

# ISHODI LIJEČENJA PRIJEVREMENO ROĐENE DJECE U 2021. GODINI: rad sa istraživanjem

---

Mikić, Zila

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:260835>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-23**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA RIJEKA

RAZLIKOVNI PROGRAM ZA OSTVARIVANJE HORIZONTALNE POKRETLJIVOSTI  
SA STRUČNOG STUDIJA SESTRINSTVO NA STRUČNI STUDIJ PRIMALJSTVO

Zila Mikić

ISHODI LIJEČENJA PRIJEVREMENO ROĐENE DJECE U 2021. GODINI: rad sa  
istraživanjem

Završni rad

Rijeka, 2022.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF HEALTH STUDIES

DISTINCTIVE PROGRAM FOR ACHIEVING HORIZONTAL MOBILITY FROM THE  
PROFESSIONAL STUDY OF NURSING TO THE PROFESSIONAL STUDY OF  
MIDWIFERY

Zila Mikić

TREATMENT OUTCOMES OF PREMATURE INFANTS IN 2021. research

Bachelor thesis

Rijeka, 2022.

Izješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	
Studij	RAZLIKOVNI PROGRAM ZA OSTVARIVANJE HORIZONTALNE POKRETLJIVOSTI SA STRUČNOG STUDIJA SESTRINSTVO NA STRUČNI STUDIJ PRIMALISTVO
Vrsta studentskog rada	Završni rad
Ime i prezime studenta	Zila Mikić
JMBAG	

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	ISHODI INDUKCIJA POROĐAJA CERVIKALNIM BALONOM: rad sa istraživanjem
Ime i prezime mentora	Dr. sc. Deana Švaljug, prof. reh.
Datum predaje rada	18.09.2022.
Identifikacijski br. podneska	1902489184
Datum provjere rada	18.09.2022.
Ime datoteke	Završni rad Mikić
Veličina datoteke	98K
Broj znakova	49216
Broj riječi	7929
Broj stranica	36

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	
Ukupno	10%

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	19.09.2022.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/> DA
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

19.09.2022.

Potpis mentora





Sveučilište u Rijeci ▪ Fakultet zdravstvenih studija  
University of Rijeka ▪ Faculty of Health Studies  
Viktora Cara Emina 5 ▪ 51000 Rijeka ▪ CROATIA  
Phone: +385 51 688 266  
www.fzsri.uniri.hr

Rijeka, 11.7.2021.

### **Odobrenje nacrt završnog rada**

Povjerenstvo za završne i diplomske radove Fakulteta zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci  
odobrava nacrt završnog rada:


ISHODI LIJEČENJA PRIJEVREMENO ROĐENE DJECE U 2021. GODINI: rad s istraživanjem  
TREATMENT OUTCOMES OF PREMATURE INFANTS IN 2021: research

Student: Zila Mikić  
Mentor: Deana Švaljug, bacc. med. tehn., mag. rehab. educ.

Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija  
Razlikovni program za ostvarivanje horizontalne pokretljivosti sa stručnog studija sestrinstvo na  
stručni studij primaljstvo

Povjerenstvo za završne i diplomske radove

Predsjednik Povjerenstva

  
\_\_\_\_\_

Pred. Helena Štrucelj, dipl. psiholog – prof.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	3
1.1. Prijevremeni porođaj .....	3
1.2. Učinak prijevremenog porođaja na nedonošče.....	6
1.3. Respiratorni distress sindrom.....	8
2. CILJEVI I HIPOTEZE .....	14
3. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE .....	15
3.1. Ispitanici/materijali .....	15
3.2. Postupak i instrumentarij .....	15
3.3. Statistička obrada podataka .....	15
3.4. Etički aspekti istraživanja.....	15
4. REZULTATI.....	16
5. RASPRAVA.....	22
6. ZAKLJUČAK .....	27
7. LITERATURA.....	28

## POPIS KRATICA

ACTH – adrenokortikotropni hormon

BMI – indeks tjelesne mase

CAP - katabolitski gen akti

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak

CRH – kortikotropin

FIRS – sindrom fetalnog upalnog odgovora

HPA – hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

NRDS – neonatalni respiratorni distres sindrom

O<sub>2</sub> – kisik

PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika

PPROM – prijevremeno puknuće plodovih ovoja

RDS – respiratorni distres sindrom

UZV – ultrazvuk

## SAŽETAK

Prijevremeni porođaj je multifaktorijalno stanje povezano s visokim rizikom od morbiditeta i mortaliteta, osobito u ranoj gestacijskoj dobi. Nedonoščad je u povećanom riziku od kratkoročnih komplikacija koje se pripisuju nezrelosti više organskih sustava, te neurorazvojnim poremećajima. Kod nedonoščadi je čest razvoj respiratornog distres sindroma zbog nedostatka surfaktanta. Može zahtijevati mehaničku ventilaciju ili neinvazivnu respiratornu potporu, a oba mogu uzrokovati ozljedu pluća. Cilj liječenja je pružiti odgovarajuću respiratornu potporu uz istovremeno smanjenje komplikacija. Liječenje surfaktantom smanjuje potrebu za ventilacijom pozitivnim tlakom i poboljšava preživljenje nedonoščadi. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi ishode liječenja prijevremeno rođene djece, analizirati udio nedonoščadi koja zahtijeva liječenje mehaničkom ventilacijom, analizirati udio nedonoščadi kod kojih je potrebna primjena surfaktanta, te ishode liječenja u ovisnosti o gestacijskoj dobi. U istraživanje su uključena prematurna novorođenčad, rođena iz gestacijske dobi od 22. do 38. gestacijskog tjedna. Istraživanje je provedeno u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2021. Podaci su preuzeti iz bolničkog informacijskog sustava i medicinske dokumentaciju uz odobrenje Etičkog povjerenstva. Rezultati su pokazali da je udio nedonoščadi koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju manji od 15%, da je udio nedonoščadi kojima je potrebna primjena surfaktanta veći od 20%, te da nedonoščad koja ima veću gestacijsku dob od 28. tjedana ima bolji ishod liječenja od nedonoščadi rođenih prije 28. tjedna.

Ključne riječi: ishod, nedonoščad, prijevremeni porođaj, surfaktant



## SUMMARY

Preterm birth is a multifactorial condition associated with a high risk of morbidity and mortality, especially in early gestational age. Premature infants are at increased risk of short-term complications attributed to the immaturity of multiple organ systems and neurodevelopmental disorders. Premature infants often develop respiratory distress syndrome due to a lack of surfactant. This may require mechanical ventilation or non-invasive respiratory support, both of which can cause lung injury. The goal of treatment is to provide adequate respiratory support while reducing complications. Treatment with surfactant reduces the need for positive pressure ventilation and improves survival of preterm infants. The aim of this research was to determine the outcomes of treatment of premature infants, to analyze the proportion of premature infants who require treatment with mechanical ventilation, to analyze the proportion of premature infants who require the use of surfactant, and the outcomes of treatment depending on gestational age. Premature newborns, born from the 22nd to 38th gestational week, were included in the research. The research was conducted in the period from January 1, 2021. until December 12, 2021. The data were taken from the hospital information system and medical documentation with the approval of the Ethics Committee. The results showed that the proportion of premature infants who require mechanical ventilation is less than 15%, that the proportion of premature infants who require the use of surfactant is greater than 20%, and that premature infants whose gestational age is greater than 28 weeks have a better treatment outcome than premature infants born before 28th week.

Key words: outcome, premature birth, preterm infants, surfactant

# 1. UVOD

Prijevremeni porođaj (<37 tjedana trudnoće) vodeći je uzrok smrti novorođenčadi i čimbenik rizika za kratkoročne i dugoročne štetne zdravstvene ishode. Fiziološke i anatomske osobitosti kod nedonoščadi kao i funkcionalna zrelost koja postaje izraženija sa smanjenjem tjedna gestacijske dobi i težine kod rođenja, može uzrokovati otežanu prilagodbu na ektrauterini život a posljedično i pojavi komplikacija (1). Nedonoščad je u povećanom riziku od kratkoročnih komplikacija koje se pripisuju nezrelosti više organskih sustava, kao i neurorazvojnih poremećaja, poput cerebralne paralize, intelektualnih teškoća i oštećenja vida i sluha. Respiratorni distres sindrom (RDS) je progresivno respiratorno zatajenje. Klinički se očituje poremećajem disanja koje nastaje kao posljedica alveolarne nestabilnosti zbog manjka surfaktanta (2). Najčešća je dijagnoza nakon prijevremenog poroda. Počinje pri porodu ili kratko vrijeme nakon poroda te postupno postaje sve teži u prva dva dana života. Glavni je razlog morbiditeta i mortaliteta nedonoščadi (3). Uvođenje mehaničke ventilacije i egzogenog surfaktanta povećalo je preživljavanje i potaknulo razvoj neonatalne intenzivne njege od 1970 - ih do ranih 1990 - ih. Nedonoščad s RDS zahtijevaju invazivnu i neinvazivnu respiratornu potporu, nadomjesnu terapiju kisikom i surfaktantom. Cilj liječenja je minimalizirati oštećenje pluća korištenjem minimalno invazivnog liječenja te izbjegavanjem nepotrebne intubacije i mehaničke ventilacije. Surfactant koji je neophodan za normalnu funkciju pluća osigurava izmjenu plinova sprječavajući alveolarni kolaps sa svojim učinkom na smanjenje površinske napetosti (4). Provedena su brojna randomizirana klinička ispitivanja kako bi se utvrdila učinkovitost različitih pripravaka surfaktanata, optimalno vrijeme primjene i optimalno doziranje. Pokazalo se da surfaktant smanjuje potrebu za mehaničkom ventilacijom, smrtnosti ili bronhopulmonalne displazije nakon 28 dana, bez povećanja štetnih posljedica na neurorazvojni ishod (5). Potrebno je dokumentirati ishode nakon primjene surfaktanta kako bi se promicalo poboljšanje kvalitete liječenja nedonoščadi s RDS.

## 1.1. Prijevremeni porođaj

Prijevremeni porođaj definiran je kao porođaj <37 tjedana trudnoće ili <259 dana od prvog dana zadnje menstruacije, a općenito se klasificira na ekstremno prijevremeni (<28 tjedana), vrlo prijevremeni (28 do <32 tjedna) i umjereno prijevremeni (32 do <37 navršenih tjedana trudnoće). Umjereni prijevremeni porođaj dalje se kategorizira kao rani i kasni, ovisno o tome je li nedonošče rođeno <34 tjedna ili između 34 i <37 tjedna trudnoće. Smatra se da je

za ekstrauterini život nedonoščeta granica sposobnosti 22 – 23 tjedna gestacije i rodna težina 500 – 600 grama (6).

U posljednjih 20 - 30 godina učestalost prijevremenog poroda u većini razvijenih zemalja bila je oko 5 - 7%. Učestalost u Sjedinjenim Američkim Državama je veća, oko 12%. Pokazalo se da je ova učestalost porasla u posljednjih nekoliko godina, ali je stopa rađanja prije 32. tjedna gestacije gotovo nepromijenjena, a iznosi 1 - 2% (7).

Porođaj kod žena pokreće progresivna kaskada mehanizama iniciranih aktivacijom HPA i povećanom ekspresijom CRH u placenti, što dovodi do funkcionalnog povlačenja progesterona i aktivacije estrogena, što zauzvrat rezultira ekspresijom i aktivacijom CAP (uključujući receptore za oksitocin), oksitocina i prostaglandina. Ova biološka kaskada na kraju dovodi do zajedničkog puta koji uključuje sazrijevanje grlića maternice, kontraktilnost maternice, aktivaciju decidualne i fetalne membrane i, u drugoj fazi, povećanje majčinog oksitocina. Razlika između terminskog i prijevremenog porođaja je u tome što se prvi javlja kroz normalan fiziološki proces, a drugi je patološki. Neki su procesi akutni, a neki mogu potrajati nekoliko tjedana do prijevremenog poroda. Jedan od ključnih događaja koji se javlja kod prijevremenog porođaja je sindrom fetalnog upalnog odgovora (FIRS) koji uključuje sustavnu upalu i povišenje interleukina - 6 u plazmi fetusa, obično kao odgovor na okidač kao što je korioamnionitis (8). Hipotalamus fetusa šalje signal koji dovodi do izlučivanja CRH, potičući otpuštanje ACTH, a time i proizvodnju kortizola u nadbubrežnim žlijezdama fetusa, što pokreće aktivaciju porođaja. Migracija upalnih stanica u cervikalnu stromu dovodi do oslobađanja citokina i prostaglandina koji stimuliraju sazrijevanje cerviksa. Ove promjene utječu na strukturu kolagena i glikozaminoglikana koji čine cervikalno tkivo. Estrogen stimulira razgradnju kolagena, dok je progesteron inhibira. Stoga se progesteron koristi za sprječavanje ili odgađanje sazrijevanja cerviksa. Oba hormona uključena su u regulaciju proteina koneksina koji potiče porođaj. Degradacija izvanstaničnog matriksa procjenjuje se detekcijom fetalnog fibronektina u cervikovaginalnom sekretu i također je dio procesa poroda. Kada se otkrije između 22. i 37. tjedna gestacijske dobi, ukazuje na poremećaj decidualnog korionskog sučelja i povećan rizik od prijevremenog poroda.

Identificiran je niz čimbenika majke koji utječu na rizik od prijevremenog porođaja. Neki od njih su nepromjenjivi, kao što je dob trudnice (<19 i >35 godina), višestruke trudnoće, abnormalnosti maternice, prethodna ekscizija cerviksa, dilatacija/kiretaža, etnička pripadnost i obiteljska anamneza, te genetski čimbenici. Čimbenici koju su promjenjivi su prehrana, niži socioekonomski status, niski indeks tjelesne mase (BMI), pretilost, debljanje u

trudnoći, pušenje, zlouporaba psihoaktivnih tvari, kratki interval između trudnoća, parodontne bolesti, bakterijske vaginoze, te neodgovarajuća prenatalna skrb (9). Smatra se da su stres i pojačana tjelesna aktivnost povezani s prijevremenim porođajem. Pretiost ne dovodi izravno do prijevremenog porođaja, međutim, povezuje se s dijabetesom i hipertenzijom koji su sami po sebi čimbenici rizika. Okolina s visokom koncentracijom onečišćenja zraka jedan je od glavnih čimbenika rizika za prijevremeni porođaj. Osim genitalnih infekcija, uzrok prijevremenog poroda mogu biti i uroinfekcije, te sindrom intraamnijske infekcije. Intrauterine infekcije prepoznate su kao jedan od najvažnijih i potencijalno sprječivih uzroka prijevremenog poroda. U zemljama u razvoju niska porođajna težina vjerojatno je uzrokovana intrauterinim ograničenjem rasta. Pothranjenost majke i kronična infekcija u trudnoći glavni su čimbenici koji uzrokuju intrauterino ograničenje rasta. Također, uzročnicima prijevremenog porođaja se smatraju placenta previja, EPH – gestoze, anemija, febrilna stanja, insuficijencija cerviksa te abrupcija posteljice. Posljednjih 20 godina pristup medicinski potpomognutoj oplodnji pridonio je povećanju stopa prijevremenog porođaja. Prijevremeno prsnuće plodovih ovoja (PPROM) također pridonosi prijevremenom porođaju. PPRM može biti fiziološko ili patološko stanje a s njim je najčešće povezana intraamnijska infekcija pogotovo u ranijoj gestacijskoj dobi. Ostali uzroci koji uzrokuju PPRM uključuju kratku duljinu cerviksa, krvarenje u drugom i trećem tromjesečju trudnoće, nizak BMI, nizak socioekonomski status, konzumacija duhanskih proizvoda i droga. PPRM uz intrauterinu upalu može dovesti do poremećaja u neurorazvoju, a manja gestacijska dob u trenutku rupture membrane povezana je s povećanim rizikom od oštećenja bijele tvari fetusa. Određena medicinska stanja kod trudnice mogu povećati rizik od prijevremenog porođaja. Pojedine žene imaju anatomske probleme zbog kojih ne mogu dovršiti trudnoću u terminu. To podrazumijeva kratak cerviks koji je najjači prediktor prijevremenog porođaja. Žene s velikom količinom amnijske tekućine (polihidramnion ili oligohidramnion) su također u riziku. Nedostatak prenatalne skrbi povezan je s višim stopama prijevremenih porođaja. Izostanak prenatalne skrbi prije i tijekom trudnoće prvenstveno je funkcija socioekonomskih čimbenika (niski prihodi i nedostatan obrazovanje), pristupa medicinskim konzultacijama (velika udaljenost mjesta stanovanja od zdravstvene ustanove i troškovi prijevoza), kvalitete zdravstvene skrbi i socijalne podrške. Napori da se smanje stope prijevremenog porođaja trebaju biti usmjereni na povećanje nedostataka izazvanih prethodno navedenim preprekama i na povećanje pristupa prenatalnoj skrbi.

Znaci početka prijevremenog porođaja su sljedeći (10):

- Početak uterine aktivnosti (senzibilizirani, kontrahirani uterus) s najmanje jednim trudom u deset minuta
- Krvarenje
- Skraćenje i dilatacija cerviksa i/ili prijevremeno prsnuće vodenjaka

Prijevremeni porođaj dijagnosticira se na temelju anamneze, simptoma i fizičkog pregleda. U procjeni su vrlo važni vitalni znakovi majke, otkucaji srca fetusa, te učestalost, trajanje i intenzitet kontrakcija maternice. Provodi se fizički pregled kako bi se procijenila čvrstoća, osjetljivost abdomena, veličina i položaj fetusa. Pregled cerviksa može identificirati asimptomatsku dilataciju i skraćivanje cerviksa. Simptomi prijevremenog porođaja uključuju redovite trudove prije termina gestacijske dobi povezane s promjenom vrata maternice, pritisak u zdjelici, grčeve slične menstruaciji, vodenasti vaginalni iscjedak i bol u donjem dijelu leđa. Iako je bol u donjem dijelu leđa prisutna i u normalnoj trudnoći, ako se pojavi prije termina, postoji utvrđena povezanost s nadolazećim prijevremenim trudovima. Ako se primijeti dilatacija cerviksa najmanje 2 ili 3 cm u manje od 34 tjedna, velika je vjerojatnost da će trudnica prijevremeno roditi. Drugi pokazatelj je skraćeni grlić maternice na transvaginalnom ultrazvuku. Normalna duljina vrata maternice je 35-48 mm. Definicija skraćenog cerviksa je duljina cerviksa <25 mm u 16 - 24 tjednu trudnoće. Transvaginalna cervikalna sonografija je dobra metoda za procjenu rizika od prijevremenog poroda (11). Također, pregled cerviksa kod trudnica s prijevremenim trudovima identificira povećani rizik od intrauterinih infekcija.

## 1.2. Učinak prijevremenog porođaja na nedonošče

Prijevremeni porođaj povezan je s komplikacijama koje utječu na preživljavanje nedonoščadi kao i na kasniji razvoj. Komplikacije prijevremenog poroda proizlaze iz nezrelih sustava i organa koji ne mogu normalno funkcionirati u vanjskoj okolini. Zbog nezrelosti organa, nedonošče je neotporno i brzo podliježe raznim oštećenjima. Funkcionalne promjene se razvijaju zbog anatomske nezrelosti. Komplikacije uključuju akutne respiratorne, gastrointestinalne, imunološke probleme, probleme sa središnjim živčanim sustavom, sluhom i vidom, kao i dugotrajne motoričke, kognitivne, vidne, slušne, bihevioralne, socijalno-emocionalne probleme, probleme zdravlja i rasta. Najozbiljniji problemi povezani s

prijevremenim porodom javljaju se kod 1% do 2% dojenčadi koja su rođena prije 32 navršena tjedna gestacije, a pogotovo kod 0,4% dojenčadi rođene prije 28 tjedana trudnoće (7).

Prijevremeno rođena djeca obično imaju poteškoće u termoregulaciji zbog nezrelosti homeostatskog mehanizma. Čimbenici koji doprinose uključuju veliki omjer tjelesne površine/težine, tanku i nezrelu kožu, nezrelost autonomnog živčanog sustava i nepotpuni razvoj znojnih žlijezda koje mogu omogućiti povećani gubitak topline i tekućine. Posljedična hipotermija smanjuje proizvodnju surfaktanta, može ubrzati hipoglikemiju i acidemiju te je povezana s povećanom smrtnošću. Dulje ohlađivanje nedonoščeta klinički se očituje stvaranjem skleredema koji počinje nakon drugog dana života s edematoznim promjenama kože. Javlja se na licu, gluteusima i ekstremitetima, no može biti zahvaćeno i cijelo tijelo. Pojava skleredema upućuje na slabije vitalno nedonošeno dijete (6).

Dišni sustav kod nedonoščadi je funkcionalno nezreo. Uspostavljanje respiracije u postnatalnom razdoblju, koja dovodi do bitnih promjena u cirkulaciji, nužno je za preživljavanje novorođenčeta u prvim satima nakon rođenja i ima velike posljedice za kasniji uredan razvoj djeteta (6). Kod nedonoščadi rođene <32 tjedna gestacije česte su epizode apneje koje traju više od 10 - 15 sekundi, a praćene su cijanozom i bradikardijom. Bronhopulmonalna displazija ili kronična bolest pluća najčešća je plućna bolest nedonoščadi. Karakterizirane su ubrzanim i plitkim disanjem, dispnejom, kašljem i potrebom za kisikom. Bronhopulmonalna displazija može biti privremeno stanje, ali u neke djece simptomi traju u odrasloj dobi, povećavajući rizik od razvoja kronične respiratorne bolesti, kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB).

Središnji živčani sustav nedonoščadi je osjetljiv na oštećenja uzrokovana porođajnim ozljedama koje mogu zahvatiti nezrele intrakranijske strukture, kapilarnim krvarenjem, poremećajima koagulacije i rekurentnom hipoksijom. Također je vrijedno spomenuti hipoglikemiju i fluktuacije krvnog tlaka koje se odražavaju na cerebralni protok i tlak. Blaga krvarenja u mozgu obično ne ostavljaju trajne komplikacije, no teška krvarenja često rezultiraju oštećenjem mozga ili čak smrću.

Kardiovaskularne komplikacije mogu nastati zbog nemogućnosti zatvaranja arterijskog duktusa. Prijevremeni porođaj povezan je s promjenama u funkcijama i strukturi miokarda. Srce nedonoščadi je strukturno i funkcionalno nezrelo i nije sposobno prilagoditi se relativno malim promjenama u opterećenju kako bi učinkovito funkcioniralo i dostavljalo kisik i hranjive tvari tkivima. Loša regulacija vaskularnog otpora s učincima na opterećenje srca

može igrati glavnu ulogu u razvoju kardiovaskularnih poremećaja. Kardiovaskularni poremećaj povezan je s lošim ishodom u nedonoščadi, s gestacijskom dobi i muškim spolom kao neovisnim čimbenicima rizika za razvoj hipotenzije i kardiovaskularnog poremećaja.

Zbog hipoglikemije, poteškoća s hranjenjem, rahitisa, hipokalcemije, ingvinalne kile i nekrotizirajućeg enterokolitisa mogu nastati metabolički i gastrointestinalni problemi.

Nedonošče je predisponirano za hematološke poremećaje zbog spore proizvodnje crvenih krvnih stanica, povećanog fetalnog hemoglobina, gubitka krvi zbog čestih vađenja periferne krvi i smanjene razine albumina u perifernoj krvi. Anemija, trombocitopenija i hiperbilirubinemija mogu dovesti do kernikterusa.

Nefrogeneza završava prenatalno oko 34 - 36 tjedana, a 60% nefrona formira se tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, uglavnom između 28 i 34 tjedna trudnoće. U slučaju ekstremno prijevremenog porođaja, kod nedonoščeta nefrogeneza završava otprilike 40 dana nakon rođenja. Manjak nefrona povećava brzinu glomerularne filtracije jednog nefrona kako bi se zadovoljile potrebe izlučivanja urina. Ove adaptivne hemodinamske promjene odgovorne su za glomerularnu hipertenziju, povećanje glomerula i tubula, bubrežnu hipertrofiju i oštećenje bubrega.

Šanse za preživljavanje u 22. tjednu je oko 6%, u 23. tjednu iznosi 26%, u 24. tjednu 55% i u 25. tjednu oko 72% (12). Uz aktivno liječenje do 30% djece rođene u 22. gestacijskom tjednu imaju veće šanse za preživljenje. Nedonoščad koja preživi nakon rođenja u 22. tjednu gestacije, njih 33% razvije određeni invaliditet. U razvijenim zemljama ukupno preživljavanje nedonoščadi iznosi oko 90%, a u zemljama s nižim dohotkom stopa preživljavanja iznosi oko 10%.

### 1.3. Respiratorni distress sindrom

Pluća nedonoščadi su nedovoljno izgrađena, alveole slabije razvijene, elastično tkivo je oskudno razvijeno, prsni koš je uzak, malen i jače savitljiv (6). Centar za disanje u produljenoj moždini nije razvijen stoga je slabo osjetljiv na vanjske kemijske i druge podražaje. Respiratorni distress sindrom ili bolest hijalinih membrana nastaje zbog nedostatka surfaktanta i klinički se manifestira respiratornim distressom različite težine. Bez obzira na uzrok, ako se brzo ne prepozna i ne liječi, respiratorni distress može napredovati do respiratornog zatajenja i kardiopulmonalnog zastoja. Njegova je učestalost obrnuto

proporcionalna gestacijskoj dobi, dosežući 80% za nedonoščad rođenu prije 28. tjedna gestacije. Normalno, brzina disanja novorođenčeta je 30 do 60 udisaja u minuti. Tahipneja se definira kao brzina disanja veća od 60 udisaja u minuti (13).

Većina uzroka respiratornog distresa rezultat je nesposobnosti ili odgođene sposobnosti pluća novorođenčeta da se prilagode novom okruženju. In utero, pluća su ispunjena tekućinom, primaju manje od 10 - 15% ukupnog minutnog volumena srca, a oksigenacija se odvija kroz placentu (14). Kod nedonoščeta se mora uspostaviti učinkovita izmjena plinova, alveolarni prostori moraju biti ventilirani, a plućni protok krvi mora se povećati kako bi odgovarao ventilaciji i perfuziji (15). Ako su ventilacija ili perfuzija neadekvatni, novorođenče razvija respiratorni distres (15).

Plućni surfaktant prekriva unutarnju ovojnicu alveola. Međutim, kod fetusa se alveole u razvoju pune fetalnom plućnom tekućinom, što ne pridonosi izmjeni plinova. Proizvodnja surfaktanta počinje u alveolarnim stanicama oko 20. tjedna trudnoće. Surfaktant se sastoji se od oko 70% do 80% fosfolipida, 10% proteina i 10% neutralnih lipida. Surfaktant se sastoji od četiri proteina koji sudjeluju u regulaciji upalnih procesa u plućima što je prikazano u Tablici 1. SP-B je potreban za formiranje normalnih lamelarnih tijela u stanicama tipa 2, a također je uključen u procesiranje SP-C. SP-C je protein koji poboljšava taloženja surfaktanta i funkcije unutar alveola snižavanjem površinske napetosti (16). Unutar alveolarnih stanica tipa 2, sinteza surfaktanta počinje s fosfolipidima u endoplazmatskom retikulumu. Fosfolipidi prelaze kroz Golgijev aparat u lamelarna tjelešca. Surfaktant lipoproteinski kompleks formira se unutar lamelarnih tijela na apeksnoj površini stanica tipa 2, koja se zatim otpuštaju u alveole egzocitozom. Surfaktant lipoproteinski kompleks je značajan jer smanjuje površinsku napetost na malim dišnim putovima i alveolama, čime se sprječava kolaps alveola i ulazak intersticijske tekućine u zračni prostor. Stanice tipa 2 reapsorbiraju izlučeni kompleks surfaktanta iz zračnog prostora. Molekule surfaktanta se endocitozom recikliraju natrag u multivezikularna tijela i na kraju u lamelarna tijela. Ovaj proces recikliranja endogenih i egzogenih surfaktanata iz alveola odgovoran je za održavanje bazena surfaktanata (17). Osim manje količine surfaktanta, nedonoščad također ima smanjenu aktivnost surfaktanta zbog njegovog sastava.



Tablica 1. Glavni proteini koji ulaze u strukturu surfaktanta i njihova svojstva

Protein	Topljivost	Prisutnost u komercijalnim pripravcima	Funkcija-važnost
Surfaktant protein-A (SP-A)	Hidrofilan	Odsutan	Uključen je u stvaranje mijelina, resintezu surfaktanta i obrambeni mehanizam domaćina te povećava fagocitozu makrofaga
Surfaktant protein-B (SP-B)	Hidrofoban	Prisutan u različitim omjerima	Omogućuje širenje surfaktanta na površini alveola i prodiranje na površinu te sudjeluje u idealnom formiranju lipidnog sloja
Surfaktant protein-C (SP-C)	Hidrofoban	Prisutan u različitim omjerima	Omogućuje prianjanje fosfolipida na površinu i produljenje fosfolipida
Surfaktant protein-D (SP-D)	Hidrofilan	Odsutan	Uključen je u adheziju mikroorganizama i obrambeni mehanizam domaćina

Izvor: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Diseases of the fetus and infant. 9th edition. St Louis: Missouri, Mosby year book; 2011.

Surfaktantni faktor proizvode pneumociti tipa II i smanjuje površinsku napetost stanice sprječavajući razvoj atelektaze na kraju izdisaja. U nedonoščadi, u kojoj je površinski aktivna tvar manjkava, razvija se atelektaza stanica i dolazi do poremećaja izmjene plinova. Novorođenčad s RDS - om pokazuje respiratorni distress odmah nakon rođenja ili unutar prva 4 sata, klinički manifestiran tahipnejom, interkostalnom ili subkostalnom retrakcijom, piskanjem, tahikardijom i cijanozom. Dijagnoza se temelji na rendgenskoj snimci prsnog koša, analizom plinova u arterijskoj krvi koja prikazuje hipoksemiju, hiperkapniju i respiracijsku acidozu, te ultrazvuk pluća. Najnovije studije koje uspoređuju UZV pluća s

rendgenom prsnog koša za dijagnozu NRDS govore o visokoj dijagnostičkoj osjetljivosti (97%) i specifičnosti (91%) ultrazvuka u odnosu na radiološke pretrage (18).

Mehanička ventilacija je jedna od metoda liječenja RDS – a u kliničkoj praksi. Međutim, mehanička ventilacija i kontinuirana terapija kisikom su čimbenici rizika za razvoj bronhopulmonalne displazije. Neinvazivna respiratorna potpora kao što su primjena kisika visokim protokom i kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima se često koriste kao početna metoda liječenja što može smanjiti potrebu za intubacijom kod 50% nedonoščadi (19). Primjenjuje se putem nazalne kanile, maske ili nazofaringealnog tubusa. Neuspjeh neinvazivne respiratorne potpore rezultira odgođenom primjenom surfaktanta i produljenom mehaničkom ventilacijom. Stoga kombinacija rane respiratorne potpore i primjena surfaktanta poboljšava rezultate liječenja. Bitno je kontinuirano praćenje respiratornog statusa i vitalnih funkcija. U procjeni izmjene plinova su neizostavni plinska analiza arterijske krvi, pulsna oksimetrija, transkutano praćenje  $O_2$  i  $PaCO_2$ .

Patofiziologiju NRDS - a (neadekvatna proizvodnja plućnog surfaktanta u nedonoščadi) prvi su otkrili Avery i Mead 1959. godine, što je rezultiralo promjenom prijašnjeg naziva bolesti „bolest hijalinih membrana”. Primjena plućnog surfaktanta može povećati respiratornu funkciju što rezultira povećanom razinom oksihemoglobina. Primjena surfaktanta je indicirana bez obzira na gestacijsku dob. Fujiwara i sur. izvijestili su o prvoj primjeni surfaktanta u nedonoščadi sa sindromom respiratornog distresa 1980.

Surfaktant životinjskog podrijetla se pokazao učinkovitijim od sintetičkog. Sintetički surfaktant se sastoji bez surfaktantnih proteina i manje su učinkoviti u smanjenju respiratorne potpore, pneumotoraksa i smrtnosti u usporedbi s tenzidima životinjskog podrijetla. Širok izbor površinski aktivnih tvari životinjskog podrijetla ili prirodnih tenzida dostupan je za upotrebu, a provedena su mnoga klinička ispitivanja kako bi se usporedila učinkovitost različitih pripravaka. Kao prirodni surfaktant, Curosurf se uzima iz svinjskih pluća koja se sastoje od 41 - 48% lecitina i 51 - 58% hidrofobina i drugih fosfolipida. INSURE (Intubate, SURfactant, Extubate) je tehnika kojom se surfaktant primjenjuje kroz endotrahealni tubus nakon čega se isti odstranjuje. Surfaktant se može primijeniti profilaktički (kod nedonoščadi unutar 10 – 30 minuta nakon rođenja) ili selektivno (1 – 2 sata nakon rođenja ili više od 2 sata nakon rođenja). Selektivna terapija se daje isključivo nedonoščadi s RDS – om.

Smjernice europskog konsenzusa o liječenju RDS - a iz 2019. preporučuju manje invazivnu primjenu surfaktanta kao poželjan način primjene surfaktanta u nedonoščadi koja

spontano diše i imaju respiratorni distres. Smjernice preporučuju liječenje nedonoščadi s kontinuiranom pozitivnim tlakom u dišnim putevima putem nazalnog katetera. Metoda podrazumijeva davanje surfaktanta kroz tanki kateter koji se nakratko postavlja u dušnik pod izravnom laringoskopijom dok je nedonošče na kontinuiranom pozitivnom tlaku u dišnim putovima (CPAP). Smjernice se temelje na tumačenjima randomiziranih kliničkih ispitivanja i meta-analiza koje sugeriraju da se time smanjuje potreba za endotrahealnom intubacijom i mehaničkom ventilacijom te je povezana s manjim rizicima od mortaliteta i bronhopulmonalne displazije u usporedbi s primjenom surfaktanta nakon intubacije i mehaničke ventilacije. Alternativnom intubaciji se smatra profilaktička ili rana primjena surfaktanta. Kod intubiranog nedonoščeta kojem je potrebno 30 – 40% kisika, indicirana je ponovna doza surfaktanta unutar sljedećih 4 do 12 sati. Tada se surfaktant daje u tekućem obliku putem endotrahealnog tubusa.

Učinci liječenja surfaktantom se dijele na plućne i srčane. Neposredni plućni učinci uključuju brzo poboljšanje oksigenacije popraćeno povećanjem funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, nakon čega slijedi varijabilno povećanje popustljivosti pluća.. Neke studije pokazuju da nema promjena u plućnom protoku nakon primjene surfaktanta, dok druge pokazuju povećanje duktalne brzine šanta i povećan plućni protok krvi. Radiološke promjene odražavaju povećanje volumena pluća i smanjenje atelektaze nakon liječenja surfaktantom.

Primjena surfaktanta može dovesti do bradikardije i hipotenzije. Ponekad dolazi do desaturacije kisikom nakon primjene surfaktanta. Budući da se surfaktant ekstrahira iz životinjskih izvora, postoji rizik od imunološke aktivacije. Lijek rijetko može dovesti do pneumotoraksa i/ili plućnog krvarenja. Ostale nuspojave mogu uključivati intraventrikularno krvarenje, otvoreni ductus arteriosus, retinopatiju, nekrotizirajući enterokolitis i/ili okluziju endotrahealnog tubusa.

Skrb za nedonoščad se provodi u neonatalnoj jedinici intenzivnog liječenja. Uloga primalje kod nedonoščadi s RDS – om je održavanje prohodnosti dišnih puteva, primjena kisika, praćenje saturacije, praćenje vitalnih znakova, te praćenje znakova RDS – a. Ako je nedonošče intubirano, bitno je provoditi aspiraciju dišnih puteva prema potrebi. Bitno je pratiti saturaciju kisikom jer postoji rizik od promjena u cerebralnom protoku i hipoksije, a istodobna primjena kisika može oštetiti plućno tkivo. Prekomjerna oksigenacija može uzrokovati bronhopulmonalnu displaziju. Provođenje higijene je od vitalnog značaja, pogotovo kod nedonoščadi obzirom da njihov imunitet nije dovoljno razvijen stoga se mogu razviti infekcija i sepsa.

Kontraindikacije za primjenu surfaktanta uključuju sljedeće:

- Kongenitalne anomalije
- Difuzna plućna hemoragijska stanja
- Kongenitalna dijafragmalna kila
- Stanja zatajenja perfuzije
- Nedonoščad s respiratornim poteškoćama ako laboratorijski nalazi pokazuju da je došlo do zrelosti pluća
- Hipopoplazija pluća

## 2. CILJEVI I HIPOTEZE

Primarni cilj istraživanja je utvrditi ishode liječenja prijevremeno rođene djece. Specifični ciljevi su analizirati udio nedonoščadi koji zahtijevaju liječenje mehaničkom ventilacijom i udio nedonoščadi kod kojih je potrebna primjena surfaktanta te ishode liječenja u ovisnosti o gestacijskoj dobi.

Hipoteze istraživanja:

H1. Udio nedonoščadi koji zahtjevu mehaničku ventilaciju je manji od 15%.

H2. Udio nedonoščadi kojima je potrebna primjena surfaktanta je veći od 20%.

H3. Nedonoščad koja imaju veću gestacijsku dob od 28. tjedana imaju bolji ishod liječenja od nedonoščadi rođenih prije 28. tjedna.

### 3. ISPITANICI (MATERIJALI) I METODE

#### 3.1. Ispitanici/materijali

U ovo retrospektivno istraživanje uključena su sva prematurna novorođenčad, odnosno rođena iz gestacijske dobi od 22. do 37. gestacijskog tjedna, u Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC Sestre milosrdnice, u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2021.

#### 3.2. Postupak i instrumentarij

U prethodno pripremljen obrazac za prikupljanje podataka podaci u prvom dijelu obuhvaćaju: datum rođenja te gestacijsku dob, a u drugom dijelu su preuzeti podaci o postupku zbrinjavanja i ishoda nedonoščadi: provođenje mehaničke ventilacije, primjena surfaktanta i mortalitet nedonoščadi.

#### 3.3. Statistička obrada podataka

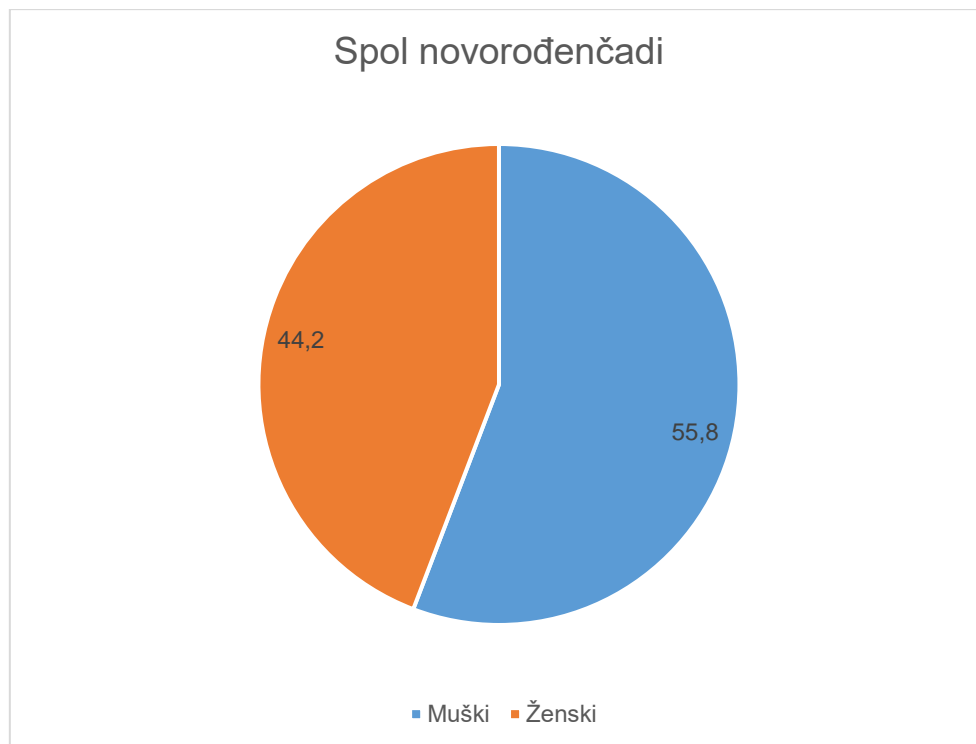
Statistička obrada podataka se provela pomoću Microsoft Office Excel programa. Podaci su prikazani grafički, a za opis distribucije frekvencije koristile su se deskriptivne statističke metode te analitičke metode. Razlike u udjelu djece kod kojih je potrebna mehaničke ventilacije određena je  $\chi^2$  (hi - kvadrat) testom. Razlike udjela djece kod kojih je potrebna primjena surfaktanta također je određena  $\chi^2$  testom, a razlike ishoda u ovisnosti o gestacijskoj dobi analizirane su  $\chi^2$  testom.

#### 3.4. Etički aspekti istraživanja

Podaci su prikupljeni u skladu s etičkim i bioetičkim principima, te je osigurana privatnost i zaštita tajnosti podataka. Podaci su prikupljeni iz Bolničkog informatičkog sustava (BIS-a) i medicinske dokumentacije za koju je dobiveno odobrenje Etičkog povjerenstva KBC Sestre milosrdnice koje je priloženo u dokumentaciji.

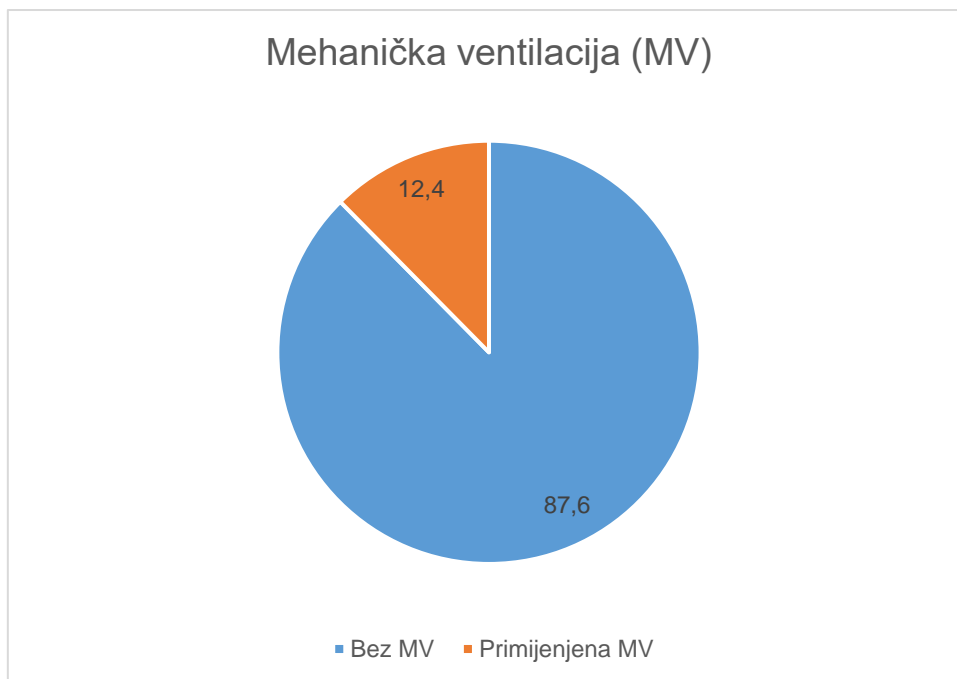
## 4. REZULTATI

U ovo istraživanje su uključena sva prematurna novorođenčad, odnosno novorođenčad rođena u gestacijskoj dobi od 22. do 37. gestacijskog tjedna. Od ukupno 113 novorođenčadi, njih 50 bilo je ženskog spola (44,2%), dok je 63 bilo muškog spola (55,8%). Detaljni rezultati prikazani su grafički (slika 1). Prema gestacijskoj dobi, do 28. tjedna trudnoće rođeno je 8 (7,07%) novorođenčadi, dok je iz gestacijske dobi od 28. tjedna rođeno 105 (92,92%) novorođenčadi (Slika 1.).



Slika 1. Raspodjela novorođenčadi po spolu

Prema primjeni mehaničke ventilacije, 99 (87,60%) novorođenčadi nije imalo potrebu za mehaničkom ventilacijom, dok je kod 14 djece (12,4%) kao metoda liječenja primijenjena mehanička ventilacija. Podijeljeni prema gestacijskoj dobi, od ukupnog broja novorođenčadi iz gestacijske dobi do 28 tjedana trudnoće, mehanički je ventilirano 6 (75%) novorođenčadi, dok je iz gestacijske dobi od 28 tjedana trudnoće, bilo 8 (7,60%) novorođenčadi (Slika 2.).



Slika 2. Primjena mehaničke ventilacije

Iz statističke obrade proizlazi kako se djeca ovisno o gestacijskoj dobi značajno razlikuju po potrebi za mehaničkom ventilacijom ( $\chi^2=25,196$ ,  $df=1$ ,  $p<.000$ ), tj. mehanička ventilacija je u značajno većem postotku (75%) primijenjena kod nedonoščadi koja je rođena do 28. tjedna. Točnije, većini nedonoščadi koja imaju veću gestacijsku dob od 28. tjedana nije bila potrebna mehanička ventilacija (Tablica 2).

Tablica 2. Razlike u udjelu djece kod kojih je potrebna mehanička ventilacija

		Primjena mehaničke ventilacije		Ukupno	
		DA	NE		
Gestacijska dob	DO 28. tj.	$f_0$	6	2	8
		$f_t$	1,0	7,0	8,0
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	OD 28. tj.	$f_0$	8	97	105
		$f_t$	13,0	92,0	105,0
		%	7,6%	92,4%	100,0%
Ukupno			14	99	113



%	12,4%	87,6%	100,0%
$\chi^2=25,196$ $df=1$ $p<.000$			

Napomena:  $f_0$  – opažena frekvencija;  $f_t$  – očekivana frekvencija;  $\chi^2$  - hi-kvadrat;  $df$  – stupnjevi slobode;  $p$  – razina značajnosti (fond 12)

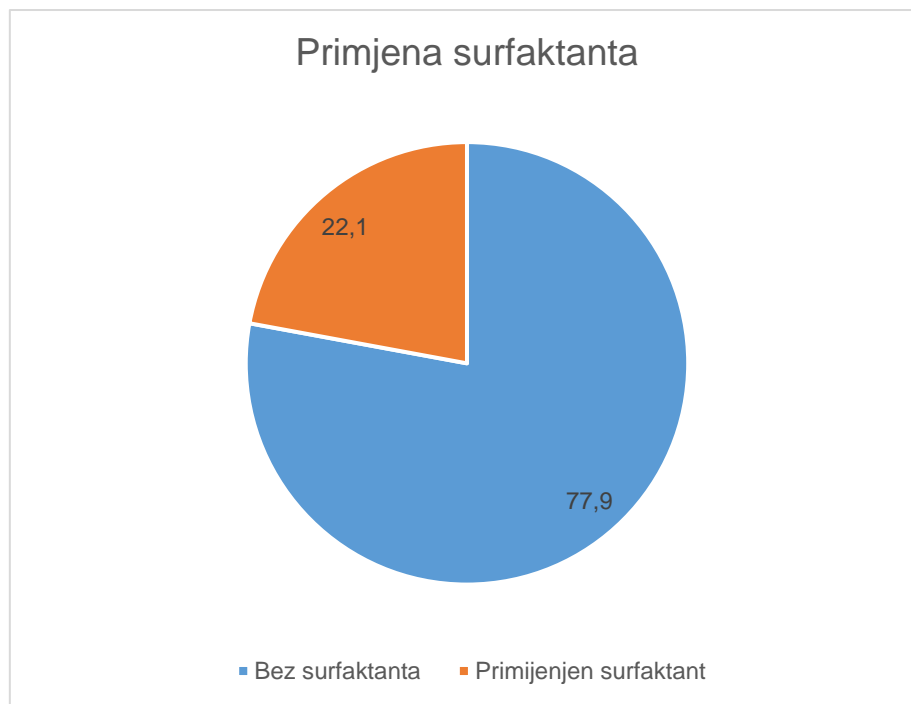
### Primjena surfaktanta

Tablica 3. Razlike udjela djece kod kojih je potrebna primjena surfaktanta

		Primjena surfaktanta		Ukupno	
		DA	NE		
Gestacijska dob	DO 28 tj.	$f_0$	7	1	8
		$f_t$	1,8	6,2	8,0
		%	87,5%	12,5%	100,0%
	OD 28 tj.	$f_0$	18	87	105
		$f_t$	23,2	81,8	105,0
		%	17,1%	82,9%	100,0%
Ukupno			25	88	113
%			22,1%	77,9%	100,0%
$\chi^2=17,469$ $df=1$ $p<.000$					

Napomena:  $f_0$  – opažena frekvencija;  $f_t$  – očekivana frekvencija;  $\chi^2$  - hi-kvadrat;  $df$  – stupnjevi slobode;  $p$  – razina značajnosti

Iz dobivenih rezultata (Tablica 3) iza broja staviti točku vidi se kako je surfaktant primijenjen kod 25 djece (22,1%). Time je i druga hipoteza potvrđena s obzirom da je postotak nedonoščadi kojoj je potrebna primjena surfaktanta veći od 20% (Slika 3.).



Slika 3. Primjena surfaktanta

Iz provedene obrade rezultata proizlazi kako se djeca ovisno o gestacijskoj dobi značajno razlikuju po potrebi za primjenom surfaktanta ( $\chi^2=17,469$ ,  $df=1$ ,  $p<.000$ ), tj. surfaktant je u značajno većem postotku (87,5%) primijenjen kod nedonoščadi rođene do 28. tjedna. Dakle, većini nedonoščadi koja imaju veću gestacijsku dob od 28. tjedana nije bila potrebna primjena surfaktanta.

#### Razlike ishoda u ovisnosti o gestacijskoj dobi

##### 1. Razlike ishoda (bez obzira na liječenje)

Postoje značajne razlike ishoda u ovisnosti o gestacijskoj dobi ( $\chi^2=25,303$ ,  $df=1$ ,  $p<.000$ ), odnosno nedonoščad koja ima veću gestacijsku dob od 28. tjedana ima bolje ishode od nedonoščadi rođene prije 28. tjedna. Na temelju takvih rezultata potvrđena je i ova hipoteza. Djeca koja su imala gestacijsku dob veću od 28. tjedana imala su letalni ishod u vrlo malom postotku (1,9%), dok je, s druge strane, polovina djece (50%) rođene do 28. tjedna imalo letalan ishod (Tablica 4.).

Tablica 4. Razlike ishoda (život ili smrt djeteta) u ovisnosti o gestacijskoj dobi

			Ishod		Ukupno
			Exitus letalis	Živo	
Gestacijska dob	DO 28 tj.	f <sub>0</sub>	4	4	8
		f <sub>t</sub>	,4	7,6	8,0
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	OD 28 tj.	f <sub>0</sub>	2	103	105
		f <sub>t</sub>	5,6	99,4	105,0
		%	1,9%	98,1%	100,0%
Ukupno			6	107	113
%			5,3%	94,7%	100,0%
$\chi^2=25,303$ $df=1$ $p<.000$					

Napomena: f<sub>0</sub> – opažena frekvencija; f<sub>t</sub> – očekivana frekvencija;  $\chi^2$  - hi-kvadrat; df – stupnjevi slobode; p – razina značajnosti

## 2. Razlike ishoda kod primijenjenog liječenja

Kod 27 od ukupno 113 nedonoščadi iz uzorka primijenjen je neki od spomenutih oblika liječenja. Pokazalo se kako postoje značajne razlike ishoda liječenja u ovisnosti o gestacijskoj dobi. S obzirom da je uzorak liječene novorođenčadi vrlo mali (N=27) te su male očekivane frekvencije, hi-kvadrat test u takvoj situaciji može biti neadekvatan pokazatelj te je stoga primijenjen Fisherov egzaktni test koji je ukazao na postojanje značajne razlike (p<.044). Nedonoščad koja ima veću gestacijsku dob od 28. tjedana ima bolje ishode liječenja od nedonoščadi rođene prije 28. tjedna, čime je potvrđena posljednja hipoteza. Djeca koja su imala gestacijsku dob veću od 28. tjedana imala su letalni ishod liječenja u znatno manjem postotku (10,5%) u odnosu na djecu rođenu do 28. tjedna (50%) (Tablica 5.).

Tablica 5. Razlike ishoda liječenja u ovisnosti o gestacijskoj dobi

			Ishod liječenja		Ukupno
			Exitus letalis	Živo	
Gestacijska dob	DO 28 tj.	f <sub>0</sub>	4	4	8
		f <sub>t</sub>	1,8	6,2	8,0
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	OD 28 tj.	f <sub>0</sub>	2	17	19
		f <sub>t</sub>	4,2	14,8	19,0
		%	10,5%	89,5%	100,0%
Ukupno			6	21	27
%			22,2%	77,8%	100,0%
$\chi^2=3,048$ $df=1$ $p<.081$ Fisherov egzaktni test: $p<.044$					

Napomena: f<sub>0</sub> – opažena frekvencija; f<sub>t</sub> – očekivana frekvencija;  $\chi^2$  - hi-kvadrat; df – stupnjevi slobode; p – razina značajnosti

## 5. RASPRAVA

U ovo retrospektivno istraživanje uključena su sva prematurna novorođenčad, odnosno rođena iz gestacijske dobi od 22. do 37. gestacijskog tjedna, u Klinici za ženske bolesti i porodništvo KBC Sestre milosrdnice, u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2021. Optimalno vrijeme poroda ključna je odrednica perinatalnog ishoda. Prijevremeni porođaj značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta nedonoščadi. Gestacijska dob u kojoj mogućnost preživljavanja iznosi 50% sada je od 23 do 24 tjedna gestacije u razvijenim zemljama. Unatoč poboljšanju u skrbi za nedonoščad, i dalje je prisutan visoki rizik od mortaliteta i invaliditeta.

Respiratorni distress sindrom kliničko je stanje plućne insuficijencije koje nastaje zbog nedostatka surfaktanta, a utječe na mortalitet i morbiditet nedonoščadi. Prijevremeni porod karakterizira izrazita nezrelost svih organskih sustava. U nedonoščadi, znakovi nezrelosti pluća manifestiraju se ubrzo nakon rođenja. Alveolarna nestabilnost, koja proizlazi iz nesposobnosti nerazvijenog alveolarnog epitela da sintetizira i luči odgovarajuću količinu surfaktanta, dovodi do kolapsa alveole, što zauzvrat ugrožava vitalnu sustavnu dostavu kisika i, u konačnici, uzrokuje RDS (20). Iako se liječenje RDS – a tijekom godina postupno razvijalo što je rezultiralo boljim stopama preživljenja, i dalje ostaje značajan problem kod nedonoščadi. Cilj liječenja RDS – a je osigurati intervencije za maksimiziranje preživljavanja uz smanjenje potencijalnih štetnih učinaka.

Prijevremeni porođaj je povezan s povećanim rizikom morbiditeta nedonoščadi koji je povezan s nezrelošću različitih sustava, pogotovo respiratornog. Pokazalo se da je prijevremeni porođaj povezan s povećanim rizikom od respiratornog morbiditeta. Njegova učestalost je povezana s gestacijskom dobi i težinom nedonoščeta. Što je gestacijska dob manja, učestalost RDS – a je veća, a što je tjelesna težina manja veći je mortalitet (21).

Kod dvije trećine nedonoščadi rođenih u gestacijskoj dobi manje od 29 tjedana je potrebna mehanička ventilacija. U studiji Yue i suradnika je utvrđeno da je srednja gestacijska dob kod nedonoščadi kojoj je bila potrebna mehanička ventilacija 33,9%, u usporedbi s 35,7% kod nedonoščadi koja nije zahtijevala mehaničku ventilaciju (22). To se pokazalo i u ovom istraživanju.

Kod 75% nedonoščadi gestacijske dobi veće od 28 tjedana nije bila potrebna mehanička ventilacija. Što je manja gestacijska dob nedonoščadi to su pluća i respiratorna fiziološka funkcija manje zreli. Osim toga, zbog nezrele središnje regulacijske funkcije dišnog sustava,

respiratorne disfunkcije ili sekundarno zbog različitih osnovnih bolesti, nedonošćad često ima apneju i respiratorno zatajenje. Navedeni čimbenici značajno povećavaju potrebu za respiratornom potporom. U ovom istraživanju je udio nedonošćadi kojima je potrebna mehanička ventilacija iznosio je 12,4%, čime je potvrđena prva hipoteza.

Mehanička ventilacija nedonošćadi povezana je s volutraumom i hiperoksijom, što dovodi do oštećenja pluća. To pokreće upalni proces, koji aktivira stanični odgovor i oslobađanje citokina i proteaza što se može prevenirati primjenom surfaktanta (23). Mehanička ventilacija kod nedonošćeta uzrokuje veći postotak mortaliteta. U studiji Iqbal i suradnika mortalitet kod nedonošćadi na mehaničkoj ventilaciji bila je 43,3%, dok su druge studije pokazale i veću stopu smrtnosti od čak 74% (24).

Ako je intubacija potrebna kao dio stabilizacije, tada treba odmah dati surfaktant jer je glavna svrha profilaktične primjene surfaktanta izbjeći intubaciju. Mnoga nedonošćad uspješno prelaze na neinvazivnu respiratornu potporu, dok određeni razvijaju progresivno pogoršanje plućne bolesti koja se klinički prikazuje kao tahipneja i povećanje potrebe za kisikom u svrhu održavanja normalne saturacije. Spontani oporavak obično počinje nakon 48 do 72 sata, a pojedina nedonošćad s blažim oblikom RDS – a ne zahtijevaju primjenu surfaktanta čime se izbjegavaju štetni učinci intubacije i mehaničke ventilacije.

RDS je dominantan problem koji se javlja kod nedonošćadi. Plućni sustav među posljednjim je sustavima fetalnih organa koji postaju funkcionalno zreli. Kao takav, RDS je primarno - iako ne isključivo - bolest nedonošćadi s incidencijom i ozbiljnošću koja uvelike ovisi o gestacijskoj dobi. Učestalost RDS - a smanjuje se s odmakom gestacijske dobi, od približno 60 - 80% u dojenčadi rođene u 26. – 28. tjednu do približno 15 - 30% u djece rođene u 32. - 36. tjednu (25).

Kontinuiran porast stope nedonošćadi posljednjih 30 godina naglašava važnost razumijevanja prednosti i nedostataka primjene surfaktanta s obzirom da nisu poznati svi uzroci odnosno mehanizmi prijevremenih porođaja (26). Nadomjesna terapija surfaktantom ima ključnu ulogu u liječenju nedonošćadi sa sindromom respiratornog distresa jer poboljšava preživljenje i smanjuje respiratorni morbiditet. Zlatni je standard u liječenju zatajenja dišnog sustava kod nedonošćadi u jedinicama intenzivnog liječenja. Selektivno liječenje djece koja razviju RDS može biti učinkovito u smanjenju morbiditeta i mortaliteta od RDS - a, osobito ako liječenje započne unutar dva sata od rođenja. Terapija surfaktantom za RDS veliko je postignuće u njezi nedonošćadi. Međutim, kod određene skupine nedonošćadi je i dalje

prisutan mortalitet unatoč provođenju mjera intenzivnog liječenja i terapiji surfaktantom. U ovom istraživanju se pokazalo da većini nedonoščadi koja imaju veću gestacijsku dob od 28. tjedana nije bila potrebna primjena surfaktanta. U ispitivanju Wang i suradnika postojao je trend prema smanjenju vremena hospitalizacije s povećanjem gestacijske dobi, ali i prema povećanoj stopi ponovljene primjene surfaktanta (27).

Utvrđeno je da nedonoščad s RDS – om koja nisu odgovorila na liječenje surfaktantom kao što se očekivalo, imaju značajno veće stope infekcije i asfiksije. Poznato je da surfaktant igra važnu ulogu u prevenciji respiratornih infekcija. Pneumonija može rezultirati sekundarnim nedostatkom surfaktanta jer se isti može inaktivirati. Sekundarni nedostatak surfaktanta može rezultirati respiratornim pogoršanjem što zahtijeva mehaničku ventilaciju. U istraživanju Beken i suradnika se pokazalo da je liječenje surfaktantom brzo utjecalo na izmjenu plinova i oksigenaciju kod nedonoščadi s respiratornim zatajenjem (28). Također se pokazalo da nedonoščad s respiratornim zatajenjem i sepsom imaju pozitivne ishode liječenja nakon rane primjene surfaktanta.

Liječenje RDS – a podrazumijeva primjenu neinvazivne ventilacije, mehanički ventilaciju i nadomjesnu terapiju surfaktantom. Neinvazivna metoda ventilacije može stabilizirati aktivnost stijenke prsnog koša i ublažiti pleuralnu disinergiju u nedonoščadi. Osim toga, NCPAP osigurava kontroliranu koncentraciju kisika i tlak u dišnim putovima, što može smanjiti učestalost kroničnih plućnih bolesti i potrebu za mehaničkom ventilacijom (29). Međutim, mehanička ventilacija je invazivna, lako uzrokuje komplikacije povezane s respiratorom i postavlja visoke tehničke zahtjeve.

U studiji Duffett i suradnika se pokazalo da je liječenje surfaktantom značajno smanjilo stopu mortaliteta nedonoščadi (30). Liječenje surfaktantom ima 70% - tnu učinkovitost u liječenju respiratornog zatajenja. Primjena surfaktanta je bila povezana sa smanjenim trajanjem mehaničke ventilacije te smanjenjem potrebe za mehaničkom ventilacijom što se pokazalo i u ovom istraživanju. U studiji Verder i suradnika, 67% nedonoščadi je zahtijevalo mehaničku ventilaciju zbog apneje koja je bila odgovorna za neuspjeh liječenja surfaktantom i početak liječenja mehaničkom ventilacijom (31). Rano liječenje surfaktantom uz neinvazivnu respiratornu potporu je bila povezana sa značajno smanjenom potrebom za mehaničkom ventilacijom.

Dargaville i suradnici su u studiji dokazali da liječenje RDS – a surfaktantom može poboljšati oksigenaciju i ventilaciju, što su pokazali rezultati rendgenske snimki prsnog koša 8

– 24 sata nakon primjene surfaktanta (32). Primjena surfaktanta u kombinaciji s neinvazivnom respiratornom potporom je poboljšala oksigenaciju i ventilaciju nedonoščadi s RDS – om na brz i učinkovit način, spriječila progresiju respiratornih bolesti, smanjila komplikacije, skratila vrijeme hospitalizacije, smanjile mortalitet od RDS – a, te poboljšala kvalitetu života bez značajnog povećanja troškova liječenja. Neinvazivna ventilacija se posljednjih godina sve više koristi jer je mehanička ventilacija povezana s neurorazvojnim komplikacijama kod nedonoščadi (33). Dulje trajanje ventilacije i veća stopa komplikacija i mortaliteta u studiji Hertinga i suradnika se povezuje s uključivanjem nedonoščadi niže gestacijske dobi (34).

Gestacijska dob pri porodu jedna je od glavnih odrednica preživljavanja i morbiditeta. Kada se razmatraju ishodi liječenja nedonoščadi, uglavnom su dostupni podaci za preživljenje i preživljenje bez neurorazvojnih poteškoća. Iako gestacijska dob utječe na ove relevantne mjere ishoda i naravno mora se uzeti u obzir kada se raspravlja o mogućnostima liječenja, varijabilnost preživljenja i preživljenja bez invaliditeta je značajna. Manja gestacijska dob je poznati rizični faktor za razvoj RDS – a. U istraživanju Raguža i Boškića iz 2022. godine, od 38 novorođenčadi koja je primila surfaktant zbog RDS – a, njih 94,7 je rođeno prije 37. tjedna gestacije (35). Prema dostupnim podacima iz literature, stope preživljenja nedonoščadi prije 28 tjedana variraju između 0% i 70% nakon 22 tjedna, te između 89% i 97% nakon 28 tjedana (36).

U ovom istraživanju se pokazalo da su djeca s gestacijskom dobi većom od 28. tjedana imala letalan ishod liječenja u znatno manjem postotku u odnosu na djecu rođenu do 28. tjedna što je sukladno ostalim studijama. U većini studija više od 90% nedonoščadi rođene >24 tjedna podvrgnuto je aktivnom medicinskom liječenju (37). Većina studija je pokazala da među nedonoščadi rođenoj u 24. tjednu stopa preživljenja iznosi najmanje 50%. Mogućnost razvoja komplikacija bila je manja kod nedonoščadi rođene nakon 24 tjedna nego u onih rođenih prije 24 tjedna (34). Četiri studije koje su procjenjivale stopu preživljenja nedonoščadi u dobi od 28 tjedana pokazale su više od 90% preživljenja (37). Rezultati ovog istraživanja su usporedivi sa studijom Muhe i suradnika u kojoj je stopa mortaliteta (55%) bila najveća kod nedonoščadi mlađe od 28 tjedana gestacije, a najčešći uzrok smrti je bio RDS (73,8) (38).

U studiji Lopez i suradnika 49% nedonoščadi gestacijske dobi <32 tjedna nije zahtijevala intubaciju ili mehaničku ventilaciju, a 68,4% nije zahtijevalo produljenu mehaničku ventilaciju (dulje od 2 sata) (39). Međutim, i dalje postoji potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom kod određene skupine nedonoščadi osobito u manjoj gestacijskoj



dobi. Pokazalo se da više od 95% nedonoščadi gestacijske dobi mlađe od 25 tjedana zahtijeva mehaničku ventilaciju, a stope uspjeha primjena surfaktanta porasle su kad je gestacijska dob bila veća od 26 tjedana (39).

## 6. ZAKLJUČAK

Napretkom u skrbi za nedonošćad se povećala primjena surfaktanta kao nadomjesne terapije za respiratorni distress sindrom. Njegovom primjenom se smanjuje stopa smrtnosti, rizik od kronične plućne bolesti ili letalnog ishoda u prvom mjesecu života. Odgovarajuću terapijsku strategiju liječenja surfaktantom treba uskladiti s gestacijskom dobi. Rezultati ovog istraživanja mogu pomoći predvidjeti kome bi mogla biti potrebna mehanička ventilacija i da se sveobuhvatno procijeni nužnost primjene mehaničke ventilacije. Na taj bi način moglo biti moguće izbjeći nuspojave od nepotrebne uporabe mehaničke ventilacije i poboljšati ishodi nedonošćadi.

Iz istraživanja koje je provedeno u razdoblju od 01.01.2021. do 31.12.2021. godine na uzorku od 113 novorođenčadi pri čemu su se ispitivali ishodi liječenja prijevremeno rođene djece, udio nedonošćadi koji zahtijevaju liječenje mehaničkom ventilacijom i udio nedonošćadi kod kojih je potrebna primjena surfaktanta te ishodi liječenja u ovisnosti o gestacijskoj dobi, a s obzirom na postavljene hipoteze može se zaključiti da je:

H1. je potvrđena: Udio nedonošćadi koji zahtjevu mehaničku ventilaciju je manji od 15%.

H2. je potvrđena: Udio nedonošćadi kojima je potrebna primjena surfaktanta je veći od 20%.

H3. je potvrđena: Nedonošćad koja imaju veću gestacijsku dob od 28. tjedana imaju bolji ishod liječenja od nedonošćadi rođenih prije 28. tjedna.

## 7. LITERATURA

1. Mardešić D, Barić I, Barišić N, Batinić D, Begović D, Benjak V et al. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
2. Dražančić A. Porodništvo. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
3. Greenough A, Murthy V, Milner A, Rossor T, Sundareasan A. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18253979/>
4. Kültürsay N, Uygur O, Yalaz M. The use of surfactant in the neonatal period- the known aspects, those still under research and those which need to be investigated further. Turk Pediatri Ars. 2014; 49(1): 1–12.
5. D'Angio CT, Sinkin RA, Stevens TP, et al. . Longitudinal, 15-year follow-up of children born at less than 29 weeks' gestation after introduction of surfactant therapy into a region: Neurologic, cognitive, and educational outcomes. Pediatrics 2002;110(6):1094–102.
6. Ilić R, Malčić I. Pedijatrija sa zdravstvenom njegom djeteta. Školska knjiga; Zagreb: 2008.
7. Tucker J. Epidemiology of preterm birth. BMJ. 2004 Sep 18; 329(7467): 675–678.
8. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, Espinoza J, Hassan SS. The fetal inflammatory response syndrome. Clinical obstetrics and gynecology. 2007;50(3):652-83.
9. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia, Beyene J et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression. JAMA Psychiatry. 2016;73:826–837.
10. Habek D. Ginekologija i porodništvo. Školska knjiga: Zagreb; 1998.
11. Da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med. 2007;357:462–469.
12. Cloherty and Stark's Manual of Neonatal Care (8th ed.). Lippincott Williams & Wilkins. 2016.
13. Warren JB, Anderson JM. Newborn respiratory disorders. Pediatr Rev. 2010;31(12):487–495
14. Swanson J.R., Sinkin R.A. Transition from fetus to newborn. Pediatr Clin North Am. 2015;62(2):329–343.

15. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):34–43.
16. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2141-8
17. Verlato G, Cogo PE, Balzani M, Gucciardi A, Burattini I, De Benedictis F, Martiri G, Carnielli VP. Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2008;122(1):102-8.
18. Hiles M, Culpan A-M, Watts C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound.* 2017;25(2):80-91
19. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England Journal of Medicine.* 2008;358(7):700-708.
20. Ricci F, Storti M, Casiraghi C, D'Alo F, Catozzi C, Ciccimarra R, Ravanetti F et al. Surfactant replacement therapy in combination with different non-invasive ventilation techniques in spontaneously-breathing, surfactant-depleted adult rabbits. *PloS One.* 2018; 13 (7): 200-42.
21. Li H, Wei H. Clinical research of INSURE technology in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome of newborn. *Chin J Child Health Care.* 2015;23(1):87–90.
22. Yue G, Wang J, Li H, Li B, Ju R. Risk Factors of Mechanical Ventilation in Premature Infants During Hospitalization. *Ther Clin Risk Manag.* 2021; 17: 777–787.
23. Hentschel R, Bohlin K, Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. 2020;88:176-183.
24. Iqbal Q, Younus MM, Ahmed A, Ahmad I, Iqbal J, Charoo BA, Ali SW. *Indian J Crit Care Med.* 2015; 19(9): 523–527.
25. Ventolini G, Neiger R, Mathews L, Adragna N, Belcastro M. Incidence of respiratory disorders in neonates born between 34 and 36 weeks of gestation following exposure to antenatal corticosteroids between 24 and 34 weeks of gestation. *Am J Perinatol.* 2008;25:79–83.
26. Jeon GW. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Korean J Pediatr.* 2019;62:155-61.
27. Wang L, Chen L, Li R, Zhao J, Wu X, Li X, Shi Y. Efficacy of surfactant at different gestational ages for infants with respiratory distress syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(8): 13783–13789.

28. Beken S, Turkymaz C, Koc E, Hirfanoglu IM, Altuntas N. The Effects of Surfactant on Oxygenation in Term Infants with Respiratory Failure. *Iran J Pediatr.* 2013; 23(4): 477–480.
29. Wu J, Li Y, Luo KL, Zhang ZR, Li YL. Pulmonary surfactant and nasal continuous positive airway pressure ventilation in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Modern J Integr Tradit Chin West Med.* 2014;23(2):140–142.
30. Duffett M, Choong K, Ng V, Randolph A, Cook JD. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2007; 11(3): 66.
31. Stevens T, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8554819/>. Pristupljeno: 11.09.2022.
32. Dargaville PA, Kamlin CO, De Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation. *BMC Pediatr.* 2014;14:213.
33. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314:1039–51.
34. Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. *Pediatrics.* 2000;106:957–64.
35. Raguž MJ, Boškić M. Postoji li više razloga za davanje surfaktanta novorođenčetu. *Zdravstveni glasnik.* 2022; 8 (1):102-108.
36. Schuler R, Bedei I, Oehmke F, Zimmer KP, Ehrhardt H. Neonatal Outcome and Treatment Perspectives of Preterm Infants at the Border of Viability. *Children (Basel).* 2022; 9(3): 313.
37. Fanczal E, Berecz B, Szijarto A, Gasparics A, Varga P. The Prognosis of Preterm Infants Born at the Threshold of Viability: Fog Over the Gray Zone – Population-Based Studies of Extremely Preterm Infants. *Med Sci Monit.* 2020; 26: 926-947.
38. Muhe L, McClure EM, Nigussie AK, Mehaksa A, Worku B, Worku A et al. Major causes of death in preterm infants in selected hospitals in Ethiopia (SIP): a prospective, cross-sectional, observational study. *Lancet Glob Health.* 2019; 7(8): 1130–8.

39. Lopez ES, Rodriguez EM, Navaroo CR, Sanchez LM. Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66(5): 823–827.

## PRIVICI

### Privitak A: Popis tablica i slika


#### Tablice

Tablica 1. Glavni proteini koji ulaze u strukturu surfaktanta i njihova svojstva.....	10
Tablica 2. Razlike u udjelu djece kod kojih je potrebna mehanička ventilacija .....	17
Tablica 3. Razlike udjela djece kod kojih je potrebna primjena surfaktanta .....	18
Tablica 4. Razlike ishoda (život ili smrt djeteta) u ovisnosti o gestacijskoj dobi .....	20
Tablica 5. Razlike ishoda liječenja u ovisnosti o gestacijskoj dobi .....	21

#### Slike

Slika 1. Raspodjela novorođenčadi po spolu .....	16
Slika 2. Primjena mehaničke ventilacije .....	17
Slika 3. Primjena surfaktanta .....	19

## Privitak B: Dozvola etičkog povjerenstva

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR  
SESTRE MILOSRDNICE**  
Vinogradska cesta 29  
HR-10000 Zagreb  
Hrvatska

tel.: 01/3787 111  
fax.: 01/37 69 067

Klasa: 003-06/22-03/011  
Urbroj: 251-29-11-22-09

Važno: Vaš je predmet registriran pod gornjim brojem, te Vas molimo da se pri svakoj budućoj korespondenciji pozovete na taj broj.

Klinika za ženske bolesti i  
porodništvo  
Zila Mikić, bacc. med. techn.

Poštovana,

Etičko povjerenstvo u nazočnosti prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić Huzjan, prim. Melita Perić Balja, Jasenka Surla, mag. iur., doc. dr. sc. Anto Čartolovni i doc. dr. sc. Mario Kopljar na 130. sjednici, održanoj dana 12. svibnja 2022., razmatralo je Vaš zahtjev za odobrenje istraživanja pod nazivom: "Ishodi novorođenčadi iz prijevremenih porođaja 2021. godine "

je proučilo sljedeću priloženu dokumentaciju:

1. Molba za odobrenje istraživanja
2. Suglasnost predstojnika klinike i pročelnika jedinice
3. Izjava o poštivanju etičkih načela
4. Izjava o povjerljivosti
5. Suglasnost mentora
6. Informirani pristanak
7. Plan ispitivanja

Etičko povjerenstvo:  
je razmotrilo priloženu dokumentaciju i zaključilo da je istraživanje u skladu s principima Dobre kliničke prakse te je suglasno s provođenjem istraživanja.

ETIČKO POVJERENSTVO KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SESTRE MILOSRDNICE djeluje u skladu s načelima Internacionalne konferencije za harmonizaciju (ICH GCP) i Helsinške deklaracije. Stoga se izmjene protokola istraživanja, obrasca informiranog pristanka ispitanika i ostalih relevantnih dokumenata ne mogu tijekom istraživanja izvršiti bez pismene privole ovog Etičkog povjerenstva. Također je Etičkom povjerenstvu nužno uputiti kratak sažetak glede tijeka istraživanja i poštivanja ICH GCP i Helsinške deklaracije, jednom svakih šest mjeseci, a potpuno izvješće nakon završenog istraživanja kako bi se predmet mogao arhivirati.

poštovanjem,

Predsjednica Etičkog povjerenstva, prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić Huzjan

