

KASNA NEDONOŠČAD

BRANKA POLIĆ, JOŠKO MARKIĆ, TANJA KOVAČEVIĆ, TATJANA ČATIPOVIĆ ARDALIĆ, JULIJE MEŠTROVIĆ*

Novorođenče rođeno između 34^{0/7} i 36^{6/7} gestacijskih tjedana kasno je nedonošče. Kasna nedonoščad ima više zdravstvenih poteškoća i veću smrtnost u odnosu na donošenu novorođenčad. Ima veći rizik za respiratorne i neurorazvojne poteškoće u odnosu na donošenu novorođenčad, te zahtijeva češće hospitalizacije. Sve to ima značajan utjecaj ne samo na njihov zdravstveni ishod već i na kvalitetu života. Kasna nedonoščad izložena je većem riziku za razvoj hiposurfaktoze, prolazne tahipneje novorođenčeta i upale pluća od donošene novorođenčadi. Također, osjetljivija je na virusne respiratorne infekcije, osobito respiratorni sincicijski virus. Kasna nedonoščad sklonija je hipoglikemiji, hipotermiji i hiperbilirubinemiji. Hiperbilirubinemija je najčešći razlog za ponovni primitak u bolnicu u prvom mjesecu života. Poteškoće s hranjenjem ili dojenjem u kasne nedonoščadi mogu pridonijeti nenapredovanju na tjelesnoj masi te zaostatku u rastu i razvoju. Kasna nedonoščad ima veći rizik od donošene novorođenčadi za razvoj teških neuroloških oštećenja kao što su cerebralna paraliza i psihomotorna retardacija, ali i za suptilne neurološke poremećaje, što uključuje: poremećaje učenja, govora, blaže neuromotorne poremećaje, poremećaje koordinacije i pažnje, socioemocionalne i poremećaje ponašanja. Kasna nedonoščad često zahtijeva dodatnu potporu u obrazovanju i ima povećan rizik za loš uspjeh u školi, a to dovodi do daljnjeg poremećaja ponašanja, čime se dodatno narušava njihova kvaliteta života. Stoga je preporuka da se pojača nadzor nad ovom populacijom nedonoščadi. Pravovremenim prepoznavanjem poteškoća i što ranijom intervencijom umanjile bi se dugoročne zdravstvene i neurorazvojne poteškoće, a to bi značajno poboljšalo kvalitetu života ne samo djece već i njihovih obitelji.

Deskriptori: KASNA NEDONOŠČAD, DONOŠENA NOVOROĐENČAD, RESPIRATORNE POTEŠKOĆE, HIPERBILIRUBINEMIJA, NEURORAZVOJNE POTEŠKOĆE, KVALITETA ŽIVOTA

UVOD

Nedonoščad čini 12% živorođene novorođenčadi u SAD-u i 5-8% u Europi (1). U Hrvatskoj se godišnje rodi između 5-7% nedonoščadi, a u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Split nedonoščad čini 5,5-6% živorođene novorođenčadi. Kasno nedonošče je novorođenče rođeno između 34^{0/7} i 36^{6/7} gestacijskih tjedana (GT). Kasna nedonoščad čini 75% sve nedonoščadi, kao i 20-25% svih primitaka u jedinice intenzivnog liječenja (JIL) (2, 3). Čak 54% kasne nedonoščadi zahtijeva primitak u JIL i češće su reanimaci-

je nakon porođaja u kasne nedonoščadi nego u donošene novorođenčadi (4, 5). Kasna nedonoščad ima više zdravstvenih poteškoća i veću smrtnost u odnosu na donošenu novorođenčad. Novija istraživanja u neonatologiji pružaju sve više dokaza da kasna nedonoščad ima veći rizik za respiratorne i neurorazvojne poteškoće. Ova skupina novorođenčadi, u odnosu na donošenu novorođenčad, zahtijeva češće hospitalizacije u prvih devet mjeseci života, kao i ponovljene hospitalizacije, a to ima značajan utjecaj ne samo na njihov zdravstveni ishod već i na njihovu kvalitetu života, kao i kvalitetu života cijele obitelji (6). Kasna nedonoščad rođena je gotovo u terminu, ali je nezrela jer je prekinut normalni fetalni razvoj tijekom zadnjih šest GT, što predstavlja kritični period osobito za rast i razvoj fetalnog mozga i pluća (7). Stoga je kasna nedonoščad visoko rizična skupina djece koja zahtijeva posebnu pažnju tijekom boravka u bolnici, a isto tako i češće pedijatrijsko praćenje nakon

otpusta. Dugoročni utjecaj kasne nedonošenosti, osobito u pogledu zdravstvenih i socijalnih ishoda u adolescenciji i odrasloj dobi i dalje je područje s ograničenim brojem dostupnih dokaza i trebao bi biti prostor za daljnja istraživanja (6).

ZDRAVSTVENE POTEŠKOĆE KASNE NEDONOŠČADI

1. Mortalitet i morbiditet

Rani mortalitet novorođenčadi šest je puta češći, a kasni tri puta češći u kasne nedonoščadi u odnosu na donošenu novorođenčad. Dojenački mortalitet također je tri puta češći u kasne nedonoščadi nego u donošene novorođenčadi, a najčešći su uzroci malformacije, sepsa i sindrom iznenadne dojenačke smrti (8, 9). Mnoge perinatalne i postnatalne komplikacije povezane su s povišenim neonatalnim morbiditetom i mortalitetom. Korioamnionitis, prijevremeno prsnuće plodnih ovoja i majčine bolesti (npr. hi-

*Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi
Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.
Zavod za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi
Klinika za dječje bolesti, KBC Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: branka.polic1@gmail.com

pertenzija, preeklampsija, dijabetes) češći su u kasne nedonoščadi (5). Također, u usporedbi s novorođenčadi rođenom vaginalnim porodom, kasna nedonoščad rođena elektivnim carskim rezom ima signifikantno veću smrtnost te veći rizik za respiratorne poteškoće i za primitak u JIL (10). Čest uzrok prijevremenog rođenja kasne nedonoščadi intrauterini je zastoj rasta i značajno je češći u kasne nedonoščadi u odnosu na donošenu novorođenčad, a to samo po sebi povećava rizik za smrtni ishod (11, 12).

Kasna nedonoščad sklonija je primitcima u JIL i duljim hospitalizacijama. Jedna velika studija pokazala je da je 88% novorođenčadi rođene s 34 GT, 54% novorođenčadi rođene s 35 GT, 25% novorođenčadi rođene s 36 GT, 12% novorođenčadi rođene s 37 GT i 2,6% novorođenčadi rođene između 38 i 40 GT zaprimljeno u JIL. Također, istraživanja su pokazala da je kasna nedonoščad do prve godine života tri do pet puta češće zahtijevala mehaničku ventilaciju od novorođenčadi rođene s 38 GT (8). Također velika studija zdrave kasne nedonoščadi rođene vaginalnim putem ustanovila je da kasna nedonoščad češće od donošene novorođenčadi ima potrebu za ponovljenim hospitalizacijama, a najčešći je razlog hiperbilirubinemija i to u 71% slučajeva, potom sumnja na sepsu u 20% slučajeva i poteškoće hranjenja u 16% slučajeva (13). Druga studija je pokazala da su najčešći razlozi ponovnih prijema kasne nedonoščadi u prvih 15 dana nakon porođaja: hiperbilirubinemija, apneja, poteškoće hranjenja i nenapredovanje na težini, a nakon 15 dana do prve godine života to su respiratorne i gastrointestinalne bolesti (9).

2. Respiratorne poteškoće

Unatoč normalnom volumenu pluća, pokazalo se da zdrava kasna nedonoščad ima reduciran protok zraka kroz dišne putove, što dokazuje da je prijevremeni porod povezan s poremećajima razvoja pluća. Od 34^{0/7} do 36^{6/7} GT terminalne respiratorne jedinice pluća razvijaju se od alveolarne sakularne linije do zrelih alveola (alveolarni period). Funkcionalno, ove nezrele plućne strukture u kasne nedonoščadi mogu biti povezane sa za-

kašnjelom apsorpcijom intrapulmonalne tekućine, nedostatkom surfaktanta i nedostatnom izmjenom plinova (14). Stoga je kasna nedonoščad izložena većem riziku za razvoj respiratornih poteškoća nakon poroda, kao što su hiposurfaktaza, prolazna tahipneja novorođenčeta i upala pluća, od donošene novorođenčadi. Također, patofiziološki respiratorni procesi koji se javljaju u jako nezrele nedonoščadi (nedostatak surfaktanta i nezrelost pluća) mogu se javiti i u kasne nedonoščadi te dovesti do respiratornog distresa, potrebe za kisikom i strojne ventilacije te primitka u JIL (15, 16).

Apneje su češće u kasne nedonoščadi nego u donošene novorođenčadi. Javljaju se u 4% do 7% kasne nedonoščadi u usporedbi s manje od 1% do 2% u donošene novorođenčadi (17). Predispozicija kasne nedonoščadi za apneje povezana je s nekoliko čimbenika uključujući: povećanu osjetljivost prema hipoksijskoj respiratornoj depresiji, smanjenu centralnu osjetljivost kemoreceptora na ugljični dioksid, nezrele respiratorne receptore pluća i snižen tonus dilatatornih mišića gornjih dišnih putova (18). Velika prospektivna studija pokazala je da je broj hospitalizacija radi respiratornih poteškoća tijekom prve godine života dvostruko veći u umjerene i kasne nedonoščadi (32-36 GT) u usporedbi s donošenom novorođenčadi. Također, u predškolskoj dobi ta su djeca češće imala noćni kašalj i sipnju te su češće koristila inhalacijske steroide (19). Kasna nedonoščad osjetljivija je na virusne respiratorne infekcije, osobito respiratorni sincicijski virus (RSV) te može doći do teže kliničke slike nego u donošene novorođenčadi, a što može trajno utjecati na funkciju pluća i posljedično na dugoročni morbiditet (20). Stoga se s pravom postavlja pitanje potrebe cijepjenja kasne nedonoščadi protiv RSV-a.

Pokazalo se da su rezultati spirometrijskih mjerenja u kasnom djetinjstvu i tinejdžerskim godinama lošiji u djece koja su rođene kao kasna nedonoščad u usporedbi s djecom rođenom kao donošena novorođenčad. Djeca rođena kao kasna nedonoščad zahtijevaju pojačan tretman vezano za respiratorne simptome, kašalj, sipnju i astmu u odnosu na djecu rođenu kao donošena novoro-

đenčad (6). Malo se zna o kardiovaskularnoj fiziologiji i patofiziologiji kasne nedonoščadi, ali je poznato da nezrela kardiovaskularna funkcija također može komplicirati oporavak kasne nedonoščadi s respiratornim poteškoćama. Često dolazi do zakašnjelog zatvaranja duktusa arteriozusa i perzistentne plućne hipertenzije (21). Stoga nezrelost sa svojim fiziološkim manjkavostima, u kombinaciji s perinatalnim faktorima, može utjecati na preosjetljivost kasne nedonoščadi na rane i kasne respiratorne poteškoće.

3. Hipotermija

Značajan broj kasne nedonoščadi zahtijeva aktivno liječenje hipotermije, bilo u toplom krevetiću ili inkubatoru. Poznato je da je hipotermija povezana s lošijim ishodom u nedonoščadi. Odgovor novorođenčeta na hladnoću nakon poroda povezan je s gestacijskom dobi i tjelesnom masom te količinom zrelog smeđeg i svijetlog masnog tkiva kao i zrelosti hipotalamusa (22). Kasna nedonoščad ima manje svijetlog masnog tkiva za održavanje topline i ne može generirati toplinu iz smeđeg masnog tkiva tako dobro kao donošena novorođenčad. Dodatno, kasna nedonoščad lakše i češće gube toplinu jer ima veći omjer površine tijela prema tjelesnoj masi i općenito je lakša (23).

4. Hipoglikemija

Kasna nedonoščad sklonija je hipoglikemiji od donošene novorođenčadi zbog smanjene zalihe glikogena. Općenito je nedonoščad u povećanom riziku za razvoj hipoglikemije nakon poroda jer ima nezrelu glikogenolizu i lipolizu masnog tkiva, poremećaj hormonske regulacije i manjkavu hepatičku glukoneogenezu i ketogenezu. Razina glukoze u nedonoščadi najčešće pada jedan do dva sata nakon poroda i održava se niskom dok je metabolički putovi ne nadoknade ili im se ne pruži egzogeni izvor glukoze (24). Nezrela regulacija glukoze i posljedična hipoglikemija, koja zahtijeva infuzijski nadomjestak glukoze nakon poroda, češće se javlja u kasne nedonoščadi nego u donošene novorođenčadi. Neprepoznata i neliječena hipoglikemija može povećati vjerojatnost dugoročnih neuroloških posljedica (25).

5. Hiperbilirubinemija

Hiperbilirubinemija je uobičajena u kasne nedonoščadi i najčešći je razlog za ponovni primitak u bolnicu u prvom mjesecu života. Mogućnost značajnog porasta vrijednosti bilirubina nakon poroda u kasne nedonoščadi dva je puta veća nego u donošene novorođenčadi. Kasna nedonoščad sklonija je produljenoj hiperbilirubinemiji i višim vrijednostima bilirubina petog i sedmog dana nakon poroda od donošene novorođenčadi (26). Osim zbog enzimatske nezrelosti hiperbilirubinemija se javlja i zbog poteškoća u uspostavljanju dojenja u kasne nedonoščadi, a zbog nezrele koordinacije sisanja i gutanja te sniženog stupnja budnosti (6). Funkcionalne poteškoće hranjenja kasne nedonoščadi pogoduju porastu enterohepatične cirkulacije, smanjenju učestalosti stolica i dehidraciji (27). Poteškoće hranjenja u kasne nedonoščadi posljedica su i slabosti mišića usne šupljine, slabije funkcije tijekom sazrijevanja neurona, a i čestih poteškoća u hranjenju nakon otpusta iz bolnice (28). Također, istraživanja su pokazala da je kasna nedonoščad koja nije boravila u JIL-u dva do tri puta češće ponovno hospitalizirana zbog hiperbilirubinemije od donošene novorođenčadi. Pokazalo se da je postotak dojene djece među kasnom nedonoščadi nizak tako da bi trebalo posebno obratiti pažnju na to, te da zdravstveno osoblje svojom podrškom mora poticati dojenje i unutar te populacije nedonoščadi. Povećanje broja dojene djece među kasnom nedonoščadi ključno je kako bi se smanjio rizik od komplikacija vezanih za poteškoće dojenja, kao što su hipoglikemija i hiperbilirubinemija (6).

6. Sepsa

Zbog nezrelosti imunološkog sustava kasna nedonoščad sklonija je sepsi od donošene novorođenčadi. Boravak kasne nedonoščadi u JIL-u povećava rizik za razvoj nozokomijalnih infekcija. Infekcije povećavaju rizik za komplikacije, produljene hospitalizacije i mortalitet kasne nedonoščadi. Vrijeme prezentacije (rana ili kasna sepsa) je jedan od ključnih čimbenika koji ukazuje na mogući uzrok, tijekom i prikladno rano liječenje novorođenčake sepse. Iako su često negativne hemokulture, već klinička sumnja i porast

markera upale dostatni su za primjenu antibiotske terapije. Pokazalo se da su ranoj sepsi sklonija kasna nedonoščad manje porođajne mase i rođena carskim rezom, dok su manje sklona kasna nedonoščad čije su majke prethodno liječene antibioticima. Kasnoj sepsi sklonija su kasna nedonoščad koja su rođena slabije vitalna (niži Apgar zbroj u 5. minuti) te od jako mladih majki. Gotovo 30% ranih i kasnih sepsi je uzrokovano gram negativnim bakterijama i značajan broj rezistentnim sojevima. Najznačajniji uzročnici rane sepse u kasne nedonoščadi su: *Streptococcus haemolyticus* grupe B, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*, a kasne sepse: koagulaza negativni *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. Najveća smrtnost kasne nedonoščadi vezana je uz ranu gram negativnu sepsu. Važno je naglasiti da je značajno smanjena incidencija rane sepse uzrokovane streptokokom grupe B intrapartalnom profilaktičkom primjenom antibiotika u žena s prijetućim prijevremenim porodom (29).

7. Rast i razvoj

Kasna nedonoščad ne samo da ima često neprepoznate zdravstvene poteškoće, već i posebne nutritivne potrebe koje ih predisponiraju za povećani morbiditet i ponovljene hospitalizacije. Slabo ili nedovoljno hranjenje i poteškoće s dojenjem nakon poroda i tijekom hospitalizacije mogu biti jedan od vodećih razloga da kasna nedonoščad ne napreduju na tjelesnoj masi (30). Također, ukupni deficit proteina i energije, zbog preranog rođenja, može dovesti do poteškoća u postnatalnoj nadoknadi rasta u kasne nedonoščadi (6). Pokazalo se da kasna nedonoščad ima gotovo tri puta veći rizik za zaostatak u rastu do 12 mjeseci i skoro 3,5 puta veći rizik u dobi od 24 mjeseca u odnosu na donošenu novorođenčad. Zaostatak u rastu kasne nedonoščadi u prve dvije godine života stavlja ih u povećani rizik za pojavu ozbiljnih zdravstvenih poteškoća tijekom djetinjstva te razvoja kroničnih bolesti u odrasloj dobi (31). Osiguravajući optimalnu nutritivnu potporu, osobito promičući dojenje među kasnom nedonoščadi, može se smanjiti mortalitet i morbiditet, a time i poboljšati dugoročnu kvalitetu života (30).

8. Neurorazvojni ishod

Poznato je da je kasna nedonoščad povećanog rizika, u usporedbi s donošenom novorođenčadi, ne samo za novorođenački morbiditet odmah nakon poroda, kao i morbiditet koji zahtjeva kasnije ponovljene hospitalizacije, već i za lošiji neurorazvojni ishod. Istraživanja su pokazala da kasna nedonoščad ima veći rizik za razvoj cerebralne paralize, poremećaja govora, neurorazvojne poteškoće, poteškoće ponašanja i kompetencija. Kasna nedonoščad rađa se prije nego što im se u potpunosti razvije živčani sustav. Mozak u nedonoščadi s 34 GT težak je 65% težine mozga donošenog novorođenčeta, a razvoj girusa i sulkusa još nije potpun. Kortikalni volumen povećava se za 50% između 34 i 40 GT i 25% razvoja mozga događa se tijekom tog perioda. Stoga, za kasnu nedonoščad period sazrijevanja mozga između 34 i 40 GT kritičan je jer upravo u to vrijeme relativni postotak sive tvari i mijelinizirane bijele tvari prema volumenu mozga eksponencijalno raste. Također, kasna je nedonoščad u riziku za oštećenje bijele tvari kroz razne mehanizme uključujući: razvojnu "ranjivost" oligodendrocita, glutamatom induciranu ozljedu, kao i citokinima i slobodnim radikalima, te nedostatak u razvoju antioksidacijskih enzima koji reguliraju oksidacijski stres. Sinaptogeneza i dendritička razgranatost nije do kraja razvijena u mozgu kasne nedonoščadi u usporedbi s mozgom donošene novorođenčadi, iako ne do tog stupnja kao u mozgu jako nezrele novorođenčadi (32, 33).

Mnogi složeni postnatalni rizici čimbenici mogu negativno utjecati na neurološki razvoj kasne nedonoščadi i povećati rizik za oštećenje mozga i posljedično neurološke sekvele. To uključuje rizik za razvoj intraventrikularnog krvarenja i periventrikularne leukomalacije, a vezano uz hipoksiju zbog zatajenja disanja, hipoglikemiju, hiperbilirubinemiju i perinatalnu infekciju (34). Perinatalna oštećenja mozga, osobito bijele tvari, povezana su s težim neurološkim oštećenjima i s povećanim rizikom za razvoj kognitivnih poremećaja i poremećaja ponašanja (35).

Uzrok prijevremenog porođaja može također pogoršati neurorazvojni ishod. Kasna nedonoščad u odnosu na donošenu novorođenčad ima veći postotak pojavnosti kongenitalnih malformacija, intrauterinog zastoja rasta i rađaju se iz visokorizičnih trudnoća (npr. preeklampsija, hipertenzija, dijabetes, korioamnionitis, trudnoća u kojima su majke pušile). Svaki od ovih čimbenika može biti povezan s lošijim neurorazvojnim ishodom i poteškoćama ponašanja u kasne nedonoščadi (5, 11, 12).

Oko 16-20% djece s cerebralnom paralizom rođeno je kao kasna nedonoščad, a poznato je da kasna nedonoščad ima i povećan rizik za razvoj mentalne retardacije (36). Osim teških neurorazvojnih poremećaja, a koji su posljedica nezrelosti i vulnerabilnosti mozga, kao što su cerebralna paraliza, mentalna retardacija, oštećenje sluha i vida, porasla je stopa niza suptilnih neuroloških poremećaja. To uključuje poremećaje učenja, govora, blaže neuromotorne poremećaje, poremećaje koordinacije i pažnje (hiperaktivnost), socioemocionalne i poremećaje ponašanja u kasne nedonoščadi (37, 38). Poremećaje ponašanja u smislu hiperaktivnosti ima 19% kasne nedonoščadi, dok je u općoj populaciji hiperaktivnost zastupljena u 10% djece (39).

Trećina djece u školskoj dobi s poteškoćama u finoj motorici te poteškoćama pisanja i učenja rođena je kao kasna nedonoščad, a pokazuje i veću pojavnost hiperaktivnosti te poteškoća govora i čitanja (40). Također, potvrđeno je da kasna nedonoščad ima više psiholoških i psihijatrijskih poteškoća u djetinjstvu od donošene novorođenčadi (41).

Poznato je da kasna nedonoščad u ranom djetinjstvu, kao i u školskoj dobi, češće pokazuje poremećaje u ponašanju kao što je agresivno i negativističko ponašanje (42, 43). Ipak u samo trećine djece rođene kao kasna nedonoščad u predškolskoj dobi uoče se minimalna neurološka odstupanja, što znači da se većina poteškoća dijagnosticira tek kasnije u školskoj dobi, što stvara značajne poteškoće u učenju i ponašanju djeteta (44). Školska djeca koja su rođena kao kasna nedonoščad i liječena u JIL-u imala su više poteškoća u eksternalizira-

nim i ukupnim poteškoćama ponašanja od djece rođene kao kasna nedonoščadi koja nije liječena u JIL-u. Također, djeca rođena kao kasna nedonoščad, a koja nisu imala značajnih zdravstvenih poteškoća, imala su lošije bodove u internaliziranim i eksternaliziranim ljestvicama, kao i u ukupnim poteškoćama ponašanja u usporedbi s donošenom novorođenčadi koja je liječena u JIL-u (45). Neke su studije ukazale na povezanost između kasne nedonošenosti i poremećaja pažnje/hiperaktivnosti, tj. značajki poremećaja iz autističnog spektra te manju vjerojatnost završetka obrazovanja tijekom djetinjstva (46). Također, jedna velika epidemiološka studija pokazala je da su osobe rođene kao kasna nedonoščad imale najčešće osnovno ili srednje školsko obrazovanje i lošiji socioekonomski status u odrasloj dobi u odnosu na osobe rođene kao donošena novorođenčad (47).

Ipak, unatoč uvjerljivim dokazima da kasna nedonoščad pokazuje mjerljive kognitivne i socioemocionalne poteškoće, visoki udio njih pokazuje normalno ili iznadprosječno intelektualno funkcioniranje (46). Poznato je da kasna nedonoščad nije rutinski praćena nakon porođaja, osim ako nije boravila u JIL-u. Stoga je preporuka da se pojača nadzor nad ovom populacijom nedonoščadi kako bi se na vrijeme otkrili dugoročni lošiji zdravstveni i neurorazvojni ishodi.

KVALITETA ŽIVOTA KASNE NEDONOŠČADI

Neurološka oštećenja te emocionalne poteškoće i poremećaji u ponašanju djece rođene kao kasna nedonoščad imaju značajan utjecaj na njihovu dugoročnu kvalitetu života. Prethodna istraživanja pokazala su da nedonoščad ima lošiju kvalitetu života u usporedbi s donošenom novorođenčadi, podjednako u predškolskoj i u školskoj dobi (48). Kvaliteta života u djece školske dobi rođene kao kasna nedonoščad pokazala se lošijom nego u djece rođene kao donošena novorođenčad, uz veći postotak u dječaka. Kasna nedonoščad imala je više emocionalnih i poteškoća ponašanja i sukladno tome lošiju kvalitetu života od donošene novorođenčadi. Također, pokazalo se da je kasna nedonoščad koja je strojno ventilirana nakon poroda imala

veću vjerojatnost za lošiju kvalitetu života kasnije u školskoj dobi. Sklonost kasne nedonoščadi kroničnim, osobito respiratornim bolestima, dodatno opterećuje njihovo djetinjstvo, dovodi do daljnjih poteškoća ponašanja te do pogoršanja dugoročne kvalitete života (49).

Kako kasna nedonoščad često zahtijeva dodatnu potporu u obrazovanju i ima povećan rizik za loš uspjeh u školi, to dovodi do daljnjeg poremećaja ponašanja, čime se dodatno narušava njihova kvaliteta života. Djeca rođena kao kasna nedonoščad mogu imati niže kognitivne sposobnosti u usporedbi s donošenom novorođenčadi te se pokazalo da imaju dva do tri puta veći rizik za kvocijent inteligencije ispod 85 bodova, a što označava granično intelektualno funkcioniranje i lošiju dugoročnu kvalitetu života (46, 49, 50).

Značajno je naglasiti da novorođenčad rođena kao kasna nedonoščad povećava stres u roditelja, osobito u majki, a taj stres može biti dugoročan i protezati se sve do školske dobi djeteta. Stres negativno utječe na roditeljstvo i pogoršava kvalitetu života cijele obitelji (51). Stoga su potrebne velike multicentrične studije koje bi pomogle u rasvjetljavanju poteškoća ove važne i manje ispitane skupine nedonoščadi, a kako bi im se pružila sva potrebna pomoć i podrška ne samo nakon poroda, već i tijekom djetinjstva i osobito tijekom školske dobi. Pravovremenim prepoznavanjem poteškoća i što ranijim intervencijama umanjile bi se dugoročne zdravstvene i neurorazvojne poteškoće u kasne nedonoščadi, što bi značajno poboljšalo kvalitetu života te djece kao i njihovih obitelji.

ZAKLJUČAK

Iako mnogi radovi pokazuju da kasna nedonoščad ima više poteškoća u razvoju, poznato je da ta skupina nedonoščadi nije rutinski praćena nakon porođaja, osim ako nije boravila u JIL-u. Stoga je preporuka da se pojača nadzor nad ovom populacijom nedonoščadi kako bi se na vrijeme otkrili lošiji zdravstveni i razvojni ishodi, kako kratkoročni tako i dugoročni.

Iz toga bi proizašle detaljnije pedijatrijske smjernice i preporuke o posebnoj skrbi kasne nedonoščadi. Sve te rane intervencije i često jednostavne, kao što je npr. rana implementacija dobre potpore hranjenja dojenjem, spriječiti će ponovne hospitalizacije i pomoći u poboljšanju ranog i kasnog ishoda, a time i dugoročne kvalitete života kasne nedonoščadi. Pedijatri bi trebali pojasniti i činjenicu da porod prije 39 GT donosi zdravstvene i neurorazvojne rizike koji se protežu kasnije tijekom djetinjstva, a vjerojatno i tijekom odrasle dobi. Rano prepoznavanje poteškoća i pravovremene intervencije mogu umanjiti dugoročne posljedice i poboljšati kvalitetu života školske djece rođene kao kasna nedonoščad. Ipak potrebno je provesti još mnoga istraživanja, koja bi omogućila bolji uvid u poteškoće razvoja kasne nedonoščadi, a to bi pridonijelo pravovremenom provođenju ranih intervencija koje bi bile prilagođene njihovim potrebama.

Kratice:

GT - gestacijski tjedan
JIL - jedinica intenzivnog liječenja
RSV - respiratorni sincicijski virus

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Beck S, Wojdyla D, Say L et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88: 31-8.
- Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006; 30: 2-7.
- McCall E, Craig S. Neonatal Intensive Care Outcome Research and Evaluation (NICORE) Steering Group Neonatal Care in Northern Ireland 2006. Northern Ireland: Neonatal Intensive Care Outcomes Research and Evaluation Group; 2009.
- Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205 (4): 1-9.
- Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osio-vich H. Perinatal outcomes with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 109-13.
- Morgan JC, Boyle EM. The late preterm infant. *Paediatrics and Child Health* 2018; 28 (1): 13-7.
- Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120 (6): 1390-401.
- Escobar GJ, Greene JD, Hulac P et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child* 2005; 90: 125-31.
- McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics* 2009; 123 (2): 653-9.
- De Luca R, Boulvain M, Irion O, Berner M, Pfister RE. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics* 2009; 123 (6): 1064-71.
- Loftin RW, Habli M, Snyder CC, Cormier CM, Lewis DF, DeFranco EA. Late preterm birth. *Rev Obstet Gynecol* 2010; 3 (1): 10-9.
- Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17 (3): 120-5.
- Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among "healthy" late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006; 30: 54-60.
- Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30: 34-43.
- Arnon S, Dolfin T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Fejgin M. Preterm labour at 34-36 weeks of gestation: should it be arrested? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 252-6.
- Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. *Biol Neonate* 1998; 74: 7-15.
- Hunt CE. Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol* 2006; 30: 73-6.
- Miller MJ, Fanaroff AA, Martin RJ. The respiratory system. Part 5: respiratory disorders in preterm and term infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2006; 1122-46.
- Vrijlandt EJ, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (11): 1234-40.
- Kugelman A, Colin AA. Late Preterm Infants: Near Term But Still in a Critical Developmental Time Period. *PEDIATRICS* 2013; 132 (4): 741-51.
- Zahka KG. The cardiovascular system. Part 4: principles of neonatal cardiovascular hemodynamics. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2006; 1211-5.
- Sedin G. Physical environment. Part 1: the thermal environment of the newborn infant. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 8th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006; 585-97.
- Symonds ME, Mostyn A, Pearce S, Budge H, Stephenson T. Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J Endocrinol* 2003; 179: 293-9.
- Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol*. 2000; 24: 136-49.
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-6.
- Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113: 775-80.
- Beserth CL. Developmental anatomy and physiology of the gastrointestinal tract. In: Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005; 1071-85.
- Geiger AM, Petitti DB, Yao JF. Rehospitalisation for neonatal jaundice: risk factors and outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 352-8.
- Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28 (12): 1052-6.

30. Lapillonne A, O'Connor DL, Wang D, Rigo J. Nutritional recommendations for the late-preterm infant and the preterm infant after hospital discharge. *J Pediatr* 2013; 162 (3): 90-100.
31. Santos IS, Matijasevich A, Domingues MR, Barros AJ, Victora CG, Barros FC. Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC Pediatr* 2009; 9: 71.
32. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N et al. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med* 2006; 3 (8): 265.
33. Kinney HC, Armstrong DL. Perinatal neuropathology. In: Graham DI, Lantos PE, eds. *Greenfield's Neuropathology*. 7th ed. London: Arnold; 2002; 557-9.
34. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33 (4): 947-64.
35. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-24.
36. Stromme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: A population-based study of Norwegian children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42: 76-86.
37. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *J Pediatr* 2009; 154 (2): 169-76.
38. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008; 153 (1): 25-31.
39. Neece CL, Green SA, Baker BL. Parenting stress and child behavior problems: a transactional relationship across time. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012; 117: 48-66.
40. Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85 (1): 23-8.
41. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359 (3): 262-73.
42. Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 2010; 126 (6): 1124-31.
43. van Baar AL, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJK, Soons P. Functioning at School Age of Moderately Preterm Children Born at 32 to 36 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics* 2009; 124 (1): 251-7.
44. Palfrey JS, Singer JD, Walker DK, Butler JA. Early identification of children's special needs: a study in five metropolitan communities. *J Pediatr* 1987; 111 (5): 651-9.
45. Polić B, Bubić A, Meštrović J, Markić J, Kovačević T, Antončić Furlan I, Utrobičić I, Kolčić I. Emotional and behavioral outcomes and quality of life in school-age children born as late preterm: retrospective cohort study. *Croat Med J* 2017; 58: 332-41.
46. Johnson S, Evans TA, Draper ES et al. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a populationbased cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: 301-8.
47. Heinonen K, Eriksson JG, Kajantie E et al. Late-preterm birth and lifetime socioeconomic attainments: the Helsinki birth cohort study. *Pediatrics* 2013; 132: 647-55.
48. Berbis J, Einaudi MA, Simeoni MC et al. Quality of life of early school-age French children born preterm: a cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012; 162 (1): 38-44.
49. Chan E, Quigley MA. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 0: 1-7.
50. Lipkind HS, Slopen ME, Pfeiffer MR, Pfeiffer MR, McVeigh KH. School-age outcomes of late preterm infants in New York City. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 1-6.
51. Polić B, Bubić A, Mestrovic J, Markić J, Kovačević T, Juric M, Tesija RA, Susnjar H, Kolčić I. Late preterm birth is a strong predictor of maternal stress later in life: Retrospective cohort study in school-aged children. *J Paediatr Child Health* 2016; 52: 608-13.

Summary

THE LATE PRETERM INFANTS

Branka Polić, Joško Markić, Tanja Kovačević, Tatjana Čatipović Ardalić, Julije Meštrović

Newborn born between 34^{0/7} and 36^{6/7} gestation weeks is late preterm infant. Late preterm infants have more health problems and higher mortality than term infants. They have a higher risk of respiratory and neurodevelopmental difficulties than term infants, and require hospitalization more often. All of this has a significant impact not only on their health outcomes but also on the quality of life. Late preterm infants are exposed to an increased risk for the hyposurfactosis, transient tachypnea of the newborn and pneumonia than term infants. They are also more susceptible to viral respiratory infections, particularly respiratory syncytial virus. Late preterm infants are prone to hypoglycemia, hypothermia and hyperbilirubinemia. Hyperbilirubinemia is the most common reason for re-hospitalization in the first month of life. Difficulties in feeding or breastfeeding in late preterm infants may contribute to non-promotion of body weight and delays in growth and development. Late preterm infants have a higher risk than term infants for the development of severe neurological disorders such as cerebral palsy and psychomotor retardation, but also for subtle neurological disorders, including learning and speech disorder, milder neuromotor disorders, coordination and attention disorders, socioemotional and behavioral difficulties. Late preterm infants often require additional support in education and there is an increased risk for poor school performance, which leads to further behavioral difficulties, thereby further impairing their quality of life. Therefore, it is a recommendation to strengthen supervision over this population of newborns. Timely recognition of the difficulties and an early intervention would reduce the long-term neurodevelopmental problems, and significantly improve the quality of life, not only of children but also of their families.

Descriptors: THE LATE PRETERM INFANTS, THE TERM INFANTS, RESPIRATORY DIFFICULTIES, HYPERBILIRUBINEMIA, NEURODEVELOPMENTAL DIFFICULTIES, QUALITY OF LIFE

Primljeno/Received: 28. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 21. 3. 2018.