

Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja

Long term outcomes of preterm infants

Ana Milardović¹, Iva Bilić Čače^{1*}, Dorotea Smrkulj²

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

Sažetak. Prijevremeno rođeno novorođenče (nedonošče) tek je porođeno dijete koje je nošeno kraće od punih 37 tjedana trudnoće, odnosno kraće od 259 dana, računajući od prvog dana posljednje menstruacije majke. Patofiziološke osobitosti prijevremeno rođenog novorođenčeta najvećim su dijelom odraz funkcijske nezrelosti organa i organskih sustava, koja stvara poteškoće u prilagodbi na izvanmaternični život. Komplikacije prematuriteta mogu biti uzrokovane samim prijevremenim porodom, nezrelošću organskih sustava i primjenom potrebne terapije, a rizik za njihov nastanak povećava se sa smanjenjem gestacijske dobi i porođajne mase. Dijelimo ih na kratkoročne i dugoročne. Od kratkoročnih komplikacija najizraženije i najčešće su respiratorni distres sindrom, bronhopulmonalna displazija, perzistirajući arterijski duktus, intraventrikularno krvarenje, periventrikularna leukomalacija, nekrotizirajući enterokolitis, poteškoće hranjenja, prematura retinopatija i infekcije. Iz skupine dugoročnih komplikacija ističu se poremećaj rasta i razvoja (neuro-razvojna odstupanja i kronične bolesti) te poteškoće u psihosocijalnom i emocionalnom funkcioniranju.

Ključne riječi: gestacijska dob; komplikacije; nedonošče

Abstract. Prematurity is defined as a birth that occurs before completed 37th gestational week. Immaturity of a preterm infant is the underlying reason for their adverse postnatal adaptation and specific pathophysiological characteristics. In preterm survivors there is a significant rate of short and long-term health complications. Risk of such complications increases with the decrease of gestational age at the time of delivery and the birth weight. Most common short-term complications that accompany preterm birth are respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, persistent arterial duct, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis, feeding difficulties, premature retinopathy, and infections. Long term complications include growth impairment, neurodevelopmental disturbances, chronic health conditions, difficulties in psychosomatic and emotional functioning.

Key words: complications; gestational age; premature infants

***Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Iva Bilić Čače, dr. med.
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar
Rijeka
Krešimirova 43, 51000 Rijeka, Hrvatska
E-mail: ivabilicce@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Komplikacije prijevremenog rođenja (prematuriteta) predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrti djece u prvih pet godina života, a svake godine u svijetu od njih umire oko 1 000 000 djece. One su i razlogom značajno višeg mortaliteta prijevremeno rođene dojenčadi u odnosu na djecu rođenu u terminu. U Sjedinjenim Američkim Državama komplikacije prijevremenog rođenja odgovorne su za 1/3 smrti dojenčadi, a povezuju se s 45 % djece koja boluju od cerebralne paralize, 35 % djece s oštećenjima vida te 25 % djece sa zaostajanjem u kognitivnom razvoju i oštećenjima sluha. Napredak neonatalnog intenzivnog liječenja i njege te uvođenje *evidence-based* postupaka u svakodnevnu kliničku praksu rezultirali su značajnim smanjenjem stope smrtnosti prijevremeno rođene novorođenčadi i poboljšanjem njihovog kliničkog ishoda, no pojavnost komplikacija prijevremenog rođenja ukupno i dalje ostaje visoka¹⁻⁴. Naime, mnogobrojna djeca, koja do unatrag nekoliko desetljeća ne bi preživjela porod i rano novorođenačko razdoblje, danas preživljavaju, ali za posljedicu imaju komplikacije, od kojih neke mogu biti blage i kratkotrajne, a druge vrlo izražene i dugotrajne. Komplikacije prijevremenog rođenja mogu se spriječiti i/ili ublažiti adekvatnom skrbi u neonatalnim i pedijatrijskim intenzivnim jedinicama.

PRIJEVREMENO ROĐENJE

Prijevremeno rođeno novorođenče (nedonošče) nošeno je kraće od punih 37 tjedana trudnoće, odnosno kraće od 259 dana, računajući od prvog dana posljednje menstruacije majke.

Prevalencija

Od ukupno 139,95 milijuna živorođene djece u 2014. god., 14,84 milijuna ili 10,6 % bilo je prijevremeno rođeno⁵. Slično navedenom, izvješće Svjetske zdravstvene organizacije iz veljače 2018. god. navodi oko 15 milijuna prematurne novorođenčadi rođene u 2017. god., a komparacijom statističkih pokazatelja za 107 zemalja uočena je pojavnost prijevremeno rođene novorođenčadi između 8,7 % za određene dijelove Europske unije do 13,4 % za područja sjeverne Afrike⁵. U Republici Hrvatskoj je prevalencija prijevremeno

rođene novorođenčadi u periodu od 1991. do 2014. god. bila 6,19 – 6,97 %, a u periodu 2008. do 2014. god. zabilježen je blagi porast⁶.

Podjela prijevremeno rođene novorođenčadi

Prijevremeno rođena novorođenčad se s obzirom na gestacijsku dob (engl. *gestational age*; GA) dijeli u četiri skupine: 1. ekstremno prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena prije 28. tjedna trudnoće); 2. vrlo prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena od

Komplikacije prematuriteta predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrti djece do pete godine života, a one su i razlogom značajno višeg mortaliteta prijevremeno rođene dojenčadi u odnosu na djecu rođenu u terminu.

početka 28. do kraja 31. tjedna trudnoće); 3. umjereno prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena od početka 32. do kraja 33. tjedna trudnoće); 4. kasno prijevremeno rođena novorođenčad (novorođenčad rođena od početka 34. do kraja 36. tjedna trudnoće).

Uz gestacijsku dob nerijetko se u razmatranju zrelosti nedonoščeta uzima u obzir i vrijednost rodne mase (engl. *birth weight*; BW). Klinička vrijednost navedenog razabire se u istraživanjima koja potvrđuju da je najugroženija skupina novorođenčadi upravo ona niske gestacijske dobi i rodne mase. Naime, kod njih se uočava najveći rizik za razvoj kratkoročnih i dugoročnih komplikacija, ali i najviši mortalitet^{7,8}. S obzirom na rodnu masu, novorođenčad se dijeli na onu niske (engl. *low birth weight*; LBW < 2500 g), vrlo niske (engl. *very low birth weight*; VLBW < 1500 g) i ekstremno niske (engl. *extremely low birth weight*; ELBW < 1000 g) rodne mase⁹. Ipak, niska rodna masa novorođenčeta ne mora nužno biti posljedicom prijevremenog rođenja, već može nastati i kao odjek intrauterinog zaostajanja u rastu poveziva s mnogobrojnim čimbenicima, pri čemu BW ne odgovara GA. Iz navedenog se razloga povijesna definicija nedonoščeta na osnovi niske rodne mase danas više ne koristi.

Smrtnost

Smrtnost prijevremeno rođene novorođenčadi izrazito je visoka. Prema podacima Ujedinjenih

naroda za 2018. godinu, smrtnost zbog komplikacija prijevremenog rođenja iznosila je visokih 35 %; 16 % navedenih smrtnih ishoda događalo se u neonatalnoj dobi, a 2 % do 5. godine života¹⁰. Prijevremeno rođena novorođenčad na granici preživljavanja (GA < 25 tjedana) daleko su najugroženija. Njihove su stope smrtnosti i do 84 %, unatoč različitosti podataka koji su posljedica različitih regulativa i definicija vijabilnosti između država¹¹. U dijelovima razvijenog svijeta u kojem tercijarni centri imaju mogućnosti provesti recentne preporuke opskrbe i liječenja ekstremno i vrlo prijevremeno rođene novorođenčadi, razvidno je značajno povišenje stope njihova preživljavanja¹². I u Republici Hrvatskoj se zbog poboljšanja skrbi uočio značajan pad rane neonatalne smrtnosti već u razdoblju 1991. – 1993. god., ali i 2011. god. te nadalje¹³. S druge pak strane, nedostavno razvijena neonatalna skrb nedonoščadi povezana je s povećanom smrtnošću, što se uočava na primjeru supsaharske Afrike gdje prijevremeno rođenje nosi i do 14 puta veću mogućnost smrtnog ishoda navedene djece u prvih pet godina života, u odnosu na djecu rođenu u Europskoj uniji^{14,15}.

KOMPLIKACIJE PRIJEVREMENOG ROĐENJA

Funkcionalna nezrelost koja karakterizira prijevremeno rođeno novorođenče uzrokuje otežanu prilagodbu na izvanmaternične uvjete, što za posljedicu ima mnogobrojne komplikacije koje kratkoročno i dugoročno ugrožavaju i mijenjaju život takvog djeteta¹³. Komplikacije prematuriteta dijele se na kratkoročne, koje nastaju za vrijeme novorođenačkog razdoblja i dugoročne, koje se mogu javiti i kasnije, a često nedonoščad prate cijelog života.

Najčešće kratkoročne komplikacije jesu respiratorni distress sindrom (engl. *respiratory distress syndrome*; RDS), retinopatija prijevremeno rođene novorođenčadi (engl. *retinopathy of prematurity*; ROP), perzistirajući arterijski duktus (engl. *patent ductus arteriosus*; PDA), bronhopulmonalna displazija (engl. *bronchopulmonary dysplasia*; BPD), kasna neonatalna sepsa, nekrotizirajući enterokolitis (engl. *necrotizing enterocolitis*; NEC), intraventrikularno krvarenje (engl. *intraventricular hemorrhage*; IVH) te periventrikularna leuko-

malacija (engl. *periventricular leukomalacia*; PVL)¹⁶.

Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja odnose se na poremećaje rasta i razvoja (neuro-razvojna odstupanja i kronične bolesti) te poteškoće u psihosocijalnom i emocionalnom funkcioniranju i odražavaju se na sve aspekte života.

Kratkoročne komplikacije prijevremenog rođenja

Nedostavno zrela središnja regulacija disanja, niža razina ili nedostatak surfaktanta u plućima te slabija razvijenost disajne muskulature ometaju uspostavljanje funkcije disanja i na taj način dovode do pojave respiratornih komplikacija (RDS)¹⁶. Provedbom kvalitetne respiratorne potpore pokušavaju se spriječiti kratkoročni i dugoročni štetni odjeci hipoksije¹⁶. BPD je najozbiljnija komplikacija koja se javlja u dišnom sustavu, a posljedica je oštećenja pluća nastalih uslijed liječenja zatajenja disanja mehaničkom ventilacijom s pozitivnim tlakom i visokim koncentracijama kisika. Zbog posljedičnih strukturalnih i funkcionalnih promjena, BPD predstavlja dodatni rizični čimbenik za razvoj plućne hipertenzije i češće javljanje respiratornih infekcija u daljnjem životu prijevremeno rođenog djeteta.

Kratkoročne kardiovaskularne komplikacije predstavljaju učestaliju pojavnost srčanih anomalija i/ili sistemske hipotenzije. PDA je najčešća srčana greška u prematurusa, a incidencija javljanja u prijevremeno rođene novorođenčadi vrlo niske rodne mase iznosi i do 30 %. Iako većina djece ne pokazuje kliničke simptome, značajni srčani pretoci pritom mogu dovesti do zastoja disanja, RDS-a i/ili srčanog zatajenja. Ukoliko spontano ne okludira ili se ne liječi, ima lošu prognozu, a posljedice ovise o veličini pretoka te odgovoru srca i pluća na navedeno¹⁶. Sistemska hipotenzija kompromitira nedonošče urušavanjem mehanizama cerebralne autoregulacije, što može rezultirati neurološkim komplikacijama kao što je IVH¹⁶.

Retinopatija nedonoščadi nastaje kao posljedica poremećaja rasta i razvoja krvnih žila mrežnice. Prijevremeno rođenje, hipoksija, prisutstvo srčane anomalije, IVH, apneje i sl. mogu dovesti do neadekvatne opskrbe lokalnih krvnih žila kisikom i pojave retinopatije. U ranim fazama proces je reverzibilan, međutim ukoliko se ne liječi, može rezultirati trajnim oštećenjem vida¹³.

Najznačajnije kratkotočne *neurološke komplikacije* jesu IVH i PVL. IVH nastaje kada nezrele cerebrovaskularne strukture germinativnog matriksa, pod djelovanjem fluktuacija tlaka i volumena te sadržaja krvi (hipoksija i acidoza), prokrvare. Klinički se najčešće pojavljuje u prva 24 sata života. Prognoza navedenih promjena ovisi o stupnju krvarenja, a u korelaciji je i sa stopom smrtnosti. PVL je stanje koje se često nalazi udruženo s IVH, a odraz je selektivne nekroze bijele periventrikularne moždane tvari¹³. Lošiji dugoročni ishodi, kao što su cerebralna paraliza te zaostajanje u kognitivnom razvoju, povezani su sa stupnjem krvarenja i istodobnom pojavom PVL-a.

Nekrotizirajući enterokolitis je akutna, potencijalno smrtonosna bolest prijevremeno rođene novorođenčadi koju karakterizira razvoj nekroze stijenke crijeva s perforacijom i posljedičnim peritonitisom¹. Incidencija NEC-a u novorođenčadi vrlo niske rodne mase iznosi visokih 2-10 %¹⁷. Čak i uz ranu intervenciju, prognoza je loša sa smrtnošću 20 – 40 %¹³. Novorođenčad koja preživi ima povećan rizik za nastanak neurorazvojnih i gastrointestinalnih poremećaja¹⁶.

Dugoročne komplikacije prijevremenog rođenja

Rast nedonoščeta razlikuje se od rasta donešenog novorođenčeta. Istraživanja su pokazala da prijevremeno rođena djeca, usprkos kompenzacijskom ubrzanom rastu, ostaju značajno niža i niže tjelesne mase od svojih vršnjaka rođenih u terminu^{17,18}. Utvrđeno je i da prijevremeno rođena djeca niže rodne mase u odnosu na gestacijsku dob dugoročno pokazuju značajno niže vrijednosti BMI-ja (engl. *body mass index*) u odnosu na prijevremeno rođenu djecu uredne rodne mase za gestaciju. Zaključeno je da rodna masa novorođenčeta ima veći utjecaj na ukupni rast nego sama gestacijska dob¹⁸. Kompenzatorno ubrzanje rasta prematurusa koje uobičajeno nastupa unutar prve dvije godine, kratkoročno je vrlo efektivno, ali dugoročno (poglavito nakon druge godine života) može predstavljati značajan zdravstveni problem zbog povezanosti s metaboličkim bolestima i pretiološću¹⁹.

Dugoročne neurorazvojne komplikacije uključuju poremećaje grube i fine motorike, oštećenja senzornih i kognitivnih funkcija²⁰. Jedno od šest vrlo

prijevremeno rođene novorođenčadi i novorođenčadi vrlo niske rodne mase razvije barem jedan od navedenih poremećaja, a jedno od petnaestero djece prezentira se kliničkom slikom cerebralne paralize²¹. Radi se o neprogresivnom neurološkom poremećaju koji zahvaća tonus mišića, pokret, ravnotežu i koordinaciju, a motoričke poteškoće često su praćene poremećajima senzacije, percepcije, kognicije, komunikacije i ponašanja²². Utvrđena je i korelacija s pojavom epilepsije te sekundarnim muskuloskeletnim poteškoćama²². Čimbenici rizika povezani s cerebralnom paralizom jesu IVH, PVL i BPD^{23,24}.

Minimalne cerebralne disfunkcije (engl. *minor neurological dysfunction*; MND) opisuju klinički status djece koja imaju manje ili više uočljive neurološke poteškoće, ali u kojih se nije razvila cerebralna paraliza. Karakteriziraju ih problemi držanja, regulacije tonusa mišića, ravnoteže, blage abnormalnosti refleksa, koordinacije i funkcije kranijalnih živaca. Istraživanja su pokazala da su djeca najniže gestacijske dobi najugroženija od javljanja MND-a, što značajno utječe na svakodnevno funkcioniranje navedene djece u uobičajenim životnim aktivnostima²⁵.

Zaostajanje i poteškoće u razvoju govora jedan su od najočitijih znakova poremećaja kognitivnog razvoja. Naime, za navedenu je funkciju potrebna visoka razina pamćenja, pažnje te brzine procesuiranja informacija pa se poteškoće razvoja govora smatraju posljedicom globalnog kognitivnog zaostajanja, a ne fokalnih oštećenja mozga.

Navedene se promjene vide u neadekvatnom sazrijevanju mozga u prvih godinu dana života, a koje karakterizira atipična funkcionalna organizacija i strukturalne promjene mozga. Nedonoščad je zbog višednevnog boravka u jedinicama intenzivnog liječenja često izložena preglasnom ili pretihom okolišu te su duže vremena odvojeni od svojih roditelja, a sve to utječe na verbalne i kognitivne vještine²⁶.

U skupinama prijevremeno rođene djece te djece koja su nakon poroda imala nisku rodnu masu, utvrđena je povećana prevalencija smetnji ponašanja, emocionalnih poteškoća i poremećaja psihičkog razvoja. Ističu se poremećaji iz autističnog spektra, deficit pažnje, anksioznost i depresija²⁷⁻²⁹. Naglašenija povezanost ženskog spola sa

smetnjama ponašanja i emocionalnim problemima prijevremeno rođene djece, posebice u prve tri godine života, objašnjava se time da djevojčice ranije sazrijevaju u odnosu na dječake te u ranijoj dobi započnu s kompleksnijim i strukturiranim igrama komunikacije i socijalnih vještina pa se odstupanja ranije uočavaju^{27,28}.

Od najranije se dobi u prijevremeno rođene djece mogu pratiti neadekvatne strukturalne i funkcionalne promjene krvožilnog sustava. One uključuju smanjenje malih i velikih arterija, pro-

Komplikacije prematurnog rođenja mogu se spriječiti i/ili ublažiti adekvatnom skrbi u neonatalnim i pedijatrijskim intenzivnim jedinicama, a poznavanje tih komplikacija i praćenje dinamike njihova pojavljivanja u kasnijem životu može biti korisno, s obzirom na mogućnosti primarne i sekundarne prevencije čiji su modaliteti sve širi i potentniji.

mjene intime i endotela, povećanu kapilarnu propusnost i otežanu vazodilataciju. Pretpostavlja se da su neadekvatna sinteza elastina i disfunkcija endotela, uzrokovane promjenama u mehanizmima angiogeneze ključni za navedeno^{30,31}. Antenatalna primjena steroida, smatra se, može dovesti do ubrzanog sazrijevanja s posljedičnim funkcionalnim zastojem razvoja krvožilnog sustava. Sve navedeno može dovesti do razvoja hipertenzije i arterioskleroze³¹. Klinička je važnost navedenog u konačnom povećanju smrtnosti od infarkta za 20 % te drugih vaskularnih bolesti za 15 %, ukoliko se sistemski tlak poveća za samo nekoliko mmHg³¹. Nadalje, prematuritet se veže i uz promjene strukture i funkcije srca. Prijevremenim prekidom intrauterinog razvoja dolazi do prekida proliferacije miocita srca, a nedovoljno zrelo srce izloženo je visokotlačnom hemodinamskom sustavu te dolazi do kompenzacijske hipertrofije i dodatno, neadekvatnog sazrijevanja miocita. Navedeno je dokazano samo na animalnim modelima³¹. Klinički najznačajnije komplikacije prematuriteta na srcu jesu redukcija mase, rigidnost te alterirana sistolička i dijastolička funkcija lijeve klijetke^{30,32}.

Istraživanja su pokazala da prematurusi u odnosu na donešenu djecu imaju 2-3 puta veći rizik za ra-

zvoj kronične bubrežne bolesti, neovisno o spolu, genetskim ili okolišnim čimbenicima. Prematuritet je povezan sa smanjenim brojem nefrona i volumenom bubrega jer se većina nefrona formira u trećem trimestru trudnoće (28. – 34. tjedan)^{30,31}. Smatra se da zbog povećanih izvanmaterničnih potreba dolazi do povećanja glomerularne filtracije te posljedične pojave hipertenzije, s ciljem osiguravanja dostatne natriureze. Nadalje, javlja se glomerularna hipertenzija, povećanje tubula i glomerula, renalna hipertrofija te u konačnici renalna ozljeda, odnosno skleroza³¹. Navedeno nerijetko stvara začarani krug u kojem daljnji gubitak nefrona povećava potrebu za pojačnom kompenzacijom te s vremenom dovodi do razvoja kronične bubrežne bolesti³³. Brojni se postnatalni čimbenici nadovezuju i ne pogoduju navedenim promjenama, poput povećanog unosa proteina³⁴. U prijevremeno rođene djece preporučeno je izbjegavati potencijalno nefrotoksične lijekove³³.

Istraživanje provedeno u Švedskoj pokazalo je da prijevremeno rođena djeca do dobi od 18 god. imaju otprilike 1,2 – 1,3 puta veći rizik od razvoja dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2, u odnosu na djecu rođenu u terminu. Nakon 18. godine rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 povećava se na 1,5 puta, a rizik za razvoj dijabetesa tipa 1 ostaje jednak. Razmatrani mehanizam razvoja dijabetesa temelji se na poremećaju razvoja funkcije beta-stanica i rezistencije na inzulin. Naime, beta-stanice gušterače dominantno se razvijaju u trećem trimestru trudnoće, a prijevremenim rođenjem broj beta-stanica ne doseže svoj optimum. Navedeno je za sad istraženo na animalnim modelima³⁵.

Dugoročne komplikacije prematuriteta vezane uz respiratornu funkciju klinički se manifestiraju u vidu kroničnog kašlja i ekspiracijskih zvučnih fenomena poput zviždanja (engl. *wheezing*). Precizan mehanizam nastanka još uvijek nije utvrđen te se, za sada, povišenje rizika pripisuje majčnim čimbenicima u trudnoći i okolišnim čimbenicima nakon rođenja, s naglaskom na izloženost duhanskom dimu³⁶. Upala i poremećaji vaskularizacije smatraju se centralnim događajima u razvoju ireverzibilnih oštećenja plućnog parenhima. Rezultati alergološke obrade ne govore u prilog astme

kao uzroka navedenih simptoma, već je zaključeno kako u prijevremeno rođene djece simptomi opstruktivne bolesti pluća imaju drugačiji patofiziološki mehanizam nastanka od onog u terminski rođene djece³⁰. BPD je, s druge strane, izdvojen kao samostalan rizični čimbenik za razvoj kronične plućne opstrukcije u kasnijem životu prijevremeno rođene djece.

Individualni rizik razvoja kroničnih bolesti u prematurusa nije značajno povišen te većina u odrasloj dobi ostaje dobrog zdravlja, međutim kada se ukupni rizik promatra u kontekstu populacije, ipak se verificiraju značajna odstupanja u odnosu na terminski rođenu djecu. Poznat je termin: „fenotip prematuriteta u odrasloj dobi“ (engl. *adult preterm phenotype*) koji opisuje više stope mortaliteta, kardijalnog i metaboličkog rizika, respiratorne poteškoće te dugoročne odjeke prematuriteta na socioekonomsko stanje³⁷. Rizik za javljanje navedenog povećava se smanjenjem GA. Crump i suradnici u svojem su istraživanju povezali povećanu smrtnost i prijevremeno rođenje u djece koja nisu imala komorbiditete³⁸. S druge strane, isto je istraživanje pokazalo da su prijevremeno rođena djeca u odrasloj dobi više-struko manje zadovoljavajućeg zdravlja u odnosu na odrasle iste dobi rođene u terminu. Pritom nije utvrđena povezanost spola, godine rođenja, perinatalnih i majčinih čimbenika, genetike ni okolišnih čimbenika s dobivenim rezultatima³⁸. I rizik razvoja metaboličkog sindroma u mlađih odraslih koji su rođeni kao kasna nedonoščad 2,5 je puta veći u odnosu na rođene na termin iste dobi te je veća mogućnost razvoja pretilosti, hipertenzije i masne jetre³⁹.

Oštećenja senzornih funkcija u nedonoščadi prvenstveno se odnose na oštećenja vida i sluha. Prema jednom istraživanju koje je u Finskoj provedeno 2019. god., incidencija gluhoće u vrlo prijevremeno rođene novorođenčadi iznosila je 2,46 %, a za oštećenja vida 3,63 %. Uzrokom je gotovo uvijek bilo oštećenje mozga uslijed IVH i/ili konvulzija te ROP-a. Oštećenja vida pretežno se dovode u vezu s oštećenjem okcipitalnog dijela moždane kore, odnosno primarnog vidnog korteksa, koji je zaslužan za više vidne funkcije. Međutim, još uvijek nije razjašnjena veza između prematuriteta i obrade vidnih podražaja⁴⁰. Što se

tiče poremećaja vidnog aparata u prematurusa nevezanih za ROP, uočena je 2,4 puta veća incidencija poremećaja pokreta mišića oka, akomodacije i refrakcije oka u odnosu na skupinu novorođenčadi rođene u terminu⁴¹. S druge pak strane, niska Apgar ocjena i primjena mehaničke ventilacije razmatraju se kao potencijalni čimbenici hipoksije, koja posljedično dovodi do smanjene oksigenacije kohlearnog aparata i mogućeg gubitka sluha⁴¹.

ZAKLJUČAK

Prijevremeno rođenje značajno povećava rizik od pojave brojnih kratkoročnih i dugoročnih komplikacija koje se mogu povezati s višim stopama smrtnosti i nižom kvalitetom života navedene djece. Spektar komplikacija koje se mogu pojaviti vrlo je širok jer one mogu zahvatiti gotovo svaki organski sustav te utjecati na bilo koju domenu fizičkog, psihičkog i socijalnog funkcioniranja. Najznačajnije dugoročne komplikacije jesu neurorazvojne poteškoće i kronične bolesti jer njihova pojavnost u najvećoj mjeri utječe na kvalitetu života pojedinca, ali i njegove uže i šire zajednice.

Zahvala: Zahvaljujemo kolegici Dorotei Smrkulj koja je svoj diplomski rad pod mentorstvom doc. dr. sc. Ive Bilić Čače, obranjen u akademskoj godini 2019./2020., ustupila za strukturnu formu ovoga rada.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm Neonates, 1993-2012. *J Am Med Assoc* 2015;314:1039-51.
2. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 2009;124:866-74.
3. Marlow N, Bennett C, Draper ES, Hennessy EM, Morgan AS, Costeloe KL. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:181-8.
4. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, Van Heijst A et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: Results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 2016;354:1-10.

5. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Heal* 2019;7:37-46.
6. Rodin U, Filipović-Grčić B, Đelmiš J, Glivetić T, Juras J, Mustapić Ž et al. Perinatal Health Statistics as the Basis for Perinatal Quality Assessment in Croatia. *Biomed Res Int* 2015;2015:537318.
7. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Heal* 2013;1:26-36.
8. Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:192-198.
9. Waldemar AC. *The Fetus and the Neonatal Infant*. 20th Edition. Amsterdam: Elsevier, 2016;821-31.
10. Helenius K, Sjörs G, Shah PS, Modi N, Reichman B, Morisaki N et al. Survival in very preterm infants: An international comparison of 10 national neonatal networks. *Obstet Gynecol Surv* 2018;73:187-9.
11. Watson SI, Arulampalam W, Petrou S, Marlow N, Morgan AS, Draper ES et al. The effects of designation and volume of neonatal care on mortality and morbidity outcomes of very preterm infants in England: Retrospective population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4.
12. Mardešić D, Barić I, Barišić N, Batinić D, Begović D, Benjak V et al. *Pedijatrija*. 8 izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2016.
13. Levels & Trends in Child Mortality [Internet]. New York: UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, Inc. 2019 [cited: 2020 March 26]. Available from: <https://www.unicef.org/media/60561/file/UN-IGME-child-mortality-report-2019.pdf>.
14. Acolet D, Elbourne D, McIntosh N, Weindling M, Korcodilos M, Haviland J et al. Project 27/28: Inquiry into quality of neonatal care and its effect on the survival of infants who were born at 27 and 28 weeks in England, Wales, and Northern Ireland. *Pediatrics* 2005;116:1457-65.
15. WHO. *Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn* [Internet] Geneva: World Health Organization, Inc. 2019. [cited 2020 Mar 03]. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/care-small-sick-newborns-survive-thrive/en/.
16. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: Growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93.
17. Lindström L, Ahlsson F, Lundgren M, Bergman E, Lampa E, Wikström AK. Growth patterns during early childhood in children born small for gestational age and moderate preterm. *Sci Rep* 2019;9:1-10.
18. Martin A, Connelly A, Bland RM, et al. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. *Matern Child Nutr* 2017;13:12297.
19. Scharf RJ, Stroustrup A CM. Growth and development in children born very low birthweight *Archives of Disease in Childhood*. *Fetal Neonatal Ed* 2016;344:1173-8.
20. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:342-55.
21. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral palsy in children: A clinical overview. *Transl Pediatr* 2020;9:125-35.
22. Gotardo JW, de Freitas Valle Volkmer N, Stangler GP, Dornelles AD, de Athayde Bohrer BB, Carvalho CG. Impact of peri-intraventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia in the neurodevelopment of preterms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14:1-17.
23. Gou X, Yang L, Pan L, Xiao D. Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children: a meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8:020735.
24. Broström L, Vollmer B, Bolk J, Eklöf E, Ådén U. Minor neurological dysfunction and associations with motor function, general cognitive abilities, and behaviour in children born extremely preterm. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:826-32.
25. Benavente-Fernández I, Synnes A, Grunau RE, Chau V, Ramraj C, Glass T et al. Association of Socioeconomic Status and Brain Injury With Neurodevelopmental Outcomes of Very Preterm Children. *JAMA Netw open* 2019;2:192914.
26. Hernandez AL. The Impact of Prematurity on Social and Emotional Development. *Clin Perinatol* 2018;45:547-55.
27. Stene-Larsen K, Lang AM, Landolt MA, Latal B, Vollrath ME. Emotional and behavioral problems in late preterm and early term births: Outcomes at child age 36 months. *BMC Pediatr* 2016;16:1-7.
28. Potijk MR, De Winter AF, Bos AF, Kerstjens JM, Reijneveld SA. Higher rates of behavioural and emotional problems at preschool age in children born moderately preterm. *Arch Dis Child* 2012;97:112-7.
29. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol* 2017;44:305-14.
30. Luu TM, Rehman Mian MO, Nuyt AM. Long-Term Impact of Preterm Birth: Neurodevelopmental and Physical Health Outcomes. *Clin Perinatol* 2017;44:305-14.
31. Mohlkert LA, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P et al. The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc* 2018;7:1-9.
32. Chehade H, Simeoni U, Guignard J-P, Boubred F. Preterm Birth: Long Term Cardiovascular and Renal Consequences. *Curr Pediatr Rev* 2018;14:219-26.
33. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: National cohort study *BMJ* 2019;365.
34. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia* 2020;63:508-18.
35. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med* Been J V., Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M et al. 2014;11.
36. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Evensen KAI, Haaramo P. Adult outcomes of being born late preterm or early term

- What do we know? *Semin Fetal Neonatal Med* 2019;24:66-83.
37. Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Prevalence of Survival Without Major Comorbidities Among Adults Born Prematurely. *JAMA* [Internet]. 2019;322. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2753371>.
38. Jones DW, Clark D, Hall ME. Preterm Birth Is Associated With Increased Blood Pressure in Young Adults: Important Opportunities for Blood Pressure Management. *J Am Heart Assoc* 2019;8:119-21.
39. Leung MPS, Thompson B, Black J, Dai S, Alsweiler JM. The effects of preterm birth on visual development. *Clin Exp Optom* 2018;101:4-12.
40. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M et al. Visual and hearing impairments after preterm birth. *Pediatrics* 2018;142:2017-3888.
41. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: Population based cohort study. *BMJ* 2012;344:1-14.