. INDIKACIJE ZA UPOTREBU KORTIKOSTEROIDA	4
3.1. AKUTNE INDIKACIJE.....	4
3.2. KRONIČNE INDIKACIJE.....	4
4. NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA	6
4.1. AKUTNE NUSPOJAVE.....	6
4.2. KRONIČNE NUSPOJAVE.....	7
5. ZAKLJUČAK	12
6. ZAHVALE	13
7. POPIS LITERATURE	14
8. ŽIVOTOPIS	18

SAŽETAK: Akutne i kronične nuspojave kortikosteroida u liječenju novorođenčadi

Prerano rođena novorođenčad i komplikacije koje se pojavljuju kod njih problem su u cijelome svijetu. Takva djeca su pod velikim rizikom razvijanja kronične plućne bolesti (CLD). S obzirom na upalnu etiologiju CLD-a, kortikosteroidi (KS) predstavljeni su kao logičan izbor liječenja takvog stanja. Oni su se pokazali vrlo učinkovitima u popravljanju plućne funkcije i u ubrzavanju odvajanja djece sa respiratora. Prvi CS korišten za ovu indikaciju bio je deksametazon (DEX) koji se od 1990-tih sve više koristi, do 41% u postnatalno vrijeme, da bi se do danas smanjio na 8%. Razlog tom drastičnom padu uporabe CS-a leži upravo u povezanosti sa akutnim i kroničnim nuspojavama. Uz akutne nuspojave, otkrilo se da CS-i mogu biti povezani s cerebralnom paralizom (CP) u nedonoščadi. S obzirom na to, savjetuje se da se DEX koristi u situacijama kada je novorođenče i nakon 2 do 3 tjedna i dalje mehanički ventilirano i kada postoji izraziti rizik od razvoja CLD-a, i to u što manjoj dozi. Hidrokortizon (HC) je još jedan sintetski CS, koji svojim mogućnostima odgovara kortizolu, istraživan je kao moguća zamjena DEX-u. Dokazi su pokazali da HC ima jednako dobar učinak u novorođenčadi u prevenciji CLD-a i u odvajanju od mehaničke ventilacije kao i DEX. HC nije bio značajno povezan s akutnim nuspojavama kao DEX, osim s povećanom učestalošću spontane intestinalne perforacije u kombinaciji s indometacinom ili ibuprofenom. U studijama koje su pratile djecu tretiranu HC-om kroz 7-8 godina, HC nije bio statistički povezan sa većom učestalošću neuroloških nuspojava ni CP-e. Samo je par studija uočilo neurorazvojne probleme uz liječenje HC-om, no te studije su ili koristile HC rano nakon rođenja u većim dozama ili tijekom dužeg razdoblja (>37 dana). Zaključno, postnatalni CS su korisni u odvajanju od respiratora i u poboljšanju plućne funkcije u nedonoščadi. Međutim, ovi dobri učinci su popraćeni akutnim i kroničnim nuspojavama. Kliničari bi trebali za svakog pojedinog pacijenta odvagnuti koristi i rizike, tako da samo ona novorođenčad koja imaju veliki rizik za razvoj CLD-a budu liječeni KS-ma.

Ključne riječi: deksametazon, hidrokortizon, neurološki razvoj, novorođenče, nuspojave

SUMMARY: Acute and chronic side effects of corticosteroids used for treatment of neonatal conditions

Prematurity is a large problem worldwide. Premature infants are at high risk of developing chronic lung disease (CLD). Corticosteroids (CS) have been proven efficient in improving lung function and facilitating weaning of premature infants with CLD from mechanical ventilation. First CS used for this indication was dexamethasone, which was widely used in 1990s, up to 41%, only to fall to 8% to this day. The reason for this large downfall is in connection to severe short- and long-term side effects. CS have been associated with cerebral palsy (CP) in neonates. Keeping that in mind, it is recommended that low-dose DEX is used only when weaning of ventilator is not possible after 2 to 3 weeks and when there is a severe risk of developing CLD. Hydrocortisone (HC) is another synthetic CS, which is closer to cortisol, was investigated as a possible replacement for DEX. The evidence has shown that HC has equal effect in preventing CLD and in weaning of mechanical ventilation. HC was not significantly connected with other acute side-effects, but only with a greater incidence of spontaneous intestinal perforation in combination with indomethacin or ibuprofen. In follow-up studies of HC treated infants through 7-8 years, HC was not statistically connected with greater incidence of neurological side-effects or CP. Only few studies have shown neurodevelopmental impairment with HC, but these studies have either used HC very early in life or over longer period (>37 days). Postnatal CS treatment of preterm infants is helpful in terms of weaning from mechanical ventilation and improving lung function. Clinicians need to outweigh the ratio of risk and benefit for each individual infant they treat, keeping in mind that only infants at high risk of CLD are likely to benefit from this treatment.

Keywords: dexamethasone, hydrocortisone, neurodevelopment, newborn, side effects

1. UVOD

Kortikosteroidi (KS) predstavljani su perinatalnoj medicini 1972. godine, kada su Liggins i Howie objavili njihovo otkriće koje je pokazalo da primjena perinatalnog betametazona reducira incidenciju respiratornog distres sindroma (RDS)¹. U postnatalno doba života novorođenčadi KS su korišteni da bi ubrzali skidanje sa mehaničke ventilacije i u liječenju adrenalne insuficijencije i arterijske hipotenzije.

Naime, nedavna istraživanja podigla su zabrinutost da KS-na terapija tijekom perinatalnog perioda utječe negativno na rast i da čak može uzrokovati trajne neurološke abnormalnosti, kao i druge akutne i kronične komplikacije.

Općenito govoreći, KS stimuliraju glukoneogenezu, sintezu glikogena i otpuštanje aminokiselina iz mišića. Glukokortikoidi drastično reduciraju znakove inflamacije, tako da modificiraju aktivnost leukocita i uz to suprimiraju citokine, kemokine i ostale medijatore upale. Glukokortikoidi inhibiraju funkcioniranje tkivnih makrofaga i ostalih antigen prezentirajućih stanica. Proizvodnja prostaglandina i leukotriena smanjena je zbog utjecaja KS-a na ekspresiju cikloksigenaze-2². Nakon samo jedne doze kratkodjelujućeg KS-a, broj neutrofila se povisi, no broj monocita, eozinofila i bazofila se smanji. Te promjene su najuočljivije u prvih 6 sati nakon primjene KS-a i nestaju u potpunosti nakon 24 sata.

Deksametazon (DEX) je najčešće korišteni KS za prevenciju i terapiju kronične plućne bolesti (CLD). DEX je sintetički dugodjelujući KS sa poluživotom od 36-54 sata. Njegova alternativa je hidrokortizon (HC), koji je kratko do srednjedjelujući KS i 25-50 puta je manje potentan od DEX-a, sa poluživotom od 8 sati. Drugi sintetički KS korišteni u perinatalnoj medicini su metilprednizolon i budesonid. Ovaj pregledni članak će se fokusirati više na intravenske KS-e nego inhalacijske KS-e kao što je budesonid.

2. PRENATALNA TERAPIJA KORTIKOSTEROIDIMA

Prenatalno primijenjeni KS reduciraju učestalost komplikacija i morbiditeta koji su povezani sa prerano rođenom djecom, kao što su RDS i CLD. Kortikosteroidi su pokazali da imaju veliki efekt na unutar materničnu maturaciju, tako da induciraju i strukturalne i funkcionalne promjene fetalnih organa. Oni povećavaju sazrijevanje pluća tako da ubrzavaju alevolarizaciju, pospješuju zadebljanje septi i ubrzavaju rast plućnog kolagena i elastina. Također, djeluju na fetalna pluća tako da povećavaju sintezu i lipidnih i proteinskih dijelova surfaktanta³. No, efekt KS-a nije samo limitiran na fetalna pluća, nego npr. u jetri, KS povećavaju sintezu raznih proteina i faktora rasta. Ovaj efekt na jetru važan je u tranzicijskom periodu od fetusa do novorođenčadi kako bi se osigurale dovoljne količine nutrijenata pri rođenju i u ranom postnatalnom periodu. Treba dodati da KS povećavaju dostupnost adrenalina odmah nakon rođenja⁴. Pokazano je da novorođenčad koja dobiju antenatalni KS imaju signifikantno smanjenje u smrtnosti do otpusta iz bolnice uspoređujući sa kontrolnom skupinom⁵. Kortikosteroidi se preporučuju za trudnice između 23 i 33+6 tjedna koje su u velikom riziku za prijevremeni porođaj⁶. Preporučuju se 4 doze DEX-a od 6 mg svakih 12 sati primjenjenih intramuskularno. Sintetički stereoizomer DEX-u, primijenjen intramuskularno u dozi od 12 mg i opet 12 mg nakon 18-24 sata, je betametazon. On se pokazao kao bolji izbor za ovu indikaciju zbog smanjenog spajanja sa majčinim plazmatskim proteinima i manje biorazgradnje u placenti kad se uspoređuje sa drugim sintetskim KS, stoga veća frakcija primijenjene doze dođe do fetusa².

Terapija antenatalnim KS povezana je sa redukcijom novorođenačkog mortaliteta, interventrikularnog krvarenja, nekrotizirajućeg enterokolitisa i sistemskih infekcija⁶. Ovaj uspjeh KS-a, opisan prije više od 45 godina doveo je do globalnog korištenja KS u perinatalnoj medicini. Od 1990-tih do 2012. godine, korištenje antenatalnih KS-a povisilo se od 24% do 87%⁷.

2.1. Nuspojave prenatalne terapije KS-ma

Unatoč velikom uspjehu u redukciji morbiditeta i mortaliteta u nedonoščadi, nekoliko studija se pojavilo sa uočenim nuspojavama. Upravo tako, jedna je studija objavila značajne redukcije u pokretima i disanju fetusa, kao i u srčanoj frekvenciji nakon što je majka primila betametazon⁸. Međutim, također se mora istaknuti da je su se svi ovi parametri vratili unutar referentnih vrijednosti 4. dana. Postoji retrospektivan strah od puno prerano induciranih poroda zbog tih zapažanja, koja su tada bili promatrani kao znak fetalnog distresa, no sada su samo moguće posljedice prenatalnih KS-a koje se vrata u normalu. Nadalje, kako bi evaluirali efikasnost i sigurnost prenatalno korištenih KS-a, doziranje je također trebalo biti istraženo. Iako nema puno dokaza od doziranja, mnogi kliničari, kako bi osigurali da sva nedonoščad primi optimalnu terapiju, često ponavljaju davanje KS-a kada porod nije nastupio unutar 7 dana od prve doze. Ova studija, koja je usporedila apliciranje jedne doze (jedna doza je definirana kao 12 mg betametazona dana odjednom u 24h) nasuprot tjednoj dozi antenatalnih KS-a (4 doze u totalu, bez kvalifikacijske doze) zaključili su da ponavljane doze antenatalnih

KS-a reduciraju specifične neonatalne morbiditete, ali ne i ostale neonatalne ishode. Ostali neonatalni ishodi u ovom istraživanju su uključivali RDS, interventrikularno krvarenje, periventrikularnu leukomalaciju, CLD ili neonatalnu smrt. Također su našli redukciju od 95 grama u porođajnoj težini i povećanje broja novorođenčadi malih za svoju dob⁹. Ni sa ovim saznanjima i dalje ne postoji koncenzus o tome kako točno prilagoditi vrijeme davanja i doziranje KS-a¹⁰. Zaključno, postoji velika količina dokaza koji sugeriraju da korištenje antenatalnih steroida u trudnica koje su pod rizikom od prijevremenog poroda reducira novorođenački mortalitet i komplikacije. Međutim, daljnja istraživanja o doziranju i odabiru KS-a su potrebna.

3. INDIKACIJE ZA UPOTREBU KORTIKOSTEROIDA

3.1. AKUTNE INDIKACIJE

Terapija kortikosteroidima indicirana je u novorođenčadi sa kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom i adrenalnom krizom, tako da se daje 20 do 30 mg/m² HC-a podijeljeno u 3 doze po danu. Ovo je spasonosna terapija, stoga, ove bolesti neće biti dalje spominjane. KS trebali bi biti na umu i kod arterijske hipotenzije u novorođenčadi. Dok ipak nisu prva linija liječenja, trebali bi se uzeti u obzir kada odgovarajuća hidracija i ostali lijekovi ne budu od koristi. U tom slučaju, HC u početnoj dozi od 1-2 mg/kg svakih 12 sati se preporučuje. Nakon što dođe do poboljšanja krvnog tlaka i ekskrecije urina, doza se može reducirati na 0.5 mg/kg tjelesne mase¹¹.

3.2. KRONIČNE INDIKACIJE

Kortikosteroidi su indicirani kod prolongirane mehaničke ventilacije, sa smanjenim primitkom kisika i kada postoji izraziti rizik od razvoja CLD-a. Ova bolest pogađa nedonošćad tako da potiče perzistentnu upalu nakon preranog poroda¹². Već dobro poznata anti-inflamatorna svojstva steroida u koja ulaze: inhibicija proizvodnje prostaglandina, leukotrien i ciklooksigenaze I i II, smanjen dotok neutrofila u plućima, smanjena vaskularna permeabilnost, i brži oporavak od plućnog edema, čine KS-e logičnom terapijom CLD-a. Štoviše, KS imaju jako pozitivan učinak na uspjeh skidanja pacijenata sa mehaničke ventilacije. Ovi učinci se postižu kroz nekoliko mehanizama: poboljšanje produkcije surfaktanta, antioksidacijskim svojstvima, smanjenjem bronhokonstrikcije, redukcijom plućnog i bronhalnog edema, poboljšanje statusa vitamina A i smanjenje upalnih stanica i medijatora¹³.

U takvim okolnostima DART (Dexamethasone: A Randomized Trial) protokol može biti korišten. DART protokol uključuje primjenu intravenskog DEX-a na način: 0.075 mg/kg po dozi svakih 12 sati kroz 3 dana, onda 0.05 mg/kg po dozi svakih 12 sati kroz 3 dana, uz nastavak sa 0.025 mg/kg po dozi svakih 12 sati kroz 2 dana i naposljetku 0.01 mg/kg po dozi svakih 12 sati kroz 2 dana¹⁴.

Upotreba KS-a u novorođenčadi koja su preživjela više od 12 sati, 1990-ih godina narasla je od 29% do 41% u 1996. godini, da bi pala sve do 8% i do današnjeg dana se nalazi negdje oko tog postotka. Iako je KS-na upotreba pala, preživljenje bez većih morbiditeta je čak rasla 2% svake godine za nedonošćad od 25. do 28. tjedna gestacije⁷.

Potruga za razlogom ovakvog drastičnog pada u upotrebi KS-a može se naći u nekoliko istraživanja koja su povezala postnatalno korištene KS-e sa izrazitim akutnim i kroničnim nuspojavama. U Europi, kohortna studija pokazala je da je 13.9% nedonošćadi gestacijske dobi od 24. do 29. tjedna bilo liječeno postnatalnim KS-ma. No, prikazane su i izrazite razlike između pojedinih zemalja Europe u korištenju postnatalnih KS-a u liječenju CLD-a, koje

variraju od 3.1% do 49.4%¹⁵. Druga kohortna studija kroz 15 godina, rađena u Australiji na nedonoščadi izrazito male porodiljne mase, zaključila je da iako je upotreba KS-a pala u 2005. godini i bila je popraćena sa porastom u incidenciji CLD-a, nije bilo signifikantnih promjena u mortalitetu ili neurološkom morbiditetu uspoređujući ranije ere kada su se KS-i puno više koristili¹⁶.

4. NUSPOJAVE KORTIKOSTEROIDA

4.1. AKUTNE NUSPOJAVE

Postnatalni KS povezani su sa brojnim akutnim nuspojavama. Prema Cochrane-ovom preglednom članku autora Doyle et al¹⁷, rezultati su pokazali povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja i perforacije u istraživanjima koja su se fokusirala na korištenje KS-a u ranom postnatalnom dobu (manje od 8 dana postnatalnog života), uz to našli su i povećanje rizika od hiperglikemije, hipertenzije, hipertrofične kardiomiopatije i smanjenog rasta. Za kasno korištenje KS (više od 7 dana postnatalnog života), Cochrane-ov pregled je prikazao povećane rizike od infekcije i gastrointestinalnog krvarenja, hiperglikemije, glikozurije i hipertenzije¹⁸. Iz ovoga, može se zaključiti da akutne nuspojave mogu nastati neovisno o vremenu primjene KS-a. Jedna studija provedena na 220 novorođenčadi, koja su podijeljena nasumično u dvije skupine – placebo grupa i grupa liječena DEX-om sa dozom od 0.15 mg/kg 3 dana i kasnije postepeno ukinut DEX kroz 7 dana, pokazala je da su novorođenčad koja su primala DEX pod povećanim rizikom od razvoja hipertenzije, hiperglikemije i gastrointestinalne perforacije¹⁹. Sama perforacije se javila u 13% pacijenata, time se istaknula u ovoj studiji kao izrazito opasna nuspojava. Ta opasnost potvrđena je i u drugim studijama koje pokazuju čak i puno veću mogućnost razvitka gastroduodenalne perforacije ako je DEX primijenjen u isti period vremena kada i indometacin^{20 21}. Mogući uzrok gastrointestinalne perforacije je smanjenje proizvodnje prostaglandina, koji čuvaju integritet gastrointestinalne sluznice²². Još jedna nuspojava koja se pojavljuje sa korištenjem DEX-a je i reducirano dobivanje na težini novorođenčadi, a potencijalni mehanizam te nuspojave su katabolički efekti KS-a na koja su nedonošćad jako ranjiva²³. Stoga, u ranijem periodu života, kada novorođenčad ionako dobivaju malo nutrijenata, njihov rast može bit izrazito pogođen²⁴. Još jedna nuspojava koja se povezuje sa DEX-om je i hipertrofična kardiomiopatija. Jedno istraživanje koje je evaluiralo efekte rane primjene DEX-a na srce, uključivalo je 20 pacijenata koji su primili placebo i 20 pacijenata koji su primili 0.5 mg/kg DEX-a 3 dana, onda 0.25 g/kg 3 dana, na kraju 0.125 mg/kg 7 dana, a sama terapija je krenula od 4. dana života, radila je kardiološke evaluacije prije, tijekom i nakon terapije sa DEX-om. Zaključili su da je terapija DEX-om povezana sa značajnim porastom zadebljanja septuma i lijeve posteriorne stijenke srca, također sa smanjenjem u promjeru lijevog ventrikula. Dvadeset posto novorođenčadi razvilo je hipertrofiju lijevog ventrikula, no ta hipertrofija se spontano oporavila unutar 2. i 3. tjedna bez DEX-a²⁵. Slični rezultati opisani su i u jednom case reportu – no, ovaj put jedna doza od 0.5 mg/kg bila je dovoljna da izazove spomenuti fenomen²⁶. Sa dokazima o puno akutnih nuspojava sa DEX-om, HC je izabran za istraživanja kao alternativa. Tako je objavljen jedan case report koji opisuje hipertrofiju srca kao posljedicu terapije HC-om, no stanje se spontano oporavilo kada se prestalo sa terapijom HC-om²⁷. Međutim, očito je da su potrebne veće i jače studije kako bi potvrdili ovu nuspojavu kod HC-a. Tako je jedna studija zaključila da kada se pacijenti liječeni sa DEX-om s i oni liječeni sa HC-om uspoređuju s njihovim kontrolnim grupama, akutne nuspojave kao hiperglikemija, uremija, hipertenzija i smanjenje dobivanja težine bili su značajno prisutni jedino kod pacijenata liječenih DEX-om u dozi od 0.5 mg/kg i postepeno smanjenoj

na 0.1 mg/kg kroz 21 dan, a ne i kod pacijenata liječenih HC-om u dozi od 5 mg/kg i onda postepeno spuštеноj do 1 mg/kg kroz 22 dana²⁸. Jedna randomizirana klinička studija na većem broju pacijenata (379) prikazala je rezultate koji pokazuju da nema signifikantne razlike između pacijenata koji su primili HC i njihovih kontrola u razvitku akutnih nuspojava kao što su hipertenzija, hiperglikemija, gastrointestinalno krvarenje i nekrotizirajući enterokolitis. Jedino je nastup kasne sepse nađen kao učestaliji u pacijenata u dobi od 24 do 25 tjedana života liječenih HC-om²⁹. S druge strane, objavljene su dvije studije koje su prekinute zbog visoke učestalosti spontane gastrointestinalne perforacije, no niti nijedna nije pokazala signifikantno veći rizik od nekih drugih akutnih nuspojava. U jednoj takvoj studiji, 25 pacijenata primilo je 2 mg/kg 2 dana, onda 1.5 mg/kg 2 dana, i na kraju 0.75 mg/kg 6 dana HC-a. Četiri pacijenta su razvila spontanu gastrointestinalnu perforaciju, od kojih 3 su bila također liječena i indometacinom ili ibuprofenom u isto vrijeme kada i sa HC-om³⁰. U drugom istraživanju, 360 pacijenata podijeljeno je u 2 skupine, placebo skupinu i skupinu liječenih HC-om, koja je primila 1 mg/kg HC-a svaki dan kroz 12 dana, a kasnije 0.5 mg/kg svaki dan kroz 3 dana. Rezultati su pokazali da, pacijenti liječeni sa HC-om koji su u isto vrijeme primili i indometacin, imaju veći rizik od razvoj gastrointestinalne perforacije od placebo skupine koja je također primala indometacin, no taj rizik postaje nesignifikantan kada se uspoređuju pacijenti liječeni HC-om bez indometacina sa kontrolama koje isto nisu primala indometacin³¹. Ove studije sugeriraju da kombinacija KS-a sa indometacinom ili ibuprofenom treba biti napuštena zbog povećanog rizika gastrointestinalne perforacije u nedonoščadi. Zaključno, HC u niskoj dozi nije povezan sa akutnim nuspojavama, a povišeni rizik od gastrointestinalne perforacije smanjen je ako se HC ne daje u isto vrijeme kada i indometacin ili ibuprofen.

4.2. KRONIČNE NUSPOJAVE

Kronične nuspojave su ključni krivac za smanjenje u korištenju postnatalnih KS-a skoro u cijelome svijetu. Glavni razlog za ovo smanjenje je veliki dotok istraživanja koja su povezala postnatalne KS-e sa neurološkim nuspojavama kao što je cerebralna paraliza (CP). Studija na glodavcima vidjela je da bi KS-i mogli biti razlogom usporenog dendritičkog grananja u korteksu³². Jedna follow-up studija od randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije publicirana u 2000. godini, zaključila je da je DEX povezan sa signifikantno većom frekvencijom CP-e i neurološkog zaostajanja³³. Ova follow-up studija uključivala je 80 pacijenata koji su primili 0.25 mg/kg DEX-a svakih 12 sati kroz prva 3 dana života za prevenciju CLD-a, i 79 pacijenata koji su primili placebo. Pacijenti su pregledani u medijanu dobi od 53 mjeseca (od 24 do 71). DEX skupina imala je signifikantno veću incidenciju CP-e (49%) nego placebo skupina (15%), također, i zastoj u razvoju bio je češći u DEX skupini (55% nasuprot 29%). Ova studija podigla je značajan strah pri upotrebi DEX-a u nedonoščadi i potrebne su bile studije koje će odrediti pravu dozu i vrijeme kada se koristi DEX. Gledajući s druge strane, poznato je da pacijenti sa CLD-om imaju manji prosječni IQ, imaju više problema u obrazovanju, problema u ponašanju i usporeni razvitak govora i jezika u školsko

doba³⁴. Ovo sugerira da neurorazvojne poteškoće nisu samo povezane sa postnatalnim KS-ma nego su moguće nastale kao posljedica CLD-a. U 2000. godini Doyle et al³⁵ proveli su meta-analizu od 27 randomiziranih kliničkih studija koje su kao cilj imale istražiti efekte KS-a na mortalitet i motornu funkciju. Zaključili su da ukupni mortalitet nije bio signifikantno viši, no poteškoće u motornim funkcijama su itekako bile signifikantno više za skupine liječene KS-ma. Jedna od studija uključenih u tu meta-analizu bila je provedena na novorođenčadi koja su primala ranu terapiju KS-ma (manje od 4 postnatalna dana), dok su druge 4 studije provedene na novorođenčadi koja su liječena kasno (više od 14 postnatalnih dana). Kada se isključi studija provedena rano, učestalost motornih disfunkcija nije bila statistički viša u skupini KS-a (23% nasuprot 15%). No, druge 3 studije pokazale su da KS, iako su započeti kasno, svejedno dovode do signifikantno većih incidencija CP-e (22.9% nasuprot 14.2%). Ova meta-analiza podigla je puno pitanja o vremenu primjene KS-a, također su pokazali da KS-i ne smanjuju mortalitet novorođenčadi. Jedna studija na 30 novorođenčadi koji su bili ovisni o kisiku i mehaničkoj ventilaciji 10. dana života sa velikim rizikom od razvoja CLD-a, podijeljeni su u 2 skupine, 15 ih je liječeno DEX-om u dozi od 0.5 mg/kg/d kroz 6 dana, 0.25 mg/kg/d kroz još 6 dana, i 0.125 mg/kg/d kroz 2 dana, sa ukupnom dozom od 4.75 mg/kg kroz 14 dana od 10. dana života, i 15 ne liječenih, pregledani su u korigiranoj postnatalnoj dobi od 36 do 42 mjeseca. Pri toj dozi i vremenu primjene DEX-a nije nađeno signifikantne razlike u medijanu tjelesne mase i opsega glave, kao ni u incidenciji CP-e, velikih neurosenzornih ispada, medijanu IQ-a ili bihevioralnim poteškoćama u djece nakon 3 godine³⁶. U 2001. godini, jedna meta-analiza provedena je na 8 randomiziranih kliničkih istraživanja koja su uključivala nekakav rezultat o dugoročnim neurološkim ishodima u novorođenčadi liječenih KS-ma zbog prevencije CLD-a. Ove studije podijeljene su u 2 grupe prema rasponu kontaminacije rezultata, koji su definirani kao liječenje kontrola KS-ma nakon provedbe istraživanja. Ova meta-analiza zaključila je da je relativni rizik za razvoj CP-e u grupi sa manje od 30% kontaminacije bio 2.86, dok je relativni rizik za neurorazvojne poteškoće bio 1.66, na kraju navodeći da bez dokaza o dugoročnom pozitivnom učinku, KS nebi trebali biti korišteni za ovu indikaciju³⁷. Naposljetku, kao rezultat svih skupljenih dokaza kroz godine, American Academy of Pediatrics preporučila je da se rutinska uporaba sistemskog DEX-a za prevenciju CLD-a napusti i pozvala je na istraživanje alternativa DEX-u, bilo sistemskih ili inhalacijskih¹². S jedne strane, postoje dokazi da DEX ubrzava ranu ekstubaciju i skidanje sa mehaničke ventilacije u nedonoščadi i dokazano je da to radi i u niskim dozama (0.89 mg/kg) kroz 10 dana¹⁴, no s druge strane, postoji jaka povezanost između primjene DEX-a i CP-e, pogotovo kada je DEX primijenjen u visokim dozama i u ranom postnatalnom periodu. Doyle et al³⁸ postavili su zadatak da istraže kako KS utječu na CP-u i mortalitet, kada se rizik od razvoja CLD-a uzme u obzir. Nakon što su istražili 20 RCT-a, autori su zaključili da ako je rizik od razvoja CLD-a manji od 35%, primjena KS-a povezana je sa signifikantnim porastom rizika od smrti ili CP-e. S druge strane, ukoliko taj rizik prelazi 65% onda je taj rizik zapravo smanjen. Također su pokazali porast u CP-i pri ranoj primjeni KS-a, ali ne i u kasnoj primjeni KS-a. No, ni u kasnoj primjeni KS-a nisu mogli dokazati ukupne koristi za novorođenčad. Iz ovoga može se zaključiti da bi samo pacijenti koji su pod visokim rizikom od razvoja CLD-a trebali primiti KS-e i to u pravom vremenu i dozi, da bi se osiguralo da korist prevladava rizike. U 2009. ugniježđena studija je provedena unutar prospektivnog istraživanja na 1667 nedonoščadi izrazito male porođajne

mase koja su liječena kasno (više od 7 postnatalnih dana) sa KS-ma (94% DEX) i pregledani su sa 18 do 22 mjeseca postmenstrualne dobi. Više od 70% pacijenata je liječeno zbog visokog rizika od razvitka CLD-a. Ova studija zaključila je da porast u neurološkim poteškoćama korelira sa porastom doze KS-a, gdje je 71% pacijenata koji su dobivali najviše doze fatalno završilo ili sa neurološkim poteškoćama. Za svakih 1mg/kg KS-a primijetilo se smanjenje od 2 boda u indeksu mentalnog razvoja i 40%-tno povećanje u riziku od razvoja CP-e. Kada se vrijeme primjene KS-a uzelo u obzir, novorođenčad liječena u postmenstrualnoj dobi od 33 tjedna bila je pod najvišim rizikom³⁹. Kao što je bio i slučaj sa Doyle et al³⁸, ova studija uočila je da novorođenčad sa najvišim rizikom od razvitka CLD-a imaju manje štetnih posljedica. Nedavna studija iz 2017. uključivala je 412 nedonoščadi gestacijske dobi od 23 do 28 tjedana koja su bila na mehaničkoj ventilaciji, 29% ih je primilo DEX (medijan kumulativne doze od 7.8 mg/kg). Ishodi od interesa ove studije bili su primitak u bolnicu zbog respiratornih problema u zadnjih 12 mjeseci i neurorazvojni ispadi. Zaključeno je da su grupe sa i rano i kasno primijenjenim DEX-om imali signifikantno veću frekvenciju primitaka u bolnicu (0.35 nasuprot 0.15), veću incidenciju neurorazvojnih ispada, ispada u sluhu, vidu, komunikaciji ili ostalih problema, kao i povećanu učestalost CP-e (0.59 nasuprot 0.45)⁴⁰. Cochrane-ov članak o istraživanjima na kasnoj primjeni KS-a (poslije 7 postnatalnog dana), koja je provedena 2017. godine nije našla signifikantne razlike između skupine KS-a i kontrolne skupine na kombiniranu stopu smrtnosti, CP, ili neurosenzornim ispadima. Autori su preporučili da se kasna primjena KS-a rezervira za novorođenčad koja ne mogu biti skinuti sa mehaničke ventilacije¹⁸. Drugi Cochrane-ov članak isto iz 2017. godine, istraživao je primjenu sistemskih KS-a u rano doba (manje od 8 postnatalnih dana) za prevenciju CLD-a. Rezultati su pokazali povišeni rizik abnormalnih nalaza prilikom neurološkog pregleda i povećan rizik od CP-e u tih pacijenata. Međutim, autori su također upozorili da nijedna studija nije provedena poslije školske dobi ili da su imali neurorazvojne ispade kao primarni ishod. Hidrokortizon, kao i DEX pokazao je redukciju u učestalosti prohodnog duktusa arteriosusa, mortaliteta ili CLD-a, no bez dokaza o dugoročnim nuspojavama¹⁷. Ovaj zaključak naveo je na više istraživanja o HC-u, nebi li bio bolji od DEX-a za ovu indikaciju.

Hidrokortizon, da bi uopće bio smatran kao moguća zamjena DEX-u, mora biti isto tako efikasan u skidanju sa mehaničke ventilacije i mora imati manje nuspojava. Retrospektivna studija provedena u 2003. godini imala je cilj istražiti akutne i kronične nuspojave i HC-a i DEX-a u dva centra. Svi pacijenti primili su KS-e zbog nemogućnosti skidanja sa mehaničke ventilacije i imali su povišen rizik od razvitka CLD-a. Ova studija zaključila je da su i HC i DEX jednako učinkoviti u smanjivanju ovisnosti o kisiku. Najvažnije, pri praćenju nakon 5 do 7 godina, DEX skupina imala je signifikantno povećan broj neurorazvojnih poteškoća, i više od 50% pacijenata trebalo se potpomognuti program u školi. HC skupina, s druge strane, nije pokazala razliku u neurorazvojnim poteškoćama uspoređujući ih sa njihovim kontrolnim skupinama²⁸. Još jedna studija koja je pratila pacijente i provedena kada su imali 8 godina, koristila je magnetsku rezonanciju (MR) i Wechsler Intelligence Scales for Children- Revised (WISC-R) za procjenu neurokognitivnog razvoja. Pronašli su smanjeni volumen sive tvari (649 mL nasuprot 666 mL) u djece rođene prije termina, kao i povećani volumen cerebrospinalnog likvora (228 mL nasuprot 206 mL). Ukupni volumen hipokampusu bio je smanjen (6.1 mL nasuprot 6.56 mL) i WISC-R je bio snižen kod djece rođene prije termina

(99.4 nasuprot 109). Uspoređujući djecu koja su liječena HC-om i djecu koja nisu primila HC, nije bilo signifikantne razlike između te dvije skupine u svim kategorijama diskutiranih u tekst u prije⁴¹. Ostale studije također daju potporu tvrdnji da je terapija HC-om bez dugotrajnih nuspojava^{42 43}. Unatoč ovim saznanjima, preporučeno je da je potrebna veća studija kako bi potvrdila ove tvrdnje. Jedna takva studija, provedena 2007. godine na većem broju pacijenata, je izgleda potvrdila prije spomenute zaključke. Šezdeset i dva pacijenta su primili 5 mg/kg/d HC-a u terapiji CLD-a. Ovi pacijenti su uspoređeni sa 163 kontrole. Slično kao i u prije spomenutim studijama, ovi pacijenti su praćeni i pregledani sa 7 do 8 godina života, i rezultati su pokazali da terapija HC-om nije pokazala signifikantnu razliku u usporedbi sa kontrolama kada se gleda motorna funkcija (Movement Assessment Battery for Children) i incidencija CP-e također⁴⁴. Cochrane je također prepoznao potencijal HC-a u redukciji mortaliteta i/ili CLD-a bez ikakvih dugoročnih neželjenih posljedica¹⁷. Gupta et al⁴⁵ zaključili su 2011. godine da niti jedna od uključenih multicentričnih RCT-ova niti kohortnih studija nije otkrila nuspojave perinatalno korištenog HC-a na funkcionalne ili strukturalne neurološke ishode. Jedno retrospektivno kohortno istraživanje iz 2014. provedeno je na 175 nedonoščadi izrazito niske porođajne mase. Osamdeset i šest pacijenata primilo je maksimalnu dnevnu dozu HC-a od 3 mg/kg. Dokumentirane su indikacije za terapiju HC-om, koje su podijeljene prema indikaciji na novorođenčad liječenu protiv hipotenzije, respiratornih bolesti ili drugih. Ovi pacijenti neurološki su pregledani sa 8 i 20 mjeseci korektivne dobi i uspoređeni su sa 89 kontrola. Sa 8 mjeseci, HC skupina imala je niže medijane motornih i finih motornih funkcija. Uz to, kumulativno vrijeme terapije HC-om pokazala se kao negativni prediktor za ishode u jeziku sa 8 mjeseci kao i u motornim ishodima sa 20 mjeseci⁴⁶. Međutim, na drugom pregledu sa 20 mjeseci, jezik i fina motorika su se popravili. Ova studija upozorila je na negativne posljedice kumulativnog vremena izloženosti HC-u kod nedonoščadi izrazito niske porođajne mase. Iako je korištena manja doza nego u prijašnjim studijama, upravo je produljena izloženost HC-skoj terapiji bila povezana sa motornim poteškoćama u dobi od 20 mjeseci. Ovo nije jedino istraživanje koje pokazuje neurorazvojne abnormalnosti povezane s HC-om. Jedan primjer je follow-up studija na randomiziranu studij koja je istraživala ranu primjenu HC-a, objavljena 2016. godine, sa ciljem da evaluiraju neurorazvoj i rast u djece od 5 do 7 godina života koja su liječena HC-om u prvim danima života. Svi pacijenti u ovoj studiji bili su na mehaničkoj ventilaciji od prvog dana života. Ovo originalno istraživanje bilo je nažalost prekinuto, zbog povišenog rizika od gastrointestinalne perforacije u skupini liječenih HC-om. Osamdeset posto djece je ipak sudjelovalo u istraživanju kada su imala 5 do 7 godina. Zaključeno je da su se neurorazvojne poteškoće pojavile u signifikantno većem postotku unutar HC skupine (61% nasuprot 39%). Djeca koja su liječena HC-om imala su smanjen medijan IQ-a (87.8 nasuprot 95.7), 22% pacijenata unutar HC skupine trebali su fizioterapiju (22% nasuprot 0%), a i terapija govora bila je povišena u djece liječenih HC-om (47% nasuprot 28%)⁴⁷. Ove studije sugeriraju da HC nebi smio biti korišten u prvim danima života i ne duže od 40 dana. Postoji nužnost za sličnim studijama koje bi kao zadatak imale odrediti točnu duljinu i vrijeme primjene HC-a, ali na većem broju pacijenata. U 2016., na primjer, multicentrična randomizirana studija provedena je na izrazito rano rođenoj nedonoščadi (<28 tjedana gestacije) kako bi provjerila da li niska doza HC-a pospješuje preživljenje bez CLD-a. Nedonoščad su podijeljena u 2 skupine, 266 ih je primilo placebo dok ih je 255 primilo 1 mg/kg/d HC-a. Pokazano je da HC signifikantno

poboljšava preživljenje bez CLD-a sa 36 tjedana života. Uz to, HC je signifikantno povisio proporciju ekstubiranih pacijenata na kraju ove studije, reducirao potrebu za kirurškom ligacijom prohodnog duktsa arteriosusa, i povisio postotak djece koja nisu trebala suplementaciju kisika sa 36 tjedana života²⁹. Ovo istraživanje koristilo je najnižu dozu koja je dosada dokazana da povećava preživljenje od CLD-a. Iako je HC primijenjen od prvog dana života, follow-up studija sa 2 godine života pokazala je da nema signifikantne razlike u neurorazvojnim poteškoćama⁴⁸. Zaključno, do sada se HC pokazao isto efikasan kao DEX, no sa manje akutnih i kroničnih nuspojava. Manja doza i kraća uporaba HC-a je preporučena, no buduće studije trebaju identificirati točnu dozu i vrijeme kako bi kliničari što ispravnije koristili ovu terapiju bez straha od akutnih i kroničnih nuspojava.

5. ZAKLJUČAK

Postnatalni KS-i u terapiji nedonoščadi od pomoći su u ubrzavanju skidanja sa mehaničke ventilacije i u popravljanju plućne funkcije. Međutim, ovi korisni učinci praćeni su sa izrazitim akutnim i kroničnim nuspojavama. Kliničari trebaju odvagnuti omjer rizika i koristi za svakog pojedinog pacijenta kojega liječe, imajući na umu da samo pacijenti sa visokim rizikom od razvitka CLD-a imaju korist od ove terapije. Rana primjena DEX-a trebala bi se izbjegavati, dok je HC izgleda bolji odabir sa manje kratkoročnih i dugoročnih nuspojava, pogotovo u niskoj dozi. Nove studije koje će imati za cilj odrediti točnu dozu i vrijeme primjene KS-a možda daju točniji odgovor na pitanje postnatalnih KS-a u budućnosti.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Borisu Filipoviću-Grčiću na stručnoj pomoći, susretljivosti, strpljenju i usmjeravanju u pisanju ovog preglednog članka.

7. POPIS LITERATURE

1. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4).
2. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology, Eleventh Edition*. McGraw-Hill Companies, Inc; 2009.
3. Warburton D, Parton L, Buckley S, Cosico L, Enns G, Saluna T. Combined effects of corticosteroid, thyroid hormones, and (β -agonist on surfactant, pulmonary mechanics, and β -receptor binding in fetal lamb lung. *Pediatr Res*. 1988;24(2):166-170.
4. Fowden AL, Li J, Forhead AJ. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance? *Proc Nutr Soc*. 1998;57:113-122.
5. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age : prospective cohort study. *Br Med J*. 2017;356:j1039. doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1039
6. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. In: Roberts D, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Vol 42. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006:1443-1447. doi:10.1002/14651858.CD004454.pub2
7. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039. doi:10.1001/jama.2015.10244
8. Derks JB, Zonneveld MF, Bruinse HW, Visser GHA. Transient reduction in fetal activity and heart rate variation after maternal betamethasone administration. *Early Hum Dev*. 1994;36:49-60.
9. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: Evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):633-642. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.087
10. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2015;0(0):1-20. doi:10.1093/humupd/dmv047
11. Johnson PJ. Hydrocortisone for Treatment of Hypotension in the Newborn. *Neonatal Netw*. 2015;34(1):46-51. doi:10.1891/0730-0832.34.1.46
12. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2002;109(2):330-338. doi:10.1542/peds.109.2.330
13. Bancalari EM, Polin RAM. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies, Second Edition*. Saunders, an imprint of Elsevier, Inc.; 2012.

14. Doyle LW. Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*. 2006;117(1):75-83. doi:10.1542/peds.2004-2843
15. Nuytten A, Behal H, Duhamel A, et al. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. Simeoni U, ed. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170234. doi:10.1371/journal.pone.0170234
16. Cheong JL, Anderson P, Roberts G, Duff J, Doyle LW. Postnatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight or extremely preterm infants: 15-year experience in Victoria, Australia. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(1):F32-F36. doi:10.1136/fetalneonatal-2011-301355
17. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(10). doi:10.1002/14651858.CD001146.pub5
18. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(10). doi:10.1002/14651858.CD001145.pub4
19. Stark AR, Waldemar CA, Tyson JE, Papile, Lu-Ann MPH. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(2):95-101.
20. Ng PC, Brownlee KG, Dear PR. Gastroduodenal perforation in preterm babies treated with dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child*. 1991;66:1164-1166.
21. Jobe AH. Postnatal Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2009;36(1):177-188. doi:10.1016/j.clp.2008.09.016
22. Goodman LS, Gilman A. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. (Hardman J, Limbird L, eds.). New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 1996.
23. Halliday H, Ehrenkranz R, Doyle L. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. In: Halliday H, ed. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. doi:10.1002/14651858.CD001146
24. Tsai F-J, Tsai C-H, Wu S-F, Liu Y-H, Yeh T-F. Catabolic effect in premature infants with early dexamethasone treatment. *Acta Paediatr*. 1996;85(12):1487-1490. doi:10.1111/j.1651-2227.1996.tb13957.x
25. Zecca E, Papacci P, Maggio L, et al. Cardiac Adverse Effects of Early Dexamethasone Treatment in Preterm Infants : A Randomized Clinical Trial. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:1075-1081.
26. Kale Y, Aydemir O, Ceylan O, Bas AY, Demirel N. Hypertrophic Cardiomyopathy After a Single Dose of Dexamethasone in a Preterm Infant. *Pediatr Neonatol*.

- 2015;56(4):268-270. doi:10.1016/j.pedneo.2013.03.015
27. Vimala J, Prabhu A, Pavithran S, Kumar RNS. Hydrocortisone induced hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2011;150(3):e94-e95. doi:10.1016/j.ijcard.2009.12.012
 28. Heide-Jalving M van der, PJGH K, Laan M van der, et al. Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr.* 2003;92(7):827-835. doi:10.1080/08035250310002425
 29. Baud O, Maury L, Lebail F, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1827-1836. doi:10.1016/S0140-6736(16)00202-6
 30. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr.* 2005;146(5):632-637. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.040
 31. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of Early Adrenal Insufficiency to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Multicenter Trial. *Pediatrics.* 2004;114(6):1649-1657. doi:10.1542/peds.2004-1159
 32. Schapiro S. Some physiological, biochemical, and behavioral consequences of neonatal hormone administration: Cortisol and thyroxine. *Gen Comp Endocrinol.* 1968;10(2):214-228. doi:10.1016/0016-6480(68)90028-2
 33. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:F177-F181.
 34. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *N Engl J Med.* 2005;352(1):9-19. doi:10.1056/NEJMoa041367
 35. Doyle LW, Davis PG. Review Article Postnatal corticosteroids in preterm infants : Systematic review of effects on mortality and motor function. *J Paediatr Child Health.* 2000;36:101-107.
 36. Romagnoli C, Zecca E, Luciano R, Torrioli G, Tortorolo G. A three year follow up of preterm infants after moderately early treatment with dexamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87:F55-F58.
 37. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant : a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001;1(1).
 38. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk for Chronic Lung Disease. *Pediatrics.* 2005;115:655. doi:10.1542/peds.2004-1238
 39. Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, et al. Impact of Postnatal Corticosteroid Use on Neurodevelopment at 18 to 22 Months' Adjusted Age: Effects of Dose, Timing, and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants.

Pediatrics. 2009;123(3):e430-e437. doi:10.1542/peds.2008-1928

40. Qin G, Lo JW, Marlow N, Calvert SA, Greenough A, Peacock JL. Postnatal dexamethasone, respiratory and neurodevelopmental outcomes at two years in babies born extremely preterm. Morty RE, ed. *PLoS One*. 2017;12(7). doi:10.1371/journal.pone.0181176
41. Lodygensky GA. Structural and Functional Brain Development After Hydrocortisone Treatment for Neonatal Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2005;116:1. doi:10.1542/peds.2004-1275
42. Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, McDavid GE, Tyson JE. Pilot Randomized Trial of Hydrocortisone in Ventilator-Dependent Extremely Preterm Infants: Effects on Regional Brain Volumes. *J Pediatr*. 2013;162(4):685-690.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2012.09.054
43. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, et al. Growth and Neurodevelopmental Outcomes After Early Low-Dose Hydrocortisone Treatment in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2007;120(1):40-48. doi:10.1542/peds.2006-3158
44. Rademaker KJ, Uiterwaal CSPM, Groenendaal F, Uniken Venema MMAT. Neonatal Hydrocortisone Treatment: Neurodevelopmental Outcome and MRI at School Age in Preterm-born Children. *J Pediatr*. 2007;150:351-357.
45. Gupta S, Prasanth K, Chen C, Yeh TF. Postnatal Corticosteroids for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease in the Preterm Newborn. *Int J Pediatr*. 2012;2012:1-12. doi:10.1155/2012/315642
46. Patra K, Greene MM, Silvestri JM. Neurodevelopmental impact of hydrocortisone exposure in extremely low birth weight infants: outcomes at 1 and 2 years. *J Perinatol*. 2015;35(1):77-81. doi:10.1038/jp.2014.133
47. Peltoniemi OM, Lano A, Yliherva A, Kari MA, Hallman M. Randomised trial of early neonatal hydrocortisone demonstrates potential undesired effects on neurodevelopment at preschool age. *Acta Paediatr*. 2016;105(2):159-164. doi:10.1111/apa.13074
48. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA*. 2017;317(13):1329. doi:10.1001/jama.2017.2692

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Filip Juroš

Datum rođenja: 12. svibanj 1994.

Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska

OBRAZOVANJE

Osnovna škola: Osnovna škola Malešnica, Zagreb (upisan 2001.)

Srednja škola: Gimnazija Lucijana Vranjanina, Zagreb (upisan 2009.)

Fakultet: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu (upisan 2013.)

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

Demonstrator na kolegiju Histologija (2014.)

Aktivni sudionik fakultetskih sekcija za kirurgiju, kardiologiju i ortopediju i traumatologiju (2018./2019.)

Aktivni sudionik studentske košarkaške sekcije (2013. do 2019.)

Aktivni sudionik Međufakultetskog susreta katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Medicinskih fakulteta u Ljubljani i Mariboru (2018.)

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim jezikom

Voditelj medicinskog tima na STEM GAMES (2019.)