



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Тијана В. Продановић

**ЕФЕКТИ РАНЕ ИНХАЛАТОРНЕ ПРИМЕНЕ
КОРТИКОСТЕРОИДА НА РЕДОКС СТАТУС
ТРАХЕАЛНОГ АСПИРАТА ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ
ДЕЦЕ СА РЕСПИРАТОРНИМ ДИСТРЕС СИНДРОМОМ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2024.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Tijana V. Prodanović

**EFEKTI RANE INHALATORNE PRIMENE
KORTIKOSTEROIDA NA REDOKS STATUS TRAHEALNOG
ASPIRATA PREVREMENO ROĐENE DECE SA
RESPIRATORNIM DISTRES SINDROMOM**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2024.



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Tijana V. Prodanovic

**EFFECTS OF EARLY INHALATIONAL ADMINISTRATION
OF CORTICOSTEROIDS ON THE REDOX STATUS OF
TRACHEAL ASPIRATE IN PRETERM INFANTS WITH
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024.

Аутор
Име и презиме: Тијана Продановић
Датум и место рођења: 08.07.1986. године, Нови Пазар
Садашње запослење: Асистент за ужу научну област Педијатрија, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу; Педијатар-неонатолог у Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију, УКЦ Крагујевац
Докторска дисертација
Наслов: Ефекти ране инхалаторне примене кортикостероида на редокс статус трахеалног аспирата превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом
Број страница: 122
Број слика: 22 слике, 33 табеле, 7 графикона
Број библиографских података: 191
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Центар за неонатологију, Клинике за педијатрију, УКЦ Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: доц. др Драгана Савић, доцент Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Педијатрија
Датум пријаве теме:
10.10.2023.
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације:
IV-03-181/13, 18.03.2024.

Autor
Ime i prezime: Tijana Prodanović
Datum i mesto rođena: 08.07.1986. godine, Novi Pazar
Sadašnje zapošljenje: Asistent za užu naučnu oblast Pedijatrija, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu; Pedijatar-neonatolog u Centru za neonatologiju, Klinike za pedijatriju, UKC Kragujevac
Doktorska disertacija
Naslov: Efekti rane inhalatorne primene kortikosteroida na redoks status trahealnog aspirata prevremeno rođene dece sa respiratornim distres sindromom
Broj stranica: 122
Broj slika: 22 slike, 33 tabele, 7 grafikona
Broj bibliografskih podataka: 191
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu; Centar za neonatologiju, Klinike za pedijatriju, UKC Kragujevac
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: doc. dr Dragana Savić, docent Fakulteta medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu, za užu naučnu oblast Pedijatrija
Datum prijave teme:
10.10.2023.
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije:
IV-03-181/13, 18.03.2024.

Autor
Name and surname: Tijana Prodanovic
Date and place of birth: 08.07.1986. Kragujevac
Current employment: Teaching Assistant in Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac; Pediatrician-Neonatologist at the Neonatology Center, Pediatric Clinic, University Clinical Center Kragujevac
Doctoral Dissertation
Title: The Effects of Early Inhaled Corticosteroid Administration on the Redox Status of Tracheal Aspirates in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome
No. of pages: 122
No. of images: 22 figures, 33 tables, 7 graphs
No. of bibliographic data: 191
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac; Center for Neonatology, Pediatric Clinic, University Clinical Center Kragujevac
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Dragana Savic, M.D., Ph.D. Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Pediatrics
Topic Application Date:
October 10, 2023.
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic:
IV-03-181/13; March 18, 2024.

Захвалница

Захваљујем се доц. др Драгани Савић на менторству.

Изражавам неизмерну захвалност проф. др Сузани Петровић Савић и проф. др Ивану Срејовићу на подршци и смерницама које су значајно допринеле изради ове дисертације.

Захваљујем се проф. др Александри Симовић на драгоценим сугестијама и стручним саветима.

Посебну захвалност упућујем проф. др Владимиру Живковићу и Центру за претклиничка и функционална истраживања за успешну сарадњу.

Такође, хвала мојим родитељима, Велибору и Милени, као и браћи, Милану и Велимиру, на великој подршци.

Највећу захвалност дугујем супругу Николи за несебичну подршку и разумевање.

Ову докторску дисертацију посвећујем ћеркама Нини и Ники.

Тијана

Сажетак

Увод: Респираторни дистрес синдром је значајан узрок морбидитета и морталитета код превремено рођене новорођенчади.

Циљ овог истраживања је била анализа утицаја ране инхалаторне кортикостероидне терапије на биомаркере оксидационог стреса и софтверска анализа радиографских снимака плућа.

Материјал и методе: Истраживање је спроведено као проспективна студија по типу „случај-контрола“. Студијску популацију су чинила превремено рођена новорођенчад која су развила идиопатски респираторни дистрес синдром и захтевала примену егзогеног сурфактанта и инвазивне механичке вентилације хоспитализована у Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију, УКЦ Крагујевац. Групу случајева су чинила новорођенчад која су третирана применом егзогеног сурфактанта и инхалаторном кортикостероидном терапијом, док су контролну групу чинила новорођенчад која су третирана само применом егзогеног сурфактанта. За одређивање вредности биомаркера оксидационог стреса узоркован је трахеални аспират. Радиографски снимци грудног коша новорођенчади су анализирани употребом софтверског окружење *MATLAB*.

Резултати: Пацијенти су подељени у две групе: терапијску и контролну. У терапијској групи је било 32 пацијента, а у контролној групи 33 пацијента. Инхалаторна кортикостероидна терапија није утицала на биомаркере оксидационог стреса. Примена наведене терапије је довела до краће дужине хоспитализације. Употреба софтверске анализе радиографских снимака је пружила прецизнији увид у дијагностику и терапијски учинак примењене терапије.

Закључак: Рана примена инхалаторног кортикостероида није значајно утицала на оксидациони статус и трајање механичке вентилације, али је скратила дужину хоспитализације. Употреба софтверске анализе радиографских снимака плућа може имати значајне импликације у неонатологији.

Кључне речи: респираторни дистрес синдром, превремено рођено новорођенче, оксидациони стрес, радиографија плућа

Abstract

Introduction: Respiratory distress syndrome is a significant cause of morbidity and mortality in preterm neonates.

The aim of this study was to analyse the impact of early inhaled corticosteroid therapy on oxidative stress biomarkers and perform software-based analysis of lung radiographs.

Materials and Methods: This research was conducted as a prospective case-control study. The study population consisted of preterm neonates who developed idiopathic respiratory distress syndrome, requiring the administration of exogenous surfactant and invasive mechanical ventilation, hospitalized at the Neonatology Center, Pediatric Clinic, University Clinical Center Kragujevac. The case group included neonates treated with exogenous surfactant and inhaled corticosteroid therapy, while the control group comprised neonates treated with exogenous surfactant only. Tracheal aspirates were collected to determine the values of oxidative stress biomarkers. Chest radiographs of the neonates were analysed using MATLAB software.

Results: Patients were divided into two groups: the treatment group and the control group. The treatment group consisted of 32 patients, while the control group had 33 patients. Inhaled corticosteroid therapy did not affect oxidative stress biomarkers. However, the use of this therapy led to a shorter duration of hospitalization. Software analysis of radiographs provided more precise insights into the diagnostics and therapeutic outcomes of the applied therapy.

Conclusion: Early inhaled corticosteroid administration did not significantly affect oxidative status or the duration of mechanical ventilation but did reduce the length of hospitalization. The use of software analysis of lung radiographs may have significant implications in neonatology.

Keywords: respiratory distress syndrome, preterm neonate, oxidative stress, chest radiography

САДРЖАЈ

1.	УВОД	1
1.1	Прематуритет	2
1.2	Ембрионални развој плућа	4
1.3	Респираторни дистрес синдром	7
1.4	Оксидациони стрес	12
1.5	Бронхопулмонална дисплазија	17
1.6	Будезонид	21
1.7	Обрада слика	22
	1.7.1 Бинарне слике у дигиталној обради	22
	1.7.2 Морфолошке операције	23
1.8	Мерење перформанси	28
	1.8.1 Матрица конфузије	28
	1.8.2 Евалуација перформанси сегментације	29
2	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ	32
3	МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ	34
3.1	Врста студије	35
3.2	Популација која се истражује	35
3.3	Узорковање	39
4	РЕЗУЛТАТИ	48
4.1	Демографске карактеристике испитаника и телесна тежина при рођењу	49
4.2	Гестацијска старост, антропометријске карактеристике и АПГАР скор пацијената	50
4.3	Карактеристике трудноће и порођаја	51

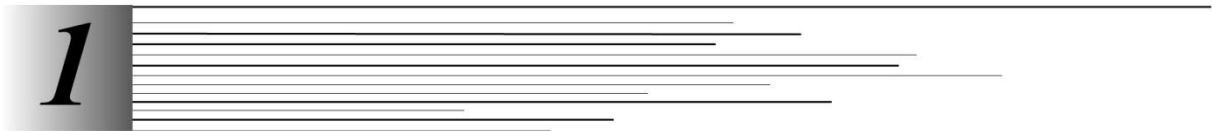
4.4	Тип сурфактанта	52
4.5	Дужина хоспитализације и механичке вентилације и исход	53
4.6	Гасне анализе капиларне крви новорођенчади	53
4.7	Електролитни параметри и глукоза	56
4.8	Вредности хематокрита и хемоглобина у гасним анализама из капиларне крви пацијената	57
4.9	Вредности нивоа лактата и базног ексцеса у капиларној крви пацијената	58
4.10	Крвна слика	59
4.11	Биохемијски параметри	61
4.12	Параметри оксидационог стреса у аспирату	62
	4.12.1 Прооксидациони маркери у контролној групи	62
	4.12.2 Прооксидациони маркери у терапијској групи	63
	4.12.3 Поређење вредности прооксидационих маркера између терапијске и контролне групе	63
4.13	Градус рендгенског снимка плућа	64
4.14	Микробиолошке анализе	65
4.15	Ултразвучни налази срца и централног нервног система	66
4.16	Механичка вентилација	69
4.17	Параметри оксидационог стреса у трахеалном аспирату у зависности од типа порођаја	70
4.18	Утицај гестацијске старости и типа сурфактанта на дужину хоспитализације у контролној групи	70
4.19	Утицај гестацијске старости и типа сурфактанта на дужину хоспитализације у терапијској групи	71
5 ДИСКУСИЈА		78
6 ЗАКЉУЧЦИ		93
7 ЛИТЕРАТУРА		95

Преглед скраћеница, ознака и страних речи 109

Списак слика и графикана 113

Списак табела 115

<i>Биографски подаци</i>	117
<i>Списак нејзначајнијих референци</i>	118
Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације (Образац 1)	119
Изјава аутора о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације (Образац 2)	120
Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације (Образац 3)	121



Увод



1.1 Прематуритет

Гестацијска старост представља период који описује колико је дуго фетус био у материци од тренутка зачећа. Обично се процењује у недељама, почевши од првог дана последње менструације, иако се понекад може мерити и по датуму зачећа. На основу гестацијске старости се процењује раст фетуса, одређује очекивани датум порођаја и идентификују евентуалне компликације које се могу појавити током трудноће. Трудноћа траје 10 лунарних месеци или 280 дана. Првих 28 дана живота представљају неонатални период. Дели се на рани (првих 7 дана живота) и касни (од 8-28. дана живота) неонатални период.

Према дефиницији Светске здравствене организације превремено рођење се дефинише као рођење пре навршене 37. недеље гестације (до 36 +6/7 недеље гестације), рачунајући од првог дана последње менструације, или пре 259 дана трудноће (1). Од 1960-тих година доња граница вијабилности, односно гестацијска недеља у којој је плод способан за екстраутерини живот, се смањивала. У почетку је износила 28 гестацијских недеља, или 1000gr. Сада, према препорукама Светске здравствене организације, износи 22 недеље гестације и 500gr (1).

Превремено рођена новорођенчад се, на основу гестацијске недеље, класификују у четири групе:

- изузетно рано рођену новорођенчад (*Extremely preterm*);
- веома рано рођену новорођенчад (*Very preterm*);
- умерено рано рођену новорођенчад (*Moderately preterm*);
- касну превремено рођену новорођенчад (*Late preterm*);

Табела 1. Класификација превремено рођене новорођенчади према гестацијској недељи

	Недеља гестације (број недеља након првог дана последње менструације мајке)	Дани (уобичајена медицинска терминологија)
Изузетно незрелу новорођенчад	< 28 недеља	<197 дана
Веома незрелу новорођенчад	28 (0/7) до 31 (6/7) недеља	197-224 дана
Умерено незрелу новорођенчад	32 (0/7) до 33 (6/7) недеља	225-238 дана
Касно претерминска новорођенчад	34 (0/7) до 36 (6/7) недеља	239-259 дана

Порођајна телесна маса представља масу новорођенчета у тренутку рађања. Она игра кључну улогу у процени здравственог стања новорођенчета и ризика од компликација током порођаја, пружајући основу за одговарајућу медицинску негу и праћење раста и развоја новорођенчета.

На основу телесне масе на рођењу, превремено рођена новорођенчад се класификују на:

- микропрематурну,
- новорођенчад изразито мале порођајне телесне масе (*Extremely low birth weight – ELBW*),
- новорођенчад веома мале порођајне телесне масе (*Very low birth weight – VLBW*),
- новорођенчад мале порођајне телесне масе (*Low birth weight – LBW*).

Табела 2. Класификација превремено рођене новорођенчади према телесној маси на рођењу

	Порођајна телесна маса
Микропрематуре	<800 грама
Новорођенчад изразито мале порођајне телесне масе (ELBW)	<1000 грама
Новорођенчад веома мале порођајне телесне масе (VLBW)	<1500 грама
Новорођенчад мале порођајне телесне масе (LBW)	<2500 грама

Према подацима Светске здравствене организације (СЗО), процењује се да је у 2020. години рођено око 13,4 милиона новорођенчади пре времена. Од укупних 13,4 милиона превремено рођених, 2 милиона је рођено пре 32. гестацијске недеље, што је чинило око 15% од укупног броја новорођенчади рођених пре термина. Око 4,2% је припадало групи изузетно рано рођене новорођенчади, а 10,4% групи веома рано рођене новорођенчади (1). У поређењу са 2010. годином када је рођено 13,8 милиона новорођенчади пре термина, није дошло до значајног смањења превременог порођаја (2). Инциденца превременог порођаја варира у зависности од географског подручја. Највећа инциденца је у Северној Америци, а најнижа у Европи, док је апсолутна већина превремено рођене новорођенчади рођено у Азији и подсахарској Африци (3–5).

Подаци СЗО указују да је у 2019. години 900.000 новорођенчади умрло због последица превременог рођења (2). Морталитет у групи изузетно рано рођене новорођенчади у неразвијеним и средње развијеним земљама износи преко 90%, док у развијеним земљама износи мање од 10% (6).

Превремени порођај представља глобални здравствени проблем јер је значајан узрок морбидитета и морталитета како у новорођеначком тако и у каснијем узрасту. Најчешће компликације превременог рођења су респираторни дистрес синдром,

бронхопулмонална дисплазија, некротизирајући ентероколитис, интравентрикуларна хеморагија и перивентрикуларна леукомалација.



Слика 1. Превремено рођено новорођенче (репродукована уз писану сагласност родитеља)

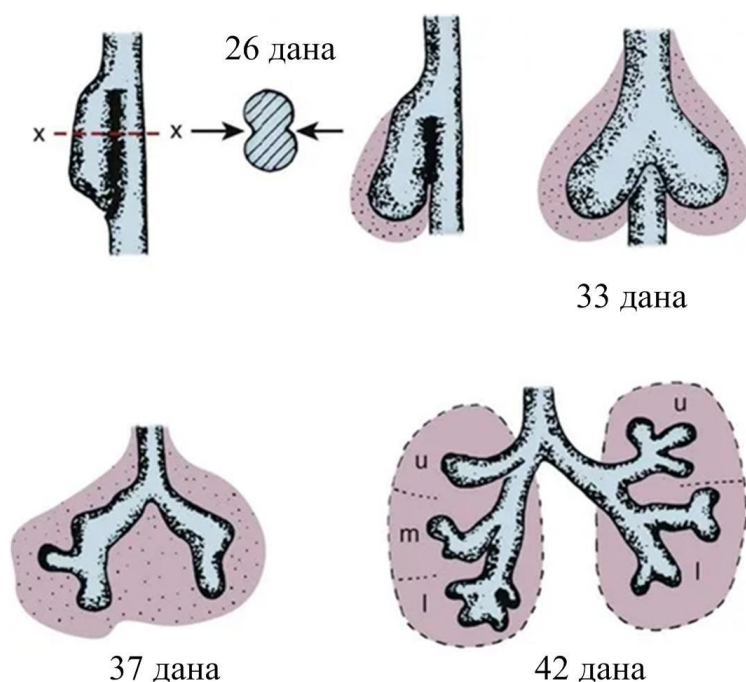
Што је гестацијска недеља нижа то је и ризик од морбидитета и морталитета већи, па су најугроженија изузетно рано рођена новорођенчад, а потом веома рано рођена новорођенчад. Неповољан неуроразвојни исход код изузетно рано рођене новорођенчади је често последица интравентрикуларне хеморагије, а манифестује се церебралном парализом, слепилом, глувоћом, когнитивним кашњењем и поремећајем понашања (7–9).

Велики број фактора утиче на превремени порођај. Међу њима су генетска предиспозиција, расна припадност, социо-економски фактори, инфекције и други. Поред ових фактора болести плаценте као и аномалије и болести фетуса могу бити фактори ризика за превремени порођај (5,10–12).

1.2 Ембрионални развој плућа

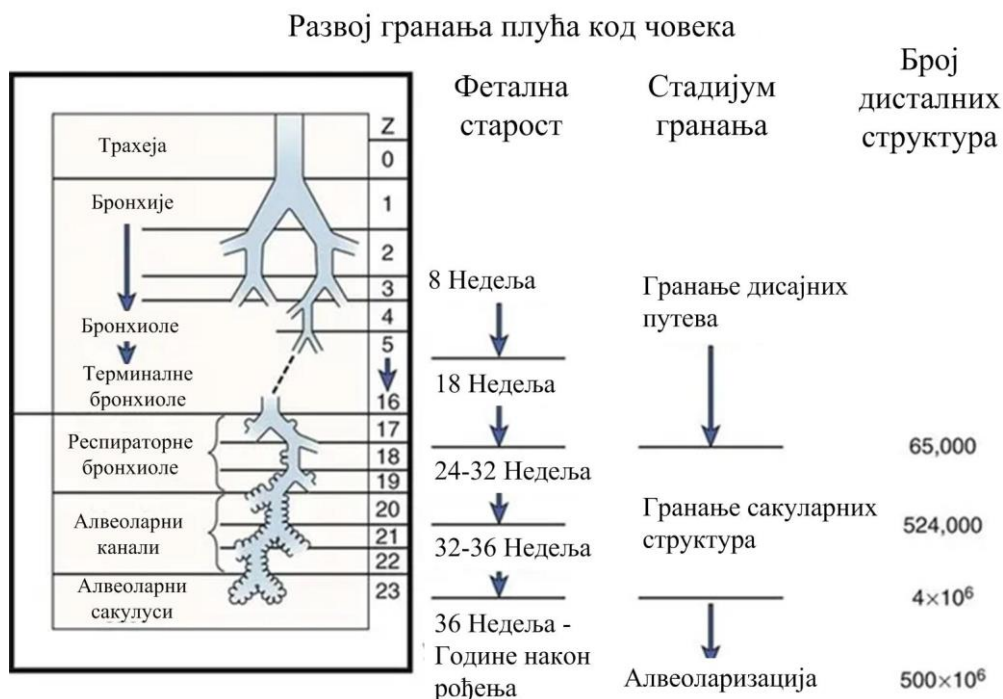
Развој плућа пролази кроз 4 фазе: ембрионалну, псеудогландуларну, каналикуларну и сакуларну. Ембрионални развој плућа почиње око 26. дана појавом

пупољка на предњој страни једњака који се до 33. дана грана, а до 37. дана будући главни бронхи продиру у мезенхим. До 42. дана развили су се лобарни и почетни сегментни дисајни путеви (бронхи). **Ембрионална фаза** траје 4-6 недеља. На ембрионалну фазу се надовезује **псеудогландуларна фаза**, која почиње око 5-те недеље до 18-те, током ове фазе дисајни путеви се гранају на 15-20 генерација. Дисајни путеви су обложени кубоидним ћелијама које садрже велике количине гликогена, цилијарне, пехарасте и базалне ћелије су присутне у горњим дисајним путевима до 13. гестацијске недеље. Гранање плућне артерије прати гранање дисајних путева. До краја ове фазе дисајни путеви, артерије и вене су се развиле по обрасцу који одговара одраслој особи (13).



Слика 2. Прва фаза ембрионалног развоја плућа (13)

Каналикуларна фаза почиње између 16. и 25. недеље трудноће, а пре њеног почетка бронхијално стабло је у потпуности разгранато. Карактеристично за ову фазу је појава ацинуса, формирање алвеоларно-капиларне мембране и синтеза сурфактанта. Ацинус се састоји од 6 разгранатих генерација респираторних бронхиола, алвеоларних канала и алвеола који потичу од терминалне бронхиоле. Мезенхим који окружује дисајне путеве постаје све више васкуларизован, што резултира спајањем васкуларне и епителне базалне мембране и формирањем алвеоларно-капиларне мембране. Током ове фазе, одвија се и епителна диференцијација, при чему се кубоидне ћелије стањују од проксималних ка дисталним дисајним путевима. Дисајни путеви расту у дужину и ширину, смањујући мезенхим који је све више васкуларизован. Епителна диференцијација прати формирање епителних ћелија типа 2, из којих настају ћелије типа 1. Након 20. гестацијске недеље, у ћелијама типа 2, које су богате гликогеном, почиње синтеза сурфактанта. У плућима одраслих, ћелије типа 1 заузимају 93% алвеоларне површине, док ћелије типа 2 заузимају 7%.



Слика 3. Ембрионални развој плућа према гестацијским недељама (13)

Сакуларна фаза почиње око 24. недеље гестације и траје до порођаја. У овој фази, раст и развој ацинуса се настављају, он се издужује, шири и гранајући се припрема за почетак алвеоларизације (14). Алвеоларизација почиње појавом септи око 28. недеље гестације. Број алвеола се највише повећава од око 32. недеље гестације до термина, када плућа достижу број алвеола око 50-150 милиона, и у првим месецима живота (15). Плућа одрасле особе садрже око 500 милиона алвеола (16). *Narayanan M* и сарадници су утврдили да се процес алвеоларизације наставља до најмање 20 година живота (17). Захваљујући наставку алвеоларног раста, многа превремено рођена деца имају добру плућну функцију у каснијем периоду живота. Бројни фактори стимулишу или ометају алвеоларизацију. Међу кључним факторима који негативно утичу на раст и развој алвеола су примена механичке вентилације, антенатална и постнатална примена кортикостероида, оксидативни стрес, лоша исхрана и други (18).

За време феталног развоја, па све до порођаја и почетка дисања, плућа су испуњена течношћу. Секреција феталне плућне течности је неопходна за нормалан развој плућа, док је елиминација ове течности неопходна за нормалну респираторну адаптацију новорођенчета. Крајем трудноће смањује се продукција течности. Након природног порођаја у плућима заостаје око 35% феталне плућне течности, око 20% ове течности се креће ка интерстицијуму и елиминише путем лимфе, а преостали део плућне течности, око 15%, се елиминише дисањем. Апсорпција плућне течности се одвија на тај начин што *Na* из интраалвеоларног простора пасивном дифузијом улази у ћелију, а потом се активно транспортује преко епителних *Na* канала у интерстицијум одакле се лимфним путем елиминише. Код превремено рођених новорођенчади отежан је клиренс феталне плућне течности због незрелости епителних *Na* канала. На чишћење плућне течности значајно утичу катехоламини и ендогени стероиди, пре свега кортизол који повећавају експресију и активност епителних *Na* канала. Током селективног царског

реза смањена је секреција ових хормона чиме се објашњава повећана учесталост транзиторне тахипнеје код новорођенчади рођених из селективног царског реза (13).

За време феталног развоја размена гасова се обавља преко плаценте. Обзиром да је pO_2 фетуса 20-30mmHg, развијени су бројни адаптивни механизми како би се омогућила адекватна испорука кисеоника. Фетални хемоглобин има већи афинитет везивања кисеоника. Пупчана вена (*v. umbilicalis*) носи крв богатију кисеоником pO_2 20-40mmHg (2,7-5,3kPa-) али може бити и 45mmHg (5,9kPa), док умбиликалне артерије (*aa. umbilicalis*) носе крв из плаценте, мање богату кисеоником pO_2 15-25mmHg (2-3,3kPa-). По уласку пупчане вене у абдомен фетуса једна половина крви обилази јетру преко *d. vensosus* и улива се у доњу шупљу вену (*v. cava inferior*), док друга половина крви циркулише кроз јетру и улива се у доњу шупљу вену, при чему обе половине крви струје кроз доњу шупљу вену и теже да се не мешају. У десној преткомори, *crista dividens* усмерава млаз богат кисеоником кроз *f. ovale* у леву преткомору тако да миокард и мозак добијају крв богатију кисеоником. Преостали део крви, мање богат кисеоником, из десне преткоморе доспева у десну комору. Због високе плућне резистенције, која је већа од системске, 90% крви обилази плућа кроз *d. arteriosus* и улази у аорту. Преостали део крви протиче кроз плућа и омогућава раст и развој плућа. Са клемовањем пупчане врпце плућа преузимају размену гасова. Поред феталног хемоглобина, и бржа перфузија ткива, тј већа испорука крви, компензује хипоксемију фетуса. Првих неколико удисаја олакшава уклањање плућне течности и успоставља се функционални резидуални капацитет, стимулише синтеза сурфактанта. Расте парцијални притисак кисеоника који доводи до вазодилатације крвних судова плућа и смањује плућну васкуларну резистенцију тако да крв из десне коморе прелази у плућа, а расте системска васкуларна резистенција што за последицу има лево десни шант, затварање *f. ovale* и *d. arteriosus* (13).

1.3 Респираторни дистрес синдром

Респираторни дистрес синдром (РДС), раније назван као болест хијалиних мембрана, је и даље један од главних проблема у неонатологији. Настаје услед поремећене или одложене синтезе сурфактанта.

Почетком 60-их година прошлог века 15% превремено рођених новорођенчади, између 28-36. недеље гестације, је имало идиопатски РДС, при чему је код 50% наступио смртни исход. Сваке године, почетком 60-их, је умирало скоро пола милиона новорођенчади од ове болести. Патрик Кенеди је рођен 1963. године као касно превремено рођено новорођенче, преминуо је са непуна два дана живота. Обдукцијом је дијагностикована болест хијалиних мембрана. Његов отац, тадашњи председник САД-а, Џон Кенеди изјавио је да је проналажење лека у лечењу ове болести од великог значаја. То је мотивисало бројне клиничаре и научнике у проналажењу лека. *Fujiwara T* и сарадници су 1980. године објавили резултате студије на 10 новорођенчади која су имала РДС, а која су лечена применом прерађеног животињског сурфактанта. Овај вид терапије је значајно побољшао симптоме РДС-а. Ефекат ове терапије, без очигледних нежељених ефеката, мотивисао је спровођење студија у Јапану, САД-у и Европи (19). Почетком 1990-их сурфактант говећег порекла је прихваћен за лечење РДС-а.

Сурфактант добијен из млевених говеђих плућа или испирањем говеђих плућа је примењиван током 90-их година прошлог века. Осим сурфактанта говеђег порекла, започета је и примена сурфактанта свињског порекла. 2012. године започета је и примена синтетичког сурфактанта. Сурфактант животињског порекла је имао бољи ефекат у поређењу са синтетичким (20).

Фактори ризика који доприносе настанку ове болести су нижа гестацијска старост, мушки пол, европско порекло, касни преверемени порођај, елективни царски рез, дијабетес мелитус мајке и др (15). РДС је чешћи код новорођенчади мушког пола јер андрогени хормони инхибирају сазревање плућа. Код новорођенчади из елективног царског реза РДС је чешћи јер, за разлику од природног порођаја, изостаје пораст секреције катехоламина и стероида који повећавају експресију и активност епителних *Na* канала осетљивих на амилорид преко којих се елиминише плућна течност из алвеола. Код новорођенчади чије мајке имају дијабетес мелитус повећана је учесталост ове болести због хиперинсулинемије фетуса који инхибира секрецију стероида и смањује синтезу сурфактанта (13).

Стероиди се због повољног ефекта на бројне органе и системе фетуса, код очекиваног превременог порођаја, антенатално примењују у многим здравственим установама. Краљевски колеџ акушера и гинеколога препоручује антенаталну примену стероида свим трудницама за које се процени да ће се породити између 26. и 34. недеље гестације. Према тренутним протоколима примењује се дексаметазон или бетаметазон у две дозе од 12mg, у размаку од 24 сата, или четири дозе од 6mg, у размаку од 12 сати (21). Уколико се стероиди примене 24 до 48 сати пре очекиваног превременог порођаја значајно смањују учесталост РДС-а, тако што стимулишу сазревање плућа (22). Механизам стимулације сазревања плућног паренхима одвија се тако што кортикостероиди стимулишу производњу сурфактантног фосфолипида из алвеоларних ћелија типа 2 путем фибробласт-пнеумоцитног фактора. Такође, доводе до експресије протеина повезаних са сурфактантом, повећавају бета-адренергичке рецепторе у плућима, а повећавају и количину колагена у односу на еластин у плућном паренхиму (23).

Упркос примени антенаталних стероида, који стимулишу сазревање плућа, и егзогеног сурфактанта РДС је значајан узрок морбидитета и морталитета (10,11). Захваљујући напретку неонаталних јединица интензивне неге, све већи број најнезрелије новорођенчади преживљава чиме се повећава учесталост ове болести. Учесталост ове болести се повећава са нижом гестацијском недељом па ће сва новорођенчад рођена од 22-24. недеље гестације имати РДС (24), док ће се са порастом гестацијске недеље учесталост смањивати и код новорођенчати телесне масе од 1251-1500gr износи око 25% (25,26).

РДС је одговоран за 45% смртних исхода код превремено рођених новорођенчади у ниским и средње развијеним земљама (6).

Сурфактант је липопротеин кога секретују пнеумоцити тип 2 почевши од 20. недеље гестације, а у довољним количинама га има након 35. недеље гестације. Сурфактант чине фосфолипиди 70-80%, око 8% су протеини и око 10% неутрални липиди, доминантно холестерол. Сурфактант превремено рођених новорођенчади је квалитативно инфериорнији у поређењу са сурфактантом терминских новорођенчади. Сурфактант превремено рођених новорођенчади садржи фосфатидилинозитол, а терминских фосфатидилглицерол. Сурфактант поседује четири релативно специфична протеина:

- Сурфактанти протеин (СП) - А је урођени одбрамбени протеин, везује патогене као што су Стрептокок групе Б, *Staphilococcus aureus* и *Herpes simplex tip 1*, презентује их алвеоларним макрофагима и олакшава фагоцитозу и на тај начин уклања из плућа. Уједно, може спречити инфекцију вирусом грипа, смањује запаљенски процес код инфекција Аденовирусом. Новорођенчад са недостатком овог протеина имају већу учесталост РДС-а, бронхопулмоналне дисплазије (БПД) и вирусни бронхиолитис. Сурфактант превремено рођених новорођенчади има мању концентрацију овог протеина. Егзогени сурфактант не садржи овај протеин (27,28).
- СП-Б и СП-Ц су хидрофобни протеини чија је главна улога дистрибуција фосфолипида на алвеоларној површини чиме се смањује површинска напетост алвеола. У случају недостатка ових протеина настаје тешка респираторна инсуфицијенција. Сурфактант добијен од превремено рођених животиња има малу концентрацију ових протеина чиме се може објаснити лоша функција сурфактанта код превремено рођених (29).
- СП-Д има функцију одбрамбеног протеина.

Главне улоге сурфактанта су смањење алвеоларне површинске напетости чиме се спречава колапс алвеола и улазак интерстицијумске течности у алвеоле. Синтеза сурфактанта је динамичан процес на који утиче рН крви, температура, перфузија, тако да ацидоза, хипотеримија, хиповолемија и хипоксемија неповољно утичу на његову синтезу.

Клинички се РДС манифестује тахипнејом, цијанозом, лепршањем ноздрва, јечањем на крају експиријума, увлачењем интеркосталних простора, субкосталним увлачењем. Карактеристика РДС-а је рана појава клиничких знакова, већина новорођенчади испољи симптоме и знакове у порођајној сали или у првих шест сати живота. Некомпликовани облик РДС-а се одликује прогресивним погоршањем симптома током 48-72 сата, након чега настаје спонтани опоравак. Примена егзогеног сурфактанта скраћује овај период и спречава настанак компликација.



Слика 4. Превремено рођено новорођенче на механичкој вентилацији (репродукована уз писану сагласност родитеља)

Дијагноза РДС-а се поставља на основу гестацијске старости, клиничких симптома и знакова, искључења других узрока респираторног дистреса и карактеристичног радиографског налаза. На радиографском снимку доминира дифузни ретикулогрануларни изглед који настаје због колапса алвеола и настанка дифузних микроателектаза.

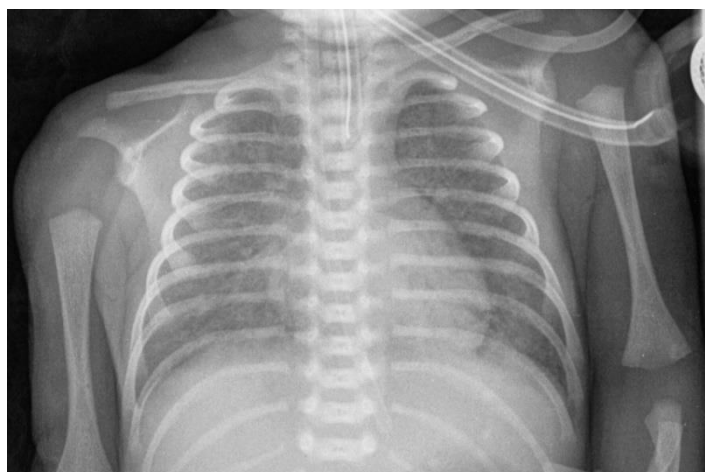
На основу радиографског изгледа, РДС се по Бомселу (*Bomsell*) класификује на 5 стадијума (30–32):

- I степен - На рендгенском снимку примећују се дифузне fine гранулације изазване колапсом алвеола, као и ретикуларна сенка узрокована присуством ваздуха у бронхиолама;



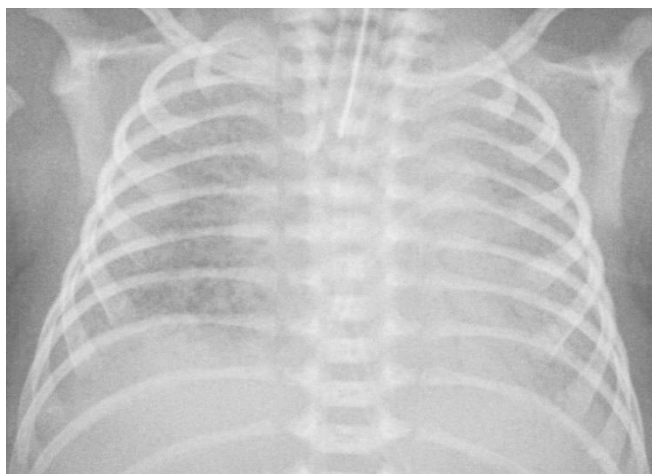
Слика 5. Радиографија првог стадијума РДС-а (Бомсел 1)

- II степен - Поред карактеристика првог стадијума, постоје и мрљасти и тракасти засенчења у пределу хилуса плућа (парахиларно);



Слика 6. Радиографија другог стадијума РДС-а (Бомсел 2)

- III степен - Непрозирност паренхима плућа значајно се повећава. Поред ситнозрнастих гранулација присутно је мрљасто и тракасто засенчење над целим плућима, уз губитак јасних граница срца;



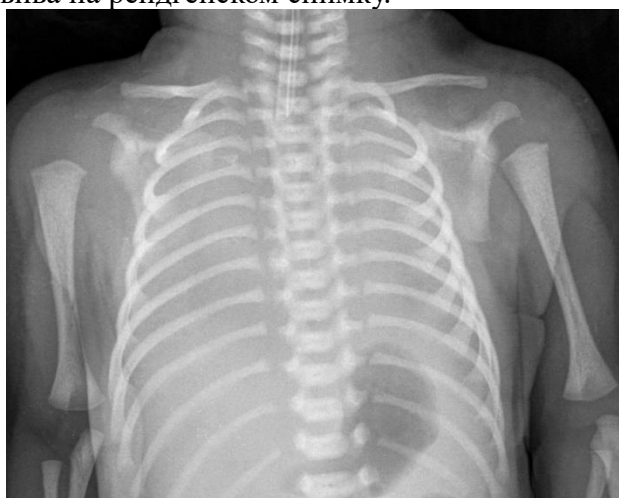
Слика 7. Радиографија трећег стадијума РДС-а (Бомсел 3)

- IV степен - Плућно ткиво је замагљено са бронхограмом изнад срчане сенке; и



Слика 8. Радиографија четвртог стадијума РДС-а (Бомсел 4)

- V степен - Комплетна плућна поља су замагљена тзв "бела плућа", а граница срца није видљива на рендгенском снимку.



Слика 9. Радиографија петог стадијума РДС-а (Бомсел 5)

Примена егзогеног сурфактанта животињског порекла или синтетичког је значајно допринела повећаном преживљавању превремено рођене новорођенчади (33). Егзогени сурфактант представља основу у лечењу РДС-а. Доказано је да његова примена изазива антиоксидативни и антиинфламаторни одговор (34,35).

Није доказано да профилактичка примена сурфактанта смањује учесталост морталитета и компликација РДС-а, тако да се сурфактант примењује селективно (36). У нашој земљи се примењује сурфактант говеђег (*Alveofact*) и свињског (*Curosurf*) порекла.

Сурфактант се може применити мање инвазивним методама и конвенционално. *INSURE* методом (*intubate-surfactant-extubate*) се током краткотрајне интубације примењује сурфактант, након чега се наставља са применом неинвазивне вентилације. Неонатолог Хенрих Вердер описао је 1992. године мање инвазивну методу примене сурфактанта помоћу танког катетера или ларингеалне маске док новорођенче спонтано дише. Овакав начин примене сурфактаната је заживео десет година касније, захваљујући Ангели Крибс и њеним колегама у Немачкој. Ова метода је позната као мање инвазивна примена сурфактанта (LISA), или минимално инвазивна терапија сурфактантима (MIST) (20).

Тешки облици РДС-а захтевају примену механичке вентилације и код њих се сурфактант примењује конвенционално, кроз ендотрахеални тубус. Новорођенчад са тешким или компликованим обликом РДС-а захтевају примену високих концентрација кисеоника, као и примену механичке вентилације који доводе до оксидационог стреса, баротрауме и волотрауме. Последица наведене терапије је оштећење епитела дисајних путева и алвеола, као и ендотела капилара и покретања инфламаторног процеса који узрокују инактивацију сурфактанта и смањују његову синтезу. То узрокује поремећај размене гасова на нивоу алвеоларно-капиларне мембране, што за последицу има потребу за већим концентрацијама кисеоника и параметрима механичке вентилације.

1.4 Оксидациони стрес

Концентрације кисеоника, веће од концентрације собног ваздуха, могу испољити токсичне ефекте на многа ткива и органе, али су плућа најподложнија токсичном дејству јер су директно изложена највећем парцијалном притиску кисеоника. Континуирана примена високих концентрација кисеоника доводи до стварања реактивних врста кисеоника (*Reactive Oxygen Species-ROS*).

Оксидациони стрес има значајну улогу у патогенези РДС-а, кога одликује акутни инфламаторни одговор, и БПД-а током хроничног инфламаторног процеса. Описана је и његова улога у патогенези плућне хипертензије новорођенчета што додатно може погоршати клиничку слику БПД-а (37,38).

Оксидациони стрес је последица прекомерног дејства ROS који настаје услед неравнотеже оксиданаса и антиоксиданаса. Оксидациони стрес настаје због прекомерног формирања ROS или смањеног антиоксидативног одбрамбеног система,

или комбинације наведених (39,40). Током реакција оксидације – редукције у биолошким системима долази до формирања слободних радикала (37,41). Слободни радикали су молекули који поседују један или више неспарених електрона, који су нестабилни и теже да ступе у реакцију са другим молекулима (42,43).

Разликују се:

- реактивне врсте кисеоника (ROS), овој групи припадају: супероксид анион радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), хидроксилни радикал, пероксил радикал;
- реактивне врсте азота, овој групи припадају: азот оксид, пероксинитрит, нитроксил анион;
- реактивне врсте хлора: атомски хлор, хлор монооксид.

Ови молекули имају штетан ефекат на ћелију јер могу довести до липидне пероксидације ћелијских мембрана, пероксидације протеина и нуклеинских киселина. Неки од ових радикала, попут азот оксида, у физиолошким концентрацијама имају значајну улогу у појединим процесима (43).

ROS се ослобађају током процеса оксидативне фосфорилације у митохондријама, у реакцијама микрозомалног система цитохрома P450 и током имунолошког одговора (37,41).

Да не би дошло до преваге оксидационих агенаса, организам им се супроставља својом антиоксидативном заштитом. Антиоксидативни одбрамбени систем поседује ензимске и неензимске антиоксидансе (44).

Антиоксиданси свој ефекат најчешће испољавају на тај начин што преносе један свој електрон на слободне радикале, стабилизују их и смањују њихов реактивни потенцијал. Овај пренос се остварује атомом водоника или формирањем ковалентне везе (43,45).

Најбитнији антиоксидативни ензими су:

- супероксид дисмутаза (SOD),
- каталаза (CAT),
- глутатион пероксидаза (GPx) и
- глукоза 6-фосфат дехидрогеназа (G6PD) (37,46).

SOD је најзначајнији антиоксидативни ензим. Он катализује два молекула супероксид анион радикала на водоник пероксид (H_2O_2) и кисеоник (O_2). Неколико студија је указало да је SOD најважнији ензим за нормалну респираторну функцију и да смањена активност овог ензима узрокује тешко оштећење плућа ROS. Примена егзогеног сурфатанта повећава активност SOD у пнеумоцитима тип 2 (34,47). Механизам овог антиоксидативног дејства се огледа у повећавању активности SOD у пнеумоцитима 2 кроз антиоксидативну активност, стабилизацију ћелијске мембране и регулације инфламације. Наведеним механизмима се смањује оксидативни стрес и одржава нормална функција ћелија.

CAT поред **SOD** чини прву линију антиоксидативне одбране. **CAT** разграђује водоник пероксид (H_2O_2) на молекул кисеоника (O_2) и воде (H_2O) (34,47).

G6PD је ензим који има важну улогу у заштити ћелијске мембране еритроцита од оксидационог стреса. Битан је за редукцију никотинамида аденин динуклеотид фосфата- **NADP** у **NADPH**. Услед недостатка овог ензима изостаће стварање **NADPH** који је битан за регенерисање редукованог глутатиона чиме ће ћелије бити подложне оксидативном оштећењу (13).

GPCS обухвата групу ензима од 8 типова **GPCS 1**, **GPCS 2**, **GPCS 3**, **GPCS 4**, **GPCS 5**, **GPCS 6**, **GPCS 7**, **GPCS 8**. За обављање функције већине ових ензима неопходан је селен, тако да њихова активност зависи од садржаја селена у организму. **GPCS** користе редуковани глутатион као супстрат за конверзију водоник пероксида у воду (48).

- **GPCS 1** је најзначајнији из ове групе (49). Присутан је у цитоплазми и митохондријама свих ћелија па је познат и под називом цитоплазматска **GPCS** (48,50). Откривен је средином прошлог века, а новијим истраживањима је установљено да је за његову активност неопходан селен (51). Бројна претклиничка истраживања су указала да се у случајевима стимулације оксидационог стреса и недостатка **GPCS 1** повећава оштећење и смрт ћелије (48). **GPCS 1** је један од најзначајнијих антиоксидативних ензима који спречавају накупљање интрацелуларног водоник пероксида (49).
- **GPCS 2** је најзаступљенији у епителу црева, једњака, јетри па се из тог разлога назива и гастроинтестинална **GPCS** (48,52). Највеће концентрације овог ензима се налазе у дну крипти црева што указује да представља прву линију одбране од хидропероксида насталих током процеса варења хране.
- **GPCS 3** се у највећим концентрацијама налази у плазми и главни је ензим у одстрањивању **ROS** у плазми. Осим плазме присутан је и у ћелијама бубрега, срца, плућа, гастроинтестиналног тракта, мозга, епидидимиса и др (53).
- **GPCS 4** је једини ензим из групе ових ензима који директно катализује липидне хидропероксиде. Постоје три облика овог ензима: цитоплазматски се налази у свим ћелијама, док су митохондријски присутни у тестисима, а у малим концентрацијама у другим ткивима (54).
- **GPCS 5** је антиоксидативни ензим који се налази у епидидимису и чија је главна улога заштита спреме од оксидационог стреса. Сперматозоиди су подложнији оксидационом стресу јер њихове мембране садрже више полинезасићених масних киселина које подлежу липидној пероксидацији, а цитоплазма садржи малу количину антиоксидативних ензима. Продукција антиоксиданаса и **GPCS 5** од стране епителних ћелија епидидимиса је кључна у заштити сперматозоида.
- **GPCS 6** је доказана у епителним ћелијама ембрионалних органа и органа мириса. **GPCS 7** и **8** су антиоксидативни ензими ендоплазматског ретикулума (48).

Најзаступљенији неензимски цитоплазматски антиоксиданас је глутатион (GSH). У неензимске антиоксидансе се убрајају и протеини као што су трансферин и церулоплазмин, затим мали молекули попут мокраћне киселина и билирубина и *vitamini A, E* и *C*. Превремено рођена новорођенчад имају смањен антиоксидативни одбрамбени систем, што их чини осетљивијим на дејство прооксиданаса (37,46).

Осим смањеног антиоксидативног одбрамбеног система превремено рођена новорођенчад су подложнија оксидационом стресу због чешће изложености хипоксији и хипероксији, инфекцији, високим концентрацијама слободног гвожђа (39,55).

Крајем трудноће повећава се активност антиоксидативног ензимског система, уједно све веће концентрације неензимских антиоксиданаса пролазе плаценту припремајући фетус за ванматеричну средину богатију кисеоником и изложеност реактивним врстама кисеоника. Са пресецањем пупчане врпце прекида се размена гасова на нивоу плаценте и започиње дисање. То за последицу има повећање артеријског парцијалног притиска кисеоника са 25-30mmHg (3,3kPa) током феталног периода до 75-85mmHg(10,5kPa) у првим минутима живота новорођенчета (37,56).

За време феталног периода, ниске вредности кисеоника су одговорне за активност индуцибилног фактора хипоксије 1 (*HIF 1*), који има јако битну улогу у хомеостазу кисеоника, обзиром да је фетус у релативној хипоксемији. *HIF 1* регулише еритропоезу стимулишући синтезу еритропоетина, такође стимулише и ангиогене факторе попут васкуларног ендотелног фактора раста (VEGF). *HIF 1* регулише брзи прелазак са оксидативног на гликолитички метаболизам, на тај начин се смањује потрошња кисеоника у митохондријама. Услед превременог порођаја новорођенче се излаже већим концентрацијама кисеоника које инхибирају функцију *HIF 1* што за последицу има смањену синтезу ангиогених фактора, повећано стварање реактивних кисеоничних врста и поремећај ангиогенезе и алвеоларизације (38,57,58).

Хипероксија изазива дисфункцију митохондија уз акумулацију ROS што за последицу има дисфункцију ћелије, покретање инфламаторног процеса и оштећење алвеоларног епитела. Уколико се хипероксија надовеже на хипоксију, а услед митохондијалне дисфункције, настаје и оштећење ендотела, поремећај секреције фактора које секретују ендотелне ћелије и настанак плућне хипертензије. Слободни кисеонични радикали смањују синтезу NO што за последицу има промене у грађи и функцији плућних крвних судова. У циљу да се пронађу антиоксиданси који би свој ефекат испољили на митохондрије, или смањили синтезу ROS у митохондијама спроведена су претклиничка испитивања (57,59,60).

Неинвазивним мерењем засићења артеријске крви кисеоником (сатурација), пулсном оксиметријом, је установљено да је потребно неколико минута терминском новорођенчету да постигне сатурацију од 90%, док превремено рођеној новорођенчади треба више времена (37,56,61). Превремено рођена новорођенчад често захтевају вентилацију позитивним притиском и додатни кисеоник, што повећава ризик за настанак оксидационог стреса и даљих компликација које покреће оксидациони стрес. Према последњим препорукама током реанимације терминске и превремено рођене новорођенчади, услед асфиксије, не треба примењивати 100% кисеоник (37,62). Новорођенчад треба вентилирати кисеоником у распону од 21-30% у зависности од гестацијске старости и титрирати кисеоник док се не постигне сатурација 80-90% у 5. минути од рођења (34,37,63). Хипероксија, повремена или продужена хипоксија након

које следи реоксигенација су стања током којих се стварају велике количине кисеоничних слободних радикала што за последицу има оштећење ћелија. Из тог разлога је битно контролисати фракцију додатног кисеоника као и сатурацију (37,64).

Слободно гвожђе има значајан удео у настанку слободних радикала. Хипоксија мења транспорт везаног гвожђа доводећи до његовог ослобађања, осим тога превремено рођена новорођенчад имају мање концентрације транспортних протеина за јоне метала или су они квалитативно инфериорнији, тј не могу да држе ове јоне везане. Одређивање невезаног/ везаног гвожђа и протеина који га везују користе се за процену оксидационог статуса код превремено рођене новорођенчади (5,55,65).

Неензимски антиоксидативни фактори попут *vitamina A, E и C* врше пресретање оксидативних радикала и користе се у процени антиоксидативне заштите превремено рођене новорођенчади у зависности од исхране.

Оксидациони радикали ступају у реакцију са липидима, протеинима, нуклеинским киселинама и угљеним хидратима доводећи до измене њихове функције. Продукти оштећених молекула се користе у процени оксидационог стреса (5,66).

Оксидациони радикали узрокују неензимску пероксидацију липида. Дуголанчане полинезасићене масне киселине (*long-chain polyunsaturated fatty acids-LCPUFA*) су главне киселине са којима слободни радикали ступају у реакцију. *LCPUFA* су значајан структурни градијент ћелијских мембрана. Током њихове пероксидације долази до стварања лабилних бицикличних ендопероксида који се разлажу на мноштво једињења. Нека од тих једињења су малондиалдехид (MDA), изопростани/изофурани, неуропросани/неурофурани и дихомо-дихомопростани/ -изофурани (дихомо-ИсоПс/дихомо-ИсоФс) који потичу од арахидонске киселине (AA), докозахексаноичне киселине (DHA) и адренске киселине (AdA) (5,67–69). MDA има способност да брзо реагује са протеинима и нуклеинским киселинама и испољи цитотоксични ефекат (56,70). Одређивање продукта липидне пероксидације се врши TBARS тестом или директним мерењем крајњих производа липидне пероксидације.

Оксидациони радикали модификују ДНК доводећи до оксидације, хидролизе и метилације. Превремено рођена новорођенчад имају незреле механизме поправке ДНК, нарочито веома незрела новорођенчад, што их предиспонира за трајну промену структуре ДНК уколико се оштети у раном неонаталном периоду. Главни производи оштећења ДНК реактивним кисеоничним радикалима су оксидована база 8-оксогуанин и 8-хидрокси-2'-деоксигуанозин (8-OHdG) (5,66,71,72).

Оштећење протеина узроковано оксидационим стресом одликује се изменом бочних ланаца аминокиселина различитим реактивним радикалима. Током ове реакције стварају се протеински карбоксилни деривати. Патолошке вредности прооксиданаса су значајан фактор у патогенези многих болести као што су хипоксично исхемична енцефалопатија, интравентрикуларна хеморагија, ретинопатија прематуритета, БПД, некротизирајући ентероколитис (33,40).

Оксидациони стрес, активацијом макрофага, може довести до хроничног инфламаторног одговора. Макрофаги производе цитокине попут IL- 1 β , IL-6, тумор некрозис фактора (TNF- α). Истраживања су указала да присуство IL-10 у доњим дисајним путевима утиче на настанак БПД код превремено рођених новорођенчади (43,73). ROS повећавају пермеабилност ендотела крвних судова што за последицу има хемотаксу полиморфонуклеара у алвеоларни лумен и ослобађање цитокина који поспешују инфламаторни процес (37,74,75).

1.5 Бронхопулмонална дисплазија

БПД је најзначајнија респираторна компликација код превремено рођене новорођенчади.

Почетком 1960-их година започета је примена механичке вентилације у лечењу новорођенчади са РДС-ом. То је имало велики утицај на промену природног тока РДС-а и повећано преживљавање најнезрелије новорођенчади и новорођенчади са тешким обликом РДС-а, што је условило и већу учесталост тешког хроничног оштећења плућа код преживелих. *Northway* и сарадници су 1967. године први пут описали ову болест коју су на основу хистопатолошких карактеристика назвали бронхопулмонална дисплазија (76–78). У том периоду, сва новорођенчад са дијагнозом ове болести имала су тешку респираторну инсуфицијенцију, захтевала су продужену примену механичке вентилације са високим притисцима у дисајним путевима и високу концентрацију кисеоника. Од тада, захваљујући напретку перинаталне и неонаталне медицине повећана је учесталост преживљавања изузетно претерминске новорођенчади са еволуцијом БПД-а са блажим обликом хроничне болести плућа.

Најзначајни фактор ризика за настанак БПД-а је превремено рођење, при чему су новорођенчад рођена пре 28. недеље гестације у највећем ризику. Инциденца БПД-а код изузетно претерминске новорођенчади је у 2000. години износила 45%, а 2008. год 40%, при чему је забележено повећање учесталости последњих година (13).

Процењује се да је инциденца БПД-а код новорођенчади рођене пре 29. недеље гестације скоро 50% (38,79). Инциденца БПД-а значајно варира међу различитим центрима (80) због разлика у клиничкој пракси и у зависности од коришћене дефиниције (81).

Од момента када је први пут описана 1967. године, дефиниција болести је више пута модификована. Примарном дефиницијом су обухваћена новорођенчад која су након 28. дана живота имала потребу за оксигенотерапијом уз клиничке симптоме и карактеристичан радиографски налаз (76,82). Истраживања која су уследила су показала да је потреба за оксигенотерапијом након 28. дана живота добар предиктор исхода за новорођенчад која су рођена након 30. недеље гестације, али не и добар показатељ исхода код новорођенчади рођене раније (13,83). У намери да се смањи варијабилност у дијагнози БПД-а, предложено је да критеријум за постављање дијагнозе буде потреба за оксигенотерапијом у 36. постменструалној недељи узимајући у обзир гестацијску старост и старосну доб. Ова дефиниција је била добар предиктор респираторног морбидитета у прве две године живота (83). Негативни аспект ове дефиниције се односио на изостанак обухватања изузетно претерминске новорођенчади (< 28. недеље гестације или ону рођену < 1000gr) и тежине респираторне болести (84). Без обзира на наведену чињеницу, ова дефиниција се због своје једноставности често користи у клиничким испитивањима за процену исхода БПД-а (85).

Са растућим преживљавањем изузетно претерминске новорођенчади и повећањем учесталости блажих облика БПД-а у последње време, ова дефиниција постаје мање исправна за предвиђање исхода. Због тога је 2001. године Национални институт за здравље извршио ревизију, засновану на тежини клиничке слике,

гестацијској старости и постменструалној недељи. Примењујући те критеријуме болест је класификована на три облика (Табела 3) (13,86).

Табела 3. Класификација БПД - адаптирано и преузето из (13,86)

Гестацијска старост	<32 недеље	≥32 недеље
Временска тачка	36. ПМН или код отпуста	>28 дана али <56 дана постнатално или код отпуста
Оксигенотерапија >21% најмање 28 дана		
Благи облик БПД	Удисање собног ваздуха у доби 36 или ПМД-а	Удисање собног ваздуха до 56 дана постнаталне доби или отпуста кући
Умерени облик БПД	Потреба за <30% O ₂ у доби 36 тј ПМД-а или отпуста	Потреба за <30% O ₂ у доби 56 дана постнаталне доби или отпуста кући
Тешки облик БПД	Потреба за ≥30% и/или позитивим притиском (PPV или NCPA) у доби 36 тј. ПМД-а или код отпуста	Потреба за ≥30% и/или позитивим притиском (PPV или NCPA) у доби 56 дана постнаталне доби или отпуста кући

Дефиниција је ревидирана 2018. године. Потреба за кисеоником након 28. дана живота се више не користи за дефиницију БПД-а јер се није показала као добар предиктор исхода (76,87). 2019. године је ревидирана ова дефиниција а темељи се на врсти респираторне подршке након 36. постменструалне недеље (76,88).

Разликује се класична (стара) и нова БПД. У периоду када је БПД први пут описана (стара БПД) била је последица примене агресивне механичке вентилације, са високим инспираторним притисцима и високим концентрацијама кисеоника, код новорођенчади > 32. недеље гестације са недостатком сурфактанта (13). Стару БПД је одликовало оштећење дисајних путева, запаљење и фиброза плућа. Примена механичке вентилације, са високим притисцима и волуменом, може оштетити епител алвеола и подстаћи инфламаторни процес у ком се ослобађају велике количине TNFα, IL- 1β и IL-6 (76). Високе фракције кисеоника имају за последицу стварање ROS који доводе до оштећења плућа (89).

Нови облик БПД-а се углавном јавља код изузетно претерминске новорођенчади у касној каналикуларној и раној сакуларној фази развоја плућа. Фактори ризика за настанак овог облика БПД-а се деле на пренаталне и постнаталне. Најзначајни пренатални фактор ризика је превремено рођење. Што је гестацијска недеља нижа то је и ризик за настанак ове болести већи, што указује на то да непотпуни развој плућа има главну улогу у патогенези БПД-а (13). Мушки пол, генетска предиспозиција, бела раса, пушење и хипертензија мајке су фактори ризика за БПД. Интраутерусни застој је један од фактора ризика за настанак БПД-а, због поремећеног

алвеоларног и васкуларног раста, а које настаје због смањеног дотока крви у фетус и прерасподеле у виталне органе, пре свега мозак (13).

Постнатални фактори ризика за БПД су примена механичке вентилације, токсичност кисеоника, отворен *ductus arteriosus*, постнаталне инфекције. Примена високих инспираторних притисака на дисајне путеве доводи до настанака баротрауме, оштећења епитела дисајних путева и алвеола. Примена високих дисајних волумена доводи до прекомерене дистензије и истезања алвеола и настанка волотрауме. Последњих година већина превремено рођених новорођенчади, која захтевају дуготрајну примену механичке вентилације због респираторне инсуфицијенције или неадекватног респираторног напора, добија вентилацију нижим притисцима и контролисану запремину, односно примењује се нежнији вид вентилације, па механичка вентилација има мању улогу у настанку БПД-а међу бројним факторима који делују на незрела плућа (90).

Клиничке и експерименталне студије указују да је токсичност кисеоника главни фактор у патогенези БПД-а. Плућа су орган који је директно изложен највећем парцијалном притиску кисеоника. Још увек није доказано која је то безбедна фракција кисеоника, тако да свака концентрација, већа од собног ваздуха, може повећати ризик од оштећења плућа уколико се примењује током дужег временског периода. Сматра се да примена кисеоника има за последицу стварање слободних кисеоничних радикала који реагују са интрацелуларним молекулима и липидима ћелијских мембрана доводећи до деструкције ћелије. Новорођенчад рођена пре времена имају нижу концентрацију антиоксидативних ензима у поређењу са новорођенчадима рођених у термину (91). Концентрације кисеоника повећавају прилив полиморфонуклеарних леукоцита који ослобађају протеолитичке ензиме што додатно оштећује епител алвеола. Уједно високе концентрације кисеоника смањују покрете цилија и доводе до губитка мукоцилијарне функције што може бити додатни фактор у настанку БПД-а (13). Хоспиталне инфекције такође доприносе настанку БПД-а (92).

Отворен *ductus arteriosus* је значајан фактор ризика за настанак БПД-а (93). Код хемодинамски значајног *ductus arteriosus* повећан је проток крви у плућима што доводи до повећања интерстицијумске течности, смањене комплијансе плућа и повећаног отпора у дисајним путевима. Ово може продужити потребу за механичком вентилацијом са вишим притисцима и концентрацијом кисеоника повећавајући ризик за БПД. Повећан проток крви у плућима може оштетити ендотел плућних капиlara што активира хемотаксу неутрофила и започињање инфламаторног процеса (13).

Сви постнатални фактори ризика, механичка вентилација, кисеоник, инфекција, отворен *ductus arteriosus* покрећу инфламацију током које се ослобађају бројни инфламаторни медијатори. Повећана концентрација инфламаторних медијатора узрокује бронхострикцију, вазоконстрикцију и повећану васкуларну пермеабилност која је својствена новорођенчадима са БПД-ом. Инфламаторни процес инхибира формирање алвеола и капиlara (94), што за последицу има смањење броја алвеола и површине за размену гасова, као и смањење плућних капиlara што је главна карактеристика пацијената са БПД-ом. Доказана је смањена концентрација плућних ангиогених фактора (васкуларни ендотелни фактор раста и азот оксид), што указује на поремећену ангиогенезу. Поремећена функција фактора раста везивног ткива, фактора раста фибробласта и фактора раста који потичу од тромбоцита, повезани су са БПД-ом. Данас већина новорођенчади са БПД-ом припада изузетно претерминској новорођенчади, имају благи облик БПД-а са дифузним променама у виду мањег

емфизема или фиброзе. Ови пацијенти имају мањи број и поједностављене алвеоле, као и дизморфне капиларе што за последицу има мању површину за размену гасова. Мањи број пацијената има тежак облик БПД-а са великим подручјима емфизема која се смењују са пољима ателектазе (13).

Од периода када је описана па до данас примењиване су бројне стратегије у циљу превенције и лечења. Обзиром да се болест јавља код превремено рођене новорођенчади свака стратегија која може одложити превремени порођај ће смањити учесталост ове болести.

Аntenатална примена стероида смањује учесталост и тежину РДС-а, уједно повећава преживљавање најнезрелије новорођенчади, тако да не утиче на смањење инциденце БПД-а (13). Да би се избегло оштећење плућа применом механичке вентилације након апликовања сурфактанта процењује се примена сурфактанта мање инвазивним методама (*LISA*) на учесталост БПД-а (95).

У случајевима неопходне примене механичке вентилације препоруке су да се примени вентилација са гарантованим волуменом, јер смањује дужину примене механичке вентилације и инциденцу БПД (96,97). Један од најзначајних фактора у патогенези БПД-а је и примена кисеоника, препоруке су да сатурација код изузетно претерминске новорођенчади треба да буде у опсегу од 90-95% (79). Рана примена кофеина повољно утиче на смањење инциденце БПД-а (98).

Постнатална примена кортикостероида у превенцији и лечењу БПД-а је контраверзна узимајући у обзир нежељене ефекте кортикостероида. Од 1980-их, неколико студија се бавило истраживањем утицаја кортикостероида, превентивно дексаметазона, на смањење инциденце БПД-а. Неке од ових студија су проучавале рану примену кортикостероида, у првој недељи живота, са циљем супресије почетног инфламаторног одговора на БПД (99,100). Други су испитивали утицај кортикостероида код новорођенчади која су имала БПД у развоју, примењујући кортикостероиде умерено рано (од 7. до 14. дана) или одложено након 21. дана живота (99). Иницијалне студије су показале да системски кортикостероиди, углавном дексаметазон, смањују инциденцу БПД-а независно од времена постнаталне примене (101,102). Дексаметазон је синтетски аналог кортизола. Има занемарљив минералокортикоидни ефекат, док је гликокортикоидни ефекат 25 пута јачи од кортизола. Осим тога, предклиничке студије, рађене на експерименталним животињама, су показале да је његово полувреме елиминације у плазми 6 до 8 пута дуже у поређењу са кортизолом (21,103).

Крајем 1990-их објављено је да примена дексаметазона има неповољан утицај на неуролошки развој (100,104). *Barington* је у системтском прегледу показао повећање ризика од церебралне парализе и неуроразвојног оштећења након примене дексаметазона (105). *Marphy* и сарадници су сугерисали да постнатална примена дексаметазона може изазвати смањење запремине сиве масе мозга (106). Након ових сазнања Америчка академија за педијатрију, Канадско педијатријско друштво и Европско удружење за перинаталну медицину су дошли до закључка да се примена дексаметазона у циљу превенције и лечења БПД-а не може препоручити док се накнадним истраживањима не утврди оптимална доза и време започињања и трајања терапије (99).

Након ових сазнања испитивана је примена хидрокортизона у циљу лечења БПД-а. Студије на животињама су доказале да, за разлику од дексаметазона, нема неповољан ефекат на мозак (107). Неколико студија је показало да хидрокортизон

смањује учесталост БПД-а без повећања ризика на неповољан неуроразвојни исход (108,109). Међутим, примена хидрокортизона повећава ризик од настанка гастринтестиналне перфорације па се често примена мора одложити или обуставити (13).

Да би се минимизирали системски нежељени ефекти стероида, а потенцирали повољни ефекти на плућа, спроведена су истраживања у којима су се стероиди примењивали локално, у виду инхалација или инстилацијом са егзогеним сурфактантом. Доказано је да примена ове терапије смањује учесталост БПД-а (110,111). Бројне студије су испитивале утицај Будезонида у превенцији БПД-а. Неке од њих су доказале да примена инхалаторне кортикостероидне терапије смањује инциденцу БПД-а (111,112).

1.6 Будезонид

Будезонид има антиинфламаторни и бронходилататорни ефекат. Још увек нису познати механизми који побољшавају плућну функцију код превремено рођене новорођенчади, највероватније су последица локалног антиинфламаторног ефекта на плућа и уједно побољшања кардиопулмоналне функције. Нису доказани штетни ефекти будезонида.

Будезонид има висок афинитет везивања за гликокортикоидне рецепторе (113,114), у поређењу са дексаметазоном десет пута већи (115). Претклиничке студије указују да се будезонид примењен у виду инхалације углавном задржава у плућима, мале количине су присутне у плазми, док у ткиву мозга није присутан (116,117). Из тог разлога постоји мала вероватноћа да примена будезонида може довести до неповољног неуроразвојног исхода (116).

Не метаболише се у ћелијама плућа, естерификује се са масним киселинама формирајућу естре будезонида на С-21 хидроксил групи. Овај процес је реверзибилан, коњугати се могу хидролизовати у ћелијама и постепено ослобађати слободни будезонид (110). Када се будезонид примењује инстилацијом са сурфактантом значајна количина (5-10%) може остати у плућима извесно време (до 7 дана). Тиме се објашњава брза и продужена ефикасност на плућа. Полувреме елиминације будезонида из крви износи око 4 сата, што је много краће од бројних лекова који се примењују код превремено рођених новорођенчади. Будезонид који се апсорбује у циркулацију се метаболише у јетри, његов продукт 16а-хидроксипреднизолон има минималан системски ефекат (118).

Код новорођенчади, код којих се примењује механичка вентилација, инфламација плућа почиње рано тако да сваку терапију која је корисна у превенцији БПД-а треба применити што раније.

БПД представља велики здравствени проблем, значајан је узрок морталитета, респираторног морбидитета, има неповољан неуроразвојни исход, а и значајан је финансијски издатак за здравствени систем (38,79).

1.7 Обрада слика

Дигитална обрада слика игра кључну улогу у савременој медицини, посебно у анализи и дијагностици различитих болести. Захваљујући брзом развоју технологије, лекари данас могу да користе софистициране алате за обраду медицинских слика као што су МРИ, ЦТ и ултразвучни снимци. Основна предност дигиталне обраде слике је могућност аутоматизоване анализе великих количина података, што омогућава прецизније и брже постављање дијагноза, као и праћење стања пацијената кроз време (119–121).

У оквиру овог процеса, дигитална морфологија представља значајну грану обраде слика која се фокусира на структурне и геометријске карактеристике објеката на слици. Заснована је на математичким концептима који омогућавају опис и анализу облика унутар слике, без обзира на варијације у интензитету пиксела. Морфолошке операције се најчешће примењују на бинарним сликама, где се структура објеката на слици јасно дефинише кроз контраст између предњег плана и позадине. Ова техника се често користи у медицинским апликацијама, као што су сегментација ткива, идентификација патолошких промена или мерење волумена органа. Дигитална морфологија омогућава прецизну обраду структура које су од дијагностичког значаја, чиме помаже у доношењу тачнијих и бржих медицинских закључака.

Бинарне слике су веома корисне за обраду структура са јасно дефинисаним облицима. У медицини, оне омогућавају лакшу анализу структура као што су органи, тумори или друге анатомске формације, јер смањују комплексност слике и остављају само релевантне информације за даљу обраду.

1.7.1 Бинарне слике у дигиталној обради

Бинарне слике представљају једноставан, али моћан формат за обраду и анализу слика. Оне се састоје искључиво од два нивоа интензитета – обично беле и црне, где бела представља предњи план (објекте), а црна позадину. Овај формат слике је често почетни корак за примену морфолошких операција и других напредних метода обраде, јер значајно поједностављује структуре које се анализирају (122,123).

Добијање бинарних слика започиње процесом који се зове бинаризација, која се сматра једним од најједноставнијих облика сегментације слика. Бинаризација је техника која претвара слику у сивим тоновима у бинарни формат. Овај процес се заснива на примени праговне технике (thresholding), при којој се одређује одређена вредност прага интензитета пиксела. Пиксели са интензитетом изнад постављеног прага постају део предњег плана (обично представљени белом бојом), док они испод прага припадају позадини (црној боји) (119,123–125).

У случају када је оригинална слика у сивим тоновима 8-битна, сваки пиксел има вредност интензитета од 0 до 255. Након бинаризације, пиксели добијају крајње вредности: 0 за црну и 255 за белу боју. На овај начин, бинарна слика се своди на најједноставнији облик, који се даље користи за сложеније анализе и операције као што су

морфолошке трансформације. Постоје различите методе бинаризације, од којих су најчешће (126,127):

- Глобална бинаризација: Користи се један јединствени праг за читаву слику, што је погодно за слике са равномерним осветљењем.
- Локална бинаризација: Праг се рачуна за различите делове слике, што омогућава обраду слика које имају неуједначено осветљење или варијације у контрасту.
- Адаптивна бинаризација: Ова метода динамички прилагођава праг на основу околине пиксела, што омогућава прецизнију сегментацију објеката на сложеним сликама.

1.7.2 Морфолошке операције

Морфолошке операције су кључне за анализу облика и структура на бинарним сликама, где се првенствено примењују на геометријске карактеристике објеката. Засноване су на примени структурних елемената, који представљају унапред дефинисане облике (као што су квадрати или кругови) коришћене за трансформацију оригиналне слике. Ове операције омогућавају модификацију објеката у складу са њиховим околним пикселима и користе се за манипулацију облицима у циљу сегментације, смањења шума и истраживања геометријских односа (119).

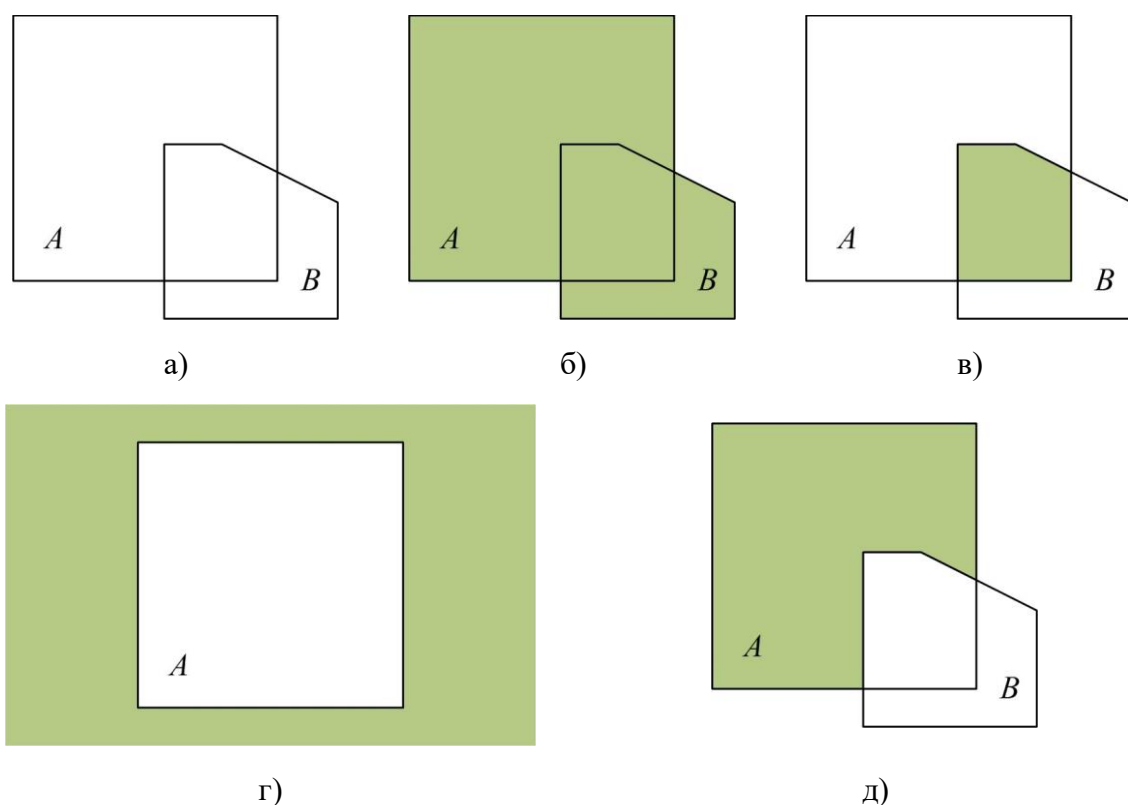
На слици 10 се приказују основни скупови и операције над њима, што помаже у разумевању како морфолошке операције функционишу у пракси. На пример, унија два скупа A и B представља заједнички простор обухваћен било којим од тих скупова (Сл.6б), док је пресек област коју дели и један и други скуп (Сл.6в). Ове операције, као и разлика између скупова (Сл.6д) и комплемент скупа (Сл.6г), директно су примењиве у дигиталној морфологији (119).

Морфолошке операције, као што су дилатација, ерозија, отварање, и затварање, се заснивају на сличним математичким концептима скупова и примењују се за трансформацију облика на бинарним сликама. Као што је приказано на слици, разлике између објеката на слици могу се математички анализирати и модификовати коришћењем ових операција, чиме се постиже сегментација или пречишћавање структуре објекта (119).

Најважније операције укључују дилатацију и ерозију, које делују као основе морфолошке трансформације. Дилатација проширује објекте тако што додаје пикселе на њихове границе. Математички, дилатација скупа A са структурним елементом B дефинише се као скуп свих тачака z за које је транслација скупа B таква да постоји бар један заједнички елемент са скупом A . То можемо представити као (119):

$$A \oplus B = \{z | (B)_z \cap A \neq \emptyset\} \quad [1]$$

Овим се омогућава проширење објеката на слици и попуњавање празнина унутар њих.



Слика 10. Примери скупова и њихових операција: а) Два скупа A и B , б) Унија $A \cup B$, в) Пресек $A \cap B$, г) Комплемент скупа A (A^c), д) Разлика $A - B$.

Овај процес се може практично појаснити на примеру приказаном на Слици 7. Оригинална бинарна слика (Сл. 11а) садржи пикселе са вредностима 0 (бели пиксели) и 1 (црни пиксели), над којом треба извршити операцију дилатације уз помоћ структурног елемента (Сл. 11б). Структурни елемент је приказан у облику 3×3 матрице, где су пиксели вредности 1 распоређени дијагонално. Током операције дилатације, структурни елемент се транспонује преко бинарне слике (Сл. 11в), тако да се његов централни пиксел премешта на различите позиције унутар слике. Када структурни елемент дође у контакт са било којим пикселем вредности 1 на оригиналној слици, активира се процес дилатације. То значи да сви пиксели у области коју покрива структурни елемент добијају вредност 1, чиме се објекат на слици проширује (Сл. 11г).

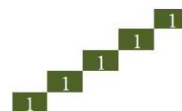
Са друге стране, ерозија је операција која сужава објекте уклањањем пиксела са њихових граница. Она се математички описује као (119):

$$A \ominus B = \{z | (B)_z \subseteq A\} \quad [2]$$

Ерозија уклања пикселе који су блиски границама објеката, чиме се добија ужа верзија објекта, а слика постаје „пречишћена“ од малих, изолованих елемената.

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

а)



б)

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Легенда:

- 0 Пиксели који не подлежу дилатацији
- 0 Пиксели који подлежу дилатацији
- 1 Пиксели оригиналне слике

в)

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

г)

Слика 11. Процес дилатације: а) Оригинална бинарна слика, б) Структурни елемент, в) Транспоноване структурног елемента преко оригиналне слике, г) Проширени објекат на оригиналној слици.

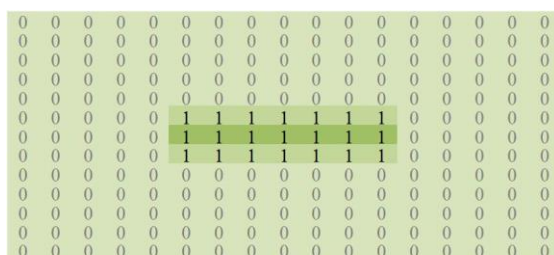
Процес ерозије на примеру приказаном на Слици 12 може се објаснити на следећи начин. Оригинална бинарна слика (Сл. 12а) садржи пикселе вредности 0 (бели пиксели) и 1 (црни пиксели), а операција ерозије се врши уз помоћ структурног елемента (Сл. 12б), који је представљен као 3x3 матрица са пикселима вредности 1 у облику стуба. Током ерозије, структурни елемент се помера преко бинарне слике, тако да се његов централни пиксел („*origin*“) поставља на различите позиције унутар слике (Сл. 12в). Операција ерозије функционише на следећи начин: на сваком месту где је структурни елемент постављен, сви пиксели унутар структурног елемента морају бити преклопљени са пикселима вредности 1 на оригиналној слици да би се резултат на тој позицији излазне слике означио као 1. Ако било који део структурног елемента прекрива пикселе вредности 0 (позадину), резултат за ту позицију ће бити 0. На слици видимо да у позицијама где структурни елемент прекрива само предњи план (пикселе са вредношћу 1), резултат је 1 (Сл. 12г). Међутим, на позицијама где део структурног елемента преклапа позадину (пикселе са вредношћу 0), резултат на излазној слици је 0. Ерозија, дакле, „сужава“ објекат на слици, уклањајући пикселе са његових граница, све док структурни елемент не буде у потпуности садржан унутар предњег плана.



а)



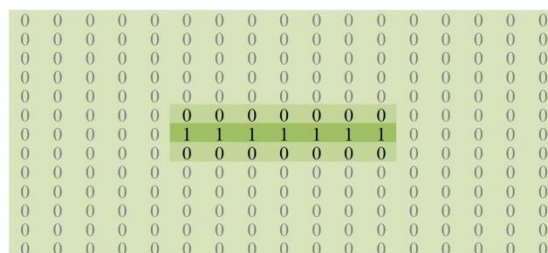
б)



Легенда:

- 0 Пиксели који не подлежу ерозији
- 1 Пиксели који подлежу ерозији
- 1 Пиксели оригиналне слике

в)



г)

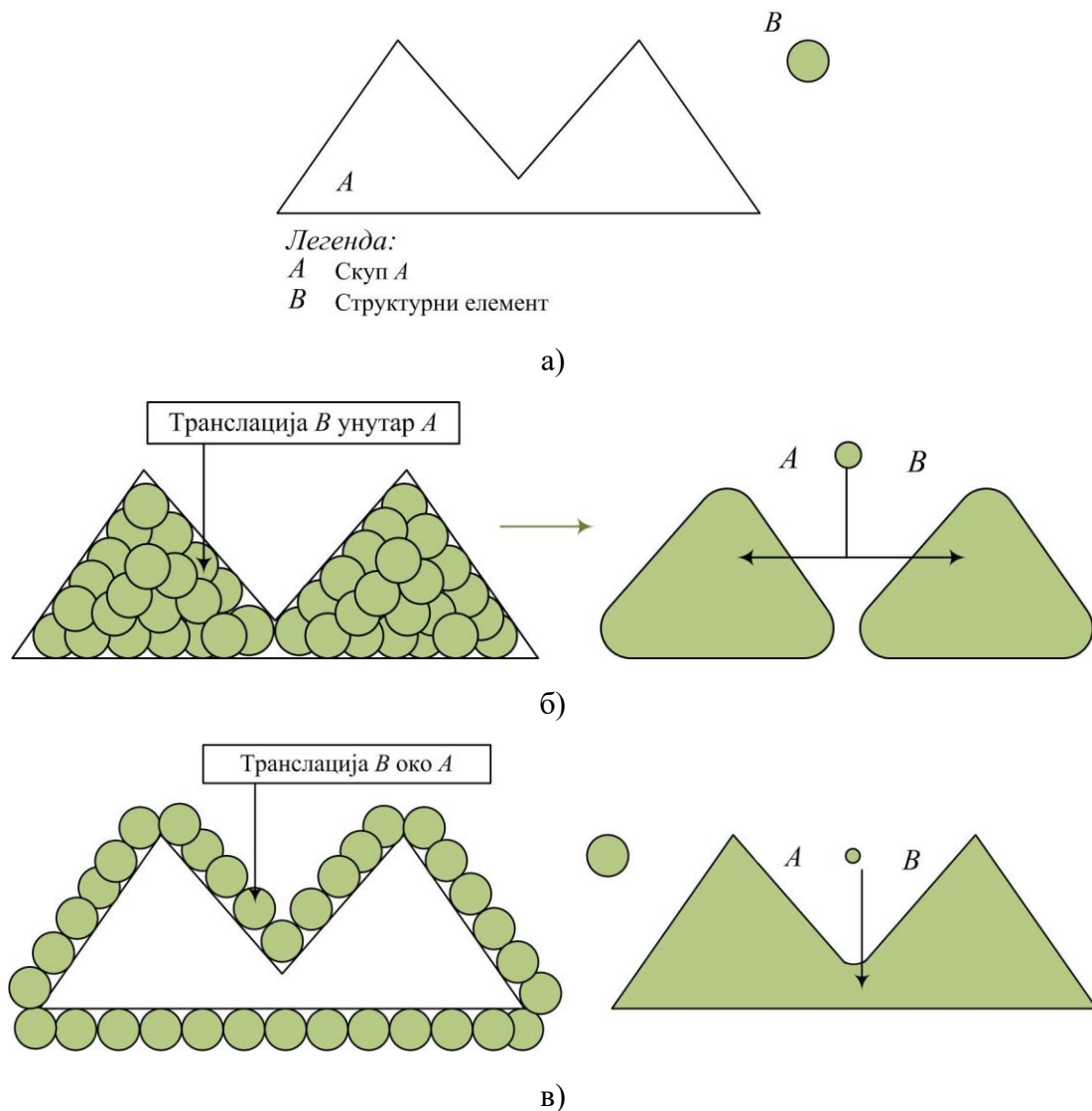
Слика 12. Процес ерозије: а) Оригинална бинарна слика, б) Структурни елемент, в) Транспоноване структурног елемента преко оригиналне слике, г) Сужени објекат на оригиналној слици.

Комбинација дилатације и ерозије води ка сложенијим операцијама као што су отварање и затварање. Отварање укључује прво ерозију, а затим дилатацију, што омогућава уклањање мањих објеката и шума, али без значајног утицаја на веће структуре. Операција затварања делује на супротан начин – дилатација следи ерозију, што омогућава попуњавање мањих празнина и спајање објеката који су привидно раздвојени (119).

На слици 13 су приказани скуп A и елемент B који илустративно приказују процесе отварања и затварања. У операцији отварања (Сл. 13б) структурни елемент B се транспонује унутар скупа A . Ова операција уклања све делове који не могу да у потпуности приме структурни елемент, остављајући само оне делове скупа A који могу у потпуности да садрже B . Структурни елементи се "смештају" само унутар граница A и немају контакт са границама. На крају процеса простор који не може у потпуности да садржи структурни елемент B је уклоњен, што оставља само део скупа A који није променљив операцијом ерозије, након чега следи дилатација (119).

У процесу затварања (Сл. 13в) структурни елемент B се транспонује дуж спољашњих граница скупа A . Структурни елемент обухвата све празнине или рупе изван граница A и затвара их. Ова операција попуњава празнине и повезује блиске делове скупа A . Ова операција резултира у попуњавању рупа или празнина унутар

граница скупа A , чиме се повећава облик скупа тако да укључи све просторе које може обухватити структурни елемент.



Слика 13. Операције отварања/затварања: а) Коришћење структурног елемента B над скупом A , б) Операција отварања, в) Операција затварања.

Поред основних операција, морфолошки градијент је техника која истиче ивице објеката. Дефинише се као разлика између дилатираних и еродованих верзија слике (119):

$$\text{Gradijent}(A) = (A \oplus B) - (A \ominus B) \quad [3]$$

Ова операција омогућава прецизно детектовање граница, што је од изузетног значаја у медицинским апликацијама где је неопходно идентификовати и анализирати облик органа или патолошких промена.

Морфолошке операције се често користе за побољшање квалитета слике у медицини, уклањање артефаката и прецизну сегментацију објеката као што су ткива и органи. Њихова примена у медицинској обради слика омогућава лакшу и прецизнију дијагностику, док математичка основа ових метода омогућава флексибилност и прецизност у различитим сценаријима обраде.

1.8 Мерење перформанси

1.8.1 Матрица конфузије

Матрица конфузије (енгл. *Confusion matrix*), позната као и табела контингенције (енгл. *Contingency table*), користи се за визуелно представљање и процену сличности између резултата аутоматске сегментације слика и референтних, ручно сегментираних слика ('ground truth'). За сваки сегментиран регион, матрица омогућава да се прикаже у којој мери се резултати алгоритма подударају са стварним вредностима. У случају поређења више категорија (нпр. различите врсте региона на слици), матрица може бити величине $n \times n$, где n представља број различитих категорија које се упоређују (Слика 14) (128,129).

		Стварна класа	
Предвиђена класа	Класа 1	X	O
	Класа 2	O	X

а)

		Стварна класа		
Предвиђена класа	Класа 1	X	O	O
	Класа 2	O	X	O
	Класа 3	O	O	X

б)

Слика 14. Матрица конфузије за: а) Две класе, и б) Три класе

Уколико сегментација тачно одговара ручно означеним областима ('ground truth'), говоримо о исправној сегментацији. С друге стране, свака разлика између сегментираних и очекиваних области указује на одступање или грешку. Када се већина резултата налази на дијагонали матрице конфузије, то указује на висок степен подударности сегментираног модела са 'ground truth' подацима (Слика 14).

Матрица конфузије за бинарне слике (нпр. детекција присуства или одсуства оштећења) може бити представљена у форми 2x2 матрице, која дефинише четири могуће категорије (Слика 15) (128,129):

		<i>Стварна класа</i>	
		<i>Позитивни</i>	<i>Негативни</i>
<i>Предвиђена класа</i>	<i>Позитивни</i>	Истинито позитивни (TP)	Лажно позитивни (TN)
	<i>Негативни</i>	Лажно негативни (FN)	Истинито негативни (FP)

Слика 15. Матрица конфузије – резултати (120)

1. Истинито позитивна (*True Positive, TP*) – регион је правилно сегментиран као релевантан,
2. Истинито негативна (*True Negative, TN*) – регион је правилно сегментиран као нерелевантан,
3. Лажно позитивна (*False Positive, FP*) – нерелевантан регион је погрешно означен као релевантан, и
4. Лажно негативна (*False Negative, FN*) – релевантан регион није детектован и сегментиран.

1.8.2 Евалуација перформанси сегментације

У процесу процене ефикасности сегментације слика, користимо различите метрике за мерење квалитета сегментације у односу на референтне (*'ground truth'*) слике. Ове метрике укључују специфичност, сензитивност, тачност, прецизност, *F*-меру, *Matthews*-ов корелациони коефицијент (*MCC*), *Dice*-ов и *Jaccard*-ов индекс, као и *Area Under the Curve (AUC)* анализу (130). Свака од ових мера пружа специфичне информације о перформансама модела, од способности детекције важних области (сензитивност) до свеобухватне процене модела (*AUC*).

Перформансе модела заснивају се на елементима из матрице конфузије: истинито позитивни (*TP*), истинито негативни (*TN*), лажно позитивни (*FP*), и лажно негативни (*FN*).

Сензитивност одражава способност модела да исправно идентификује присуство важних области:

$$Senzitivnost = \frac{TP}{(TP + FN)} \quad [4]$$

Специфичност мери способност модела да тачно препозна одсуство тих области:

$$Specificnost = \frac{TN}{(TN + FP)} \quad [5]$$

Тачност представља укупну прецизност модела у идентификацији:

$$Tačnost = \frac{(TN + TP)}{(TP + TP + FP + FN)} \quad [6]$$

Прецизност мери колико су тачно идентификоване важне области:

$$Preciznost = \frac{TP}{(TP + FP)} \quad [7]$$

F-мера представља хармонијску средину између прецизности и сензитивности:

$$F - mera = \frac{2 \cdot Preciznost \cdot Senzitivnost}{Preciznost + Senzitivnost} \quad [8]$$

MCC је свеобухватни показатељ који узима у обзир све елементе из матрице конфузије:

$$Dice_Koeficijent = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \quad [9]$$

MCC узима у обзир све четири вредности из матрице конфузије пружајући меру целокупног квалитета сегментације, а израчунава се према изразу:

$$MCC = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}} \quad [10]$$

Jaccard-ов индекс (IoU) процењује сличност између сегментираних и стварних региона:

$$Jaccard_indeks = \frac{TP \cdot TN}{TP + FP + FN} \quad [11]$$

AUC показатељ одражава способност модела да разликује присуство и одсуство важних области на слици, при чему веће вредности указују на боље перформансе.

Ови показатељи пружају свеобухватан увид у квалитет сегментације, омогућавајући прецизну оцену различитих аспеката рада модела, као што су тачност, прецизност и способност препознавања релевантних структура на сликама. Кроз анализу ових метрика, могуће је објективно проценити перформансе модела и његову примену у различитим контекстима, укључујући али не ограничавајући се на медицинске и техничке домене.

Циљеви и хипотезе

2.1 Циљеви студије

А. Главни циљ испитивања

Главни циљ овог истраживања је испитивање ефекта ране примене инхалаторног кортикостероида на вредности биомаркера оксидационог стреса у трахеалном аспирату код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом. На основу главног циља истраживања формулисани су појединачни задаци:

1. Одређивање вредности биомаркера оксидационог стреса у трахеалном аспирату код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.
2. Испитивање ефекта ране примене инхалаторног кортикостероида на вредности биомаркера оксидационог стреса код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.
3. Утврђивање везе (корелације) између вредности биомаркера оксидационог стреса и времена примене инхалаторног кортикостероида на трајање механичке вентилације/хоспитализације.
4. Испитивање ефекта ране примене инхалаторног кортикостероида софтверском анализом радиографских снимака плућа превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.

Б. Хипотезе испитивања:

1. Рана примена инхалаторног кортикостероида узроковаће разлику у вредностима биомаркера оксидационог стреса код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.
2. Рана примена инхалаторног кортикостероида ће скратити трајање механичке вентилације и дужину хоспитализације и довести до смањења вредности биомаркера оксидационог стреса.
3. Примена ране инхалаторне кортикостероидне терапије смањиће трајање механичке вентилације, дужину хоспитализације и настанак хроничне плућне болести (бронхопулмонална дисплазија).
4. Софтверска анализа радиографских снимака плућа новорођенчади са респираторним дистрес синдромом третираних раном инхалаторном кортикостероидном терапијом омогућиће прецизнију процену терапијског учинка.

Материјал и методе

3.1 Врста студије

Истраживање је дизајнирано као проспективна клиничко опсервациона, аналитичка студија по типу „случај-контрола“. Истраживање је трајало 2 године. У истраживање су укључена превремено рођена новорођенчад хоспитализована у Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац.

3.2 Популација која се истражује

У истраживање су укључена новорођенчад, рођена пре навршене 37. гестацијске недеље, која су развила примарни или идиопатски респираторни дистрес синдром (тзв. „болест хијалиних мембрана“) и захтевала примену егзогеног сурфактанта и инвазивне механичке вентилације.

Гестацијска старост (ГС) је процењивана у <12h по рођењу, на основу морфолошких и неуролошких критеријума, по *Dubowitz* и сарадницима (1970)(131) и *Ballard-у и сар.*(1979.) (132), са могућом грешком од ± 2 недеље у процени. На основу 12 морфолошких и неуролошких критеријума могуће је утврдити збирни скор за процену гестацијске старости. Уколико је скор мањи од 10, реч је о изразито незрелом новорођенчету (мање од 28 гестацијских недеља). Скор између 10 и 20 указује на врло незрело новорођенче (28-32 гестацијске недеље), док збирни скор у распону од 25 до 30 означава умерено незрелу новорођенчад (34-36 гестацијских недеља) (табела 4 и 5).

Табела 4. Процена гестацијске старости на основу клиничких критеријума (133)

	-1	0	1	2	3	4	5
Кожа	лепљива, прозирна	желатиозна, црвена, прозирна	глатка, ружичаста, крвни судови видљиви	површно љуштење, раш, по нека вена видљива	„испуцала“, „блеђе зоне“, вене су ретко видљиве	као пергамент, дубоке пукотине, крвни судови се не виде	смежурана, испуцала, наборана

Табела 4. Процена гестацијске старости на основу клиничких критеријума (133)
(наставак)

	-1	0	1	2	3	4	5
Лануго	нема	редак	обиан	проређен	зоне без лануга	готово потпуно недостаје	
Плантарна површина	пета-палац 40-50mm (-1), >40 mm (-2)	>50 mm нема бразди	ретка црвена подручја	само предње трансферзалне бразде	бразде предње две трећине табана	бразде по целом табану	
Величина ткива дојке	неприметне	једва видљиве	равна ареола, нема брадавица	„тачкасте“ ареоле, брадавица 1-2 mm	издигнута ареола, брадавица 3-4 mm	развијена ареола, брадавица 5-10 mm	
Очи/уши	капци спојени лабаво (-1), чврсто (-2)	очни капци отворени, ушне шкољке равне, нееластичне, мекане	ушне шкољке су благо закривљене, мекане, мале, еластичне	закривљене, мекане, еластичне	формиране, чврсте, веома еластичне	хрскавице задебљане, шкољке чврсте	

Табела 4. Процена гестацијске старости на основу клиничких критеријума (133)
(наставак)

	-1	0	1	2	3	4	5
Гениталије мушког пола	скротум раван, гладак	скротум празан, по неки набор скротума	тестиси у горњем делу ингв. Канала, по неки набор	тестиси су спуштени, ретки набори скротума	тестиси су спуштени, бројни набори	тестиси су „висећи“, набори скротума су дубоки	
Гениталије женског пола	клиторис проминира, лабије су равне	клиторис проминира, лабије су мале и неразвијене	клиторис проминира, повећање малих лабија	мала и велика лабија једнако проминирају	велике лабије су веће од малих	велике лабије прекривају клиторис и мале лабије	

Табела 5. Процена гестацијске старости на основу неуролошких показатеља (133)

Знак	ОЦЕНА							Укупни збир
	-1	0	1	2	3	4	5	
Положај								
Угао лакатног зглоба	 >90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°		
Тест повратка подлактице (recoil test)		 180°	 140-180°	 110-140°	 90-110°	 <90°		
Поплитеални угао	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°	
Феномен ешарпе								
Пета-угао								
УКУПНА НЕУРОЛОШКА ОЦЕНА:								

Дијагноза РДС-а се поставља на основу анамнестичких података о превременом рођењу, клиничког прегледа (тахипнеје, интеркосталних и субкосталних ретракција, лепршање ноздрва, експираторног јечања и цијанозе), гасних анализа (хипоксемија, хиперкапнија и респираторна или мешовита ацидоза), као и карактеристичног радиографског налаза.

Студијом су обухваћена новорођенчад са тешким обликом РДС-а (Бомсел 4. и 5. степен), која су захтевала примену егзогеног сурфактанта у првих 6 сати живота и инвазивну механичку вентилацију.

Студија је одобрена од стране надлежног Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Крагујевац (број: 01/22-27, датум: 24.01.2022.) као и писани пристанак родитеља испитаника уз очување свих права приватности. Поступање са испитаницима се одвијало у складу са начелима етичности (Хелсиншка декларација) и принципима добре клиничке праксе.

Планирано истраживање обухватило је 65 превремено рођене новорођенчади која су подељена у 2 групе:

1. Терапијска група (n=32) – превремено рођена новорођенчад која су третирана применом егзогеног сурфактанта и инхалаторном кортикостероидном терапијом (Будезонид)
2. Контролна група (n=33) – превремено рођена новорођенчад која су третирана само применом егзогеног сурфактанта

Будезонид се примењивао инхалаторним путем, у дози од 1ml/kg са 2ml 0,9% NaCl-а на 12 сати почев од другог дана живота, а након друге дозе сурфактанта, у трајању од 14 дана.

T1- представља прво узорковање трахеалног аспирата. Прво узорковање је вршено у првих 6 сати живота, непосредно након интубације, а пре примене прве дозе сурфактанта у обе групе.

T2- представља друго узорковање трахеалног аспирата. Друго узорковање је вршено 12 сати од друге дозе сурфактанта, најкасније до краја 48. сата живота у обе групе, пре започињања инхалација будезонидом у терапијској групи.

T3- представља треће узорковање трахеалног аспирата. Треће узорковање је вршено након 14 дана инхалација будезонидом у терапијској, односно 16. дана живота у контролној групи.

Критеријуми за укључење у студију:

1. Новорођенчад рођена пре навршене 37. гестацијске недеље (тзв. превремено рођена новорођенчад);
2. Превремено рођена новорођенчад са РДС-ом која су у првих 6 сати живота захтевала примену егзогеног сурфактанта и инвазивну механичку вентилацију;

3. Превремено рођена новорођенчад са РДС-ом која су најкасније до краја другог дана живота захтевала примену друге дозе сурфактанта;
4. Превремено рођена новорођенчад чији су родитељи потписали Информисани пристанак за учествовање у испитивању.

Критеријуми за искључивање из студије:

- Новорођенчад са респираторним дистресом рођена ≥ 37 гестацијских недеља;
- Превремено рођена новорођенчад са РДС-ом која нису захтевала примену егзогеног сурфактанта;
- Превремено рођена новорођенчад са РДС-ом која су током хоспитализације захтевала примену системске кортикостероидне терапије, по протоколу;
- Превремено рођена новорођенчад са конгениталним аномалијама или хромозомским аберацијама;
- Превремено рођена новорођенчад која су захтевала примену егзогеног сурфактанта и неинванзивну респираторну потпору;
- Превремено рођена новорођенчад која су захтевала примену само једне дозе сурфактанта;
- Превремено рођена новорођенчад чији родитељи нису потписали Информисани пристанак за учествовање у испитивању;
- Превремено рођена новорођенчад код којих је наступио летални исход;
- Превремено рођена новорођенчад која су у прве две недеље хоспитализације захтевала превод у другу установу;
- Превремено рођена новорођенчад са РДС-ом друге етиологије (конгенитална или аспирациона пнеумонија, плућна хеморагија, едем плућа, пнеумоторакс, пнеумомедијастинум, асфиктична болест плућа, перзистентна плућна хипертензија).

3.3 Узорковање

Начин обраде узорака:

- За одређивање вредности биомаркера оксидативног стреса узоркован је трахеални аспират ендотрахеалном инстилацијом 1ml 0,9% NaCl пре прве дозе сурфактанта, 12 сати од друге дозе сурфактанта и након 14 дана инхалација будезонидом, у контролној групи 16. дана живота. Узорак се центрифугирао на брзини од 300 обртаја/минут, у трајању од 15 минута. Након тога се одвајао супернатант и чувао на температури од -70°C . Узорци су обрађивани на Институту факултета медицинских наука, у Крагујевцу.

- Обрада радиографских снимака плућа вршена је уз помоћ софтверског окружења *MATLAB*, пре и после примењене терапије.

Варијабле које су мерене у студији:

- Параметри оксидативног стреса: супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), нитрити (NO_2^-), индекс липидне пероксидације (TBARS) одређивани су спектрофотометријски (13).

Одређивање концентрације супероксид анион радикала (O_2^-)

Принцип одређивања концентрације супероксид анјон радикала (O_2^-) у узорцима крвне плазме заснива се на реакцији O_2^- са нитро тетразолијум плавим (Nitro Blue Tetrazolium - NBT), при чему настаје нитроформазаз плав. Мерење се спроводи на таласној дужини од $\lambda=550\text{ nm}$ (134).

Одређивање концентрације водоник пероксида (H_2O_2)

Метод одређивања концентрације водоник пероксида (H_2O_2) заснован је на оксидацији фенол црвеног путем реакције водоник пероксида, коју катализује ензим пероксидаза из корена рена (HorseRadish PerOxidase - HRPO). Коначни производ ове реакције је једињење са максимумом апсорпције на таласној дужини $\lambda=610\text{ nm}$ (134).

Одређивање концентрације нитрита (NO_2^-)

Одређивање концентрације ослобођених нитрита је била најдоступнија метода за посредну процену ослобађања азот монооксида (NO). Принцип методе подразумева употребу *Griess* реагенса, који у присуству нитрита формира диазо-комплекс, стварајући љубичасту боју. Мерење се врши на таласној дужини $\lambda=550\text{ nm}$. *Griess* реагенс се припрема непосредно пре припреме аналитичке смеше и мерења, мешањем истих волумена једнопроцентне (1%) сулфанилне киселине која је растворена у петопроцентној (5%) орто-фосфорној киселини и 0,1% воденог раствора N-(1-нафтил)-етиленамина дихидрохлорида (NEDA) (134).

Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)

Одређивање индекса липидне пероксидације врши се индиректно путем продуката реакције липидне пероксидације са тиобарбитурном киселином (енгл. *Thiobarbituric Acid Reactive Substances* - TBARS). Принцип методе заснива се на мерењу нивоа липидних пероксида, на основу реакције малонилдиалдехида (MDA), једног од продуката липидне пероксидације, са тиобарбитурном киселином (TBA). Мерење се спроводи на таласној дужини $\lambda=530\text{ nm}$ (134).

- Гасне анализе (*pH*, *pCO₂*, *pO₂*, *laktati*, *HCO₃⁻*, *BE*);

- Лабораторијске анализе: С-реактивни протеин (*CRP*), прокалцитонин (*PCT*), комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом (ККС);
- Радиографски снимци плућа, према којима је РДС класификован као 4. до 5. стадијум, по Бомселу (*Bomsell*) (30–32).

Обрада радиографских слика

Обрада радиографских снимака представља један од кључних корака у анализи медицинских података, при чему је циљ издвојити релевантне информације које ће омогућити прецизнију дијагностику и праћење болести. Ово подручје обухвата низ метода и техника, од којих се неке међусобно допуњују и преклапају. У овом истраживању, фокус је усмерен на примену алгоритама за сегментацију и анализу радиографских слика плућа (135). Овај процес је од суштинске важности за идентификацију структурних промена током различитих фаза опоравка од респираторних стања, као што је респираторни дистрес синдром (РДС). Развијени алгоритам за сегментацију плућа омогућава детаљнију анализу ових промена, пружајући основу за даљу класификацију и разумевање динамике опоравка.

Сви радиографски снимци грудног коша прикупљени су у Универзитетском клиничком центру у Крагујевцу, како би се обезбедила конзистентност и прецизност резултата. Снимци су били у .јрег формату са резолуцијом 1024 x 1024 пиксела, и представљали су дводимензионалне слике грудног коша снимљене у антериорно-постериорној пројекцији. За сваког пацијента, обезбеђена су три рендгенска снимка:

1. Први снимак: унутар првих шест сати од рођења, пре примене прве дозе сурфактанта;
2. Други снимак: другог дана живота, пре почетка терапије инхалаторним кортикостероидом;
3. Трећи снимак: шеснаестог дана живота, након спроведене терапије инхалаторним кортикостероидом.

Обрада ових рендгенских снимака реализована је у оквиру Центра за интегрисани развој производа и процеса и интелигентне системе (ЦИРПИС) при Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. У процесу анализе коришћено је софтверско окружење MATLAB (www.mathworks.com). За потребе истраживања, осмишљен је и примењен алгоритам који обухвата више корака у обради рендгенских снимака плућа, укључујући фазе предобраде, сегментације и визуелне презентације резултата. Детаљна структура алгоритма за сегментацију приказана је на Слици 16.

Након што се слика учита из одговарајуће базе података, она се приказује на екрану и подвргава математичкој обради (Слика 17). Другим речима, омогућена је манипулација пикселима и њиховим интензитетима ради даље обраде слике. Слика се математички представља на следећи начин(125,136):

$$X \in R^{(M \times N)}, \text{при чему је } X(i, j) \in [0, 255] \text{ за } i = 1, 2, \dots, M \text{ и } j = 1, 2, \dots, N, [12]$$

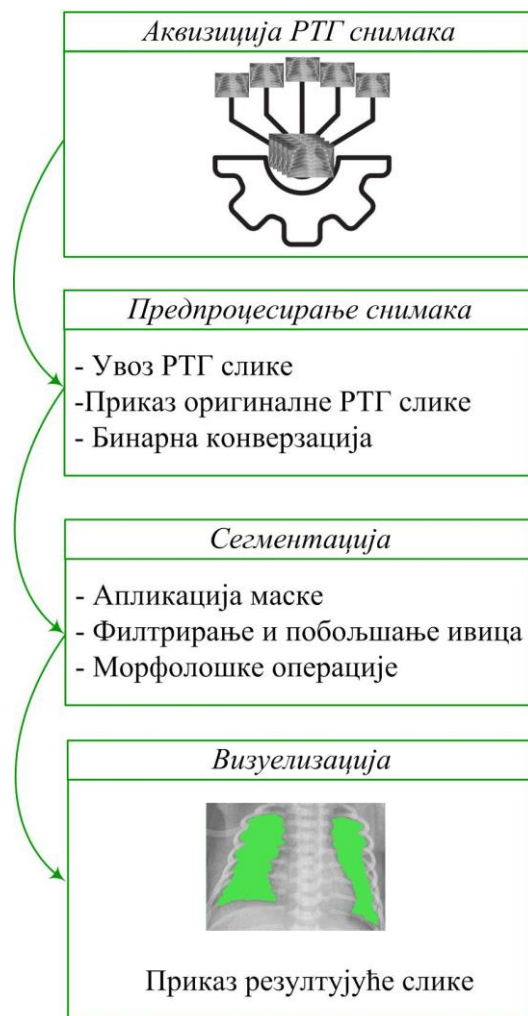
где су

R - скуп реалних бројева,

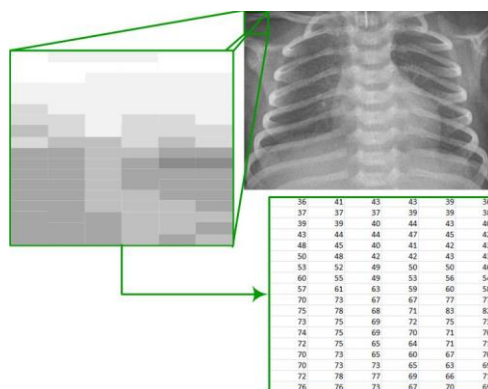
M - број редова слике,

N - број колона слике, и

$X(i, j)$ - интензитет пунка на координати (i, j) .



Слика 16. Алгоритам сегментације плућа



Слика 17. Математички модел радиографије плућа

Након овог корака, слика $X(i,j)$ пролази кроз даљу обраду претварањем у бинарну слику $Y(i,j)$ путем примене одговарајућег прага T (Слика 18). Овај процес омогућава поједностављивање комплексних визуелних података у бинарне вредности, при чему пиксели са вредностима већим од прага постају бели (1), док они са вредностима мањим или једнаким прагу постају црни (0). Овај корак је кључан за поједностављивање података и унапређење процеса екстракције информација. Оваква трансформација значајно олакшава даљу анализу и издвајање релевантних информација са слике. Процедура се математички описује следећом једначином (124,125,136):

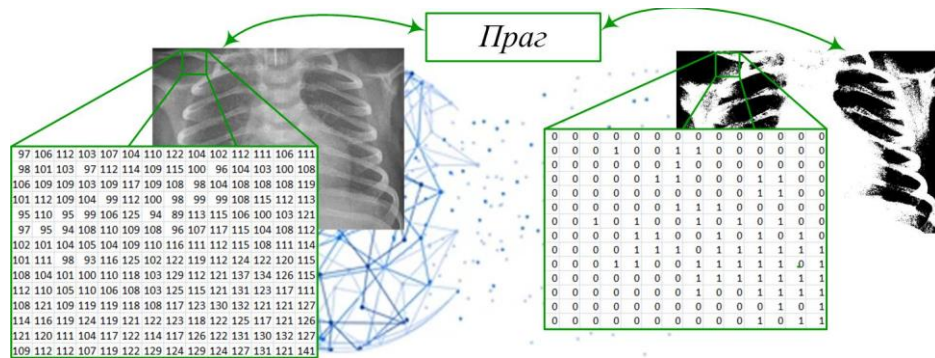
$$Y(i,j) = \begin{cases} 1, & X(i,j) > T \\ 0, & X(i,j) \leq T \end{cases} \quad [13]$$

где су

T - вредност прага,

$X(i,j)$ - интензитет пиксела на позицији (i,j) у оригиналној X-ray слици, и

$Y(i,j)$ - вредност пиксела на позицији (i,j) у бинарној слици након примене прага T .



Слика 18. Бинарна конверзија радиографске слике.

Током процеса сегментације, могуће је да се појаве бели региони који нису потпуно затворени или садрже нежељене празнине. Да би се овај проблем решио, користи се техника дилатације (Слика 19). Дилатација се математички дефинише као примена конволуције између бинарне слике Y и структуралног елемента B , што доводи до добијања нове бинарне слике Z . Овај корак је од великог значаја јер омогућава јачање контурних линија сегментираних објеката, изглађивање њихових ивица и уклањање ситних прекида који се могу појавити унутар сегментираних региона. Такође, дилатација доприноси побољшању конзистентности и квалитета сегментисаних области, чинећи их погоднијим за даљу анализу. Математички, овај поступак се изражава следећом једначином (137,138):

$$Z = Y \oplus B, \quad [14]$$

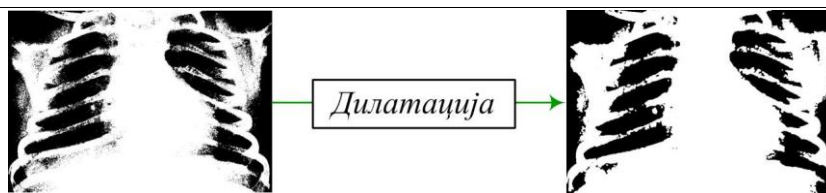
где су:

Z - резултујућа бинарна слика након примене дилатације,

Y - оригинална бинарна слика,

B - структурални елемент који се користи за дилатацију, и

$\oplus$ - операција конволуције између слике Y и структуралног елемента B .



Слика 19. Побољшање граница објекта кроз дилатацију слике

Овај корак игра кључну улогу у побољшању визуелне презентације сегментираних региона, чинећи их боље дефинисаним и стабилнијим за даље обраде

Уклањање мањих објеката из бинарне слике има за циљ да очисти слику од ситних артефаката, шумава и других мањих структура које могу бити присутне, али нису од значаја за анализу (138). Овај корак је од кључне важности јер осигурава да се задрже само већи сегменти или региони који обично представљају главне објекте од интереса на слици, док се мањи, нерелевантни објекти успешно елиминишу (Слика 20). На тај начин се не само чувају кључне информације, већ се и смањује комплексност структуре слике, што води побољшању тачности даље анализе.

Процедура подразумева дефинисање бинарне матрице Z која представља оригиналну слику димензија $M \times N$. Елементи ове матрице $Z(i,j)$ могу имати вредност 0 (црни пиксел) или 1 (бели пиксел). Скуп свих региона на слици означава се као S , при чему сваки регион $R(i)$ у том скупу има одређену површину, односно број пункова, која је дефинисана као $P(R(i))$. Поставља се одређени праг U који дефинише минималну површину коју регион мора имати да би био задржан. Циљ је елиминисати све регионе $R(i)$ из скупа S , чија површина $P(R(i))$ не прелази задати праг U . Математички, ова процедура се описује следећом једначином:

$$W = Z \setminus \{R(i) \in S : P(R(i)) \leq U\} \quad [15]$$

где су

W - резултујућа бинарна слика након уклањања мањих објеката,

Z - оригинална бинарна слика,

$R(i)$ - региони у слици Z ,

S - скуп свих региона у слици Z ,

$P(R(i))$ - површина региона $R(i)$, i

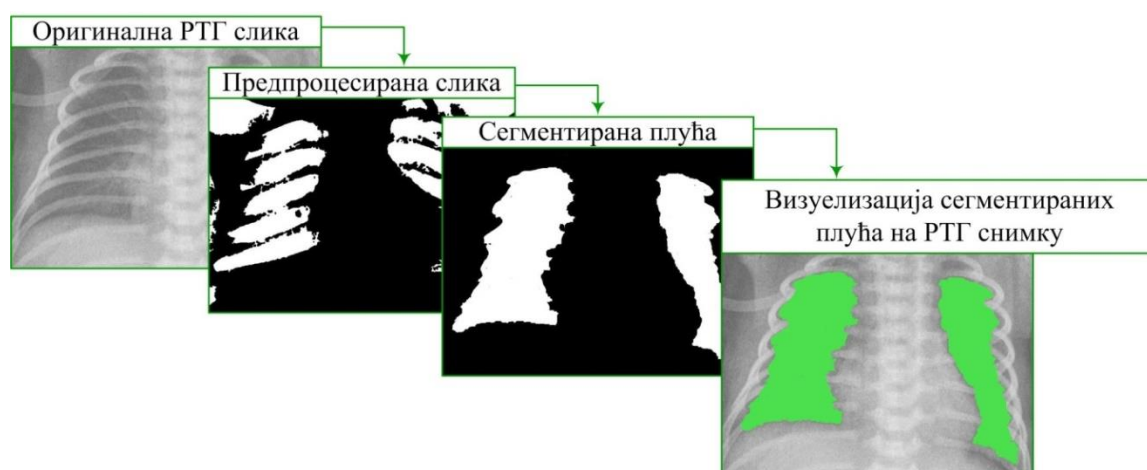
U - праг вредности за површину региона.



Слика 20. Уклањање малих објеката у бинарној слици.

Овај поступак значајно доприноси оптимизацији слике, смањујући број непотребних информација и омогућавајући фокус на релевантним структурама које су важне за даљу обраду и анализу.

Након иницијалне обраде слике, приступа се сегментацији плућа како би се прецизно идентификовале области плућног ткива релевантне за даљу анализу и дијагностичке процесе. У овом поступку кључна је улога маске, која дефинише тачно подручје плућа, усмеравајући алгоритам сегментације искључиво на ту област. Оваква методологија значајно поједностављује даљу обраду и анализу слике, смањује време потребно за обраду, и побољшава тачност добијених резултата (136,138) (Слика 21).



Слика 21. Процес сегментације и визуелизације (32)

Алгоритам сегментације генерише бинарну слику X_{mask} димензија $M \times N$, при чему је $X_{mask}(i,j)=1$ ако пиксел припада плућима, док је $X_{mask}(i,j)=0$ за остатак слике. Маска се дефинише као $Q(i,j)$, где је $Q(i,j) \in \{0,1\}$, и представља подручје од интереса. Примена маске на слици постиже се елемент-по-елемент множењем између слике W и маске Q , што се математички описује следећом једначином:

$$X_{mask}(i,j) = W(i,j) \cdot Q(i,j), \quad [16]$$

где су

$X_{mask}(i,j)$ - вредност пиксела на слици након примене маске на позицији (i,j) ,

$W(i,j)$ - вредност пиксела на оригиналној слици W на позицији (i,j) ,

$Q(i,j)$ - вредност пиксела на маски Q на позицији (i,j) .

Ова техника осигурава да се обрада усмерава само на релевантне делове слике, чиме се побољшава ефикасност и прецизност сегментације. Након успешно обављене сегментације, следећи значајан корак је затварање сегмената. Ова операција се ослања на примену морфолошких трансформација како би се побољшала дефиниција сегментираних региона плућа, попуњавањем празнина и спајањем делимично прекинутих контурних линија. Овај поступак резултира јаснијим и боље дефинисаним регионима, који верније репрезентују анатомију плућа. Комбинацијом ових корака постижу се висококвалитетни резултати, од изузетне важности за даљу анализу,

дијагностику и истраживања у медицини, као и другим областима где је обрада слика од кључног значаја.

Визуелизација представља завршни, али веома важан корак у процесу обраде слика, омогућавајући лакшу интерпретацију и боље разумевање резултата сегментације плућа (Слика 6). У овом кораку, затворени сегменти плућа се приказују у облику бинарне слике, са јасно дефинисаним регионима плућног ткива. Преклапањем сегментираних региона са оригиналном сликом, истичу се области плућа кроз визуелну диференцијацију бојама у односу на околне делове слике, што обезбеђује значајан увид у структуру плућа и подржава даљу анализу (136,138).

Снага студије и величина узорка

Прорачун величине узорка је извршен на основу резултата претходно објављене студије (139) у којој је праћен утицај ране интратрахеалне администрације будезонида са сурфактантом код претерминских неонатуса са респираторним дистресом на број дана хоспитализације. За прорачун је коришћен Т-тест за независне узорке, двоструко, уз предпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.95 (бета грешка 0.15) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (*G*Power*). Узимањем у обзир резултата наведене студије, укупан студијски узорак је прорачунат на 62 пацијента (33 у контролној и 29 у терапијској групи).

Статистичка обрада података

Подаци о основним карактеристикама пацијената су обрађени и приказани методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле коришћене су средње вредности $\pm$ стандардна девијација, минимум и максимум уколико подаци прате нормалну расподелу, односно медијана и опсег међуквртила уколико подаци не прате нормалну расподелу, док је за категоријске варијабле приказана учесталост (проценти). Након провере нормалности расподеле података за континуалне варијабле *Kolmogorov-Smirnov*-љевим тестом, за процену утицаја независних варијабли на посматрани исход коришћен је одговарајући параметарски или непараметарски тест (Студентов т тест за независне узорке или Ман-Витнијев У тест). За поређење средњих вредности једног обележја више популација коришћен је тест за вишеструку компарацију или *Kruskal-Wallis*-ов тест за вредности које нису пратиле нормалну расподелу и *One-Way ANOVA* тест за вредности са нормалном расподелом. За процену значајности разлике у учесталости код категоријских варијабли коришћен је Хи-квадрат тест, док је у случају мале учесталости појединих категорија коришћен Фишеров тест. Вредност $p < 0.05$ је сматрана статистички значајном, а интервал поверења за све тестове био је 95%. За одређивање јачине повезаности варијабли коришћен је одговарајући коефицијент корелације (Пирсонов или Спирманов) зависно од тога да ли подаци прате нормалну расподелу.

За процену утицаја више фактора на исход од интереса примењене су методе линеарне регресионе анализе.

Добијени резултати су груписани и приказани, табеларно и графички. Сви подаци су анализирани коришћењем статистичког програма *IBM statistics SPSS* верзија 23.

Након примене *Kolmogorov-Smirnov*-љевог теста утврђено је да континуалне варијабле праћене у овом истраживању не прате нормалну расподелу, тако да су примењене непараметарске варијанте свих статистичких тестова.

Резултати

4.1 Демографске карактеристике испитаника и телесна тежина при рођењу

У истраживање је укључено 88 превремено рођене новорођенчади са идиопатским РДС-ом. Пацијенти су подељени у две групе: контролну и терапијску. Због недостатка података 23 пацијента је искључено из студије и то 13 пацијената због леталног исхода, а 10 пацијената услед превода у другу здравствену установу. У контролној групи остало је 33 пацијента, а у терапијској групи 32 пацијента.

Испитаници мушког пола били 2 пута чешће заступљени, у односу на испитанике женског пола, у обе посматране групе, што није резултирало статистички значајном разликом, због малог броја посматраних испитаника.

Када говоримо о телесној тежини групе се нису значајно разликовале. Највећи број деце у обе групе је био са малом порођајном тежином, испод 2500 g. Заступљеност испитаника према полу, телесној тежини при рођењу и типу крвне групе није се статистички значајно разликовала, међу посматраним групама, тј. контролна и испитивана група су биле хомогене, у односу на посматрану варијаблу. Најзаступљенији су били испитаници са малом порођајном тежином и „А“ крвном групом, у обе посматране групе.

Наведене демографске карактеристике пацијената и телесна тежина при рођењу представљене су у Табели 6.

Табела 6. Демографске карактеристике пацијената и телесна тежина при рођењу

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
Пол	М	21 (63,6%)	21 (65,6%)	0,028 (p=0,867)
	Ж	12 (36,4%)	11 (34,4%)	
Телесна тежина	МН	1 (3,0%)	1 (3,1%)	3,119 (p=0,538)
	ЕМПТ	3 (9,1%)	2 (6,3%)	
	ВМПТ	7 (21,2%)	3 (9,4%)	
	МПТ	18 (54,5%)	18 (56,3%)	
	НПТ	4 (12,1%)	8 (25,0%)	
Крвна група	0+	4 (14,3%)	10 (35,7%)	7,238 (p=0,405)
	0–	1 (3,6%)	2 (7,1%)	
	A+	15 (53,6%)	9 (32,1%)	
	A–	1 (3,6%)	1 (3,6%)	

Табела 6. Демографске карактеристике пацијената и телесна тежина при рођењу (наставак)

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
	Б+	5 (17,9%)	3 (10,7%)	
	Б–	1 (3,6%)	0 (0,0%)	
	АБ+	1 (3,6%)	2 (7,1%)	
	АБ–	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
М – мушки; Ж – женски; МН – микропрематурна новорођенчад (< 800 g); ЕМПТ – екстремно мала порођајна тежина (< 1000 g); ВМПТ – веома мала порођајна тежина (< 1500 g); МПТ – мала порођајна тежина (< 2500 g); НПТ – нормална порођајна тежина (> 2500 g); χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност.				

4.2 Гестацијска старост, антропометријске карактеристике и АПГАР скор пацијената

Параметри попут телесне дужине на рођењу, обима главе и обима грудног коша показују да су обе групе хомогене. Телесна дужина на рођењу у контролној групи слична је телесној дужини на рођењу у терапијској групи (вредност медијана 44,00 и 46,00 респективно), док је опсег међуквртила био 39,00-47,00 односно 42,00-48,00 за контролну и терапијску групу. Обим главе је био приближно једнак у обе групе и био је у међуквртилном опсегу 28,00-32,25. Са друге стране обим грудног коша се кретао у међуквртилном опсегу 24,50-30,00 и био је готово изједначен у контролној и терапијској групи. Вредности АПГАР скорa указују да није било значајне разлике између испитиваних група. Вредности АПГАР скорa у обе групе су се кретале у опсегу међуквртила 5-8, док је вредност медијане у обе групе била 7. Антропометријске карактеристике пацијената и АПГАР скорa представљени су у Табели 7.

Табела 7. Гестацијска старост, антропометријске карактеристике и АПГАР скор пацијената

Параметар	Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
Гестацијска старост (недеље)	33,00 (29,50-34,00)	34,00 (31,00-35,00)	423,500 (p=0,167)
Телесна дужина на рођењу (cm)	44,00 (39,00-47,00)	46,00 (42,00-48,00)	410,500 (p=0,121)
Обим главе (cm)	31,00 (28,00-32,25)	32,00 (30,00-32,00)	418,000 (p=0,145)
Обим грудног коша (cm)	27,00 (24,50-29,50)	28,00 (25,00-30,00)	469,000 (p=0,436)

Табела 7. Гестацијска старост, антропометријске карактеристике и АПГАР скор пацијената (наставак)

Параметар	Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
АПГАР скор	7,00 (5,00-8,00)	7,00 (5,00-8,00)	462,500 (p=0,503)
М – медијана; IQR – опсег међуквартила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност;			

4.3 Карактеристике трудноће и порођаја

Тумачењем добијених резултата примећено је да постоји статистички значајна разлика између група у погледу зачећа (природни пут или ин-витро фертилизација). Значајно више пацијената који су рођени након ин-витро фертилизације припао је терапијској групи. Посматрајући начин порођаја примећујемо да је царски рез био заступљенији у обе испитиване групе па је тако заступљеност царског реза у контролној групи била 75,8% а у терапијској 62,5%. Резултати који указују на начин зачећа и порођаја приказани су у Табели 8.

На хомогеност група указују и подаци који се односе на гестацијску старост. Контролна и терапијска група се нису значајно разликовале по броју деце одређене гестацијске старости. Разлика је била индикативна (p=0,075), без статистичке значајности због малог броја испитаника, у терапијској групи доминантно су била 56,3% касно претерминска новорођенчад, у односу на контролну групу где је 33% било веома незреле и 33% умерено незреле новорођенчади. Контролна група је у највећем броју обухватила веома незрелу децу и умерено незрелу децу (по једанаесторо деце), док је у терапијској групи највећи био број касно претерминске деце (18 деце) (Табела 8).

Табела 8. Карактеристике трудноће и порођаја

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
Ин-витро фертилизација	Не	32 (97,0%)	26 (81,3%)	4,148 (p=0,041)
	Да	1 (3,0%)	6 (18,8%)	
Тип порођаја	ПП	8 (24,2%)	12 (37,5%)	1,340 (p=0,247)
	ЦР	25 (75,8%)	20 (62,5%)	
Гестацијска старост	ЕН	2 (6,1%)	3 (9,4%)	6,907 (p=0,075)
	ВН	11 (33,3%)	6 (18,8%)	
	УН	11 (33,3%)	5 (15,6%)	
	КП	9 (27,3%)	18 (56,3%)	
ПП – природни порођај; ЦР – царски рез; ЕН – екстремно незрела (< 28 недеља); ВН – веома незрела (28-32 недеља); УН – умерено незрела (32-34 недеља); КП – касно претерминска (34-<37 недеља); χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност.				

4.4. Тип сурфактанта

Анализом резултата примењеног сурфактанта можемо видети да је највећи проценат новорођенчади из контролне групе био на третману сурфактантом свињског порекла (*Curosurf*) и то 81,8%. Примена *Curosurf*-а је такође била доминантнија и у терапијској групи, али са нешто мањим процентом (48,4%). На терапији сурфактантом говећег порекла (*Alveofact*) је било 4, односно 12 деце у контролној и терапијској групи (Табела 9). На основу вредности Хи-квадрат теста можемо закључити да се сурфактант свињског порекла примењује значајно чешће у обе испитиване групе.

Табела 9. Тип примењеног сурфактанта

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
Тип сурфактанта	<i>Alveofact</i>	4 (12,1%)	12 (38,7%)	8,041 (p=0,018)
	<i>Curosurf</i>	27 (81,8%)	15 (48,4%)	
	Оба	2 (6,1%)	4 (12,9%)	
χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност.				

Табела 10. Тип примењеног сурфактанта према категоријама гестациске старости у контролној и терапијској групи

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
Екстремно незрела	Alveofact	0 (0,0%)	0 (0,0%)	НП
	Curosurf	2 (40,0%)	3 (60,0%)	
	Оба	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Веома незрела	Alveofact	0 (0,0%)	2 (33,3%)	4,156 (p=0,041)
	Curosurf	11 (100,0%)	4 (66,7%)	
	Оба	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Умерено незрела	Alveofact	3 (27,3%)	1 (20,0%)	1,338 (p=0,512)
	Curosurf	6 (54,5%)	4 (80,0%)	
	Оба	2 (18,2%)	0 (0,0%)	
Касно претерминска	Alveofact	1 (11,1%)	9 (52,9%)	10,241 (p=0,006)
	Curosurf	8 (88,9%)	4 (23,5%)	
	Оба	0 (0,0%)	4 (23,5%)	

χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност; НП – није примењиво

4.5. Дужина хоспитализације и механичке вентилације и исход

Примена кортикостероидне терапије је значајно смањила дужину хоспитализације. Медијана дужине хоспитализације контролне групе била је 35,50 дана док су новорођенчад у оквиру терапијске групе била хоспитализована медијално 31 дан. Третман кортикостероидима није статистички значајно утицао на дужину трајања механичке вентилације (Табела 11).

Табела 11. Дужина хоспитализације и механичке вентилације

Параметар	Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
Дужина хоспитализације (дани)	35,50 (28,00-47,00)	31,00 (20,00-41,00)	514,500 (p=0,044)
Дужина трајања механичке вентилације (дани)	9,50 (6,00-16,25)	8,00 (4,50-17,00)	376,000 (p=0,631)
М – медијана; IQR – опсег међуквртила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност;			

4.6. Гасне анализе капиларне крви новорођенчади

Анализом резултата гасних анализа капиларне крви није примећена статистички значајна разлика у одређиваним параметрима између испитиваних група. Једина разлика између контролне и терапијске групе уочена је у вредностима pO_2 у другом тренутку мерења.

Праћењем испитиваних параметара унутар групе у три различита тренутка можемо уочити индикативно већу рН вредност као и статистички значајно нижи ниво pCO_2 у другом тренутку мерења у односу на први, како у терапијској тако и унутар контролне групе. Када посматрамо вредност мерених параметара у трећем тренутку у обе групе можемо приметити значајно веће вредности у односу на оне измерене у првом тренутку. Такође, у терапијској и у контролној групи значајно већа рН вредност и ниво pO_2 измерени су у трећем тренутку у односу на оне забележене у другом тренутку (Табела 12).

Табела 12. Гасне анализе

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
рН	T1	7,20 (7,16-7,25)	7,16 (7,09-7,22)	388,000 (p=0,066)
	T2	7,33 ^{**} (7,29-7,38)	7,30 ^{**} (7,26-7,37)	466,000 (p=0,415)
	T3	7,36 ^{*,#} (7,31-7,41)	7,40 ^{*,#} (7,35-7,43)	362,000 (p=0,065)

Табела 12. Гасне анализе (наставак)

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
pO₂ (mmHg)	T1	6,00 (4,90-7,60)	5,40 (3,50-7,20)	433,500 (p=0,215)
	T2	6,40 (5,52-7,18)	5,60 (4,50-6,70)	366,000 (p=0,033)
	T3	6,90 ^{*,#} (6,25-7,85)	6,40 ^{*,#} (5,80-7,30)	364,000 (p=0,069)
pCO₂ (mmHg)	T1	8,60 (7,23-9,68)	8,50 (7,20-9,40)	500,000 (p=0,713)
	T2	5,60 ^{**} (4,48-7,45)	6,40 ^{**} (4,40-7,30)	439,000 (p=0,243)
	T3	6,65 ^{**} (5,50-7,18)	6,10 ^{**} (5,50-6,80)	435,000 (p=0,401)
М – медијана; IQR – опсег међуквртила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност * - p <0,05 у односу на T1; ** - p <0,01 у односу на T1; # - p <0,05 у односу на T2; ## - p <0,01 у односу на T2				

На основу вредности приказаних у Табели 13 можемо приметити да примена кортикостероидне терапије није допринела статистички значајној промени испитиваних параметара изузев у вредностима у PEEP и SaO₂ у првом тренутку у поређењу са контролном групом.

Када упоређујемо вредности испитиваних параметара унутар контролне групе можемо уочити значајну разлику у FiO₂ мереном у другом и трећем тренутку у односу на први, као и између вредности овог параметра забележеном у трећем у односу на други тренутак. Док се вредност испитиваног параметра PIP значајно разликовала у трећем тренутку у односу на први и други тренутак, као и у другом тренутку у односу на први тренутак, остали испитивани параметри праћени у три различита тренутка се нису значајно разликовали унутар контролне групе пацијената. Када је реч о вредностима унутар терапијске групе, параметар FiO₂ разликовао се између првог и другог, првог и трећег и другог и трећег тренутка. Код параметра PEEP разлика је забележена у другом тренутку у односу на први тренутак док је код параметра TIN значајна разлика забележена међу вредностима измереним у првом и трећем тренутку. Вредност параметра SaO₂ разликовала се у трећем тренутку у односу на први тренутак (Табела 13).

Табела 13. Параметри механичке вентилације

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
FIO ₂	T1	50,00 (45,00-70,00)	52,00 (45,00-70,00)	483,000 (p=0,699)
	T2	50,00** (35,00-55,00)	55,00* (45,00-65,00)	393,500 (p=0,158)
	T3	33,00**, # (30,00-40,00)	35,00*, # (28,00-38,00)	99,000 (p=0,635)
PIP	T1	23,00 (23,00-24,00)	24,00 (20,00-26,00)	414,000 (p=0,595)
	T2	21,00* (20,00-25,00)	22,00 (17,00-24,00)	446,500 (p=0,788)
	T3	20,00*, # (18,00-22,00)	21,00 (19,00-22,00)	21,500 (p=0,279)
PEEP	T1	5,00 (5,00-5,10)	5,00 (4,20-5,00)	307,000 (p=0,001)
	T2	5,00 (5,00-5,00)	5,00* (5,00-5,60)	485,500 (p=0,867)
	T3	5,00 (4,00-5,00)	4,90 (4,10-5,00)	29,500 (p=0,575)
TIN	T1	0,31 (0,28-0,33)	0,34 (0,27-0,34)	474,500 (p=0,932)
	T2	0,31 (0,28-0,33)	0,35 (0,34-0,35)	419,500 (p=0,506)
	T3	0,32 (0,30-0,35)	0,35* (0,33-0,36)	18,500 (p=0,164)
R	T1	44,00 (40,00-46,00)	45,00 (40,00-46,00)	324,500 (p=0,058)
	T2	45,00 (36,00-50,00)	45,00 (40,00-49,00)	365,000 (p=0,144)
	T3	38,00 (31,00-45,00)	36,00*, # (32,00-40,00)	26,000 (p=0,558)

Табела 13. Параметри механичке вентилације (наставак)

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
SaO ₂	T1	93,00 (86,00-97,00)	94,00 (91,00-97,00)	342,500 (p=0,034)
	T2	97,00 (93,00-98,00)	94,00 (93,00-98,00)	414,000 (p=0,261)
	T3	97,00 (95,00-98,00)	97,00 [#] (97,00-98,00)	57,000 (p=0,815)

FIO₂ – проценат кисеоника у ваздуху који удуже пацијент; PIP – вршни инспираторни волумен; PEEP – позитивни притисак на крају експиријума; TIN -инспираторно време ; R – број респирација ; SaO₂ - сатурација; М – медијана; IQR – опсег међуквртила;
 U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност * - p <0,05 у односу на T1;
 ** - p <0,01 у односу на T1; [#] - p <0,05 у односу на T2; ^{##} - p <0,01 у односу на T2

4.7. Електролитни параметри и глукоза

Концентрације електролита, као ни глукозе се нису статистички разликовале између испитиваних група, изузев у концентрацији јона Na⁺ у другом тренутку мерења као и глукозе измерене у првом тренутку.

Значајна разлика забележена је код свих испитиваних параметара између вредности измерених у првом и трећем тренутку и вредности измерених у другом и трећем тренутку и у контролној групи и у терапијској групи. Разлика између вредности измерених у првом и другом тренутку забележена је код свих параметра изузев и случају јона Na⁺ у контролној групи, односно јона Na⁺, јона K⁺ и глукозе у терапијској групи (Табела 14).

Табела 14. Вредности концентрације електролита и глукозе у гасним анализама из капиларне крви

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
Na ⁺ (mmol/L)	T1	131,00 (129,00-133,00)	131,00 (128,00-133,25)	503,000 (p=0,742)
	T2	131,00 (127,00-134,00)	134,00 (130,00-137,00)	378,000 (p=0,048)
	T3	137,00 ^{**,##} (136,00-139,00)	138,00 ^{**,#} (134,75-139,00)	446,000 (p=0,629)

Табела 14. Вредности концентрације електролита и глукозе у гасним анализама из капиларне крви (наставак)

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
K⁺ (mmol/L)	T1	5,50 (4,70-6,50)	6,00 (5,45-6,55)	457,000 (p=0,351)
	T2	5,60** (5,10-7,20)	5,70 (4,70-7,63)	513,000 (p=0,844)
	T3	4,30**,## (4,00-4,80)	4,55**,## (4,28-4,90)	355,000 (p=0,078)
Ca²⁺ (mmol/L)	T1	1,29 (1,22-1,40)	1,30 (1,20-1,36)	527,500 (p=0,995)
	T2	1,05** (1,01-1,10)	1,02** (0,96-1,12)	408,500 (p=0,164)
	T3	1,36*,## (1,31-1,42)	1,37*,## (1,32-1,42)	447,500 (p=0,647)
HCO₃⁻ (mmol/L)	T1	19,60 (17,50-21,60)	18,55 (16,10-20,35)	391,000 (p=0,072)
	T2	21,70* (20,10-22,40)	21,60** (20,25-23,10)	446,000 (p=0,282)
	T3	25,40**,## (23,20-28,30)	26,30**,## (25,08-27,60)	418,000 (p=0,283)
Глукоза (mmol/L)	T1	3,00 (2,50-4,50)	4,95 (3,40-7,73)	272,500 (p=0,001)
	T2	5,80** (5,00-7,20)	5,10 (4,20-7,50)	440,500 (p=0,251)
	T3	4,60*,# (3,50-5,40)	4,40# (3,78-4,78)	421,500 (p=0,409)
М – медијана; IQR – опсег међуквартила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност * - p <0,05 у односу на T1; ** - p <0,01 у односу на T1; # - p <0,05 у односу на T2; ## - p <0,01 у односу на T2				

4.8. Вредности хематокрита и хемоглобина у гасним анализама из капиларне крви пацијената

На основу вредности хематокрита и хемоглобина приказаних у **Табели 15** можемо закључити да кортикостероидна терапија није утицала на вредности ових параметара у капиларној крви пацијената.

Са друге стране, значајно ниже вредности хематокрита и хемоглобина забележене су у терапијској групи у другом и трећем тренутку мерења у односу на почетни, при чему су вредности у трећем тренутку мерења биле значајно мање у односу и на први и на други тренутак. Такође, значајно смањење вредности хематокрита у терапијској групи забележено је и у другом тренутку у односу на први тренутак. Значајна редукција испитиваних параметара примећена је и у контролној групи када су значајно ниже вредности хемоглобина и хематокрита примећене у трећем тренутку у поређењу са првим и другим тренутком мерења (Табела 15).

Табела 15. Вредности хематокрита и хемоглобина у капиларној крви пацијената

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
Hct (%)	T1	56,00 (49,00-60,50)	57,50 (50,75-62,25)	457,500 (p=0,354)
	T2	55,00 (48,50-58,50)	49,00* (44,00-60,25)	448,500 (p=0,296)
	T3	38,00**, ## (33,50-44,00)	39,00**, ## (34,75-45,50)	422,000 (p=0,413)
Hgb (g/dL)	T1	188,00 (163,50-196,50)	186,50 (172,00-200,75)	436,000 (p=0,535)
	T2	189,00 (172,50-202,50)	173,00 (158,75-197,25)	418,000 (p=0,149)
	T3	133,00**, ## (122,50-143,50)	141,00**, ## (124,50-153,25)	406,000 (p=0,297)
М – медијана; IQR – опсег међуквртила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност * - p <0,05 у односу на T1; ** - p <0,01 у односу на T1; # - p <0,05 у односу на T2; ## - p <0,01 у односу на T2				

4.9. Вредности нивоа лактата и базног ексцеса у капиларној крви пацијената

Примена кортикостероида значајно је утицала на концентрацију лактата у поређењу са контролном групом пацијената што се може приметити кроз статистички значајне разлике у вредностима овог маркера измерених у трећем тренутку у обе групе. Вредности свих параметара наведених у Табели 16 значајно су се разликовале унутар терапијске групе у другом тренутку мерења у односу на први. У обе групе примећена је значајна разлика у концентрацији лактата и базном ексцесу у трећем тренутку мерења у односу на први и други тренутак, како у контролној тако и у терапијској групи. (Табела 16).

Табела 16. Ниво лактата и базни ексцес у капиларној крви пацијената

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
Лактати (mmol/L)	T1	2,85 (2,28-3,90)	2,90 (2,10-4,55)	522,500 (p=0,942)
	T2	2,89 (2,20-3,70)	3,10* (1,90-3,90)	426,500 (p=0,183)
	T3	1,00**, ## (0,80-1,30)	1,30**, ## (1,00-1,50)	337,000 (p=0,043)
Базни ексцес (mmol/L)	T1	-4,00 (-6,00--0,85)	-4,50 (-8,65--1,95)	426,500 (p=0,183)
	T2	-4,40 (-6,83--1,63)	-3,10* (-4,90--0,20)	378,000 (p=0,049)
	T3	1,80**, ## (-1,23-6,13)	2,80**, ## (0,60-4,25)	433,000 (p=0,508)
М – медијана; IQR – опсег међуквртила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност * - p <0,05 у односу на T1; ** - p <0,01 у односу на T1; # - p <0,05 у односу на T2; ## - p <0,01 у односу на T2				

4.10. Крвна слика

Вредности параметара крвне слике испитаника из контролне и терапијске групе су приказане у Табели 17. На основу датих вредности можемо приметити да примена кортикостероидне терапије није допринела статистички значајној промени испитиваних параметара. Разлике између контролне и терапијске групе примећене су у вредностима лимфоцита и неутрофила у првом тренутку мерења односно тромбоцита у другом тренутку мерења. Постојала је статистички значајна разлика у вредностима лимфоцита, неутрофила и тромбоцита.

Када говоримо о вредностима унутар групе, узоркованим у различитим тренуцима, можемо рећи да је примећена статистички значајна разлика између првог и другог тренутка мерења у вредностима еритроцита, хемоглобина, хематокрита, лимфоцита, неутрофила, еозинофила, тромбоцита, MCV и MCH у обе испитиване групе. Примећен је статистички значајан пад вредности еритроцита, хемоглобина, хематокрита, неутрофила, MCV и MCH у тренутку другог мерења у односу на први тренутак, како у контролној тако и у терапијској групи. Са друге стране, забележен је значајан пораст вредности лимфоцита, еозинофила и тромбоцита измерених у другом тренутку, у односу на први тренутак, у обе испитиване групе.

Табела 17. Параметри комплетне крвне слике

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
Еритроцити	T1	5,10 (4,20-5,47)	5,04 (4,10-5,35)	510,000 (p=0,813)
	T2	3,92* (3,40-4,22)	3,87** (3,54-4,33)	448,000 (p=0,806)
Хемоглобин	T1	188,00 (156,00-195,00)	176,00 (154,00-194,00)	515,000 (p=0,865)
	T2	132,00** (117,25-140,00)	134,00** (118,00-149,50)	438,000 (p=0,697)
Хематокрит	T1	54,50 (45,50-58,00)	53,00 (45,50-57,00)	525,000 (p=0,969)
	T2	39,00** (34,53-41,25)	38,00** (34,00-43,00)	436,500 (p=0,841)
Леукоцити	T1	16,11 (10,95-19,86)	16,70 (11,78-21,60)	476,500 (p=0,499)
	T2	16,39 (11,40-17,38)	16,87 (12,35-19,33)	376,500 (p=0,202)
Лимфоцити	T1	25,40 (20,18-34,78)	20,30 (15,30-30,55)	312,000 (p=0,005)
	T2	45,50* (31,95-54,50)	46,90** (35,20-49,05)	403,000 (p=0,785)
Неутофили	T1	60,05 (49,43-72,30)	67,90 (55,70-73,30)	334,000 (p=0,011)
	T2	36,05* (25,45-47,60)	40,00** (31,80-50,60)	395,000 (p=0,692)
Моноцити	T1	7,15 (3,98-13,75)	10,00 (6,15-12,55)	465,000 (p=0,408)
	T2	8,15 (5,70-12,80)	8,70 (6,00-12,00)	375,500 (p=0,484)
Еозинофили	T1	0,45 (0,28-0,70)	0,40 (0,30-0,50)	494,500 (p=0,812)
	T2	4,90** (2,50-10,50)	1,60** (1,05-6,60)	305,500 (p=0,108)
Базофили	T1	0,90 (0,60-1,10)	1,00 (0,75-1,20)	401,500 (p=0,641)
	T2	0,70 (0,40-1,10)	0,80 (0,50-1,15)	316,500 (p=0,306)

Табела 17. Параметри комплетне крвне слике (наставак)

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
Тромбоцити	T1	210,50 (134,25-229,25)	211,00 (155,00-241,50)	451,000 (p=0,312)
	T2	234,00** (192,50-429,50)	330,00** (250,50-472,00)	321,000 (p=0,038)
MCV	T1	108,25 (105,00-110,33)	106,40 (101,05-112,45)	434,500 (p=0,220)
	T2	100,80** (98,25-104,50)	99,90** (95,45-102,90)	329,500 (p=0,222)
MCH	T1	36,30 (35,58-37,95)	36,10 (34,00-38,10)	461,000 (p=0,379)
	T2	33,80** (32,70-35,63)	34,00** (32,35-36,20)	406,000 (p=1,000)
М – медијана; IQR – опсег међуквартила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста, p – значајност; ** - p < 0,01 у односу на T1				

4.11. Биохемијски параметри

Анализом резултата биохемијских анализа није примећена статистички значајна разлика у одређиваним параметрима између испитиваних група. Једина разлика између контролне и терапијске групе уочена је у вредностима CRP у другом и трећем тренутку мерења.

Праћењем испитиваних параметара унутар групе у три различита тренутка можемо уочити значајно већу вредност CRP, у другом и трећем тренутку мерења у односу на први и други тренутак у контролној групи. Значајан пад вредности PCT у другом и трећем тренутку мерења у односу на први забележен је у терапијској групи односно у другом тренутку у односу на први у контролној групи. (Табела 18).

Табела 18. Биохемијски параметри

Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
CRP	T1	3,54 (1,15-7,65)	3,70 (1,55-10,80)	489,000 (p=0,609)
	T2	12,60* (2,75-27,10)	2,75 (1,18-15,43)	261,500 (p=0,009)
	T3	7,70# (1,00-14,10)	0,80 (0,38-9,50)	140,500 (p=0,037)

Табела 18. Биохемијски параметри (наставак)

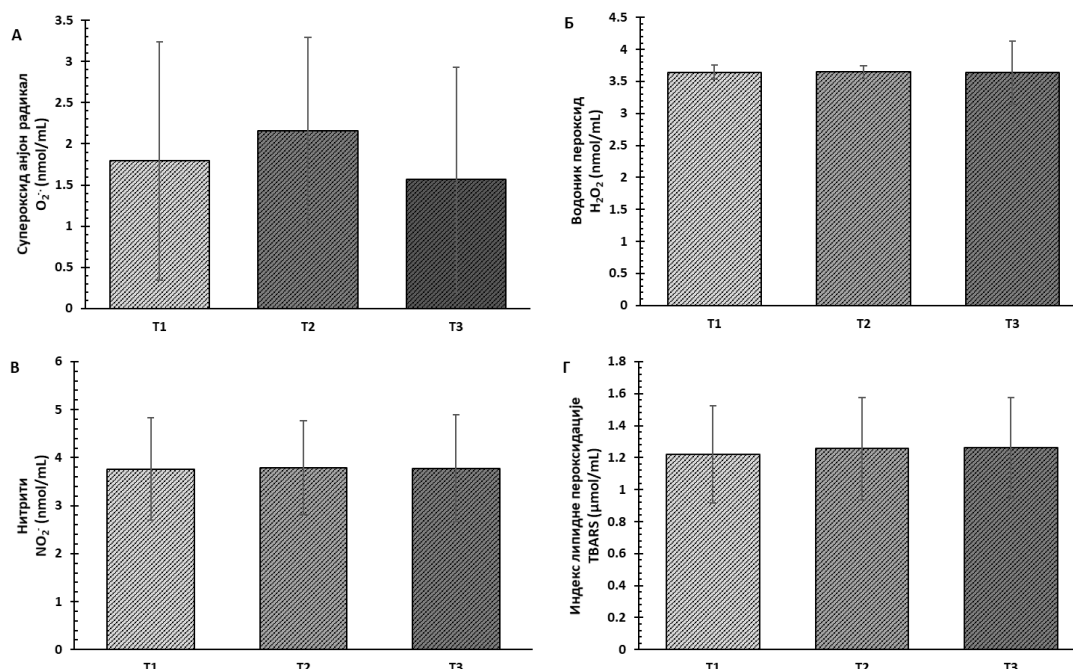
Параметар		Контролна група М (IQR)	Терапијска група М (IQR)	U (p)
PCT	T1	3,53 (1,70-5,78)	5,88 (0,64-/-)	434,000 (p=0,513)
	T2	0,32** (0,19-1,82)	1,50* (0,22-/-)	129,500 (p=0,928)
	T3	0,15 (0,12-0,26)	0,30* (0,16-/-)	11,000 (p=0,061)

М – медијана; IQR – опсег међуквртила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста; CRP – С реактивни протеин; PCT – прокалцитонин; p – значајност; * - p <0,05 у односу на T1; ** - p <0,01 у односу на T1; # - p <0,05 у односу на T2; ### - p <0,01 у односу на T2

4.12. Параметри оксидационог стреса у аспирату

4.12.1. Прооксидациони маркери у контролној групи

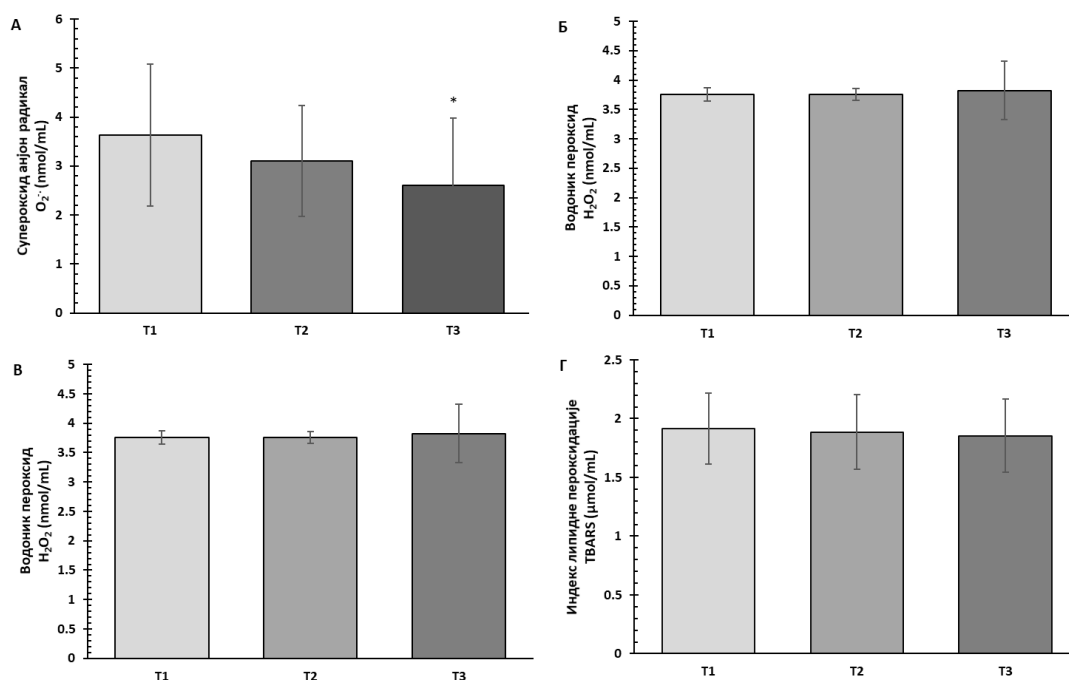
Вредности прооксидационих маркера одређиваних у аспирату и измерених у три различита тренутка приказане су на Графикону 1. Резултати указују да се вредности одређиваних маркера нису статистички значајно мењале између различитих тренутака.



Графикон 1. Вредности прооксидационих параметара у аспирату у контролној групи: (А) O_2^- - супероксид ајон радикала; (Б) H_2O_2 - водоник пероксида, (В) NO_2^- - нитрита; (Г) TBARS - индекса липидне пероксидације. Вредности су изражене као средња вредност $\pm$ стандардна девијација. T1 - Тренутак 1; T2 - Тренутак 2; T3 - Тренутак 3.

4.12.2. Прооксидациони маркери у терапијској групи

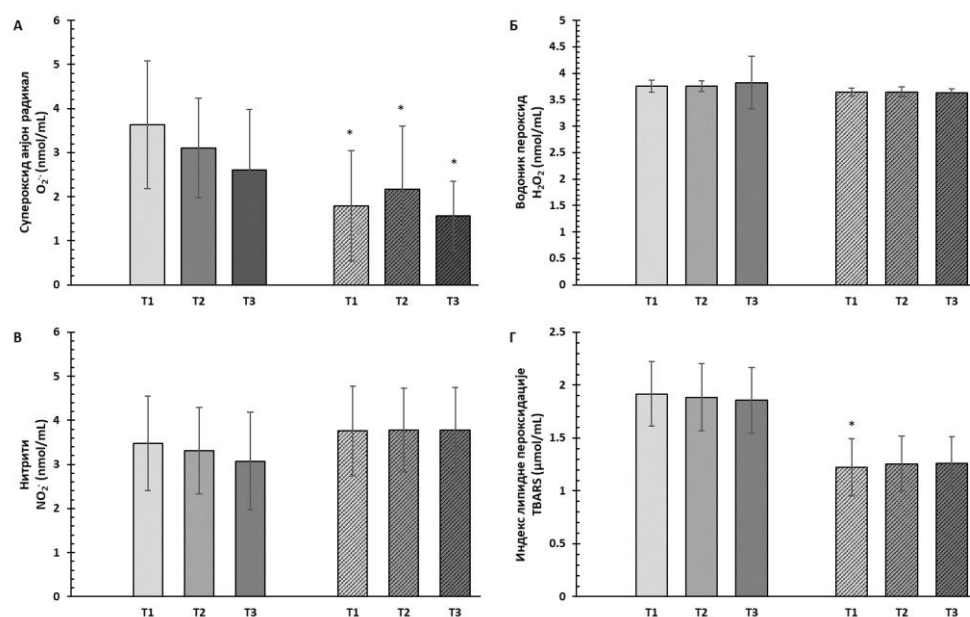
Вредности прооксидационих маркера одређиваних у аспирату и измерених у три различита тренутка приказане су на Графикону 2. Резултати указују на то да су најниже вредности O_2^- измерене у трећем тренутку. Показано је да су вредности измерене у трећем тренутку статистички значајно ниже у односу на вредности детектоване у првом тренутку. Са друге стране, статистички значајна разлика није примећена у ослобађању осталих прооксидационих маркера у зависности од тренутка мерења.



Графикон 2. Вредности прооксидационих параметара у аспирату у терапијској групи: (А) O_2^- - супероксид анјон радикала; (Б) H_2O_2 - водоник пероксида, (В) NO_2^- - нитрита; (Г) TBARS - индекса липидне пероксидације. Вредности су изражене као средња вредност ± стандардна девијација. T1 - Тренутак 1; T2 - Тренутак 2; T3 - Тренутак 3; * - $p < 0,05$ у односу на T1.

4.12.3. Поређење вредности прооксидационих маркера између терапијске и контролне групе

Поређењем вредности прооксидационих маркера између терапијске и контролне групе се уочава да су статистички значајно веће вредности O_2^- измерене у првом, другом и трећем тренутку мерења у терапијској групи у односу на контролну групу. Када је реч о TBARS можемо уочити да је ослобађање датог прооксидационог маркера било веће у терапијској групи у односу на контролну групу у сва три тренутка мерења, али је та разлика статистички и потврђена само у првом тренутку мерења. Са друге стране, значајних разлика у параметрима NO_2^- и H_2O_2 између испитиваних група није било (Графикон 3).



Графикон 3. Вредности прооксидационих параметара у аспирату између терапијске и контролне групе: **(А)** $O_2^{\cdot-}$ - супероксид анјон радикала; **(Б)** H_2O_2 - водоник пероксида, **(В)** NO_2^- - нитрита; **(Г)** TBARS - индекса липидне пероксидације. Вредности су изражене као средња вредност ± стандардна девијација. T1 - Тренутак 1; T2 - Тренутак 2; T3 - Тренутак 3; * - $p < 0,05$ у односу на исти тренутак у контролној групи.

4.13. Градус рендгенског снимка плућа

Рендгенски снимак плућа праћен је у терапијској групи испитаника у три различита тренутка. Значајна разлика забележена је смањењу градуса РДС-а рендгенског снимка плућа у другом и трећем тренутку у односу на први, при чему је статистички значајна разлика уочена и између другог и трећег тренутка праћења (Табела 19).

Табела 19. Градус радиографског снимка плућа у терапијској групи пацијената

Параметар		Терапијска група М (IQR)	Z
Градус	T1	4,00 (4,00 – 4,00)	-5,064
	T2	2,00 (2,00 – 3,00)	-5,064**
	T3	0,00 (0,00 - 1,00)	-4,850***

М – медијана; IQR – опсег међуквартила; Z – Вредност Вилкоксеновог теста за упарене узорке, p – значајност; ** - $p < 0,01$ у односу на T1; *** - $p < 0,01$ у односу на T2

4.14. Микробиолошке анализе

Резултати микробиолошких анализа узорака крви, урина и трахеалног аспирата нису се значајно разликовали између контролне и терапијске групе. Негативни налаз хемокултуре примећен је код највећег броја деце у контролној (26 односно 78,8%) као и у терапијској групи (31 односно 96,9%). Такође, стерилна уринокултура примећена је код све деце како у контролној групи тако и код деце које су биле на кортикостероидној терапији. Микробиолошке подлоге трахеалног аспирата остале су стерилне у највећем броју деце у контролној групи (27 односно 81,8%), односно у терапијској 38 (95,0%) (Табела 20).

Табела 20. Микробиолошке анализе крви, урина и трахеалног аспирата

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
Хемокултура	Негативна	26 (78,8%)	31 (96,9%)	5,758 (p=0,451)
	Staphylococcus	2 (6,1%)	1 (3,1%)	
	Streptococcus epidermidis	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
	Enterococcus species	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
	Acinetobacter + E. colli	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
	Kocuria species	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
	Acinetobacter	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
Уринокултура	Негативна	33 (100,0%)	32 (100,0%)	/
Култура трахеалног аспирата	Негативна	27 (81,8%)	30 (93,8%)	5,477 (p=0,484)
	Acinetobacter	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
	Klebsiella	2 (6,1%)	1 (3,1%)	
	Streptococcus pneumonie	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
	Acinetobacter + E. Colli + Klebsiella	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
	Acinetobacter + Klebsiella	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
	G-негативан бацил	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност.				

4.15. Ултразвучни налази срца и централног нервног система

Параметри ултразвучних налаза деце из контролне и терапијске групе приказани су у Табели 21. На основу добијених резултата није примећена статистички значајна разлика ни у једном од праћених параметара између контролне групе и терапијске групе.

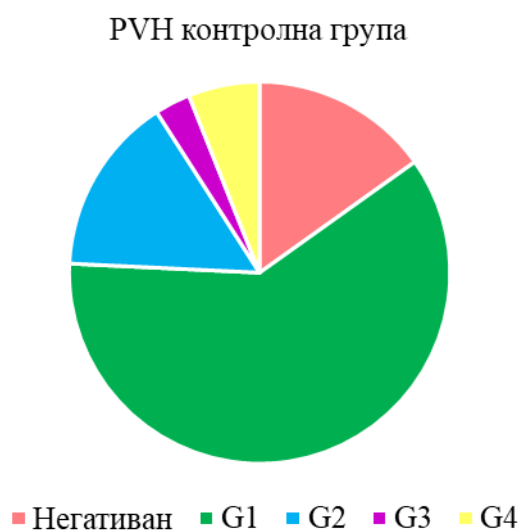
Табела 21. Параметри ултразвучних налаза прегледа срца и централног нервног система

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
FOA	Не	24 (72,7%)	20 (62,5%)	0,777 (p=0,378)
	Да	9 (27,3%)	12 (37,5%)	
DAP	Не	20 (60,6%)	17 (53,1%)	0,371 (p=0,543)
	Да	13 (39,4%)	15 (46,9%)	
PVL	Не	1 (3,0%)	4 (12,5%)	2,052 (p=0,152)
	Да	32 (97,0%)	28 (87,5%)	
IVH/PVH	Негативан	5 (15,2%)	4 (12,5%)	6,319 (p=0,177)
	G1	20 (60,6%)	25 (78,1%)	
	G2	5 (15,2%)	0 (0,0%)	
	G3	1 (3,0%)	2 (6,3%)	
	G4	2 (6,1%)	1 (3,1%)	
ASD	Не	29 (87,9%)	29 (90,6%)	0,128 (p=0,721)
	Да	4 (12,1%)	3 (9,4%)	
VSD	Не	33 (100,0%)	32 (100,0%)	/
	Да	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
HC	Не	33 (100,0%)	31 (96,9%)	1,047 (p=0,306)
	Да	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
CAP	Не	33 (100,0%)	31 (96,9%)	1,047 (p=0,306)
	Да	0 (0,0%)	1 (3,1%)	
TGA	Не	33 (100,0%)	32 (100,0%)	/)
	Да	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Близаначка трудноћа	Не	31 (93,9%)	27 (84,4%)	1,547 (p=0,214)
	Да	2 (6,1%)	5 (15,6%)	

FOA – foramen ovalae; DAP - ductus arteriosus persistens; PVL – перивентрикуларна леукомалација; IVH/PVH – интра/перивентрикуларна хеморагија; ASD – атриални септални дефект; VSD – вентрикуларни септални дефект; HC – хипертрофична кадриомиопатија; CAP – colateral aorto-pulmonalis; TGA – транспозиција великих крвних судова ; χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност.

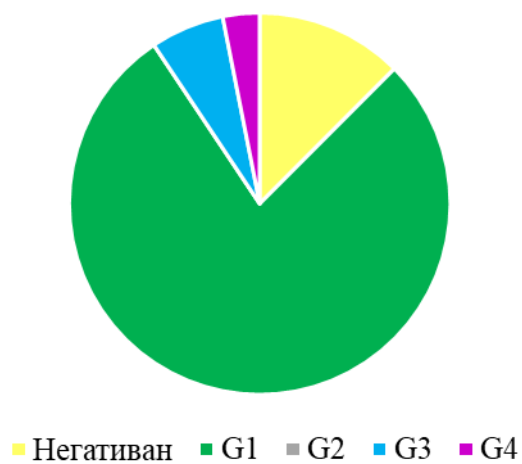


Графикон 4. Заступљеност ПВЛ-а у терапијској групи



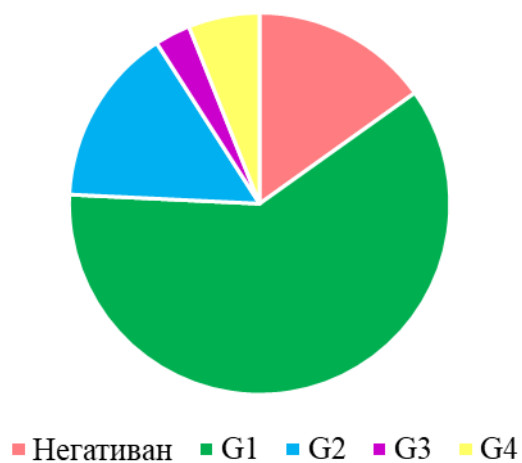
Графикон 5. Заступљеност ПВЛ-а у контролној групи

IVH/PVH терапијска група



Графикон 6. Заступљеност IVH/PVH према градусима у терапијској групи

IVH/PVH контролна група



Графикон 7. Заступљеност IVH/PVH према градусима у контролној групи

4.16. Механичка вентилација

Параметри праћени током периода механичке вентилације се нису статистички значајно разликовали између контролне и терапијске групе пацијената. Највећи број деце из контролне групе (29 тј. 90,6%) и сви пацијенти из терапијске групе су у тренутку 1 вентилирани РС модом, при чему је исти тренд примећен и у тренутку 2 (30 деце у контролној групи тј. 90,9%, односно 27 деце у терапијској тј. 90,0%). Приликом Т3 узорковања 22 новорођенчади у контролној групи је захтевало неки вид респираторне потпоре и оксигенотерапију, док је у терапијској групи свега 10 новорођенчади захтевало исту (Табела 22).

Табела 22. Карактеристике механичке вентилације

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
Тренутак 1	PC	29 (90,6%)	31 (100,0%)	3,052 (p=0,081)
	CPAP	3 (9,4%)	0 (0,0%)	
Тренутак 2	PC	30 (90,9%)	27 (90,0%)	3,022 (p=0,221)
	SIMV	1 (3,0%)	3 (10,0%)	
	CPAP	2 (6,1%)	0 (0,0%)	
Тренутак 3	PC	3 (13,6%)	0 (0,0%)	6,231 (p=0,183)
	SIMV	6 (27,3%)	7 (70,0%)	
	CPAP	2 (9,1%)	1 (10,0%)	
	Дифузни O ₂	8 (36,4%)	1 (10,0%)	
	HOOD	3 (13,6%)	1 (10,0%)	

χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност.

Табела 23. Подела пацијената према потреби за механичком за вентилацијом у трећем тренутку посматрања.

Параметар		Контролна група n (%)	Терапијска група n (%)	χ^2 (p)
Тренутак 3	Без механичке вентилације	11 (33,3%)	22 (68,8%)	8,153 (p=0,004)
	Са механичком вентилацијом	22 (66,6%)	10 (31,1%)	
χ^2 – Вредност Хи-квадрат теста, p – значајност.				

4.17. Параметри оксидационог стреса у трахеалном аспирату у зависности од типа порођаја

Испитана је повезаност врсте порођаја (природни порођај или царски рез) са вредностима параметара оксидационог стреса на рођењу. Може се уочити да значајна разлика постоји у измереној вредности нитрита у трахеалном аспирату (Табела 24).

Табела 24. Вредност параметара оксидационог стреса у трахеалном аспирату на рођењу у зависности од типа порођаја

Параметар	Природни порођај n (%)	Царски рез n (%)	U (p)
Аспират			
Индекс липидне пероксидације	1,66 (1,46-1,79)	1,49 (1,23-1,76)	395,000 (p=0,434)
Нитрити	3,55 (3,30-4,83)	3,05 (2,97-3,57)	234,500 (p=0,002)
Супероксид-анјон радикал	2,64 (1,65-3,95)	1,98 (1,32-3,62)	370,500 (p=0,257)
Водоник-пероксид	3,75 (3,62-3,82)	3,64 (3,59-3,75)	328,000 (p=0,080)
М – медијана; IQR – опсег међуквртила; U – Вредност Ман-Витнијевог U теста;			

4.18. Утицај гестацијске старости и типа сурфактанта на дужину хоспитализације у контролној групи

Постоји умерено јака негативна корелација ($\rho=-0,560$; $p=0,002$) између гестацијске старости и дужине хоспитализације код пацијената који нису били на третману кортикостероидом.

Не постоји статистички значајан утицај врсте сурфактанта који је коришћен и дужине хоспитализације ($H=1,075$; $p=0,584$) код пацијената који нису били на третману кортикостероидом.

Испитивање комбинованог утицаја гестацијске старости и типа сурфактанта на дужину трајања хоспитализације спроведено је коришћењем линеарне регресионе анализе. Као значајан параметар за предикцију дужине хоспитализације издвојила се гестацијска старост ($F=6,817$; $p=0,004$; $R^2=0,301$).

4.19. Утицај гестацијске старости и типа сурфактанта на дужину хоспитализације у терапијској групи

Постоји слаба негативна корелација ($\rho=-0,339$; $p=0,072$) између гестацијске старости и дужине хоспитализације код пацијената који су били на третману кортикостероидом.

Не постоји статистички значајан утицај врсте сурфактанта који је коришћен и дужине хоспитализације ($H=2,723$; $p=0,256$) код пацијената који су били на третману кортикостероидом.

Испитивање комбинованог утицаја гестацијске старости и типа сурфактанта на дужину трајања хоспитализације спроведено је коришћењем линеарне регресионе анализе. Као значајан параметар за предикцију дужине хоспитализације издвојила се гестацијска старост ($F=10,402$; $p=0,001$; $R^2=0,411$).

Табела 25. Дужина хоспитализације за сваку ГН и за колико дана се по ГН повећавала дужина хоспитализације

Гестацијска недеља	Медијана (опсег међуквартила)
26	98,50 (96,00-/-)
28	81,50 (54,00-/-)
29	38,00 (23,00-/-)
30	46,50 (43,00-/-)
31	33,50 (23,00-45,00)
32	38,00 (27,50-47,75)
33	36,00 (31,00-45,50)
34	24,00 (21,50-32,00)
35	35,00 (21,00-39,50)
36	19,50 (17,25-33,25)

Постоји умерено јака негативна корелација ($\rho=-0,472$; $p<0,001$) између гестацијске старости и дужине хоспитализације, односно може се рећи да су новорођенчад мање гестацијске старости дуже хоспитализована

Постоји статистички значајна разлика у дужини хоспитализације у зависности од гестацијске старости на рођењу ($N=20,818$; $p=0,013$).

Табела 26. Вредности кориговане гестацијске недеље на отпусту за сваку гестацијску старост на рођењу;

Гестацијска недеља	Коригована гестацијска недеља на отпусту Медијана (опсег међуквртила)	Разлика Медијана (опсег међуквртила)
26	40,07 (39,71-/-)	14,07 (13,71-/-)
28	39,64 (35,71-/-)	11,64 (7,71-/-)
29	34,43 (32,29-/-)	5,43 (3,29-/-)
30	36,64 (36,14-/-)	6,64 (6,14-/-)
31	35,79 (34,29-37,43)	4,79 (3,29-6,43)
32	37,43 (35,93-38,82)	5,43 (3,93-6,82)
33	38,14 (37,43-39,50)	5,14 (4,43-6,50)
34	37,43 (37,07-38,58)	3,43 (3,07-4,58)
35	40,00 (38,00-40,64)	5,00 (3,00-5,64)
36	38,79 (38,47-40,75)	2,79 (2,47-4,75)

Постоји слаба позитивна корелација ($\rho=0,281$; $p=0,034$) између гестацијске старости и кориговане гестацијске недеље на отпусту

Постоји статистички значајна разлика у коригованој гестацијској старости у зависности од гестацијске старости на рођењу ($N=23,699$; $p=0,005$).

Постоји јака негативна корелација између гестацијске недеље на рођењу и разлике између гестацијске недеље на рођењу и кориговане гестацијске недеље ($\rho=-0,472$; $p<0,001$). Што је гестацијска старост новорођенчета већа, мањи је број дана хоспитализације.

Постоји статистички значајна разлика у разлици између гестацијске недеље и кориговане гестацијске недеље у зависности од гестацијске старости на рођењу ($N=20,818$; $p=0,013$).

Табела 27. Дужина хоспитализације у зависности од порођајне телесне масе

ПТМ	Медијана	Опсег међуквртила
микропрематурна ПТ	96,00	(/ – /)
екстремно мала ПТ	101,00	(/ – /)
веома мала ПТ	50,00	(33,50-66,50)
мала ПТ	30,50	(22,75-40,00)
нормална ПТ	35,00	(18,50-39,50)

Постоји статистички значајна разлика у дужини хоспитализације између категорија телесне тежине на рођењу ($N=12,446$; $p=0,014$).

Табела 28. Дужина хоспитализације у зависности од типа порођаја

Тип порођаја	Медијана	Опсег међуквртила
Природни порођај	38,00	(21,00 – 59,00)
Царски рез	33,00	(23,00 – 42,25)

Не постоји статистички значајна разлика у дужини хоспитализације између новорођенчади рођених природним путем или царским резом ($U=273,000$; $p=0,242$).

Табела 29. Дужина хоспитализације у зависности од пола

Пол	Медијана	Опсег међуквртила
Мушки	35,00	(24,25 – 47,00)
Женски	28,00	(22,50 – 43,50)

Не постоји статистички значајна разлика у дужини хоспитализације између новорођенчади мушког и женског пола ($U=324,500$; $p=0,376$).

Табела 30. Дужина хоспитализације између контролне и терапијске групе

Група	Медијана	Опсег међуквртила
Контролна	35,50	(28,00 – 47,00)
Терапијска	31,00	(20,00 – 41,00)

Постоји статистички значајна разлика у дужини хоспитализације између контролне и терапијске групе ($U=314,500$; $p=0,144$).

Табела 31. Дужина хоспитализације у зависности од врсте примењеног сурфактанта

Сурфактант	Медијана	Опсег међуквртила
<i>Alveofact</i>	29,00	(17,00 – 36,00)
<i>Curosurf</i>	35,00	(23,00 – 47,00)
Оба	35,00	(29,75 – 64,50)

Не постоји статистички значајна разлика у дужини хоспитализације у зависности од врсте сурфактанта ($U=4,190$; $p=0,123$).

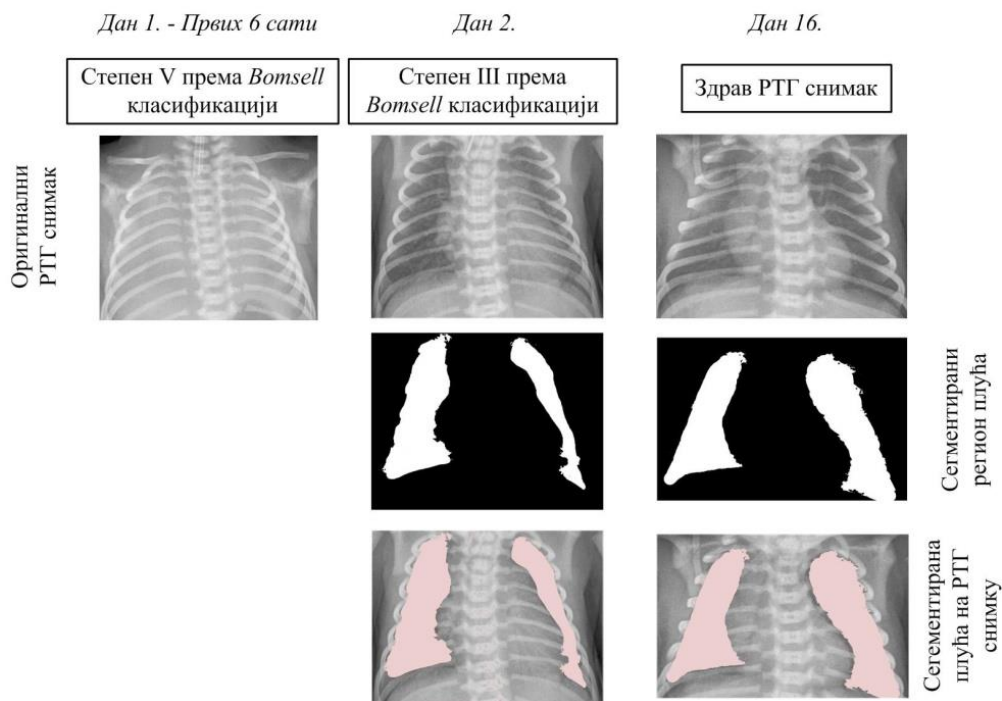
Табела 32. Дужина механичке вентилације у зависности од врсте примењеног сурфактанта

Сурфактант	Медијана	Опсег међуквртила
<i>Alveofact</i>	5,00	(4,00 – 11,00)
<i>Curosurf</i>	10,00	(5,00 – 17,00)
Оба	15,50	(10,00 – 48,75)

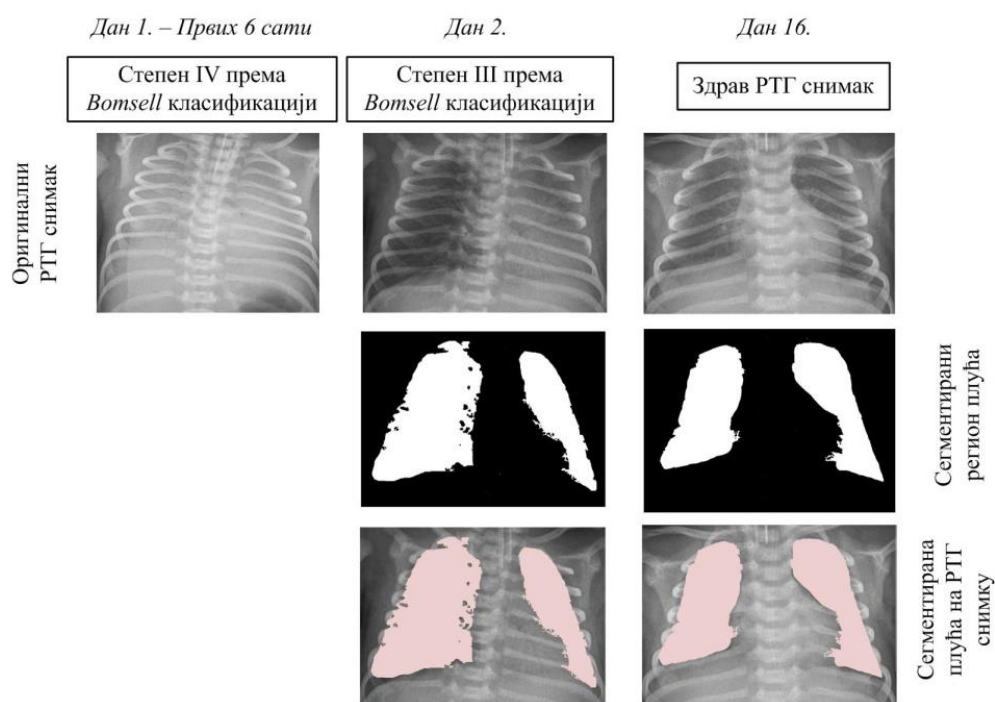
Постоји статистички значајна разлика у дужини механичке вентилације у зависности од врсте сурфактанта ($U=9,098$; $p=0,011$).

У циљу детаљније анализе патолошких промена на плућима, применили смо развијени алгоритам за прецизну сегментацију плућног ткива. Резултати сегментације на два карактеристична случаја, приказани на слици 22, пружају визуелни увид у

карактеристичне промене током процеса анализе X-рау снимака. Важно је нагласити да се сегментација плућа врши у зависности од степена опоравка, који се може идентификовати на X-рау снимку, олакшавајући притом дефинисање Бомселл степена. Овај приступ омогућава прецизнију анализу патологије у смислу опоравка, што има кључну улогу у разумевању еволуције плућних промена код новорођенчади са РСД- ом.



а)



б)

Слика 22. Сегментација радиографских слика плућа: а) Случај 1, и б) Случај 2.

У оба случаја приказана на Слици 22, први X-рау снимак јасно се сврстава у четврти степен према *Bomsell* класификацији, што је очигледно кроз замагљена плућна ткива с ваздушним бронхограмима преко срчане сенке. Важно је напоменути да алгоритам, у овом специфичном случају, не спроводи сегментацију слика због изазова узрокованих сличном бојом на целом X-ray снимку, што резултира нејасном разликом у нивоима између меких ткива и коштаних структура. Након примене одређене дозе сурфактанта, примећује се побољшање стања плућног ткива с појавом мрљасто-тракастих сенки изнад сегментиране регије плућа и нејасних граница срца. Иако присуство ових сенки не нарушава извођење алгоритма током сегментације, целокупна структура плућа постаје мање видљива због губитка јасне границе срца. Ове карактеристичне структуре на нативном радиографском снимку плућа јасно указују на трећи степен оштећености плућа према *Bomsell* класификацији, док истовремено сигнализирају опоравак у сегментираној регији плућа. Важно је нагласити да су сегментирани делови плућа непотпуни, фокусирајући се на спољашњу регију, где је опоравак најизраженији. У 16. дану, плућа су успешно приказана у целини, омогућавајући алгоритму неометану сегментацију. Овај комплетни приказ обухвата свих пет глобалних региона плућа, чиме се омогућава преглед сваке регије, укључујући горњи, средњи, доњи, латерални и медиастинални део плућа. Ова потпуна визуализација пружа холистички увид у стање плућа, доприносећи целовитој анализи опоравка пацијента.

Табела 33 пружа преглед вредности индикатора евалуације перформанси алгоритама сегментације квантитативну анализу и евалуацију резултата.

Табела 33. Вредности индикатора евалуације перформанси алгоритама сегментације.

Индикатор	Вредност±С.Д.
Specificnost	0.95±0.05
Senzitivnost	0.84±0.16
Tacnost	0.93±0.06
Preciznost	0.81±0.16
F-mera	0.82±0.14
MCC	0.78±0.15
Dice_Koeficijent	0.82±0.14
Jaccard_indeks	0.71±0.21
AUC	0.89±0.09
С.Д - Стандардна Девијација	

Резултати сегментације истичу високу специфичност од 0.95, што означава прецизност у идентификацији негативних инстанци. Осетљивост алгоритма износи 0.84, указујући на ефикасност у препознавању позитивних инстанци. Глобална тачност сегментације достиже 0.93, пружајући уравнотеженост између прецизности и потпуности у предвиђању. Прецизност алгоритма износи 0.81, а Ф-мера 0.82, што сугерише на успешну комбинацију тачности и потпуности у класификацији. MCC (*Matthews koeficijent korelacije*) се пење на 0.78, док *Dice* и *Jaccard* индекс износе 0.82 односно 0.71, додатно потврђујући ефикасност алгоритма. *AUC-Area under the ROC Curve* или површина испод *ROC* криве (од енг. *receiver operating characteristic curve*) показује вредност од 0.89 наглашава висок ниво перформанси, посебно у ситуацијама с неуравнотеженим класама. Ови резултати представљају битне показатеље робустности алгоритма у процесу сегментације.

Напредак у области перинаталне и неонаталне медицине и унапређење опремљености центара за неонатологију значајно су повећали шансе за успешно лечење превремено рођене новорођенчади. Сваке године се бележи постепени раст у успеху тог лечења. Лечење и нега превремено рођене деце се последњих година експоненцијално повећава и у позитивној је корелацији са све већим преживљавањем незрелије новорођенчади.

Граница вијабилности се последњих година све више спуштала. У Великој Британији је урађена студија у којој су *Di Stefano LM* и сарадници анализирали ставове запослених везане за лечење превремено рођене новорођенчади. У својој студији су дефинисали да постоје два начина лечења изузетно рано рођене новорођенчади. Први модалитет је активно лечење који је у најбољем интересу новорођенчета. Други модалитет се односи на новорођенчад са високим ризиком од смртности и инвалидитета, тзв. палијативно лечење и нега. Описали су да постоје два тренутка која се посматрају а то су горњи праг након којег је обавезно активно лечење и доњи праг испод којег је довољно применити палијативни модалитет лечења. Између наведена два тренутка постоји „сива зона“ чија горња граница је непромењена и то је 24. недеља гестације а доња граница је 22. недеља гестације. Према ревидираном Водичу британске перинаталне медицине сматра се да је потребно применити активно лечење новорођенчади рођене након 22. недеље гестације након процене ризика и разговора са родитељима. Насупрот тим резултатима су приказали да је 24. недеља гестације доњи праг испод које би применили палијативни режим, на захтев родитеља и процене стања новорођенчета (140). Слична овој студији, 2018. године урађена је компаративна анализа ставова неонатолога три земље (Велика Британија, Шведска и Норвешка) од стране *Wilkinson D* и сарадника у којој су показали да проактивност у смислу најнижег прага примене активног лечења новорођенчади су показани у Шведској. Истраживачи све три земље су као водећи критеријум за одлуку наводили здравствени статус новорођенчета, у смислу процене здравствене перспективе новорођенчета (141).

У нашој студији, демографске карактеристике испитаника - пол, телесна тежина, при рођењу и други антропометријски параметри, крвна група, као ни Апгар скор у 5-ом минуту нису се сигнификантно разликовали у посматраним групама, тј. нису били групно зависни. Можемо закључити да наведени параметри и степен асфиксије није утицао на крајње резултате наше студије. Испитаници мушког пола били су два пута чешће заступљени, у односу на испитанике женског пола, у обе посматране групе. Могуће је да је мала величина узорка (65), услед специфичних улазних критеријума саме студије, у односу на знатно већи број испитаника у популационим студијама отежала добијање статистички значајне разлике, у односу на пол, претерминске новорођенчади.

Превремено рођење се често повезује са мушким полом фетуса, а бројне студије су такође показале да је мушки пол у позитивној корелацији са превременим порођајем (142–144). Студија *Peelen MJCS* и сарадника, која је обухватила преко 1.700.000 новорођенчади потврдила је наведену тврдњу. Резултате сличне нашим имала је мултицентрична кохортна студија у Лондону *Teoh PJ* и сарадника који су анализирали новорођенчад из високоризичних трудноћа, изузевши близаначке. Наведна студија је показала да утицај мушког пола није значајније повезан са ризиком од превременог порођаја, што је контрадикторно добијеним резултатима већине студија (145), а у складу са нашим резултатима.

До специфичних резултата су дошли и *Peelen MJCS* и сарадници у својој студији која се бавила утицајем етничке припадности и пола, на превремено рођење. Супротно нашим резултатима, они су показали да је мушки пол статистички заступљенији код превремено рођене новорођенчади, без обзира да ли је порођај наступио спонтано или је индикуван из медицинских разлога. Анализирали су учесталост превременог порођаја код трудница афричког, азијског и медитеранског порекла. Резултати су јасно указивали да је мушки пол чешће заступљен код превременог порођаја. Оно што је занимљиво у овом истраживању је да су труднице афричког порекла, код којих је трудноћа завршена превременим порођајем из медицинских разлога чешће рађале новорођенчад женског пола (146).

У нашој студији, спровели смо анализу ефеката раног третмана егзогеним сурфактантом и инхалаторним кортикостероидом на респираторну функцију превремено рођене новорођенчади, пратећи параметре гасних анализа капиларне крви. Анализирали смо параметре пре и након примене терапије, како бисмо утврдили ефикасност самог третмана. Пре примене терапије, новорођенчад у обе посматране групе су за потребе адекватне оксигенације захтевале више концентрације кисеоника, што указује на тежу респираторну инсуфицијенцију. Након спроведене терапије, уочили смо статистички значајан пораст рН вредности крви, што указује на побољшање ацидо-базног статуса. Такође смо забележили смањење парцијалног притиска угљен-диоксида (pCO_2), што је индикативно за побољшану алвеоларну вентилацију. Поред тога, парцијални притисак кисеоника (pO_2) је био значајно виши након терапије, што указује на бољу оксигенацију крви, у обе посматране групе.

Допринос ове студије је напредна сегментација радиографских снимака грудног коша новорођенчади, коју смо спровели пре, током и након третмана. Ова сегментација нам је омогућила да детаљно анализирамо промене у плућној структури и функцији током различитих фаза терапије. Коришћењем софистицираних техника обраде слике, успели смо да прецизно идентификујемо и квантификујемо промене у плућном ткиву, што је додатно потврдило утицај примењене терапије.

Недавно објављена студија имала је за циљ превенцију БПД анализом утицаја инстилације инхалаторног кортикостероида, заједно са сурфактантом, на инфламаторне медијаторе у трахеалном аспирату. У студији није примећен клинички бенефит од примењене терапије, али је забележено ефикасно антиинфламаторно дејство (147). У нашој студији примена кортикостероидне терапије је статистички значајно допринела смањењу дужине хоспитализације.

Супротно томе, студија спроведена у Тибингену фокусира се на рану примену инхалаторног кортикостероида у превенцији БПД. Ова студија је обухватила изузетно незрелу новорођенчад, са гестацијском старошћу између 23 недеље гестације и 0 дана до 27 недеља гестације и 6 дана. За разлику од наше студије, терапија инхалаторним

кортикостероидом трајала је све док пацијенти нису имали потребу за оксигенотерапијом, респираторном потпором, или до достигања 32. постменструалне недеље.

Резултати из Тибингена показали су да изолована примена инхалаторног кортикостероида значајно смањује учесталост БПД. Поред тога, студија је открила да примена будезонида позитивно утиче на затварање *ductusa areteriosusa*, што додатно доприноси побољшању здравственог исхода код ове изузетно незреле новорођенчади (111).

Радиографија плућа се сматра "златним стандардом" за постављање дијагнозе респираторног дистрес синдрома. У нашем истраживању, детаљно смо разматрали рутинску примену рендгенских снимака грудног коша како бисмо побољшали објективност ове методе. Наш циљ је био прецизнија дијагностика респираторног дистреса и евалуација ефикасности примењене терапије. *Perrii A.* и његови сарадници су недавно анализирали ефикасност ултразвука плућа код превремено рођене новорођенчади која су третирана сурфактантом. Попут нас, анализирали су снимке у три временске тачке: пре терапије сурфактантом, 2 сата након терапије и 12 сати након примене сурфактанта. Доказали су да се ултразвуком плућа могу идентификовати пацијенти којима неће бити потребна поновна доза сурфактанта (148). Ипак, дилема око тога да ли је ултразвук плућа супериорнији од радиографије плућа остаје актуелна (149–152). У једном од највећих перинаталних центара у Турској, спроведена је проспективна компаративна анализа ефикасности ултразвука плућа и радиографије. Главни циљ овог истраживања био је предвидети потребу за додатном дозом сурфактанта и проценити терапијски неуспех, код примене континуираног позитивног притиска у дисајним путевима (149).

Као што смо већ напоменули, истраживања су углавном усмерена на РДС код новорођенчади, јер овај проблем представља значајан фактор ризика за смртност и здравствене компликације код новорођенчади. Међутим, и поред тога, потпуна потврда РДС код превремено рођене деце још увек захтева примену радиолошких прегледа, иако се примена ултразвука све више истражује и користи у овом контексту (30,125,153). Са намером да убрзамо процес дијагностиковања и праћења опоравка пацијената који болују од РДС, развили смо алгоритам за сегментацију плућа. Овај алгоритам омогућава аутоматско препознавање граница плућног ткива на рендгенским или ултразвучним снимцима, чиме се олакшава и убрзава анализа стања плућа. На тај начин, медицински тим може брже и прецизније оценити напредак болести и ефикасност примењене терапије, што може значајно допринети бољем управљању лечења пацијената са РДС-ом.

У општем смислу, истраживање сегментације плућних регија често се спроводи код одраслих особа користећи различите алгоритамске приступе. *Hamad Y.A.* и његови колеге су се фокусирали на приступ који се заснива на сличности пиксела, посебно истражујући Отсу метод прага. Овај метод олакшава подешавање слике на два различита региона, претпостављајући да слика садржи тамни објекат на светлој позадини или обрнуто. Када је реч о сегментацији плућа на рендгенским сликама, тамна област на слици се сматра плућним ткивом, док се остали делови слике сматрају позадином. Овај приступ се користи како би се прецизније издвојиле плућне регије за даљу анализу, што може бити од суштинског значаја за правилну дијагнозу и праћење стања плућа, код одраслих особа (154).

У развоју нашег приступа, детаљније смо истражили рад *Mehmood M* и сарадника (124), који су успешно применили сличну методологију за сегментацију и детекцију рака дојке. Њихов рад је показао да приступ заснован на „прагу“ може бити ефикасан у издвајању плућних регија, на медицинским сликама. Такође смо проучили рад *Vijh S* и његовог тима (155), који је додатно потврдио успех приступа заснованог на „прагу“ у сегментацији плућа, уз коришћење морфолошких операција за корекцију евентуалних недостатака и успешну детекцију канцера плућа.

Наш приступ представља синтезу ових сазнања. Користимо приступ заснован на „прагу“ за издвајање плућних сегмената, али примењујемо га у специфичном контексту превремено рођене деце, са РДС. Надоградили смо овај приступ користећи морфолошке операције како бисмо побољшали прецизност сегментације. На тај начин, наш циљ је био да постигнемо прецизну сегментацију плућа и унапредимо разумевање медицинских дијагностичких слика, што је кључно за правилну дијагнозу и лечење ових рањивих пацијената.

Наш алгоритам би могао да значајно допринесе будућим истраживањима у области примене метода сегментације плућних регија. Пажљиво прилагођене методе које смо користили омогућиле су нам да постигнемо висок ниво прецизности у сегментацији плућне регије. Ова прилагођеност подразумева комбинацију приступа заснованог на „прагу“, који нам омогућава да јасно разграничимо плућно ткиво од околних структура и употребу морфолошких операција које додатно побољшавају квалитет сегментације.

Резултати нашег истраживања би могли имати значајне импликације у медицинској дијагностици, посебно у области неонатологије. Висока прецизност нашег алгоритма би могли омогућити лекарима да тачније процене стање плућа код превремено рођене деце са РДС. Ови резултати наглашавају важност нашег истраживања у побољшању медицинских дијагностичких техника и увођењу напредних метода обраде слика, у пракси неонаталне медицине. Такође, добијени резултати потврђују да наш приступ може бити од користи и у ширем научном контексту. Ова применљивост сугерише да развијене методе сегментације плућа могу бити корисне у различитим областима медицинског истраживања и клиничке праксе, што отвара нова врата за даљи развој и примену ове технологије (125,136,138).

Уобичајена пракса је анализирати индикаторе матрице конфузије како бисмо проценили перформансе креираних алгоритама, пружајући детаљан увид у њихову ефикасност и валидност у контексту сегментације плућних регија код новорођенчади са РДС-ом. Наш алгоритам се истиче постизањем изузетних резултата, што јасно указује на његов допринос у области медицинске сегментације плућних, код новорођенчади.

Конкретно, наш алгоритам показује високу специфичност од 0.95, што указује на тачност у идентификацији здравог плућног ткива. Осетљивост од 0.84 сугерише на способност алгоритма да правилно детектује присуство РДС-а. Глобална тачност од 0.93 показује укупну прецизност нашег алгоритма у сегментацији плућних регија. Прецизност од 0.81 указује на поузданост алгоритма у идентификацији плућних регија, као захваћених РДС-ом. Ф-мера од 0.82 представља хармонијску средину између прецизности и осетљивости алгоритма. Matthews коефицијент корелације од 0.78 пружа меру квалитета сегментације плућа. Осим тога, Dice индекс од 0.82 и Jaccard индекс од 0.71 додатно потврђују доследност и прецизност нашег алгоритма, у односу на референтне методе евалуације. Сви ови показатељи сведоче о доследности и прецизности нашег алгоритма у сегментацији плућних регија код новорођенчади са

РДС-ом, пружајући потврду о његовој поузданости и ефикасности у клиничком окружењу.

Вредност AUC испод ROC криве од 0.89 додатно наглашава висок ниво перформанси нашег алгоритма, посебно у ситуацијама с неуравнотеженим класама, што потврђује значај и релевантност нашег истраживања у области медицинског сегментације плућних регија код новорођенчади са РДС-ом. Иако су и други истраживачи постигли сличне резултате у анализи перформанси њихових алгоритама, наш алгоритам се издваја као значајан допринос медицинској дијагностици овог осетљивог популационог сегмента (124,136,156). Наведени резултати потврђују важност даљег истраживања у овој области, како бисмо наставили да унапређујемо методе сегментације и пружили боље медицинске услуге новорођенчадима са РДС-ом.

РДС представља водећи узрок морталитета међу превремено рођеном новорођенчади. Дијагностиковање овог стања заснива се на клиничким параметрима и коришћењу додатних дијагностичких средстава. Радиографија грудног коша је један од најчешће коришћених дијагностичких метода за постављање дијагнозе РДС-а. Међутим, постоји стална дебата о томе да ли је за дијагнозу РДС кориснија радиографија грудног коша или ултразвук плућа. У нашој студији, за дијагнозу РДС коришћена је радиографија грудног коша, чији су снимци касније софтверски процесуирани у циљу објективизације слике и тачније класификације РДС-а. Овај приступ омогућава прецизнију евалуацију снимака и може допринети бољем разумевању стања пацијената. Прегледни рад који су спровели *Hiles M* и сарадници указује на предности и недостатке обе дијагностичке методе. Радиографија грудног коша има неколико кључних предности у односу на ултрасонографију. На пример, омогућава проверу позиције ендотрахеалног тубуса, што је од суштинског значаја за превенцију потенцијалних оштећења плућа узрокованих неправилним позиционирањем тубуса (157). Дебата око избора дијагностичког средства за РДС је важна јер свака метода има своје специфичне предности и недостатке. Радиографија грудног коша пружа јасне слике анатомије плућа и може помоћи у препознавању других могућих проблема, док ултрасонографија нуди предност неинвазивности и могућност поновљених прегледа без излагања пацијента зрачењу. У закључку, наша студија наглашава значај радиографије грудног коша у дијагностиковању РДС-а, нарочито када се снимци додатно процесуирају ради постизања објективнијих резултата. Насупрот наведеној супериорности радиографије грудног коша, не могу се занемарити штетни ефекти зрачења, посебно код неонатуса код којих је негативни ефекат зрачења знатно већи. Радиографско зрачење може имати дугорочне последице на здравље новорођенчади, укључујући повећан ризик од развоја малигнитета и других зрачењем изазваних обољења, у каснијем животу (157,158). У нашој студији је извршена софтверска обрада радиографских снимака плућа јер је то рутинска дијагностичка метода која се користи за дијагностиковање РДС.

У Индији је спроведена занимљива студија која је обухватила 100 новорођенчади са циљем процене ефикасности коришћења ултразвука плућа за одређивање потребе за сурфактантом у лечењу РДС-а (159). Резултати ове студије су слични резултатима истраживања које су спровели *Kartikeswar* и сарадници, где су у својој проспективној опсервационој студији анализирали употребу ултразвука плућа у дијагностици РДС у поређењу са златним стандардом - рендген снимком плућа и клиничким налазима (150). У оба истраживања закључено је да је употреба ултразвука веома поуздана у дијагностици РДС-а, процени степена озбиљности болести и предикцији потребе за применом сурфактанта. Ова студија из Индије додатно потврђује значај ултразвука

плућа у неонаталној медицини, посебно у контексту дијагностике и лечења РДС-а. Идентификација нових, неинвазивних метода за процену стања новорођенчади од виталног је значаја, а ултразвук се показао као корисна алтернатива или допуна традиционалним методама попут РТГ снимања. Поузданост ултразвука у постављању дијагнозе РДС-а и процени тежине болести има потенцијал да промени клиничку праксу и побољша исходе за новорођенчад. Узимајући у обзир чињеницу да ултразвук не носи ризик од излагања зрачењу, да се може понављати неограничено, да се врши поред постеље новорођенчета ова метода може имати предност, у односу на РТГ.

У Индији је спроведена опсежна мултицентрична студија са циљем да се процене пренатални и постнатални фактори који утичу на дужину хоспитализације превремено рођене новорођенчади. У истраживање су укључена новорођенчад рођена између 25. и 33. недеље гестације, која су била хоспитализована у 12 различитих јединица неонаталне интензивне неге. Анализирани су фактори везани за мајку, као што су број порођаја (паритет), хипертензивни синдром, гестацијски дијабетес мелитус, број фетуса, примена стероида пре порођаја, хориоамнионитис, као и перинатални фактори: тип порођаја, пол новорођенчета, подаци о реанимацији, и однос телесне тежине, при рођењу и гестацијске старости. Такође су разматрани постнатални фактори као што су РДС, БПД, сепса и некротизирајући ентероколитис (НЕК). Резултати студије показују да се дужина хоспитализације повећава сразмерно смањењу гестацијске старости и телесне тежине, при рођењу, у просеку за 9 дана. Поред тога, установљено је да РДС повећава дужину хоспитализације просечно за 3 дана, док БПД доприноси продужетку хоспитализације за 6 дана (160).

Слично, у нашој студији постојала је негативна корелација између гестацијске старости и дужине хоспитализације, тј. новорођенчад мање гестацијске старости су дуже била хоспитализована ($p < 0,001$), док није уочена статистички значајна разлика у дужини хоспитализације у односу на пол испитаника ($U=324,500$; $p=0,376$). Испитаници са мањом телесном тежином, при рођењу захтевали су дужу хоспитализацију ($N=12,446$; $p=0,014$), слично резултатима других аутора ($N=12,446$; $p=0,014$).

Findlay E и њени сарадници спровели су истраживање о дужини хоспитализације превремено рођене новорођенчади са гестацијском старошћу од 22. до 34. недеље. У истраживању су анализирани гестацијска старост приликом рођења и отпуста, пол новорођенчета, као и најчешћу патологију ове популације укључујући БПД, ДАП, НЕК, ретинопатију прематуритета (РОП) (степен 3 или 4), сепсу и интракранијално крварење. Студија, која је обухватила 727 превремено рођене новорођенчади, спроведена у Шкотској, такође је показала да се дужина хоспитализације повећава са мањом гестацијском старошћу. Такође је утврђено да су новорођенчад ниже гестације имала више придружених болести, које су специфичне за прематуритет. Ова студија наглашава важност предвиђања дужине хоспитализације како за клиничаре, тако и за родитеље, јер смањује бригу родитеља, олакшава комуникацију између лекара и родитеља, и помаже у разумевању процеса опоравка до отпуста (150).

Студија коју су спровели *AlJohani* и сарадници у Саудијској Арабији анализирао је дужину хоспитализације код превремено рођене новорођенчади од 23. до 36. ГС. Резултати су показали да су новорођенчад рођена у 23-24. гестацијској недељи имала три пута дужи боравак у болници, у поређењу са новорођенчадима рођеним у 30-31. гестацијској недељи. Најкраћи период хоспитализације имала су

новорођенчад рођена у 35-36. гестацијској недељи. Новорођенчад са телесном масом од 570-700gr провела су више од 100 дана у Јединици неонаталне интензивне неге, док су новорођенчад са телесном масом већом од 2000gr провела само 7 дана. Студија је утврдила да су новорођенчад рођена у 23. до 24. гестацијској недељи имала просечну дужину хоспитализације од 122 и 119 дана, што би одговарало коригованим гестацијским недељама од 40,2 и 41. Новорођенчад рођена између 27. и 30. гестацијске недеље имала су дужину хоспитализације која је одговарала периоду од 38. до 40. гестацијске недеље док су новорођенчад рођена између 34. и 36. недеље гестације имала краћи период хоспитализације, у односу на период до термина порођаја (162).

Велика студија коју су спровели *Seaton SE* и сарадници у Енглеској обухватила је 21.631 новорођенче гестацијске старости од 24. до 31. гестацијске недеље. Ова студија је имала за циљ да процени дужину хоспитализације превремено рођене новорођенчади и да утврди како различити фактори утичу на време проведено у болници. Резултати студије су показали да су новорођенчад рођена у 24. гестацијској недељи имала просечну дужину хоспитализације од 123 дана. Ово време одговарало је 41,6 коригованој гестацијској недељи, што значи да су ова новорођенчад остала у болници до нешто више од пуног термина трудноће. Новорођенчад рођена између 26. и 28. гестацијске недеље имала су краћу дужину хоспитализације од преосталог времена до термина порођаја. Конкретно, новорођенчад рођена у овом распону гестацијске старости била су отпуштена из болнице пре него што су достигла гестацијску старост која би одговарала пуном термину порођаја. С друге стране, новорођенчад рођена у 30. и 31. гестацијској недељи имала су знатно краћу дужину хоспитализације у односу на термин порођаја. Ова новорођенчад су у просеку провела око 30 дана мање у болници, у односу на време које би било потребно да достигну пун термин трудноће. Ова студија је важна јер пружа детаљан увид у дужину хоспитализације превремено рођених новорођенчади и показује како гестацијска старост утиче на време проведено у болници. Ови подаци су од великог значаја за клиничаре и родитеље јер помажу у предвиђању дужине боравака у болници и планирању неопходне неге (163). И наше истраживање, иако на малом узорку, је имало сличне резултате.

Студија спроведена у Етиопији показала је да одређене болести, као што је РДС, значајно повећавају дужину хоспитализације превремено рођене новорођенчади. Истраживање је обухватило новорођенчад различите гестацијске старости и анализирано утицај различитих здравствених стања на време проведено у болници. Подаци из студије показују да су новорођенчад која су развила РДС имала значајно дужи боравак у Јединици неонаталне интензивне неге у поређењу са новорођенчадима која нису имала ову болест (164).

Студија коју су спровели *Mehretie Y* и сарадници у Етиопији детаљно је анализирану дужину хоспитализације код новорођенчади са веома малом телесном масом. Узорком од 110 пацијената, ова истраживања су показала да се дужина хоспитализације кретала у распону од 13,25 до 40 дана, са просечном вредношћу од 24 дана. Коригована гестацијска недеља на отпусту из болнице била је у просеку 36,2 недеље, са опсегом од 33 до 41 недеље гестације. Новорођенчад која су имала дужи период хоспитализације од 24 дана суочавала су се са различитим компликацијама током боравака у болници. Ове компликације укључују интрахоспиталну сепсу, некротизирајући ентероколитис и жутицу, које су значајно допринеле продужавању времена неопходног за медицинску негу и опоравак (165). Наше истраживање није анализирано наведене болести, али су и оне могле утицати на дужину хоспитализације.

Levin G и сарадници су у својој студији анализирали дужину хоспитализације новорођенчади рођене пре 34. недеље гестације, која су рођена хитним царским резом или вакум екстракцијом. Резултати ове студије показали су да су новорођенчад рођена царским резом имала дужу хоспитализацију, са просечном дужином боравка у болници од 30 дана. Насупрот томе, новорођенчад рођена вакум екстракцијом била су хоспитализована у просеку 21 дан. Објашњење за ову разлику у дужини хоспитализације лежи у већој телесној маси новорођенчади рођене вакум екстракцијом. Већа телесна маса често је повезана са мањим ризиком од компликација и бржим опоравком, што доприноси краћем боравку у болници. Са друге стране, новорођенчад рођена царским резом, која обично имају нижи телесну масу и могуће додатне медицинске компликације због самог разлога хитног порођаја, захтевају дуже време за стабилизацију и опоравак. Ова студија наглашава важност праћења различитих метода порођаја и њиховог утицаја на исходе неонаталне неге (166).

У нашој студији није било статистички значајне разлике у дужини хоспитализације између новорођенчади рођене природним путем и царским резом ($U=273,000$; $p=0,242$). Медијана и опсег међуквртила за природни порођај 38,00 (21,00 – 59,00), док је медијана и опсег међуквртила за царски рез 30,00 (23,00 – 42,25)

Sexty RE и сарадници су у својој студији анализирали дужину хоспитализације веома превремено рођене новорођенчади у Холандији у два различита временска периода: 1983. и 2003. године. Истраживање је показало значајне разлике у дужини боравка у Јединицама неонаталне интензивне неге. Новорођенчад из 2003. године провела су 57% краће време у Јединици неонаталне интензивне неге, са просечном дужином од 16 дана, у поређењу са новорођенчадима из 1983. године, чија је просечна дужина боравка била 38 дана. Осим тога, новорођенчад из 2003. године су била краће хоспитализована у болници у целини, са просечним боравком од 11 дана, што је за 17% краће у поређењу са другом групом из 1983. године. Ове разлике се могу приписати напредовањима у неонаталној нези, посебно чешћој примени континуираног позитивног притиска у дисајним путевима (CPAP-од енг. *Continuous positive airway pressure*) и употреби кофеина. Ови третмани значајно су допринели бржем и ефикаснијем лечењу респираторних проблема код веома незреле новорођенчади, што је резултирало краћим периодима хоспитализације (167).

За потребе лечења РДС користили смо две врсте сурфактанта (*Alveofact* и *Curosurf*). Анализом испитиване и контролне групе пацијената уочили смо разлику у погледу доношења одлуке о врсти сурфактанта који смо користили. На основу вредности Хи-квадрат теста можемо закључити да је сурфактант свињског порекла био примењен знатно чешће у обе испитиване групе. Чешћа примена сурфактанта говеђег порекла (*Alveofact*) у терапијској групи може се објаснити тиме што је било више касно претерминске новорођенчади у терапијској групи, у односу на контролну, што је могло утицати на крајњи исход. (По протоколу наше установе код касно претерминске новорођенчади чешће се примењује овај тип сурфактанта).

Генерално, у нашем истраживању уочено је знатно краће трајање хоспитализација у терапијској (31 дан), у односу на контролну групу (35,5 дана; $p=0,044$), али због индикативне разлике у ГС између посматраних група испитаника ($p=0,075$) и значајне разлике у врсти датог сурфактанта не може се са сигурношћу тврдити да је краћа хоспитализација искључиво последица ефеката инхалаторне примене стероида. Линеарна регресиона анализа која је коришћена за испитивање

комбинованог утицаја гестацијске старости и типа сурфактанта на дужину трајања хоспитализације указала је да је гестацијска старост била значајан предиктор дужине хоспитализације ($F=10,402$; $p=0,001$; $R^2=0,411$). Такође, постојала је, мада слаба негативна корелација ($\rho=-0,339$; $p=0,072$) између гестацијске старости и дужине хоспитализације код пацијената који су били на третману кортикостероидима.

Врста апликованог сурфактанта није утицала на дужину хоспитализације, али је показан статистички значајан утицај на дужину механичке вентилације. Медијана и опсег међуквартила за *Alveofact* били су 5,00 дана (од 4,00 до 11,00), док су за *Curosurf* износили 10,00 дана (од 5,00 до 17,00). Ова разлика може бити објашњена чињеницом да су новорођенчад која су третирана *Curosurf*-ом била ниже гестацијске старости, што је довело до дуже примене механичке вентилације.

Механичка вентилација може да узрокује „повреду“ плућа, а таква плућа су подложнија абнормалности алвеоларног сурфактанта изазване вентилацијом, које су укључене у прогресију повреде. Резултати студије *Krischer JM* и сар. 2021. указују да ефекти механичке вентилације на сурфактант могу бити различити код здравих, у односу на претходно већ „повређена“ плућа, тј. ефекти различитих режима вентилације и позитивног притиска на крају експиријума (енгл. *positive end-expiratory pressure-PEEP*) могу утицати на структуру крвно-гасне баријере, ултраструктуру ћелија алвеоларног епитела типа два (АЕ2) и интрацелуларни „базен“ сурфактанта (168).

Такође, брзо апликовање сурфактанта у плућа може изазвати пролазну десатурацију кисеоником и брадикардију, или значајне компликације као што су тешка опструкција дисајних путева, плућно крварење, пнеумоторакс или плућна хипертензија, што свакако може утицати на трајање вентилације (169) обзиром да су говеђи и свињски сурфактант површински активне супстанце које се разликују по свом пореклу, саставу, фармацеутском облику и клиничкој дози, оправдано се поставља питање има ли разлике у њиховим краткорочним и дугорочним терапијским ефектима, код превремено рођене деце.

Magni T и њени сарадници су извршили систематски преглед литературе како би проценили економске издатке и трошкове код новорођенчади са РДС-ом лечених сурфактантима различитог порекла. Истраживачи једне студије су дошли до закључка да нема значајних разлика у дужини хоспитализације или укупним трошковима лечења у Јединицама неонаталне интензивне неге код новорођенчади која су третирана различитим сурфактантима. Две студије су показале да рана примена само порактант алфа (*Curosurf*) у поређењу са берктантом, као и порактант алфа са СРАР -ом у односу на калсурф са СРАР -ом смањује болничке трошкове и трошкове лечења. Две студије су показале да је примена само СРАР -а у поређењу са раном применом сурфактанта са СРАР-ом била повезана са мањим компликацијама и мањим укупним трошковима лечења. Такође је једна студија указала да рана примена сурфактантима има бољи исход РДС-а и ниже трошкове лечења у односу на касну примену сурфактанта (170).

РДС је значајан узрок морталитета, а једна од најтежих хроничних респираторних компликација је БПД. Патогенеза БПД-а је комплексна и укључује многе факторе, а међу најзначајнијим је инфламација. Због тога се антиинфламаторна терапија кортикостероидима сматра једним од најважнијих метода у превенцији ове болести. Међутим, употреба системских кортикостероида може имати нежељене ефекте, укључујући и неуроразвојне исходе. Због тога се предност даје

кортикостероидима који се примењују локално на плућа, омогућавајући једнаку ефикасност у супресији инфламације са мањим ризиком од нежељених ефеката.

Истраживање *Нео М* и сарадника, које је испитивало утицај будезонида и сурфактанта на превенцију БПД-а код новорођенчади веома мале телесне масе ($<1500\text{gr}$), показало је да су новорођенчад у контролној групи, која су третирана само сурфактантом, имала статистички значајно дужи боравак у болници од $91,9 \pm 20,3$ дана, у односу на терапијску групу која је третирана сурфактантом и будезонидом, где је дужина боравка у болници износила $73,2 \pm 19,5$ дана, слично нашим резултатима. Супротно нашим резултатима, није забележена статистички значајна разлика у трајању инвазивне механичке вентилације, У обе посматране групе, трајање инвазивне механичке вентилације се кретало у распону међуквартила од 4 до 14 дана (139).

У нашем истраживању, примена кортикостероидне терапије није статистички значајно утицала на трајање механичке вентилације. Ипак, новорођенчад која су била на третману инхалаторним кортикостероидом су 1,5 дан краће захтевала примену инвазивне вентилације.

Оксидациони стрес настаје као резултат дисбаланса између производње реактивних врста кисеоника и антиоксидативне одбране. Систем антиоксидативне одбране обично се појачава са гестацијском старошћу, али превремено рођена новорођенчад су изложена већем ризику од оксидационог стреса. У току феталног развоја, плод је у условима релативне хипоксије, али се након пресецања пупчане врпце повећава парцијални притисак кисеоника. Висок парцијални притисак кисеоника повећава ризик од производње реактивних кисеоничних радикала. Постнатална инфламација је показана као кључни фактор у овом процесу, јер ћелије инфламације ослобађају велике количине реактивних кисеоничних радикала и протеаза. Ово може довести до оштећења ћелија, дисфункције ендотела, као и прекомерне синтезе проинфламаторних цитокина и слободних радикала (37,75).

Истраживање *Negi R* и сарадника је показало да су вредности реактивних врста кисеоника повећане код пацијената са РДС-ом (171), а *Dizdar EA* и сарадници су дошли до закључка да су повишене вредности оксидационих параметара у односу на антиоксидационе механизме код новорођенчади са РДС-ом пропорционално повезане са тежим обликом болести и морталитетом (172). Изузетно незрела новорођенчад и новорођенчад веома мале телесне масе су изложенија оксидационом стресу, па самим тим и РДС-у (34).

Реактивни кисеонични радикали узрокују повећану пропустљивост ендотела капилара што за последицу има пролазак полиморфонуклеарних леукоцита у лумен алвеола, ослобађање интерлеукина, слободних радикала који повећавају инфламаторни процес (74,75). *Gitto E* и сарадници су у свом истраживању показали повишене вредности маркера оксидационог стреса у бронхоалвеоларном лавату код новорођенчади са РДС-ом (173). Главни третман у лечењу РДС-а је примена сурфактанта који смањује површински напон алвеола и спречава њихов колапс. Осим ове улоге, егзогени сурфактант садржи и високе концентрације антиоксидационих ензима каталазе и супероксид дизмутазе, што за последицу има смањење вредности оксидованог глутатиона у бронхоалвеоларном лавату новорођенчади која су лечена сурфактантом (174). У нашем истраживању није утврђена статистички значајна разлика у нивоу прооксиданаса пре и након примене сурфактанта. Анализирани подаци

показују да промене у концентрацији прооксиданаса нису довољно велике да би се сматрале значајним са статистичког становишта. Ово указује на то да примена сурфактанта није имала мерљив утицај на ниво прооксиданаса у нашим узорцима.

Због својих особености, сурфактант се користи и као носач за друге лекове попут будезонида. У свом истраживању, *Kothe TB* и његов тим су испитивали утицај примене сурфактанта са будезонидом на инфламацију. Користећи експерименталне животиње, они су анализирали како ова комбинација утиче на различите аспекте инфламаторног одговора у респираторном систему. Резултати су показали да је примена сурфактанта са будезонидом довела до смањења инфламаторних одговора упоредивих са стандардним антиинфламаторним терапијама. Овај антиинфламаторни ефекат би могао бити од значаја за третман различитих облика респираторних обољења, укључујући и оне који су повезани са инфламаторним процесима, као што је респираторни дистрес синдром (175).

Спроведене су различите студије које су испитивале ефикасност мешавине будезонида и сурфактанта у превенцији БПД-а код новорођенчади са РДС-ом. Резултати ових студија указују на значајно смањење учесталости БПД-а код те новорођенчади. Овај вид терапије показао је обећавајуће резултате у смањењу ризика од развоја БПД-а, у овој популацији (110,118).

У свом истраживању, тим састављен од *Yeh TF* и сарадника је спровео студију у три терцијарне здравствене установе, у две различите земље. Фокус студије је био на истраживању утицаја ендотрахеалне примене будезонида и сурфактанта у превенцији БПД-а. Истраживање је обухватило 265 новорођенчади, која су рођена са веома малом телесном масом, која су показивала тежак облик РДС, због чега је била потребна примена механичке вентилације. Анализом трахеалног аспирата, одређиване су концентрације IL-1, IL-6 и IL-8. На крају, тим је дошао до закључка да је група третирана сурфактантом и будезонидом имала мању вероватноћу да развије БПД, у поређењу са групом која је третирана само сурфактантом. Додатно, група која је примила комбинацију сурфактанта и будезонида захтевала је мање дозе сурфактанта и имала је значајно ниже концентрације интерлеукина у трахеалном аспирату (110).

McEvoy ST и њени сарадници су истраживали ефекат различитих доза будезонида и сурфактанта на спречавање развоја БПД, код изузетно рано рођене деце. У овој студији, такође, забележено је смањење концентрације интерлеукина у трахеалном аспирату, међутим, није било статистички значајних разлика у учесталости БПД-а, међу посматраним групама (176).

Кио HT и његов тим су спровели истраживање о утицају комбиноване терапије будезонида и сурфактанта на превенцију БПД-а, код новорођенчади која су рођена са изразито малом телесном масом. Фокус је био на испитивању како ова комбинација лекова утиче на функцију њихових плућа и смањењу ризика од развоја БПД-а. У наведеном истраживању, закључци су показали да су новорођенчад која су примила ову комбиновану терапију имала бржи опоравак плућа, у прва три дана од почетка третмана. Такође, забележена је значајно нижа стопа смртности и мања учесталост БПД, у овој групи у поређењу са контролним групама које нису примале ову терапију. Праћење пацијената се није завршило са завршетком лечења, већ је трајала у периоду од две до три године након третмана, што је омогућило да се прате потенцијални дугорочни ефекти терапије на функцију плућа и опште здравље новорођенчади (177).

У истраживању спроведеном од стране *Bassler D* и његових колега, фокус је био на изузетно превремено рођеној новорођенчади (од 23. до 27. гестацијске недеље и шест дана). Циљ истраживања био је да испита утицај ране инхалаторне примене будезонида у спречавању развоја БПД-а. Примена будезонида или плацеба је почела у првих 24 сата живота новорођенчади и наставила се све док нису више имали потребу за додатним кисеоником, или позитивним притиском у дисајним путевима, или до пуне 32. недеље гестације. Резултати су показали да је учесталост БПД-а у групи која је примала будезонид износила 27,8%, док је у плацебо групи била 38,0%. Додатно, новорођенчад у групи која је примала будезонид показала су мању потребу за затварањем *ductus arteriosus* у односу на контролну групу, што се објашњава антиинфламаторним дејством будезонида (111).

У својој студији, *Du FL* и сарадници су истраживали ефекат сурфактанта (порактант алфа) и будезонида на учесталост БПД. Истраживање је обухватило 120 новорођенчади рођених пре 32. недеље гестације, са телесном масом на рођењу нижом од 1500gr. Пацијенти су били подељени у четири различите групе. Резултати студије показали су да није било статистички значајних разлика у нивоима респираторних опструктивних симптома, међу посматраним групама. Наведена студија је демонстрирала да примена порактант алфа и будезонида значајно смањује учесталост БПД-а у поређењу са групом која је примила само порактант алфа (178).

Наша студија указује на значајно смањење вредности супероксид анјон радикала након завршене терапије инхалаторним кортикостероидом, што нам указује на утицај примене инхалаторног кортикостероида. Што се осталих прооксиданаса тиче није било статистички значајне разлике, у њиховим вредностима.

Tiwari P и њене колеге су у свом истраживању анализирали ефекте системске примене кортикостероида на биомаркере оксидативног стреса и антиоксидативни одбрамбени систем у плазми пацијената са артритисом. Пацијенти су били подложни дуготрајној и различитој експозицији системским кортикостероидима, као делу своје терапије. Резултати ове студије указали су да дуготрајна употреба системских кортикостероида смањује нивое антиоксидативних одбрамбених маркера, као што су каталаза, супероксид дизмутаза и глутатион у плазми, слично нашим резултатима. Истовремено, забележено је повећање нивоа малонилалдехида, који је биомаркер оксидативног стреса и указује на присуство оксидативног стреса у телу пацијената (179). Претраживањем литературе нису пронађене студије сличне нашој у којима је анализиран утицај инхалаторне кортикостероидне терапије на параметре оксидативног стреса код превремено рођене новорођенчади.

У нашој студији је уочен пораст лимфоцита и пад неутрофила у моменту започињања инхалаторног кортикостероида. Однос неутрофила и лимфоцита (НЛР), израчунат као једноставан однос између броја неутрофила и лимфоцита измерених у периферној крви, је биомаркер који коњугује два лица имуног система: урођени имуни одговор, углавном због неутрофила, и адаптивни имунитет, подржан лимфоцитима (180). Неутрофили су одговорни за прву линију имунског одговора домаћина против инвазивних патогена, кроз различите механизме, укључујући хемотаксу, фагоцитозу, ослобађање реактивних врста кисеоника (ROS), грануларне протеине и производњу и ослобађање цитокина (181). Неутрофили такође играју важну регулаторну улогу у адаптивном имунитету и главне су ефекторске ћелије, током системског инфламаторног одговора (СИРС). Као регулатори урођеног имунитета, неутрофили

регрутују, активирају и програмирају друге имуне ћелије, лучећи низ проинфламаторних и имуномодулаторних цитокина и хемокина који су способни да побољшају регрутовање и ефекторске функције других имуних ћелија, као што су дендритске ћелије, ћелије, NK ћелије, CD4, CD8 и $\gamma\delta$ T ћелије, као и мезенхимске матичне ћелије(182).

Изоловани пораст броја неутрофила, а самим тим и повишен НЛР, може се уочити у неколико стања: бактеријска или гљивична инфекција (183–185), или било које стање које карактерише оштећење ткива које активира СИРС. То је зато што рану хипердинамичку фазу инфекције карактерише проинфламаторно стање, посредовано неутрофилима и другим инфламаторним ћелијама (183). СИРС је повезан са супресијом апоптозе неутрофила, што повећава убијање посредовано неутрофилима као део урођеног одговора (183). Дакле, НЛР се често карактерише повећањем неутрофила и падом лимфоцита.

Поред тога, у Ротердамској студији је показано да су нивои НЛР независно и значајно повезани са повећаним ризиком од морталитета од свих узрока (ХР 1,64; 95% ЦИ 1,44-1,86) (186). Рано повећање (<6 х) НЛР-а након акутног физиолошког стреса могло би дати НЛР-у улогу маркера акутног стреса раније од других лабораторијских параметара (нпр. број белих крвних зрнаца, бактеријемија, С-реактивни протеин).

Иначе, лимфоцити, у својој разноликости (Б ћелије; Т ћелије CD4-позитивне, CD4/CD8-негативне или CD8-позитивне; Т ћелије природне убице), посебно су одговорни за адаптивни имунитет, обезбеђујући антиген-специфичан одговор који регулише главни комплекс хистокомпатибилности (МНС) класе I. Активност лимфоцита је укључена у одговор домаћина на вирусе, туморске ћелије, атопију и СИРС (187). Нижи НЛР је обично повезан са повољним прогностичким факторима у свакој области примене, одражавајући очуван имуни баланс. Иако је НЛР доказано независни прогностички фактор морбидитета и морталитета, његова нормална гранична вредност је још увек под расправом.

Резултати наше студије показују да је ослобађање O_2^- било статистички значајно више непосредно пре започињања терапије инхалаторним кортикостероидом у односу на иницијално мерење.

Плућа претерминске новорођенчади су посебно склона оксидативним оштећењима изазваним реактивним врстама кисеоника и азота. Ова новорођенчад су често 1) изложена високим концентрацијама кисеоника, 2) имају инфекције или упале, 3) имају смањену антиоксидантну одбрану и 4) имају висок ниво слободног гвожђа који повећава стварање токсичних радикала. Претпоставља се да је оксидативни стрес имплициран у неколико стања новорођенчади. Верује се да се оксидативни стрес више повећава када се реанимација изводи чистим кисеоником у поређењу са амбијенталним ваздухом и да је најефикаснија стратегија вентилације избегавање механичке вентилације, уз коришћење назофарингеалног континуираног позитивног притиска у дисајним путевима, кад год је то могуће. Савремени приступ лечења РДСа, подразумева примену неинвазивне вентилације како би се смањила траума плућа, а тиме побољшао исход лечења и квалитет живота. Наши резултати указују на сигнификантну разлику у заступљености вентилације међу посматраним групама у трећем мерењу. Такође, разликовали су се и модалитети вентилације (188).

Слободни радикали су високо реактивни молекули који садрже један или више неспарених електрона. Они донирају или апстрахују електроне из других молекула у покушају да упаре своје електроне и генеришу стабилнију врсту. Реактанти добијени кисеоником који се заједнички називају реактивне врсте кисеоника (ROS) као и реактивне врсте азота (RNS) нормално се производе у живим организмима. Када се производе у вишку, они су важни посредници оштећења ћелија и ткива. Настала штета се назива оксидативни стрес. Слободни радикали су веома нестабилни и неколико ензима и молекула мале молекулске тежине са антиоксидативним својствима штите од њих. Ови заштитни молекули су део антиоксидативног одбрамбеног система. Постоји критична равнотежа између стварања слободних радикала и антиоксидативне одбране. Реакције слободних радикала доводе до оксидације липида, протеина, полисахарида и до оштећења ДНК (фрагментације, модификације база и прекида ланца), као последица тога, радикали имају широк спектар биолошки токсичних ефеката.

Оксидативним стресом погођени органи, развијају различиту клиничку симптоматологију. Није ретко да буду захваћена два или више органска система. Зависно од места деловања могу се развити бронхопулмонална дисплазија/хронична болест плућа, ретинопатија прематуритета, некротизирајући ентероколитис и перивентрикуларна леукомалација (173). Ако је концепт „болести радикала кисеоника у неонатологији“ тачан, то значи да поменута стања нису различите болести већ припадају истом ентитету и дају различите симптоме према којима су органи најчешће захваћени. У поређењу са здравим одраслим особама, нижи нивои антиоксиданата у плазми укључујући витамин Е, β -каротен, мелатонин и сулфхидрилне групе, ниже концентрације протеина који везују метале у плазми као што су церулоплазмин и трансферин, и смањена активност еритроцит супероксид дисмутазе су типични за новорођенчад.

Сама изложеност хипероксији, иако је неопходна за преживљавање превремено рођене новорођенчади са РДС-ом, вероватно изазива прекомерну производњу ROS/RNS у респираторном систему. Међутим, постоји неколико потенцијалних узрока интра- и екстрацелуларног оксидативног стреса код превремено рођене новорођенчади са РДС-ом. Високе инспираторне концентрације кисеоника потребне за постизање адекватне артеријске оксигенације, прооксидативних лекова, као и инфекција или екстрапулмонална инфламација могу све да подстакну акумулацију ROS и коришћење и исцрпљивање антиоксидативних фактора (189).

У експерименталним моделима респираторног дистреса примећено је да су специфичне мете хипероксичног инzulта плућа васкуларне ендотелне ћелије и епителне ћелије алвеола. ROS/RNS изазивају ултраструктурне промене у цитоплазми ендотелних ћелија плућних капиlara и изазивају фокалну хипертрофију и измењену метаболичку активност. Дакле, повећан оксидативни стрес праћен смањеном ендегеном антиоксидативном одбраном може играти улогу у патогенези бројних инфламаторних плућних болести, укључујући респираторни дистрес код новорођенчета (190). Очигледно, резултат дефицита у прецизној равнотежи између изложености оксидантима и ендегеним антиоксидансима доводи до повишеног оксидативног оштећења плућа, па се чини да је молекуларно оштећење узроковано оксидативним стресом укључено у патогенезу све већег броја болести, укључујући и РДС новорођенчета (191).

Закључци

- Рана примена инхалаторног кортикостероида није довела до значајних промена у вредностима биомаркера оксидационог стреса у трахеалном аспирату код превремено рођене новорођенчади која су лечена од респираторног дистрес синдрома.
- Рана примена инхалационог кортикостероида не утиче на радукцију оксидативног стреса.
- Рана примена инхалаторног кортикостероида скраћује дужину хоспитализације.
- Инхалаторни кортикостероид скратио је потребу за инвазивном вентилацијом, али није имао утицаја на укупну дужину респираторне подршке.
- Коришћење софтверске анализе радиографских снимака плућа новорођенчади лечене инхалаторним кортикостероидом омогућава бољу процену терапијског ефекта примењене терапије.
- Висока тачност алгорита могла би омогућити лекарима прецизнију процену стања плућа код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.

Литература

1. WHO. Preterm birth [Internet]. [cited 2024 Mar 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2022;6(2):106–15.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72.
4. 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(1):e37–46.
5. Sánchez-Illana Á, Piñeiro-Ramos JD, Ramos-Garcia V, Ten-Doménech I, Vento M, Kuligowski J. Oxidative stress biomarkers in the preterm infant. *Adv Clin Chem*. 2021;102:127-189.
6. Ekhaguere OA, Okonkwo IR, Batra M, Hedstrom AB. Respiratory distress syndrome management in resource limited settings-Current evidence and opportunities in 2022. *Front Pediatr*. 2022;10:961509.
7. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261–71.
8. Sarda SP, Sarri G, Siffel C. Global prevalence of long-term neurodevelopmental impairment following extremely preterm birth: a systematic literature review. *J Int Med Res*. 2021;49(7):3000605211028026.
9. Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, et al. Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173091.
10. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12.
11. Moore TA, Ahmad IM, Zimmerman MC. Oxidative Stress and Preterm Birth: An Integrative Review. *Biol Res Nurs*. 2018;20(5):497-512.
12. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol*. 2014;5:567.
13. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine : Diseases of the Fetus and Infant*. 11th edition. Elsevier; 2020.
14. Schittny JC. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):427-444.

15. Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(4):607-613.
16. Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(1):120-124.
17. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(2):186-191.
18. Bland RD, Ertsey R, Mokres LM, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(1):L3-L14.
19. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980;1(8159):55-59.
20. Hallman M, Herting E. Historical perspective on surfactant therapy: Transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(6):101493.
21. Garrud TAC, Giussani DA. Combined Antioxidant and Glucocorticoid Therapy for Safer Treatment of Preterm Birth. *Trends Endocrinol Metab*. 2019;30(4):258-269.
22. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD004454.
23. Robertson B. Corticosteroids and surfactant for prevention of neonatal RDS. *Ann Med*. 1993;25(3):285-288.
24. St Clair C, Norwitz ER, Woensdregt K, et al. The probability of neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and lecithin/sphingomyelin ratio. *Am J Perinatol*. 2008;25(8):473-480.
25. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-147.e1478.
26. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-456.
27. Fuchs H, Lindner W, Leiprecht A, Mendler MR, Hummler HD. Predictors of early nasal CPAP failure and effects of various intubation criteria on the rate of mechanical ventilation in preterm infants of <29 weeks gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(5):F343-F347.
28. Crowther CA, Alfirevic Z, Han S, Haslam RR. Thyrotropin-releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD000019.
29. Lee Ks, Khoshnood B, Wall SN, Chang Yp, Hsieh HL, Singh JK. Trend in mortality from respiratory distress syndrome in the United States, 1970-1995. *J Pediatr*. 1999;134(4):434-440.
30. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP:

- Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(4):1047-1073.
31. Jovic D, Predojevic-Samardzic J, Mavija M, Nikolic D M V. The Effect of Oxygen Therapy on the Development of Retinopathy of Prematurity. *Paediatr Today*. 2015;11(2):144–53.
32. Prodanovic T, Petrovic Savic S, Prodanovic N, Simovic A, Zivojinovic S, Djordjevic JC, et al. Advanced Diagnostics of Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants Treated with Surfactant and Budesonide through Computer-Assisted Chest X-ray Analysis. *Diagnostics*. 2024;14(2).
33. Sett A, Roehr CC, Manley BJ. Surfactant as a drug carrier. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(6):101499.
34. Hamid ERA, Ali WH, Azmy A, Ahmed HH, Sherif LS, Saleh MT. Oxidative Stress and Anti-Oxidant Markers in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(17):2858-2863.
35. Jain D, Atochina-Vasserman EN, Tomer Y, Kadire H, Beers MF. Surfactant protein D protects against acute hyperoxic lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(8):805-813.
36. Silverman WA, Andersen DH. Controlled clinical trial of effects of alevairst mist on premature infants. *J Am Med Assoc*. 1955;157(13):1093-1096.
37. Cannavò L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12504.
38. Martini S, Aceti A, Della Gatta AN, et al. Antenatal and Postnatal Sequelae of Oxidative Stress in Preterm Infants: A Narrative Review Targeting Pathophysiological Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):422.
39. de Almeida VO, Pereira RA, Amantéa SL, Rhoden CR, Colvero MO. Neonatal diseases and oxidative stress in premature infants: an integrative review. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;98(5):455-462.
40. Stefanov G, Briyal S, Pais G, Puppala B, Gulati A. Relationship Between Oxidative Stress Markers and Endothelin-1 Levels in Newborns of Different Gestational Ages. *Front Pediatr*. 2020;8:279.
41. Lurie S, Matas Z, Boaz M, Fux A, Golan A, Sadan O. Different degrees of fetal oxidative stress in elective and emergent cesarean section. *Neonatology*. 2007;92(2):111-115.
42. Fogarasi E, Croitoru MD, Fülöp I, Muntean D-L. Is the Oxidative Stress Really a Disease? *Acta Medica Marisiensis*. 2016;62(1):112–20.
43. Simon-Szabo Z, Fogarasi E, Nemes-Nagy E, Denes L, Croitoru M, Szabo B. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(1):771.
44. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013;146(5):R151-R162.
45. Reina M, Martínez A. A new free radical scavenging cascade involving melatonin and three of its metabolites (3OHM, AFMK and AMK). *Comput Theor Chem*. 2018;1123:111–8.

46. Shoji H, Yamashiro Y, Koletzko B. Oxidative stress and antioxidants in the perinatal period. *Oxidative Stress Inflamm Mech Obesity, Diabetes, Metab Syndr*. 2007;71–92.
47. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med*. 54(4), 287–293.
48. Pei J, Pan X, Wei G, Hua Y. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxiation. *Front Pharmacol*. 2023;14:1147414.
49. Lubos E, Loscalzo J, Handy DE. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(7):1957-1997.
50. Alehagen U, Opstad TB, Alexander J, Larsson A, Aaseth J. Impact of Selenium on Biomarkers and Clinical Aspects Related to Ageing. A Review. *Biomolecules*. 2021;11(10):1478.
51. Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(2):447-448.
52. Esworthy RS, Doroshow JH, Chu FF. The beginning of GPX2 and 30 years later. *Free Radic Biol Med*. 2022;188:419-433.
53. Nirgude S, Choudhary B. Insights into the role of GPX3, a highly efficient plasma antioxidant, in cancer. *Biochem Pharmacol*. 2021;184:114365.
54. Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis. *Nature*. 2019;575(7784):688-692.
55. Perrone S, Santacroce A, Longini M, Proietti F, Bazzini F, Buonocore G. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7483062.
56. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:23-31.
57. Choi Y, Rekers L, Dong Y, et al. Oxygen Toxicity to the Immature Lung-Part I: Pathomechanistic Understanding and Preclinical Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11006.
58. Saugstad OD, Oei JL, Lakshminrusimha S, Vento M. Oxygen therapy of the newborn from molecular understanding to clinical practice. *Pediatr Res*. 2019;85(1):20-29.
59. Damianos A, Kulandavelu S, Chen P, et al. Neonatal intermittent hypoxia persistently impairs lung vascular development and induces long-term lung mitochondrial DNA damage. *J Appl Physiol (1985)*. 2022;133(5):1031-1041.
60. Gronbach J, Shahzad T, Radajewski S, et al. The Potentials and Caveats of Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies in the Preterm Infant. *Stem Cells Int*. 2018;2018:9652897.
61. Dani C, Poggi C. The role of genetic polymorphisms in antioxidant enzymes and potential antioxidant therapies in neonatal lung disease. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(13):1863-1880.

62. Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, et al. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35(3):186-191.
63. Kaltofen T, Haase M, Thome UH, Laube M. Male Sex is Associated with a Reduced Alveolar Epithelial Sodium Transport. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136178.
64. Dani C, Corsini I, Longini M, et al. Natural surfactant combined with superoxide dismutase and catalase decreases oxidative lung injury in the preterm lamb. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(9):898-904.
65. Perez M, Robbins ME, Revhaug C, Saugstad OD. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:61-72.
66. Picardo M, Dell'Anna ML. Oxidative stress. *Vitiligo*. 2010;231-7.
67. Galano JM, Lee YY, Oger C, et al. Isoprostanes, neuroprostanes and phytoprostanes: An overview of 25 years of research in chemistry and biology. *Prog Lipid Res*. 2017;68:83-108.
68. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev*. 2011;111(10):5944-5972.
69. Zielinski ZA, Pratt DA. Lipid Peroxidation: Kinetics, Mechanisms, and Products. *J Org Chem*. 2017;82(6):2817-2825.
70. Ferrante G, Carota G, Li Volti G, Giuffrè M. Biomarkers of Oxidative Stress for Neonatal Lung Disease. *Front Pediatr*. 2021;9:618867.
71. Vande Loock K, Ciardelli R, Decordier I, Plas G, Haumont D, Kirsch-Volders M. Preterm newborns show slower repair of oxidative damage and paternal smoking associated DNA damage. *Mutagenesis*. 2012;27(5):573-580.
72. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(24):9697-9701.
73. McColm JR, Stenson BJ, Biermasz N, McIntosh N. Measurement of interleukin 10 in bronchoalveolar lavage from preterm ventilated infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(2):F156-F159.
74. Kellner M, Noonepalle S, Lu Q, Srivastava A, Zemskov E, Black SM. ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Adv Exp Med Biol*. 2017;967:105-137.
75. Marseglia L, D'Angelo G, Granese R, et al. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:132-137.
76. Štefanović IM, Vrsalović R, Marković GP. Bronhopulmonalna displazija. *Lijec Vjesn*. 2023;145:24-31.
77. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-368.
78. Alapati D, Rong M, Chen S, et al. Connective tissue growth factor antibody therapy

-
- attenuates hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(6):1169-1177.
79. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. 2021;375:n1974.
 80. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr*. 2015;169(2):e143676.
 81. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B, et al. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(12):1822-1830.
 82. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95(5 Pt 2):819-823.
 83. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr*. 1989;115(1):115-120.
 84. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics*. 1999;104(6):1345-1350.
 85. Jensen EA, Wright CJ. Bronchopulmonary Dysplasia: The Ongoing Search for One Definition to Rule Them All. *J Pediatr*. 2018;197:8-10.
 86. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-1729.
 87. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-308.
 88. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-759.
 89. Balasubramaniam V, Mervis CF, Maxey AM, Markham NE, Abman SH. Hyperoxia reduces bone marrow, circulating, and lung endothelial progenitor cells in the developing lung: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292(5):L1073-L1084.
 90. Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM. Long term follow-up of very low birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(5):F360-F362.
 91. Cannavò L, Rulli I, Falsaperla R, Corsello G, Gitto E. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):100.
 92. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995;126(4):605-610.
 93. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants

- hr/>
- weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996;128(4):470-478.
94. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res*. 2000;48(6):782-788.
95. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of noninvasive ventilation strategies with mortality and bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(6):611–24.
96. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD003666
97. Keszler M. Volume-targeted ventilation: one size does not fit all. Evidence-based recommendations for successful use. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(1):F108-F112.
98. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clin Perinatol*. 2015;42(4):755-779.
99. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD010941.
100. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics*. 1998;101(5):E7.
101. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD001146.
102. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD001145.
103. Jellyman JK, Gardner DS, McGarrigle HH, Fowden AL, Giussani DA. Antenatal glucocorticoid therapy increases glucose delivery to cerebral circulations during acute hypoxemia in fetal sheep during late gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):82.e1-82.e828.
104. O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, et al. Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics*. 1999;104(1 Pt 1):15-21.
105. Barrington KJ. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr*. 2001;1:1.
106. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*. 2001;107(2):217-221.
107. Huang CC, Lin HR, Liang YC, Hsu KS. Effects of neonatal corticosteroid treatment on

- hr/>
- hippocampal synaptic function. *Pediatr Res*. 2007;62(3):267-270.
108. Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Groenendaal F, et al. Neonatal hydrocortisone treatment: neurodevelopmental outcome and MRI at school age in preterm-born children. *J Pediatr*. 2007;150(4):351-357.
109. Karemaker R, Heijnen CJ, Veen S, et al. Differences in behavioral outcome and motor development at school age after neonatal treatment for chronic lung disease with dexamethasone versus hydrocortisone. *Pediatr Res*. 2006;60(6):745-750.
110. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):86-95.
111. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1497-1506.
112. Tukova J, Smisek J, Zlatohlavkova B, Plavka R, Markova D. Early inhaled budesonide in extremely preterm infants decreases long-term respiratory morbidity. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1124-1130.
113. Szeffler SJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide: a new nebulized corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 2):175-183.
114. Boel L, Banerjee S, Chakraborty M. Postnatal steroids in extreme preterm infants: Intra-tracheal instillation using surfactant as a vehicle. *Paediatr Respir Rev*. 2018;25:78-84.
115. Kothe TB, Royse E, Kemp MW, et al. Effects of budesonide and surfactant in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;315(2):L193-L201.
116. Li L, Yang C, Feng X, Du Y, Zhang Z, Zhang Y. Effects of intratracheal budesonide during early postnatal life on lung maturity of premature fetal rabbits. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(1):28-35.
117. Tracy MC, Cornfield DN. The evolution of disease: chronic lung disease of infancy and pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(3):320-325.
118. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1310-e1318.
119. Anand S, Priya L. Digital Image Fundamentals. A Guide for Machine Vision in Quality Control (1st ed.). Chapman and Hall/CRC. A Guide for Machine. 2019;19-44.
120. Hu M, Zhong Y, Xie S, Lv H, Lv Z. Fuzzy System Based Medical Image Processing for Brain Disease Prediction. *Front Neurosci*. 2021;15:714318.
121. Jasti VDP, Zamani AS, Arumugam K, Naved M, Pallathadka H, Sammy F, et al. Computational Technique Based on Machine Learning and Image Processing for Medical Image Analysis of Breast Cancer Diagnosis. *Secur Commun Networks*. 2022; 1918379.
122. Chen HJ, Ruan SJ, Huang SW, Peng YT. Lung X-ray segmentation using deep convolutional neural networks on contrast-enhanced binarized images. *Mathematics*. 2020;8(4).

123. Muresan, Mircea Paul et al. Teeth Detection and Dental Problem Classification in Panoramic X-Ray Images using Deep Learning and Image Processing Techniques. *IEEE 16th International Conference on Intelligent Computer Communication and Processing (ICCP)* (2020): 457-463.
124. Mehmood M, Ayub E, Ahmad F, Alruwaili M, Alrowaili ZA, Alanazi S, et al. Machine learning enabled early detection of breast cancer by structural analysis of mammograms. *Comput Mater Contin.* 2021;67(1):641–57.
125. Na'am, J.; Harlan, J.; Nercachyo, G.W.; Arlis, S.; Sahari; Mardison; Rani LN. Detection of infiltrate on infant chest X-ray. *TELEKOMNIKA.* 2017;15(4):1938–46.
126. Castellanos FJ, Gallego AJ, Calvo-Zaragoza J. Unsupervised neural domain adaptation for document image binarization. *Pattern Recognit.* 2021;119.
127. He S, Schomaker L. DeepOtsu: Document enhancement and binarization using iterative deep learning. *Pattern Recognit.* 2019;91:379–90.
128. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognit Lett.* 2006;27(8):861–74.
129. Fawcett, T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers. *Machine Learning.* 2004;31,1-38.
130. Candemir S, Antani S. A review on lung boundary detection in chest X-rays. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2019;14(4):563–76.
131. Dubowitz LM, Dubowitz V, Palmer P, Verghote M. A new approach to the neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. *Brain Dev.* 1980;2(1):3-14.
132. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119(3):417-423.
133. Doronjski A, Martić J NT. Osnovno i specijalizovano zbrinjavanje novorođenčeta | [Internet]. Janković B, editor. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Beograd; 2023. Available from: <https://www.unicef.org/serbia/publikacije/osnovno-i-specijalizovano-zbrinjavanje-novorodjenceta>
134. Jakovljević V, Milic P, Bradić J, et al. Standardized *Aronia melanocarpa* Extract as Novel Supplement against Metabolic Syndrome: A Rat Model. *Int J Mol Sci.* 2018;20(1):6.
135. Zaglam N, Jouvet P, Flechelles O, Emeriaud G, Cheriet F. Computer-aided diagnosis system for the Acute Respiratory Distress Syndrome from chest radiographs. *Comput Biol Med.* 2014;52:41-48.
136. Thamilarasi V, Roselin R. Lung segmentation in chest X-ray images using Canny with morphology and thresholding techniques. *Int j adv innov res.* 2019;1(6):1–7.
137. Thamilarasi V, Roselin R. Survey on Lung Segmentation in Chest X- Ray Images. *Int J Anal Exp modal Anal.* 2019;11(12):795-801.
138. Gülay E., İçer S. Evaluation of Lung Size in Patients with Pneumonia and Healthy Individuals. *Eur J Sci Technol.* 2020;304–9.

139. Heo M, Jeon GW. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Turk J Pediatr.* 2020;62(4):551-559.
140. Di Stefano LM, Wood K, Mactier H, Bates SE, Wilkinson D. Viability and thresholds for treatment of extremely preterm infants: survey of UK neonatal professionals. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(6):596-602.
141. Wilkinson D, Verhagen E, Johansson S. Thresholds for Resuscitation of Extremely Preterm Infants in the UK, Sweden, and Netherlands. *Pediatrics.* 2018;142(Suppl 1):S574-S584.
142. DiPietro JA, Voegtline KM. The gestational foundation of sex differences in development and vulnerability. *Neuroscience.* 2017;342:4-20.
143. Peelen MJ, Kazemier BM, Ravelli AC, et al. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(9):1034-1041.
144. Lao TT, Sahota DS, Suen SS, Law LW. The impact of fetal gender on preterm birth in a southern Chinese population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(12):1440-1443.
145. Teoh PJ, Ridout A, Seed P, Tribe RM, Shennan AH. Gender and preterm birth: Is male fetal gender a clinically important risk factor for preterm birth in high-risk women?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:155-159.
146. Peelen MJCS, Kazemier BM, Ravelli ACJ, et al. Ethnic differences in the impact of male fetal gender on the risk of spontaneous preterm birth. *J Perinatol.* 2021;41(9):2165-2172.
147. McEvoy CT, Ballard PL, Ward RM, et al. Dose-escalation trial of budesonide in surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age high-risk newborns (SASSIE). *Pediatr Res.* 2020;88(4):629-636.
148. Perri A, Tana M, Riccardi R, et al. Neonatal lung ultrasonography score after surfactant in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(1):116-121.
149. Vardar G, Karadag N, Karatekin G. The Role of Lung Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Need of Surfactant Therapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Am J Perinatol.* 2021;38(14):1547-1556.
150. Kartikeswar GAP, Parikh T, Pandya D, Pandit A. Lung ultrasound (LUS) in pre-term neonates with respiratory distress: A prospective observational study. *Lung India.* 2022;39(5):417-421.
151. Sefic Pasic I, Riera Soler L, Vazquez Mendez E, Castillo Salinas F. Comparison between lung ultrasonography and chest X-ray in the evaluation of neonatal respiratory distress syndrome. *J Ultrasound.* 2023;26(2):435-448.
152. Corsini I, Lenzi MB, Ciarcià M, et al. Comparison among three lung ultrasound scores used to predict the need for surfactant replacement therapy: a retrospective diagnostic accuracy study in a cohort of preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2023;182(12):5375-5383.
153. Abdelsadek A, Khair MDA, Naga OA. Lung ultrasound as early diagnostic tool in neonatal respiratory distress syndrome (RDS). *Egypt J Chest Dis Tuberc.*

-
- 2016;65(1):377–382.
154. Mahdi MS, Alsaad SN. Lung Boundary Detection and Classification in Chest X-Rays Images Based on Neural Network. Vol. 1174 CCIS, Communications in Computer and Information Science. 2020. 17–31.
 155. Vijh S, Gaurav P, Pandey HM. Hybrid bio-inspired algorithm and convolutional neural network for automatic lung tumor detection. *Neural Comput Appl*. 2023;35(33):23711–24.
 156. Medeiros AG, Guimarães MT, Peixoto SA, Santos L de O, da Silva Barros AC, Rebouças E de S, et al. A new fast morphological geodesic active contour method for lung CT image segmentation. *Meas J Int Meas Confed*. 2019;148.
 157. Hiles M, Culpan AM, Watts C, Munyombwe T, Wolstenhulme S. Neonatal respiratory distress syndrome: Chest X-ray or lung ultrasound? A systematic review. *Ultrasound*. 2017;25(2):80–91.
 158. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology: the impact of new epidemiological data. *Br J Radiol*. 2012;85(1020):e1316-e1317.
 159. Singh P, Patnaik S, Verma A, Garegrat R, Maheshwari R, Suryawanshi P. Diagnostic utility of lung ultrasound in predicting the need for surfactant therapy in preterm neonates with respiratory distress. *Front Pediatr*. 2023;11:1307761.
 160. Murki S, Vardhelli V, Deshabhotla S, et al. Predictors of length of hospital stay among preterm infants admitted to neonatal intensive care unit: Data from a multicentre collaborative network from India (INNC: Indian National Neonatal Collaborative). *J Paediatr Child Health*. 2020;56(10):1584-1589.
 161. Findlay E, Cullen E AC. A study to assess the length of hospital stay in pre-term babies under 34 weeks gestation. *Br Assoc Perinat Med Neonatal Soc*. 2022;107(2):136–137.
 162. AlJohani, Eman; Qaraqei, Mostafa; Al-Matary A. Estimating the Neonatal Length of Stay for Preterm Babies in a Saudi Tertiary Hospital. *J Clin Neonatol*. 2020;9(1):13–7.
 163. Seaton SE, Barker L, Draper ES, et al. Estimating neonatal length of stay for babies born very preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(2):F182-F186.
 164. Bongor ZT, Mamo BT, Birra SB, Yalew AW. Predictors of length of hospital stay for preterm infants in Ethiopia: a competing risk analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1268087.
 165. Mehretie Y, Amare AT, Getnet GB, Mekonnen BA. Length of hospital stay and factors associated with very-low-birth-weight preterm neonates surviving to discharge a cross-sectional study, 2022. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):80.
 166. Levin G, Rottenstreich A, Tsur A, et al. Neonatal outcome of second-stage cesarean delivery versus vacuum extraction among neonates <34 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(23):4461-4468.
 167. Sexty RE, van der Pal S, Reijneveld SA, et al. Changes in neonatal morbidity, neonatal care practices, and length of hospital stay of surviving infants born very preterm in the Netherlands in the 1980s and in the 2000s: a comparison analysis with identical characteristics definitions. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):554.
-

168. Krischer JM, Albert K, Pfaffenroth A, et al. Mechanical ventilation-induced alterations of intracellular surfactant pool and blood-gas barrier in healthy and pre-injured lungs. *Histochem Cell Biol.* 2021;155(2):183-202.
169. Tarawneh A, Kaczmarek J, Bottino MN, Sant'anna GM. Severe airway obstruction during surfactant administration using a standardized protocol: a prospective, observational study. *J Perinatol.* 2012;32(4):270-275.
170. Magni T, Ragni C, Pelizzi N, et al. Health Economic Studies of Surfactant Replacement Therapy in Neonates with Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Literature Review. *Pharmacoecon Open.* 2023;7(3):359-371.
171. Negi R, Pande D, Karki K, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. A novel approach to study oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *BBA Clin.* 2014;3:65-69.
172. Dizdar EA, Uras N, Oguz S, et al. Total antioxidant capacity and total oxidant status after surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 5):462-467.
173. Gitto E, Pellegrino S, D'Arrigo S, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress in resuscitation and in ventilation of newborns. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1461-1469.
174. Boda D, Németh I, Pintér S. Surface tension, glutathione content and redox ratio of the tracheal aspirate fluid of premature infants with IRDS. *Biol Neonate.* 1998;74(4):281-288.
175. Kothe TB, Royse E, Kemp MW, et al. Effects of budesonide and surfactant in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;315(2):L193-L201.
176. McEvoy CT, Ballard PL, Ward RM, et al. Dose-escalation trial of budesonide in surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age high-risk newborns (SASSIE). *Pediatr Res.* 2020;88(4):629-636.
177. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr.* 2010;156(4):537-541.
178. Du FL, Dong WB, Zhang C, et al. Budesonide and Poractant Alfa prevent bronchopulmonary dysplasia via triggering SIRT1 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(24):11032-11042.
179. Tiwari P, Singh N, Sharma B. Long Term Treatment of Corticosteroids May Cause Hepatotoxicity and Oxidative Damage: A Case Controlled Study. *Indian J Clin Biochem.* 2024;39(2):179–87.
180. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep.* 2021;11(1):464.
181. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2171.
182. Li Y, Wang W, Yang F, Xu Y, Feng C, Zhao Y. The regulatory roles of neutrophils in adaptive immunity. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):147.
183. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early

-
- indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J*. 2015;32(7):531-534.
184. Jiang J, Liu R, Yu X, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2019;37(8):1482-1489.
 185. Niu D, Huang Q, Yang F, et al. Serum biomarkers to differentiate Gram-negative, Gram-positive and fungal infection in febrile patients. *J Med Microbiol*. 2021;70(7):10.
 186. Josse JM, Cleghorn MC, Ramji KM, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis*. 2016;18(7):O236-O242.
 187. Larosa DF, Orange JS. 1. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):S364-S412.
 188. Leelarungrayub J, Borisuthibandit T, Yankai A, Boontha K. Changes in oxidative stress from tracheal aspirates sampled during chest physical therapy in hospitalized intubated infant patients with pneumonia and secretion retention. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1377-1386.
 189. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(1):F69-F74.
 190. Bhandari V, Maulik N, Kresch M. Hyperoxia causes an increase in antioxidant enzyme activity in adult and fetal rat type II pneumocytes. *Lung*. 2000;178(1):53-60.
 191. Huertas JR, Palomino N, Ochoa JJ, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in erythrocyte membranes of full-term and preterm newborns. *Biofactors*. 1998;8(1-2):133-137.

ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА, ОЗНАКА И СТРАНИХ РЕЧИ

Скраћеница	Енглески	Српски/значење
ELBW	<i>Extremely Low Birth Weight</i>	Изразито мале порођајне телесне масе
VLBW	<i>Very Low Birth Weight</i>	Веома мале порођејне телесне масе
LBW	<i>Low Birth Weight</i>	Мале порођајне телесне масе
СЗО		Светска здравствена организација
РДС		Респираторни дистрес синдром
САД		Сједињене Америчке Државе
СП		Сурфактантни протеин
БПД		Бронхопулмонална дисплазија
ГС		Гестацијска старост
НЕК		Некротизирајући ентероколитис
INSURE	I ntubate- S urfactant- E xtubate	ИНСУРЕ: Интубација-Сурфактант-Екстубација
LISA	L ess I nvasive S urfactant A dministration	Мање инвазивна примена сурфактанта
MIST	M inimally- I nvasive S urfactant T herapy	Минимални инвазивна терапија сурфактантом
ROS	Reactive Oxygen Species	Реактивне врсте кисеоника
SOD		Супероксид дизмутаза
CAT		Каталаза
GPCS		Глутатион пероксидаза
G6PD		Глукоза 6-фосфат дехидрогеназа
NADP		Никотинамид аденин динуклеотид фосфат
HIF1		Индукцибилни фактор хипоксије 1
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	Васкуларни ендотелни фактор раста
NO		Азот оксид

ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА, ОЗНАКА И СТРАНИХ РЕЧИ

Скраћеница	Енглески	Српски/значење
<i>LCPUFA</i>	<i>Long-chain polyunsaturated fatty acids</i>	Дуголанчане полинезасићене масне киселине
<i>MDA</i>		малондиалдехид
<i>AA</i>		Арахидонска киселина
<i>DHA</i>		Докозахексаноична киселина
<i>AdA</i>		Адренска киселина
ДНК		Дезоксирибонуклеинска киселина
<i>TNFα</i>		Тумор некрозис фактор алфа
ЦТ	<i>Computed Tomography</i>	Компјутеризована томографија
МР	<i>Magnetic resonance</i>	Магнетна резонанца
<i>A</i>		Скуп
<i>B</i>		Структурни елемент
<i>z</i>		Скуп тачака
<i>TN</i>	<i>True Negative</i>	Истинито негативна
<i>FP</i>	<i>False Positive</i>	Лажно позитивна
<i>FN</i>	<i>False Negative</i>	Лажно негативна
<i>MCC</i>	<i>Matthews correlation coefficient</i>	<i>Matthews</i> -ов корелациони коефицијент
<i>AUC</i>	<i>Area Under the Curve</i>	Површина испод криве
<i>i, j</i>		Координате
<i>R</i>		Скуп реалних бројева
<i>M</i>		Број редова слике
<i>N</i>		Број колона слике
<i>X(i, j)</i>		Интензитет пиксела на координати (i, j) .
<i>T</i>		Вредност прага

ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА, ОЗНАКА И СТРАНИХ РЕЧИ

Скраћеница	Енглески	Српски/значење
Y		Оригинална бинарна слика
$Y(i, j)$		Вредност пиксела на позицији (i, j) у бинарној слици након примене прага T
Z		Резултујућа бинарна слика након примене дилатације
$\oplus$		Операција конволуције између слике Y и структурног елемента B
W		Резултујућа бинарна слика након уклањања мањих објеката
Z		Бинарна слика
$R(i)$		Региони на слици Z
S		Скуп свих региона на слици Z
$P(R(i))$		Површина региона $R(i)$
U		Праг вредности за површину региона
$X_{mask}(i, j)$		Вредност пиксела на слици након примене маске на позицији (i, j)
$W(i, j)$		Вредност пиксела на слици W на позицији (i, j)
$Q(i, j)$		Вредност пиксела на маски Q на позицији (i, j)
O_2^-		Супероксид анјон радикал
H_2O_2		Водоник пероксид
NO_2^-		Нитрити
$TBARS$		Индекс липидне пероксидације
$NEDA$		N -(1-нафтил)-етилендиамин дихидрохлорид
TBA		Тиобарбитурна киселина
CRP		Ц-реактивни протеин
PCT		прокалцитонин
ККС		Комплетна крвна слика са леукоцитарном формулом
ЦИРПИС		Центар за интегрисани развој производа и процеса и интелигентне системе

ПРЕГЛЕД СКРАЋЕНИЦА, ОЗНАКА И СТРАНИХ РЕЧИ

Скраћеница	Енглески	Српски/значење
ИРДС		Идиопатски репираторни дистрес синдром
<i>PEEP</i>		Позитивни притисак на крају експиријума
<i>TIN</i>		Инспираторно време
<i>R</i>		Број респирација
<i>PVL</i>		Перивентрикуларна леукомалација
<i>PVH/IVH</i>		Перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија
<i>DAP</i>		Отворен артеријски канал
<i>ASD</i>		Атријални септални дефект
<i>VSD</i>		Вентрикуларни септални дефект
<i>HC</i>		Хипертрофична кардиомиопатија
<i>CAP</i>		Аорто-пулмонална колатерала
<i>TGA</i>		Транспозиција великих крвних судова
<i>CPAP</i>	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>	Континуиран позитивни притисак у дисајним путевима
<i>SIMV</i>	<i>Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation</i>	
СИРС		Синдром системског инфламаторног одговора
RNS		Реактивне врсте азота
НЛР	<i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>	Однос неутрофила и лимфоцита

СПИСАК СЛИКА И ГРАФИКОНА

Редни број	Ознака и назив
1.	Слика 1. Превремено рођено новорођенче
2.	Слика 2. Прва фаза ембрионалног развоја плућа (13)
3.	Слика 3. Ембрионални развој плућа према гестацијским недељама (13)
4.	Слика 4. Превремено рођено новорођенче на механичкој вентилацији
5.	Слика 5. Радиографија првог стадијума РДС-а (Бомсел 1)
6.	Слика 6. Радиографија другог стадијума РДС-а (Бомсел 2)
7.	Слика 7. Радиографија трећег стадијума РДС-а (Бомсел 3)
8.	Слика 8. Радиографија четвртог стадијума РДС-а (Бомсел 4)
9.	Слика 9. Радиографија петог стадијума РДС-а (Бомсел 5)
10.	Слика 10. Примери скупова и њихових операција: а) Два скупа A и B , б) Унија $A \cup B$, в) Пресек $A \cap B$, г) Комплемент скупа A (A^c), д) Разлика $A - B$.
11.	Слика 11. Процес дилатације: а) Оригинална бинарна слика, б) Структурни елемент, в) Транспоноване структурног елемента преко оригиналне слике, г) Проширени објекат на оригиналној слици.
12.	Слика 12. Процес ерозије: а) Оригинална бинарна слика, б) Структурни елемент, в) Транспоноване структурног елемента преко оригиналне слике, г) Сужени објекат на оригиналној слици.
13.	Слика 13. Операције отварања/затварања: а) Коришћење структурног елемента B над скупом A , б) Операција отварања, в) Операција затварања.
14.	Слика 14. Матрица конфузије за: а) Две класе, и б) Три класе
15.	Слика 15. Матрица конфузије – резултати (120)
16.	Слика 16. Алгоритам сегментације плућа
17.	Слика 17. Математички модел радиографије плућа
18.	Слика 18. Бинарна конверзија радиографске слике.

СПИСАК СЛИКА И ГРАФИКОНА

Редни број	Ознака и назив
19.	Слика 19. Побољшање граница објекта кроз дилатацију слике
20.	Слика 20. Уклањање малих објеката у бинарној слици.
21.	Слика 21. Процес сегментације и визуелизације (32)
22.	Слика 22. Сегментација радиографских слика плућа: а) Случај 1, и б) Случај 2.
23.	Графикон 1. Вредности прооксидационих параметара у аспирату у контролној групи: (А) $O_2^{\cdot-}$ - супероксид анјон радикала; (Б) H_2O_2 - водоник пероксида, (В) $NO_2^{\cdot-}$ - нитрита; (Г) TBARS - индекса липидне пероксидације. Вредности су изражене као средња вредност $\pm$ стандардна девијација. Т1 - Тренутак 1; Т2 - Тренутак 2; Т3 - Тренутак 3.
24.	Графикон 2. Вредности прооксидационих параметара у аспирату у терапјској групи: (А) $O_2^{\cdot-}$ - супероксид анјон радикала; (Б) H_2O_2 - водоник пероксида, (В) $NO_2^{\cdot-}$ - нитрита; (Г) TBARS - индекса липидне пероксидације. Вредности су изражене као средња вредност $\pm$ стандардна девијација. Т1 - Тренутак 1; Т2 - Тренутак 2; Т3 - Тренутак 3; * - $p < 0,05$ у односу на Т1.
25.	Графикон 3. Вредности прооксидационих параметара у аспирату између терапијске и контролне групе: (А) $O_2^{\cdot-}$ - супероксид анјон радикала; (Б) H_2O_2 - водоник пероксида, (В) $NO_2^{\cdot-}$ - нитрита; (Г) TBARS - индекса липидне пероксидације. Вредности су изражене као средња вредност $\pm$ стандардна девијација. Т1 - Тренутак 1; Т2 - Тренутак 2; Т3 - Тренутак 3; * - $p < 0,05$ у односу на исти тренутак у контролној групи.
26.	Графикон 4. Заступљеност ПВЛ-а у терапијској групи
27.	Графикон 5. Заступљеност ПВЛ-а у контролној групи
28.	Графикон 6. Заступљеност IVH/PVH према градусима у терапијској групи
29.	Графикон 7. Заступљеност IVH/PVH према градусима у контролној групи

СПИСАК ТАБЕЛА

Редни број	Ознака и назив
1.	Табела 1. Класификација превремено рођене новорођенчади према гестацијској недељи
2.	Табела 2. Класификација превремено рођене новорођенчади према телесној маси на рођењу
3.	Табела 3. Класификација БПД - адаптирано и преузето из (13,86)
4.	Табела 4. Процена гестацијске старости на основу клиничких критеријума (133)
5.	Табела 5. Процена гестацијске старости на основу неуролошких показатеља (133)
6.	Табела 6. Демографске карактеристике пацијената и телесна тежина при рођењу
7.	Табела 7. Гестацијска старост, антропометријске карактеристике и АПГАР скор пацијената
8.	Табела 8. Карактеристике трудноће и порођаја
9.	Табела 9. Тип примењеног сурфактанта
10.	Табела 10. Тип примењеног сурфактанта према категоријама гестацијске старости у контролној и терапијској групи
11.	Табела 11. Дужина хоспитализације и механичке вентилације
12.	Табела 12. Гасне анализе
13.	Табела 13. Параметри механичке вентилације
14.	Табела 14. Вредности концентрације електролита и глукозе у гасним анализама из капиларне крви
15.	Табела 15. Вредности хематокрита и хемоглобина у капиларној крви пацијената
16.	Табела 16. Ниво лактата и базни ексцес у капиларној крви пацијената
17.	Табела 17. Параметри комплетне крвне слике
18.	Табела 18. Биохемијски параметри

СПИСАК ТАБЕЛА

Редни број	Ознака и назив
19.	Табела 19. Градус радиографског снимка плућа у терапијској групи пацијената
20.	Табела 20. Микробиолошке анализе крви, урина и трахеалног аспириата
21.	Табела 21. Параметри ултразвучних налаза прегледа срца и централног нервног система
22.	Табела 22. Карактеристике механичке вентилације
23.	Табела 23. Подела пацијената према потреби за механичком за вентилацијом у трећем тренутку посматрања.
24.	Табела 24. Вредност параметара оксидационог стреса у трахеалном аспирату на рођењу у зависности од типа порођаја
25.	Табела 25. Дужина хоспитализације за сваку ГН и за колико дана се по ГН повећавала дужина хоспитализације
26.	Табела 26. Вредности кориговане гестацијске недеље на отпуста за сваку гестацијску старост на рођењу;
27.	Табела 27. Дужина хоспитализације у зависности од порођајне телесне масе
28.	Табела 28. Дужина хоспитализације у зависности од типа порођаја
29.	Табела 29. Дужина хоспитализације у зависности од пола
30.	Табела 30. Дужина хоспитализације између контролне и терапијске групе
31.	Табела 31. Дужина хоспитализације у зависности од врсте примењеног сурфактанта
32.	Табела 32. Дужина механичке вентилације у зависности од врсте примењеног сурфактанта
33.	Табела 33. Вредности индикатора евалуације перформанси алгоритама сегментације.

Биографски подаци

Др Тијана В. Продановић (рођ. Белоица) је рођена 08.07.1986. године у Новом Пазару. Основну и средњу медицинску школу је завршила у Новом Пазару.

Медицински факултет у Крагујевцу је уписала 2005. године, а 2011. године је дипломирала са просечном оценом 8,58 и стекла звање доктор медицине.

Од 14.12.2018. године запослена је у Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију, УКЦ Крагујевац. 20.01.2015. започела је специјализацију из педијатрије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Специјалистички испит положила је 04.02.2019. са оценом одличан и стекла звање специјалиста педијатрије.

Школске 2021/22 уписала Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Усмени докторски испит положила је 13.10.2023. са оценом 10.

Школске 2022/23 уписала уже специјалистичке студије из неонатологије на Медицинском факултету у Београду. Усмени субспецијалистички испит положила 25.12.2023. године са оценом 10 (десет). Успешно је одбранила рад уже специјализације из Неонатологије 05.09.2024. године, на тему „Структура морбидитета новорођенчади зачете *in vitro* фертилизацијом, лечених у Центру за неонатологију Универзитетског клиничког центра Крагујевац“ и стекла звање субспецијалисте неонатологије.

На Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу запослена од 2022. године, прво у звању сарадника у настави, а 2024. изабрана у звање асистента за ужу научну област Педијатрија.

Др Тијана В. Продановић се бави научно истраживачким радом, аутор је радова из области неонатологије и педијатрије у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

Списак нејзначајнијих референци:

1. **Prodanovic T**, Petrovic Savic S, Prodanovic N, Simovic A, Zivojinovic S, Djordjevic JC, Savic D. Advanced Diagnostics of Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants Treated with Surfactant and Budesonide through Computer-Assisted Chest X-ray Analysis. *Diagnostics*. 2024; 14(2):214. **M22 (IF 3,6/2022)**
2. Zivojinovic S, Petrovic Savic S, **Prodanovic T**, Prodanovic N, Simovic A, Devedzic G, Savic D. Neurosonographic Classification in Premature Infants Receiving Omega-3 Supplementation Using Convolutional Neural Networks. *Diagnostics*. 2024; 14(13):1342. **M22 (IF 3,6/2022)**
3. Cekovic J, Prodanovic N, Mijailovic S, Knezevic S, Vuletic B, Stojkovic A, Savic D, **Prodanovic T**, Stanojevic M, Simovic A. The perinatal factors that influence the excretion of fecal calprotectin in premature-born children. *Open Medicine*. 2022;17(1): 1275-1281. **M22 (IF 2,199/2021)**

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

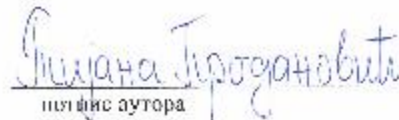
„Ефекти ране инхалаторне примене кортикостероида на редке статус трахеалног аспирата превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *самосталног истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршила повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица.

У Крагујевцу, 30.09.2024. године,


потпис аутора

Образац 2

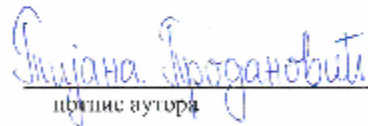
**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ПИТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

**„Ефекти ране инхалаторне примене кортикостероида на редокс статус трахеалног
аспирата превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом“**

истоветне.

У Крагујевцу, 30.09.2024. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Тијана Пролиановић,



дозвољавам



не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Ефекти ране инхалаторне примене кортикостероида на редокс статус трахеалног аспирата превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овим Изјавом такође



дозвољавам



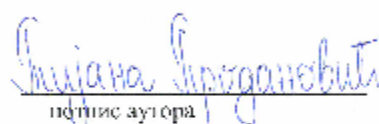
не дозвољавам

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведени докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- ☒ 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 30.09.2024. године,


потпис аутора

² Можемо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да лако доступну докторску дисертацију користе под условама утврђених једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од попуњених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>