

# UČESTALOST RESPIRATORNOG DISTRES SINDROMA KOD PRIJEVREMENO ROĐENE NOVOROĐENČADI U KLINIČKOJ BOLNICI MERKUR U RAZDOBLJU OD 2013. DO 2016. GODINE

---

Radošević, Antonija

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:155509>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**

*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ PRIMALJSTVA

Antonija Radošević

UČESTALOST RESPIRATORNOG DISTRES SINDROMA KOD PRIJEVREMENO  
ROĐENE NOVOROĐENČADI U KLINIČKOJ BOLNICI MERKUR U RAZDOBLJU OD  
2013. DO 2016. GODINE: rad s istraživanjem

Diplomski rad

Rijeka, 2022.  
UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE STUDY OF MIDWIFERY

Antonija Radošević

FREQUENCY OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE  
NEWBORN INFANTS IN MERKUR CLINICAL HOSPITAL IN THE PERIOD FROM  
2013 TO 2016: research

Graduation Thesis

Rijeka, 2022.

Tutniti izvješće



Odobrenje nacрта diplomskog rada



Mentor rada: Eduard Eškinja, dr. med

Završni rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

**ZAHVALA**

5





# SADRŽAJ

1. UVOD .....			
11	1.1.	Fiziologija	disanja
.....	11	1.2.	Respiratorni
distres sindrom.....	13	1.2.1.	
Epidemiologija i etiologija .....			14
1.2.2. Patofiziologija .....			15
1.2.3. Klinička slika.....			16
1.2.4. Dijagnostika i liječenje.....			17
1.3. Kortikosteroidi .....			19
1.3.1. Primjena kortikosteroida kao prevencije RDS-a.....			19
1.3.2. Komplikacije primjene kortikosteroida.....			20
1.4. Zdravstvena njega nedonoščeta s RDS-om.....			21
2. CILJEVI I HIPOTEZE.....			22
2.1. Specifični ciljevi.....			22
2.2. Hipoteze .....			
22	3. MATERIJALI I METODE .....		
23	3.1.	Ustroj	studije
.....	23	3.2.	Uzorak
.....		23	3.3.
Postupak i instrumentarij.....			23
3.4.			
Statistička obrada podataka.....			24
3.5.			
Etički aspekti istraživanja.....			24
4.			
REZULTATI.....			25
4.1. Učestalost projevremenih poroda i razvoj RDS-a.....			25
4.2. Testiranje hipoteza .....			30
5. RASPRAVA.....			32
6. ZAKLJUČAK .....			
34	7. LITERATURA.....		
35			8.
PRILOZI.....			38

## POPIS KRATICA

BTM betametazon

CPAP kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (eng. *continuous positive airway pressure*)

DXT deksametazon

FRC funkcionalni preostali kapacitet (eng. *functional residual capacity*)  
paO<sub>2</sub> parcijalni tlak kisika

paCO<sub>2</sub> parcijalni tlak ugljičnog dioksida

SaO<sub>2</sub> zasićenost kisikom

RDS respiratorni distres sindrom

## SAŽETAK

UVOD: Gestacija se odnosi na razdoblje između začeca i rođenja. Za to vrijeme fetus raste i razvija se u majčinoj utrobi. Za ljude se smatra da je „normalno” razdoblje trudnoće  $40 \pm 3$  tjedna. Rođenje prije 37. tjedana trudnoće smatra se prijevremenim. Respiratorni distres sindrom je poremećaj disanja novorođenčeta zbog nedostatnog stvaranja surfaktanta i strukturne nezrelosti pluća. Simptomi se pojavljuju odmah po porodu ili unutar nekoliko sati. Ako se liječenju ne pristupi pravovremeno može doći do zatajenja disanja, hipoksije, te u konačnici i smrti novorođenčeta. Respiratorni distres sindrom javlja se zbog nedostatka surfaktanta, neadekvatne proizvodnje surfaktanta ili zbog inaktivacije surfaktanta u kontekstu

nezrelih pluća.

**CILJ RADA:** Glavni cilj rada je procijeniti učestalost pojave respiratornog distres sindroma u prijevremeno rođene djece u Kliničkoj bolnici Merkur u vremenskom razdoblju od 2013. do 2016. godine.

**REZULTATI:** U razdoblju od 2013. do 2016. godine od ukupno 6 256 poroda u KB Merkur 460 (7,3%) su bili prijevremeni porodi od čega 28 (0,4%) gestacijske dobi od 22-28 tjedana, 119 (1,9%) gestacijske dobi do 28-31 tjedna i 313 (5%) gestacijske dobi od 31-37 tjedana. Ako se promatra ukupni broj u razdoblju od 2013. do 2016. godine učestalost prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 22 do 28 tjedana statistički je značajno niža u odnosu na gestacijsku dob od 28 do 31 tjedna ( $p=0,0000$ ) te gestacijsku dob od 31 do 37 tjedna ( $p=0,0000$ ). Simptome je razvilo između 50% i 57% novorođenčadi koji su primili terapiju te između 25% i 82% njih koji terapiju nisu primili. U gestacijskoj dobi od 22 do 28 tjedana i od 28 do 31 tjedna udio novorođenčadi koji je razvio sindrom je veći u skupini koja nije primila kortikosteroidnu terapiju, a gestacijskoj dobi od 31 do 37 tjedana udio je dvostruko niži kod novorođenčadi koja nije primila terapiju. Međutim, razlika između dviju skupina nije bila statistički značajna ni jednu gestacijsku dob.

**ZAKLJUČAK:** U gestacijskoj dobi <32 tjedna učestalost RDS-a je veća kod novorođenčadi koja nije primila kortikosteroidnu terapiju dok je u gestacijskoj dobi od 32 do 37 tjedana udio dvostruko niži kod novorođenčadi koja nije primila terapiju. Međutim, ta razlika između dviju skupina nije bila statistički značajna za nijednu gestacijsku dob.

**Ključne riječi:** nedonošče, respiratorni distres sindrom, kortikosteroidi

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** Gestation refers to the period between conception and birth. During this time, the fetus grows and develops in the mother's womb. For humans, the "normal" gestation period is considered to be  $40 \pm 3$  weeks. Birth before the 37th week of pregnancy is considered premature. Respiratory distress syndrome is a breathing disorder of a newborn due to insufficient production of surfactant and structural immaturity of the lungs. Symptoms appear immediately after birth or within a few hours. If the treatment is not started in a timely manner, respiratory failure, hypoxia, and ultimately the death of the newborn may occur. Respiratory distress syndrome occurs due to surfactant deficiency, inadequate surfactant production, or

surfactant inactivation in the context of immature lungs.

**OBJECTIVE:** The main goal of the work is to assess the frequency of occurrence of respiratory distress syndrome in prematurely born children at the Merkur Clinical Hospital in the period from 2013 to 2016.

**RESULTS:** In the period from 2013 to 2016, out of a total of 6,256 births in KB Merkur, 460 (7.3%) were premature births, of which 28 (0.4%) had a gestational age of 22-28 weeks, 119 (1.9 %) of gestational age up to 28-31 weeks and 313 (5%) of gestational age of 31-37 weeks. If we look at the total number in the period from 2013 to 2016, the frequency of prematurely born children with a gestational age of 22 to 28 weeks is statistically significantly lower compared to a gestational age of 28 to 31 weeks ( $p=0.0000$ ) and a gestational age of 31 to 37 weeks ( $p=0.0000$ ). Symptoms developed between 50% and 57% of newborns who received therapy and between 25% and 82% of those who did not receive therapy. At a gestational age of 22 to 28 weeks and from 28 to 31 weeks, the proportion of newborns who developed the syndrome is higher in the group that did not receive corticosteroid therapy, and at a gestational age of 31 to 37 weeks, the proportion is twice as low in newborns that did not receive therapy. However, the difference between the two groups was not statistically significant for any gestational age

**CONCLUSION:** At a gestational age <32 weeks, the frequency of RDS is higher in newborns who did not receive corticosteroid therapy, while at a gestational age of 32 to 37 weeks, the proportion is twice as low in newborns who did not receive therapy. However, this difference between the two groups was not statistically significant for any gestational age.

Keywords: prematurity, respiratory distress syndrome, corticosteroids

10

## **1. UVOD**

Gestacija se odnosi na razdoblje između začeća i rođenja. Za to vrijeme fetus raste i razvija se u majčinoj utrobi. Ovaj proces tipičan je za sisavce, ali je moguć i kod drugih, nesisavaca. Važno je razlikovati gestaciju, koja se odnosi na razvoj djeteta unutar maternice, i trudnoću koja se odnosi na niz promjena koje se događaju u tjelesnim tkivima žene kao rezultat trudnoće. Za ljude se smatra da je „normalno” razdoblje trudnoće  $40 \pm 3$  tjedna (1). Rođenje prije 37. tjedana trudnoće smatra se prijevremenim. Prijevremeno rođena djeca se

dalje kategoriziraju kao ekstremna nedonoščad (< 28 tjedana), vrlo rana nedonoščad (28 do 31 tjedna), umjerena i kasna nedonoščad (32 do 37 tjedana) (2).

Prvi sati i dani života od presudne su važnosti za novorođenče, jer se ono prilagođava izvanmaterničnom okruženju. Novorođenče je ranjivo na niz respiratornih bolesti, od kojih su mnoge jedinstvene za ovo razdoblje ranog života, jer se fetalna pluća u razvoju puna tekućine prilagođavaju izvanmaterničnom okruženju (3). Tijekom prvog udisaja neposredno nakon rođenja, novorođenče ispunjava zrakom dišne putove do alveolarne razine kako bi započelo iz vanmaterničnu izmjenu plinova. Nedonoščad rođena prije 37 tjedana trudnoće ima dodatnu komplikaciju postizanja izmjene plinova s relativno nezrelim plućima (4).

Nedonošče s poteškoćama disanja pokazuje klasične kliničke znakove respiratornog distresa bez obzira na temeljni uzrok. Oni se sastoje od tahipneje (brzina disanja > 60 udisaja u minuti), tahikardije (brzina otkucaja srca > 160 otkucaja u minuti), širenja nosa, cijanoze i apneje (5).

### *1.1. Fiziologija disanja*

Disanje je izmjena plinova, točnije izmjena ugljikovog dioksida i kisika. Na staničnoj razini, izmjena plinova se odvija difuzijom prema gradijentu parcijalnog tlaka plina. Nažalost, kod ljudi sama difuzija ne može ispuniti minimalne zahtjeve staničnog metabolizma. Stoga je izmjena plinova poboljšana mehanizmima konvekcije plina s konvekcijom zraka naprijed i natrag kroz isti sustav provodnih cijevi i plućno područje izmjene plina smješteno na završnom kraju provodnih dišnih putova. Volumen zraka udahnut ili izdahnut u jednoj respiraciji (tidalni

volumen) podrazumijeva da će parcijalni tlak kisika ( $pO_2$ ) i parcijalni tlak ugljičnog dioksida ( $pCO_2$ ) biti niži i viši nego u okolišu (6).

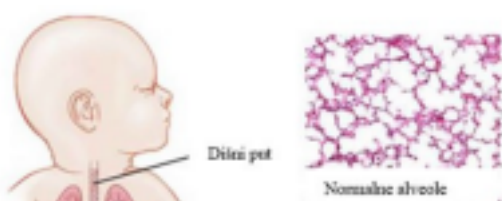
Odgovarajuća ventilacija pluća i dobra perfuzija nisu dovoljni da osiguraju da krv koja prolazi kroz pluća bude adekvatno oksigenirana, a  $CO_2$  uklonjen. Da bi se ova izmjena plinova odvijala, mora postojati usklađenost ventilacije i perfuzije. To zahtijeva odgovarajuću ventilaciju distalnih zračnih prostora i funkcionalnu cirkulaciju u neposrednoj blizini tih

zračnih prostora. Ovaj posljednji aspekt često se zaboravlja kada se razmatraju ventilacija i oksigenacija, ali je sastavni dio cijelog procesa izmjene plinova u tijelu. Ventilacija i perfuzija pluća dobro su usklađene jedna s drugom u normalnim uvjetima. Volumen ventiliranog respiratornog plina po jedinici vremena (minutni volumen) samo je malo veći od volumena krvi koja prolazi kroz pluća u istom razdoblju (minutni volumen). Stoga je odgovarajuća ravnoteža između ventilacije i perfuzije preduvjet za učinkovitu respiratornu izmjenu plinova u plućima (7).

Novorođenčad je osjetljiva na hipoksemiju. Prvo, razine arterijskog kisika u fetusa i novorođenčadi niže su nego u odraslih, stoga imaju manju intravaskularnu rezervu kisika. Drugo, njihov funkcionalni preostali kapacitet (eng. functional residual capacity - FRC) približava se volumenu zatvaranja dišnih putova gdje se lako može razviti atelektaza. Treće, metabolički zahtjevi za kisikom u novorođenčadi brzo iscrpljuju sav intravaskularni i alveolarni kisik. Osjetljivost na hipoksemiju naglašena je u nedonoščadi zbog apneje uzrokovane nezrelošću respiratornog pogona i kolapsa segmenta pluća na kraju izdisaja, zbog popustljivih stijenki prsnog koša. Dobra izmjena plinova ključna je u sprječavanju hipoksemije. Sastavni dio toga je usklađivanje alveolarne ventilacije i plućne perfuzije. Mora postojati trajno učinkovito disanje (ili ventilacija) kako bi se nadoknadio kisik u dišnim putovima i slobodna difuzija kisika i ugljičnog dioksida preko alveolarno-kapilarne barijere (6).

Adekvatan volumen alveolarnog plina mora se uspostaviti ubrzo nakon rođenja i potom održavati. U novorođenčadi bez bolesti pluća, FRC je -30 mL/kg, što odgovara volumenu fetalne plućne tekućine, a FRC se uspostavlja kada se pluća ispunjena tekućinom isprazne i zatim ispune rezidentnim plinom. Ovo djeluje kao intrapulmonalni spremnik kisika, izgladujući periodične promjene u alveolarnoj ventilaciji do kojih dolazi tijekom disanja. Nakon što su plućna krila prozračena, važno je da se održava usklađenost ventilacije i perfuzije (7).

## 1.2. Respiratorni distres sindrom



Sindrom neonatalnog respiratornog distresa,



ili RDS, čest je uzrok respiratornog distresa u novorođenčadi, koji se javlja nekoliko sati nakon rođenja, najčešće odmah nakon poroda. RDS se prvenstveno razvija u prijevremeno rođene novorođenčadi, a rijetko i donošene. Učestalost RDS-a obrnuto je proporcionalna gestacijskoj dobi djeteta, s težom bolešću u onih manje porodne mase nedonoščadi. Iako su modaliteti liječenja, uključujući antenatalne kortikosteroide, surfaktante i naprednu respiratornu skrb novorođenčadi, poboljšali ishode za novorođenčadi s RDS-om, on je i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u nedonoščadi (8).

Respiratorni distres sindrom je poremećaj disanja novorođenčeta zbog nedostatnog stvaranja surfaktanta i strukturne nezrelosti pluća. Simptomi se pojavljuju odmah po porodu ili unutar nekoliko sati. Ako se liječenju ne pristupi pravovremeno može doći do zatajenja disanja, hipoksije, te u konačnici i smrti novorođenčeta (9).

Nekada se bolest nazivala i bolest hijalinih membrana, a zbog nje se umiralo. No danas se smatra da je „novorođenačka plućna hiposurfaktoza“ bolji naziv jer sadrži u sebi etiologiju i patogenezu bolesti (10). Posljednjih godina medicina je u tom području ostvarila veliki napredak, te se uvelike smanjio smrtni ishod novorođenčadi s RDS-om. Osim smrtnog ishoda, proučavanjem uzroka nastanka bolesti i rizičnih čimbenika utjecalo se i na prevenciju pobola od navedene bolesti, ali i stupanj težine oboljenja. Do prije tridesetak godina letalitet je bio oko 50%, dok danas, uz adekvatno liječenje, preživljava 80-90% oboljele novorođenčadi, ovisno o trajanju nošenja i rodnoj masi djeteta (11). Odgađanje poroda, odnosno sprječavanje prijevremenog poroda glavni je način prevencije razvoja RDS-a.

Respiratorni distress sindrom javlja se zbog nedostatka surfaktanta, neadekvatne proizvodnje surfaktanta ili zbog inaktivacije surfaktanta u kontekstu nezrelih pluća. Prijevremeno rođenje utječe na sva tri čimbenika, čime izravno pridonosi RDS-u. Plućima prijevremeno rođene djece nedostaje tekuće tvari surfaktanta. Surfaktant se u dovoljnoj količini stvara u kasnijoj fazi trudnoće. Nedostatna količina surfaktanta uzrok je nestabilnosti alveola. Umjesto da alveole na kraju ekspirija zadrže određenu količinu zraka, veliki ih broj kolabira. Pri idućem inspiriju mora se primijeniti dodatan napor da bi se ponovno otvorile atelektatične alveole. To za veliki broj alveola ne uspije pa nastanu atelektaze (9).

Učestalost RDS-a kreće se od 1,5 slučajeva na 100 000 do gotovo 79 slučajeva na 100 000, a europske zemlje prijavljuju nižu incidenciju od SAD-a. Razumijevanje učestalosti RDS-a važno je zbog skupe medicinske skrbi i visoke stope smrtnosti povezane s bolešću (12).

Odnos gestacijske dobi i porodne mase i vjerojatnosti za razvoj RDS-a je obrnuto proporcionalan, odnosno što je niža gestacijska dob i porodna masa djeteta, raste mogućnost za razvoj RDS-a, što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. Učestalost RDS-a s obzirom na gestacijsku dob i rodnu masu

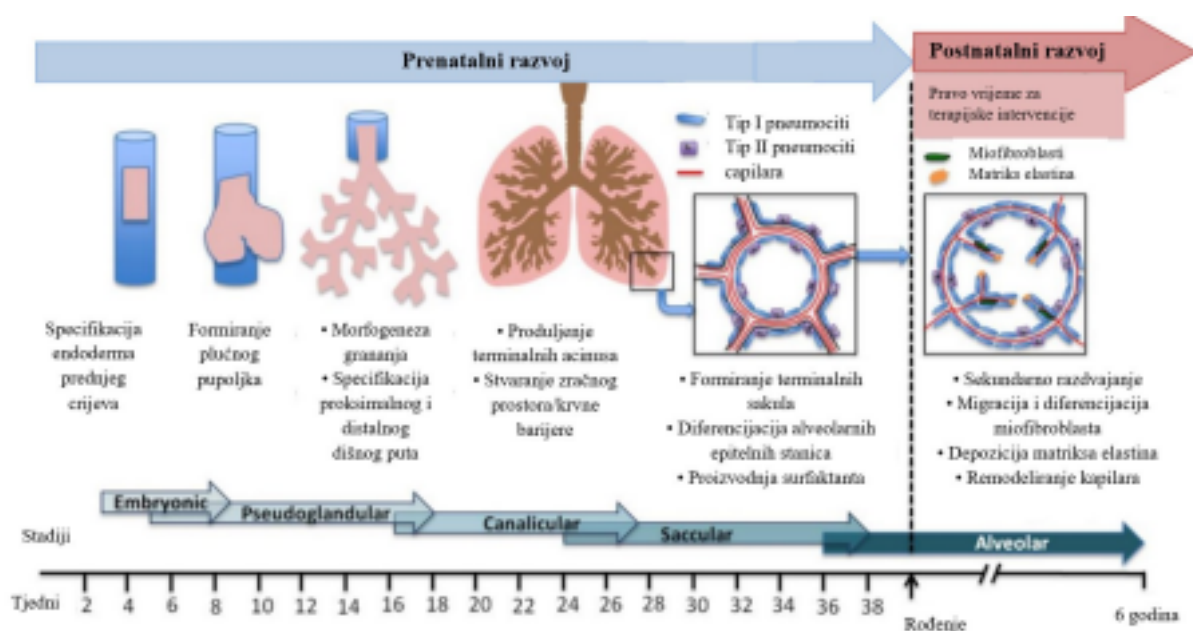
<b>Gestacijska dob</b>	<b>Učestalost</b>
	<b>RDS-a • 60-80%</b>
• <28 tjedana	• 15-30%
• 28 - 31 tjedna	• 5%
• 31 - 37 tjedana	<b>Učestalost</b>
<b>Rodna masa</b>	<b>RDS-a • 70%</b>
• 501-650g	• 54%
• 501-1500g	• 42%
• 751-1000g	• 22%
• 1251-1500g	

Izvor: Warren JB, Anderson JM. Core concepts: Respiratory distress syndrome. NeoReviews. 2009;10(7):1-11.

Osim gestacijske dobi i rodne mase, postoje još brojni čimbenici rizika koji povećavaju vjerojatnost razvoja RDS-a, a to su nizak Apgarov rezultat u prvoj i petoj minuti, sindrom aspiracije mekonija, porođaj carskim rezom, gestacijski dijabetes, korioamnionitis majke, prerano pucanje ovoja i oligohidramnij, kao i strukturne abnormalnosti pluća. Drugi uobičajeni uzroci uključuju prolaznu tahipneju novorođenčeta, pneumoniju, sepsu, pneumotoraks i perzistentna plućna hipertenzija novorođenčeta. Nasuprot tome, rizik se smanjuje sa svakim nadolazećim tjednom trudnoće i poroda kroz spontani vaginalni porod (13).

### 1.2.2. Patofiziologija

Razumijevanje rasta i razvoja pluća može biti korisno u razumijevanju razvoja RDS-a. Normalni razvoj pluća koji se odvija kao niz složenih, strogo reguliranih događaja može se podijeliti u pet faza (Slika 2). Tijekom embrionalnog stadija (fetalni tjedni 0-7), pluća se razvijaju kao ventralni divertikulum iz endoderma prednjeg crijeva i, nakon diobe, formiraju se glavni bronhi i pet režnjeva. Plućne arterije se razvijaju i prate dišne putove u razvoju (14).



Slika 2. Vremenska crta razvoja pluća

Nakon embrionalnog stadija slijedi pseudo-glandularni stadij (7-17. tjedan). Grananje dišnih puteva i žila se nastavlja i do kraja ovog stadija formiraju se terminalni bronhioli i primitivni acinusi. Tijekom kanalikularnog stadija (tjedni 17-27), dolazi do daljnjeg razvoja distalnih dišnih putova u definitivne primarne acinuse i formira se alveolarna kapilarna barijera. Dolazi do diferencijacije u pneumocite tipa I i II, a komponente surfaktanta koje proizvode stanice tipa II mogu se detektirati u obliku lamelarnih inkluzijskih tijela do 24. tjedna trudnoće. Time se uspostavlja moguća, ali nezrela platforma za razmjenu plinova (15).

Nedostatak surfaktanta koji dovodi do RDS-a neizbježan je ako u ovoj fazi dođe do prijevremenog porođaja. U sakularnom stadiju (tjedni 28-36), površina za izmjenu plinova se povećava kako se stijenka dišnih putova tanji. Lamelarna tijela u stanicama tipa II se povećavaju i dolazi do daljnjeg sazrijevanja tipa II u stanice tipa I. Kapilare su usko povezane sa stanicama tipa I, čime se smanjuje udaljenost između budućeg sučelja zrak-krv. Alveolarni stadij (36 tjedana gestacije – 2 godine postnatalno; iako i dalje postoje kontroverze u vezi s točnim vremenom alveolarne faze) karakterizira alveolarna formacija i sazrijevanje. Rezultat je veliko povećanje površine za izmjenu plinova i sazrijevanje stanica, što će omogućiti prilagodbu na postnatalnu okolinu. Ostale glavne determinante za rast i razvoj pluća uključuju održavanje odgovarajućeg volumena fetalne plućne tekućine i pokrete fetalnog disanja, koji su ključni za normalan rast pluća (16).

Nedostatak surfaktanta ključni je čimbenik u razvoju RDS-a. Nedostatak surfaktanta dovodi do neusklađenosti ventilacije i perfuzije. Kombinacija manjkave sinteze ili otpuštanja surfaktanta unutar malih respiratornih jedinica i popustljive stijenke prsnog koša rezultira perfuzijom alveola, ali ne i ventilacijom, što rezultira hipoksijom i atelektazom. Smanjena popustljivost pluća, mali dišni volumeni, povećani fiziološki mrtvi prostor, pojačan rad disanja i slabo ventilirane alveole (16).

### *1.2.3. Klinička slika*

Prvi se simptomi mogu pojaviti već po porodu ili se nadovezati na perinatalnu asfiksiju. Ali češći je slučaj da klinička slika nastaje nakon asimptomatskog razdoblja koji može potrajati i do nekoliko sati (1). Prvi simptom koji se javlja je plitko i ubrzano disanje, frekvencija disanja je 60-100/min. Alveole, kolabirane zbog nedostatka surfaktanta, zahtijevaju znatno veći

16  
intrapleuralni tlak, time posljedično i pojačan rad disanja kako bi se ponovno rastvorile. Slaba rastezljivost pluća je još dodatan negativni faktor za taj proces. Aktivira se pomoćna dišna muskulatura, međurebreni mišići, sternokleidomastoidni mišići, u kombinaciji sa slabo rastezljivim plućima i neokoštanim prsним košem dovodi do karakteristične dispneje sa vidljivim uvlačenjem interkostalnih prostora i sternuma. Tzv. „fenomen ljujčake“ vidljiv je u izraženim slučajevima kada dolazi do kolapsa velikog dijela neokošanog prsnog koša za vrijeme inspirija uz istovremeno izbočenje abdomena. Auskultacijom se čuje difuzno oslabljeno disanje. Katkad se na nekim mjestima čuju fine kreptacije na kraju plitkog inspirija (7).

Respiratorni distress u novorođenčeta prepoznaje se kao jedan ili više znakova pojačanog rada disanja, kao što su tahipneja, širenje nosa, uvlačenje prsnog koša ili krkljanje. Tahipneja je kompenzacijski mehanizam za hiperkarbiju, hipoksemiju ili acidozu (i metaboličku i respiratornu), što je čini uobičajenim, ali nespecifičnim nalazom u velikom broju respiratornih, kardiovaskularnih, metaboličkih ili sistemskih bolesti (17).

#### *1.2.4. Dijagnostika i liječenje*

Dijagnoza RDS-a može se postaviti već u prvim minutama i satima života na temelju anamnestičkih podataka o tijeku same trudnoće i poroda, prepoznavanja rizičnih čimbenika, kliničke slike, fizikalnog pregleda novorođenčeta, auskultacijskog nalaza za koji je karakterističan obostrano čujan šum, te u težim slučajevima i blage kreptacije na kraju ekspirija te hipoksemije ( $\text{PaO}_2 < 6,6 \text{ kPa}$ ), hiperkapnije ( $\text{PaCO}_2 > 5,5 \text{ kPa}$ ) i respiracijske acidoze vidljive iz acidobaznog nalaza arterijske ili kapilarneog uzorka krvi, odnosno plinske analize krvi. U težim slučajevima hipoksije i hipoksemije može od respiratorne doći i do metaboličke acidoze (18).

Temeljni uzrok respiratornog distresa u novorođenčeta varira, a uzrok nisu uvijek pluća. Stoga je nakon početne reanimacije i stabilizacije važno koristiti detaljnu anamnezu, fizički pregled te radiografske i laboratorijske nalaze kako bi se odredila specifičnija dijagnoza i odgovarajuće prilagodilo liječenje. Detaljna anamneza može pomoći u prepoznavanju čimbenika rizika povezanih s uobičajenim uzrocima neonatalnog respiratornog distresa. Detaljan fizički pregled trebao bi biti usredotočen izvan pluća kako bi se identificirali neplućni uzroci, kao što su

17

opstrukcija dišnih putova, abnormalnosti stijenke prsnog koša, kardiovaskularne bolesti ili neuromuskularne bolesti, koji se u početku mogu pojaviti kao respiratorni distres kod novorođenčeta (19).

Radiografski nalazi mogu identificirati paralizu dijafragme, kongenitalne plućne malformacije i intratorakalne lezije koje zauzimaju prostor, kao što su pneumotoraks, medijastinalna masa i kongenitalna dijafragmalna hernija, koje mogu ugroziti ekspanziju pluća. Značajna tahipneja bez pojačanog rada disanja trebala bi potaknuti dodatne laboratorijske pretrage kako bi se identificirala metabolička acidoza ili sepsa. Hipoglikemija, hipomagnezijemija i hematološke abnormalnosti mogu rezultirati smanjenim ventilacijskim pogonom ili oslabljenim transportom kisika do perifernih tkiva, tako da se uz ove kliničke nalaze također treba razmotriti laboratorijsku procjenu. Hipermagnezijemija može pridonijeti respiratornom distresu i utjecati na sposobnost novorođenčeta da odgovori na reanimaciju zbog hipotonije i smanjenog respiratornog nagona ili čak apneje (20).

Ciljevi optimalnog liječenja neonatalnog respiratornog distres sindroma uključuju smanjenje učestalosti i ozbiljnosti primjenom antenatalnih kortikosteroida, nakon čega slijedi optimalno liječenje primjenom respiratorne potpore, terapije surfaktantima i cjelokupne skrbi za nedonoščad koja uključuje praćenje oksigenacije i ventilacije, primjenu potpomognute ventilacije, primjenu egzogenih surfaktanata, termoregulaciju, nutritivnu potporu, primjenu tekućine i elektrolita te antibiotske terapije (21).

Serijsko praćenje plinova u krvi može biti potrebno za optimizaciju oksigenacije i ventilacije. U idealnom slučaju, novorođenčad se podvrgava praćenju plina u krvi pomoću umbilikalnog ili perifernog arterijskog katetera postavljenog sterilnom tehnikom. Parcijalni tlak arterijskog kisika (PaO<sub>2</sub>) održava se između 50 i 80 mmHg, a parcijalni tlak arterijskog ugljičnog dioksida (PaCO<sub>2</sub>) održava se između 40 i 55 mmHg, uz pH >7,25. Neinvazivna pulsna oksimetrija

danas je standard skrbi za praćenje zasićenosti kisikom (SaO<sub>2</sub>). Nejasne više granice često ograničavaju korisnost pulsne oksimetrije, budući da bi PaO<sub>2</sub> mogao biti značajno viši pri razinama SaO<sub>2</sub> >95%. Neinvazivna kapnografija i transkutano praćenje ugljičnog dioksida koriste se kao dodaci za praćenje ventilacije (22).

Ciljevi potpomognute ventilacije su smanjiti atelektazu osiguravanjem konstantnog pozitivnog tlaka dišnih putova koji rasteže. Trenutno preferirana strategija je rani početak kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (eng. *continuous positive airway pressure* - CPAP) sa selektivnom primjenom surfaktanta. U većini institucija neinvazivni modaliteti imaju prednost

18  
pred invazivnom ventilacijom jer smanjuju rizik od smrtnosti i bronhopulmonalne displazije u usporedbi s invazivnom ventilacijom s ili bez surfaktanta (21).

Ciljano liječenje nedostatka surfaktanta je intratrahealna nadomjesna terapija surfaktanta putem endotrahealnog tubusa. Utvrđeno je korist primjene surfaktanta unutar 30 do 60 minuta od rođenja nedonoščadi. Surfaktant ubrzava oporavak i smanjuje rizik od pneumotoraksa, intersticijalnog emfizema, intraventrikularnog krvarenja, bronhopulmonalne displazije i neonatalne smrtnosti u bolnici i nakon jedne godine. Međutim, nedonoščad kojima je primjenjen surfaktant za utvrđeni RDS, imaju povećan rizik od razvoja apneje (22).

### 1.3. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su lijekovi koji se koriste u liječenju bolesti iz gotovo svih područja medicine. To su sintetski analozi prirodnih steroidnih hormona koje proizvodi kora nadbubrežne žlijezde i uključuju glukokortikoide i mineralokortikoide. Sintetski hormoni imaju različite stupnjeve glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih svojstava. Glukokortikoidi su pretežno uključeni u metabolizam i imaju imunosupresivno, protuupalno i vazokonstriktorsko djelovanje. Dok mineralokortikoidi reguliraju ravnotežu elektrolita i vode utječući na transport iona u epitelnim stanicama bubrežnih tubula. Međutim, termin kortikosteroidi u praksi se općenito koristi za označavanje glukokortikoidnog učinka. Glukokortikoidi su primarni hormoni stresa koji reguliraju niz fizioloških procesa i neophodni su za život i među najpropisivanijim su skupinama lijekova u svijetu (23).

### 1.3.1. Primjena kortikosteroida kao prevencije RDS-a

Kortikosteroidi simuliraju djelovanje glukokortikoida, hormona koji utječu i potiču sintezu proteina i fetalnih peptida, odgovornih za diferencijaciju i sazrijevanje stanica, a ne samo za rast, posebice u plućima. Ova vrsta lijeka doprinijela je 50%-tnom smanjenju učestalosti RDS-a, kao i njegove težine. Najčešće korišteni kortikosteroidi su betametazon (BTM) i deksametazon (DXM), koji mogu prijeći placentarnu barijeru i primjenjuju se trudnici intramuskularno (24).

19

Antenatalna kortikosteroidna terapija primjenjuje se od 1972. godine kako bi se pospješilo sazrijevanje fetalnih pluća i tako spriječio RDS nakon rođenja. Utječe na morfogenezu zračnih prostora i funkcionalnu diferencijaciju fetalnih pluća povećanjem tkiva i alveola proizvodnja surfaktanta. Dokazano je da antenatalna terapija kortikosteroidima smanjuje neonatalni mortalitet i morbiditet kada se primjenjuje trudnicama s rizikom od prijevremenog poroda, a povezana je s ukupnim smanjenjem neonatalnih smrti od 31% i smanjenjem rizika od RDS-a od 34%. Trenutna preporuka antenatalnih kortikosteroida terapija je za prijeteći prijevremeni porođaj između 24. i 34. tjedna trudnoće prema konsenzusnoj izjavi koju je objavio Nacionalni institut za zdravlje (eng. *National Institutes of Health*) 1995. godine (25).

Na temelju trenutnih dokaza, primjena antenatalnih kortikosteroida mogla bi se uzeti u obzir za prijeteći prijevremeni porod u 22.-23. tjednu trudnoće ili kasni prijevremeni porod. Također je dokazano značajno veće preživljenje i preživljenje bez većih bolesti u nedonoščadi u gestacijskom razdoblju od 22 do 25 tjedana nakon primanja usklađene antenatalne kortikosteroidne terapije i postnatalnog održavanja života. Međutim, postoje li jednaki korisni učinci u novorođenčadi u svakoj gestacijska dob nakon antenatalne primjene kortikosteroida, posebno za rizik od RDS-a koji zahtijeva upotrebu surfaktanta nakon rođenja, ostala je neizvjesna (26).

### 1.3.2. Komplikacije primjene kortikosteroida



Kortikosteroidi se daju antenatalno trudnicama s rizikom od prijevremenog poroda kako bi se poboljšala zrelost fetalnih pluća. Međutim, ovi snažni lijekovi utječu na gotovo sve tjelesne sustave, pojačavajući diferencijaciju stanica i smanjujući diobu stanica. Stoga se očekuje pojava negativnih nuspojava nakon antenatalne primjene, posebice jer su opisane važne negativne nuspojave nakon postnatalnog liječenja kortikosteroidima (27).

Višestruki ciklusi kortikosteroida povećavaju rizik od urinarnih infekcija i bakterijskih infekcija u majke kao što su pijelonefritis i upala pluća. Pokazalo se da je broj bijelih krvnih stanica povećan u uzorcima krvi majke uzetima unutar 24 sata nakon antenatalne primjene betametazona. To je zbog povećanja broja neutrofila za 35% i smanjenja broja limfocita za 25%. Učinak je prolazan; unutar 3 dana nakon primjene lijeka broj svih upalnih stanica vraća se na vrijednosti prije tretmana. Isto tako, antenatalna primjena kortikosteroida izaziva značajne

20

promjene u koncentraciji aminokiselina u majke i fetusa. Većina esencijalnih i neesencijalnih aminokiselina povećava svoju majčinu koncentraciju nakon jednog ciklusa betametazona i to rezultira povećanjem ukupne koncentracije amino dušika u majke od 27%. Kada se porođaj dogodi unutar 48 sati od primjene kortikosteroida majci, koncentracija većine aminokiselina u umbilikalnim venama i arterijama je također značajno povećana (27).

Višestruki ciklusi kortikosteroida povezani su s povećanim rizikom od rane neonatalne sepse (definirane kao prisutnost pozitivnih kultura unutar prvih 48 sati života). Učestalost sepse bila je značajno povećana u skupini s višestrukim ciklusima u usporedbi sa skupinom s jednim ciklusom i kontrolnom skupinom (novorođenčad koja nije bila izložena antenatalnim kortikosteroidima) (27)

#### *1.4. Zdravstvena njega nedonoščeta s RDS-om*

Nedonoščad su smještene u jedinici intenzivnog liječenja, monitorirane su i pod 24-satnom nadzorom. Medicinska sestra mora biti visoko educirana, imati dobro razvijene manualne vještine i iskustvo. Treba poznavati osnovna načela ventilacije kako bi mogla

prepoznati potrebe nedonoščeta, procijeniti stanje, ali i komplikacije i u skladu s tim pravovremeno reagirati. Medicinska sestra prati i evidentira vrijednosti vitalnih funkcija te nadzire parametre ventilacije. Najčešće je prva koja liječniku alarmira promjene te timski djeluju u daljnjem liječenju nedonoščeta.

Obzirom da se radi o novorođenčadi, uglavnom nedonoščadi, zdravstvena njega provodi se u inkubatoru. Medicinska sestra svakodnevno provodi higijenu nedonoščeta, vaganje, provodi toaletu dišnih puteva, hrani, primjenjuje ordiniranu terapiju, uzima uzorke krvi za pretrage, te provodi drenažne položaje. Kod svakog postupka na umu treba uvijek imati sprječavanje infekcije i održavanje tjelesne temperature. Ruke medicinske sestre koja njeguje dijete trebaju uvijek biti oprane, dezinficirane i tople.

21

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

Glavni cilj rada je procijeniti učestalost pojave respiratornog distress sindroma u prijevremeno rođene djece u Kliničkoj bolnici Merkur u vremenskom razdoblju od 2013. do 2016. godine.

### *2.1. Specifični ciljevi*

1. Utvrditi udio prijevremeno rođene novorođenčadi prema gestacijskoj dobi.
2. Utvrditi učestalost primjene kortikosteroida prema gestacijskoj dobi.
3. Utvrditi učestalost razvoja RDS-a s obzirom na primjenu kortikosteroida.

### *2.2. Hipoteze*

Učestalost pojave respiratornog distres sindroma u prijevremeno rođene djece u Kliničkoj bolnici Merkur u vremenskom razdoblju od 2013. do 2016. godine je manja od jedne polovine ukupno rođene nedonoščadi.

H1 – Najveći broj prijevremeno rođene novorođenčadi rađa se iz gestacijske dobi 31. do 37. tjedna, a najmanje iz gestacijske dobi 22. do 28. tjedna.

H2 – Kortikosteroidi su značajno češće primjenjivani kod prijevremeno rođene novorođenčadi gestacijske dobi 22. do 28. tjedna u odnosu na novorođenčad gestacijske dobi 28. do 31. tjedna i 31. do 37. tjedna.

H3 – Razvoj RDS-a zastupljeniji je kod prijevremeno rođene novorođenčadi koja antenatalno nisu primila kortikosteroide nego kod novorođenčadi kojima je isti primjenjen.

22

### **3. MATERIJALI I METODE**

#### *3.1. Ustroj studije*

Istraživanje je provedeno kao presječna studija s prigodnim uzorkom.

#### *3.2. Uzorak*

Istraživanje je obuhvatiti svu nedonoščad rođenu u Kliničkoj bolnici Merkur vremenskom razdoblju od 2013. do 2016. godine. Nedonoščad je podijeljena u tri skupine; prvu skupinu čine nedonoščad rođena od 22. do 28. tjedna gestacije, drugu skupinu čine nedonoščad rođena od 28. do 31. tjedna gestacije dok treću skupinu čine nedonoščad rođena

od 31. do 37. tjedna gestacije. Podaci potrebni za istraživanje su evidentirani u Bolničkom informacijskom sustavu.

### *3.3. Postupak i instrumentarij*

U istraživanju su korišteni podaci dviju bolnica. Klinička bolnica Merkur je primarna bolnica u kojoj su rođena sva novorođenčad uključena u istraživanje. Dodatni podaci su zatraženi iz Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Odjela za intenzivno liječenje novorođenčadi. Klinički bolnički centar Zagreb je tercijarni referalni centar u koji su premještene novorođenčad kojima je dijagnosticiran teški respiratorni distress sindrom. Podaci potrebni za ovo istraživanje su prikupljeni iz Bolničkog informacijskog sustava Kliničke bolnice Merkur i Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Radi se o pouzdanoj bazi podataka gdje se ne otkrivaju osobni podaci ispitanika te su podaci prikupljeni iz BIS-a (Bolnički informacijski sustav KB Merkur i KBC Zagreb), a istraživanje nema nikakvu štetnu posljedicu za ispitanike.

23

### *3.4. Statistička obrada podataka*

Za statističku obradu podataka koristiti će se programski paket STATISTICA 11.0. Za kategoričke varijable izračunati će se tablice frekvencije, a za kontinuirane varijable osnovni statistički parametri za svaku pojedinu skupinu (tjedni gestacije). Rezultati će biti prikazani tablično. Za potvrđivanje potencijalne razlike između skupina (tjedni gestacije) koristiti će se hi-kvadrat test. Statistička značajnost je svedena na  $P < 0,05$ .

### *3.5. Etički aspekti istraživanja*

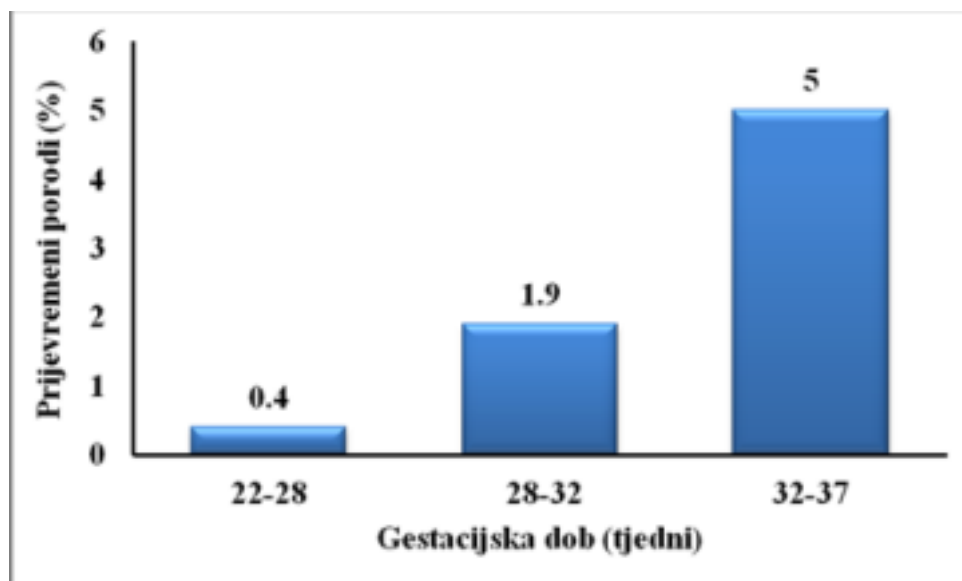
Istraživanje je niskog rizika te će biti provedeno u skladu sa smjernicama za sigurnost osoba koje sudjeluju u ovakvim istraživanjima prema Helsinškoj deklaraciji. Istraživač će

zatražiti odobrenja etičkih povjerenstava ustanova u kojima se prikupljaju podaci (KB Merkur i KBC Zagreb).

## **4. REZULTATI**

### *4.1. Učestalost prijevremenih poroda i razvoj RDS-a*

U razdoblju od 2013. do 2016. godine od ukupno 6 256 poroda u KB Merkur 460 (7,3%) su bili prijevremeni porodi od čega 28 (0,4%) gestacijske dobi od 22-28 tjedana, 119 (1,9%) gestacijske dobi do 28-31 tjedna i 313 (5%) gestacijske dobi od 31-37 tjedana. Ako se promatra ukupni broj u razdoblju od 2013. do 2016. godine učestalost prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 22 do 28 tjedana statistički je značajno niža u odnosu na gestacijsku dob od 28 do 31 tjedna ( $p=0,0000$ ) te gestacijsku dob od 31 do 37 tjedna ( $p=0,0000$ ). Učestalost prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 28 do 31 tjedna statistički je značajno niža u odnosu na gestacijsku dob od 31 do 37 tjedna ( $p=0,0000$ ) (Slika 3).



Slika 3. Učestalost prijevremenih poroda u razdoblju od 2013. do 2016. godine obzirom na gestacijsku dob

Tablica 2 prikazuje učestalost prijevremeno rođene djece obzirom na gestacijsku dob u razdoblju od 2013. do 2016. godine. Učestalost prijevremenih poroda gestacijske dobi od 22 do 28 tjedana kretala se od 0,2% do 0,9% ( $0,5 \pm 0,3\%$ ) i bila je statistički značajno niža ( $p=0,0000$ ) u odnosu na gestacijsku dob od 28 do 31 tjedna koja se kretala od 1,5% do 2,4% ( $1,9 \pm 0,4\%$ ) te gestacijsku dob od 31 do 37 tjedana koja se kretala od 4,3% do 5,6% ( $4,3 \pm 0,5\%$ ) ( $p=0,0000$ ).

25

Također je potvrđena statistički značajna razlika u učestalosti prijevremenih poroda između gestacijske dobi od 28 do 32 tjedna u odnosu na gestacijsku dob od 31 do 37 tjedana ( $p=0,0000$ ). Nije nađena statistički značajna razlika za istu gestacijsku dob između različitih godina.

Tablica 2. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece obzirom na gestacijsku dob u razdoblju od 2013. do 2016. godine

**Godina Učestalost Gestacijska dob**

22-28 28-31 31-37

2013. n 9 26 78 % 0,9 1,7 5,2

2014. n 3 35 63 % 0,2 2,4 4,3

2015. n 9 31 85 % 0,6 2,0 5,6

2016. n 7 27 87 % 0,4 1,5 4,9

Tablica 3 prikazuje osnovne statističke parametre za navedene četiri godine prema gestacijskoj dobi. U superskriptu su označene skupine koje se međusobno statistički značajno razlikuju.

Tablica 3. Osnovni statistički parametri za udio prijevremeno rođene djece u razdoblju od 2013. do 2016. godine prema gestacijskoj dobi

**Statistički parametar** 22-28 (I) 28-31 (II) 31-37 (III)

**Gestacijska dob**

X 0,5<sup>II,III</sup> 1,9<sup>I,III</sup> 5,0<sup>I,II</sup> SD 0,3 0,4 0,5 Minimum 0,2 1,5 4,3

Maksimum 0,9 2,4 5,6 X-srednja vrijednost; SD-standardna devijacija

26

Tablice 4-6 prikazuju frekvencije i postotke prijevremeno rođene djece po godinama koji su razvili ili nisu razvili RDS, a primili su ili nisu primili kortikosteroidnu terapiju (DXM) u odnosu na ukupni broj rođene djece.

Tablica 4. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 22 do 28 tjedana

<b>Godina</b>	<b>Razvili RSD</b>	<b>DXM i</b>	<b>primili DXM</b>	<b>DXM, a razvili</b>
<b>Učestalost</b>	<b>Primili DXM</b>	<b>razvili RDS</b>	<b>Nisu primili</b>	<b>RDS</b>
	<b>Primili</b>	<b>Nisu</b>		
2013. n 0 2 0 2 0	% 0 0,13 0 0,13 0			
2014. n 0 2 0 0 0	% 0 0,12 0 0 0			
2015. n 4 3 3 1 1	% 0,26 0,20 0,20 0,07 0,07		2016. n 3 1 1 2 2	% 0,17 0,07 0,07 0,11
				0,11

Tablica 5. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 28 do 31 tjedana

Godina	Razvili RSD	DXM i	primili DXM	DXM, a razvili
Učestalost	Primili DXM	razvili RDS	Nisu primili	RDS
	Primili	Nisu		
2013. n 3 6 1 3 1	% 0,20 0,40 0,07	0,20 0,07	2014. n 3 6 3 1 1	% 0,20 0,41 0,20 0,07
0,07	2015. n 12 6 6 6 6	% 0,79 0,39 0,39 0,39 0,39	2016. n 3 2 2 1 1	% 0,17 0,11
				0,11 0,06 0,06

27

Tablica 6. Frekvencije i postoci prijevremeno rodene djece gestacijske dobi od 31 do 37 tjedana

Godina	Razvili RSD	DXM i	primili DXM	DXM, a razvili
Učestalost	Primili DXM	razvili RDS	Nisu primili	RDS
	Primili	Nisu		
2013. n 4 9 3 3 0	% 0,27 0,60 0,20 0,20 0			
2014. n 12 9 7 9 4	% 0,81 0,61 0,47 0,61 0,27	2015. n 2 4 1 2 1	% 0,13 0,26 0,07	
		0,13 0,07	2016. n 7 14 7 6 0	% 0,40 0,80 0,40 0,34 0

Učestalost novorođenčadi s RDS-om je najniža u gestacijskoj dobi od 22 do 28 tjedna (0,11%), a povećava se trostruku (0,34%) u gestacijskoj dobi od 28 do 32 tjedna te se neznatno povećava (0,40%) u u gestacijskoj dobi od 32 do 37 tjedana. Iako je razlika evidentna zbog malog uzorka nije se pokazala statistički značajnom (Tablica 7).

Tablica 7. Frekvencije i postoci prijevremeno rodene djece u razdoblju od 2013. do 2016. godine

Gestacijska dob	Premještaj u drugu bolnicu	RSD	primili DXM	DXM i razvili RDS	primili DXM, a razvili	RDS
Učestalost	Razvili	Primili DXM Nisu	Primili	Nisu		
22-28	N 14 7 8 5 4 3	% 13,33 0,11 0,13 0,08 0,06 0,05	28-31	N 32 21 20 11 12 9	%	
	30,48 0,34 0,32 0,18 0,19 0,14	31-37	N 59 25 36 20 18 5	% 56,19 0,40 0,58 0,32		0,29 0,08

28

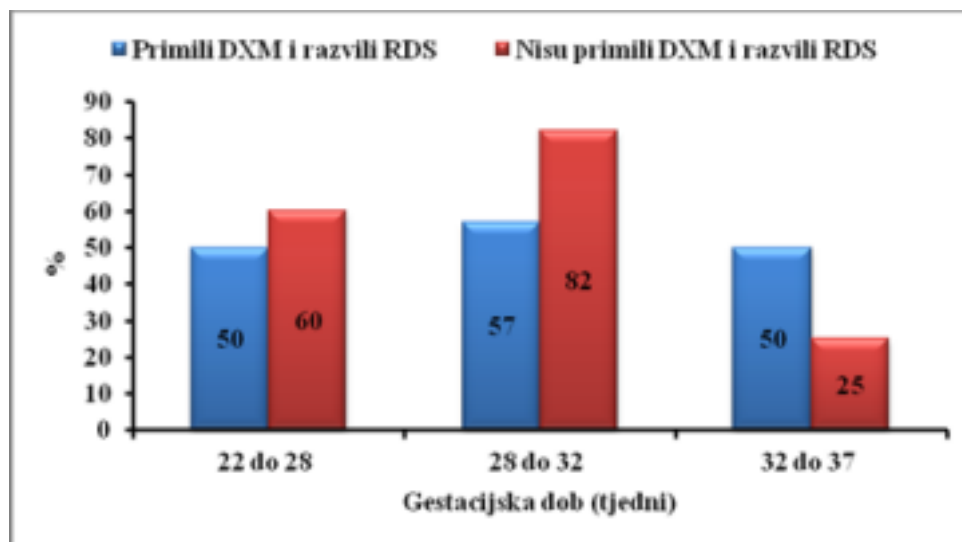


Iz Tablice 8 je vidljivo da od ukupnog postotka premještaja u drugu bolnicu između 42% (gestacijska dob od 31 do 37 tjedana) do 66% (gestacijska dob od 28 do 31 tjedna) otpada na premještaje zbog respiratornog distres sindroma.

Tablica 8. Učestalost novorođenčadi po gestacijskoj dobi premještene u drugu bolnicu

Gestacijska dob	Premještaj u drugu bolnicu	Ukupno RDS	Druge bolesti		Nisu primili DXM	
			Primili DXM	Nisu primili DXM	Primili DXM i razvili RDS	Nisu primili DXM i razvili RDS
22 do 28 tjedana	14 (13%)	25 (50%)	7 (50%)	8 (57%)	3 (60%)	
28 do 31 tjedna	32 (31%)	59 (42%)	5 (43%)	4 (50%)	18 (82%)	5 (25%)
31 do 37 tjedna	21 (56%)	34 (34%)	11 (66%)	36 (39%)	12 (57%)	9 (50%)

Simptome je razvilo između 50% i 57% novorođenčadi koji su primili terapiju te između 25% i 82% njih koji terapiju nisu primili (Slika 4). U gestacijskoj dobi od 22 do 28 tjedana i od 28 do 31 tjedna udio novorođenčadi koji je razvio sindrom je veći u skupini koja nije primila kortikosteroidnu terapiju, a gestacijskoj dobi od 31 do 37 tjedana udio je dvostruko niži kod novorođenčadi koja nije primila terapiju. Međutim, razlika između dviju skupina nije bila statistički značajna ni jednu gestacijsku dob.



Slika 4. Udio novorođenčadi po gestacijskoj dobi prema razvoju RDS-a i primjene kortikosteroida

#### 4.2. Testiranje hipoteza

Glavna hipoteza kojom se pretpostavlja da je učestalost pojave respiratornog distres sindroma u prijevremeno rođene djece u Kliničkoj bolnici Merkur u vremenskom razdoblju od 2013. do 2016. godine manja od jedne polovine ukupno rođene nedonoščadi se prihvaća budući su rezultati pokazali da je od ukupno 460 prijevremenih poroda novorođenčadi njih 63 (13,7%) razvilo respiratorni distres sindrom.

Hipoteza 1 kojom se pretpostavlja da se najveći broj prijevremeno rođene novorođenčadi rađa iz gestacijske dobi 31. do 37. tjedna, a najmanje iz gestacijske dobi 22. do 28. tjedna se prihvaća jer su rezultati pokazali da u sve četiri promatrane godine učestalost prijevremeno rođene djece je najmanja u gestacijskoj dobi od 22 do 28 tjedana (0,2% do 0,9%;  $0,5 \pm 0,3\%$ ), a najveća u dobi od 31 do 37 tjedana (4,3% do 5,6%;  $4,3 \pm 0,5\%$ ).

Hipoteza 2 kojom se pretpostavlja da su kortikosteroidi značajno češće primjenjivani kod prijevremeno rođene novorođenčadi gestacijske dobi 22. do 28. tjedna u odnosu na novorođenčad gestacijske dobi 28. do 31. tjedna i 31. do 37. tjedna se odbija budući su rezultati pokazali da su u gestacijskoj dobi od 22. do 28. tjedna kortikosteroidi primjenjeni u 57%, u gestacijskoj dobi 28. do 31. tjedna u 61%, a u gestacijskoj dobi 31. do 37. tjedna u 57% nedonoščadi.

Hipoteza 3 kojom se pretpostavlja da je razvoj RDS-a zastupljeniji kod prijevremeno rođene novorođenčadi koja nisu antenatalno primila kortikosteroide nego kod novorođenčadi kojima je isti primjenjen se odbija. Naime, od 0,11% novorođenčadi gestacijske dobi od 22 do 28 tjedna koji su razvili RDS, 0,06% njih je primilo kortikosteroidnu terapiju, a 0,05% nije primilo, a ta razlika u učestalosti nije se pokazala statistički značajnom. U gestacijskoj dobi od 28 do 31 tjedna simptome je razvilo 0,18% novorođenčadi koja je primila kortikosteroidnu terapiju te 0,14% njih koji nisu primili terapiju, a ni ova razlika u učestalosti se nije pokazala statistički značajnom. U gestacijskoj dobi od 32 do 37 tjedna simptome RDS-a je razvilo 0,32% novorođenčadi koji su primili kortikosteroidnu terapiju i četiri puta manje (0,08%) njih koji je nisu primili, ali ni ova razlika u učestalosti nije bila statistički značajna.

## **5. RASPRAVA**

Aynalem i suradnici navode da iako je respiratorni distres jedan od glavnih uzroka neonatalnog morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta, to je posebno ozbiljan problem za zemlje poput Etiopije koje imaju značajna ograničenja resursa. Autori su proveli institucijsku retrospektivna studija praćenja s uključenih 571 novorođenčadi od siječnja 2013. do ožujka 2018. godine, a rezultati su pokazali da je udio novorođenčadi s respiratornim distresom među onima koji su primljeni u jedinicu neonatalne intenzivne njege Specijalizirane bolnice Black Lion bio je 42,9%. Stopa incidencije bila je 8,1/100. Značajni prediktori respiratornog distresa

u novorođenčadi uključivali su muški spol, rođenje carskim rezom, dijabetes melitus majke, prijevremeni porod i Apgar rezultat manji od 7 (13).

Saboute i suradnici navode da je RDS najčešći uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta nedonoščadi. Proveli su istraživanje s ciljem utvrđivanja učestalost RDS-a među 3 skupine nedonoščadi i vrijednost nekih povezanih čimbenika. Tijekom proljeća 2011. provedeno je presječno, deskriptivno analitičko istraživanje na odjelu neonatalne jedinice intenzivnog liječenja bolnice Akbarabadi (Teheran-Iran). Podaci o novorođenčadi prikupljeni su i procijenjeni korištenjem njihove bolničke medicinske dokumentacije. Sedamdeset i troje nedonoščadi s gestacijskom dobi < 34 tjedna hospitalizirano je na intenzivnoj njezi. Svi sudionici bili su podijeljeni u 3 skupine: izrazito prijevremeno rođeno (<28 tjedana), vrlo prijevremeno rođena (28 do <32 tjedna) i umjereno prijevremeno rođena (32 do 34 tjedna) nedonoščad. Učestalost RDS-a i neki povezani čimbenici uspoređeni su između 3 skupine. Rezultati su pokazali da je RDS uočen u 65,6% svih sudionika, no učestalost RDS-a nije bila različita između tri skupine. Nađena je obrnuta korelacija između gestacijske dobi i stope mortaliteta ( $p=0,05$ ). Što se tiče primjene kortikosteroida prije rođenja, ovaj je interval bio značajno dulji u žive novorođenčadi u odnosu na umrlu dojenčad ( $p < 0,05$ ). Autori su zaključili da je RDS čest u nedonoščadi s gestacijskom dobi < 32 tjedna, a vrijeme primjene kortikosteroida prije rođenja može značajno utjecati na neonatalni mortalitet (28).

Noutakdie Tochie i suradnici navode da je RDS glavni uzrok neonatalnog morbiditeta i mortaliteta u zemljama u razvoju. Rano otkrivanje njegovih čimbenika rizika i rano liječenje njegovih etiologija glavni su izazovi. Cilj njihova istraživanja je bio utvrditi prevalenciju, prediktore, etiologiju i ishod RDS-a u tercijarnom zdravstvenom centru u Kamerunu. Analizirali su bolničku dokumentaciju sve novorođenčadi hospitalizirane u Neonatalnu jedinicu

32

Opće bolnice Douala od 1. siječnja 2011. do 28. veljače 2013. godine. Rezultati su pokazali da je učestalost RDS-a bila 47,5% od 703 proučavane novorođenčadi. Akutni fetalni distress, porođaj elektivnim carskim rezom, APGAR rezultat < 7 u 1. minuti, nedonoščad, muški spol i makrosomija bili su neovisni prediktori RDS-a. Glavne etiologije bile su neonatalne infekcije (31%) i prolazna tahipneja novorođenčadi (25%). Stopa neonatalne smrtnosti bila je 24,5%, uglavnom povezana s neonatalnom sepsom i bolešću hijalinih membrana (29).

Heljić i suradnice su provele istraživanje s ciljem utvrđivanja učinka primjene antenatalnih

kortikosteroida i nadoknade surfaktanta na težinu i učestalost RDS-a u kohorti nedonošćadi rođene u Sarajevu, Bosna i Hercegovina, od 2005. do 2007. godine. Kohorta se sastojala od 172 nedonošćadi s procijenjenom gestacijskom dobi između 26 i 34 tjedna. Od ukupnog broja nedonošćadi, 80 ih je antenatalno liječeno kortikosteroidima (jedan ciklus deksametazona), a 92/172 nije. Nije bilo statističke razlike ( $p>0,5$ ) u prosječnoj gestacijskoj dobi (31,2 prema 31,0 GW) i omjeru muškaraca i žena između ispitivanih skupina; u obje skupine bilo je značajno više muških bolesnika ( $p<0,05$ ). Učestalost RDS-a bila je značajno niža u skupini koja je primala kortikosteroide (24/80) u odnosu na kontrolnu skupinu (54/92) ( $p<0,001$ ). Teški RDS bio je značajno ( $p<0,01$ ) učestaliji u kontrolnoj skupini 34/53 (62,96%) nego u skupini koja je primala kortikosteroide 6/24 (25,0%). Goveđi surfaktant (Survanta) primjenjen je kao terapija spasa u 78 nedonošćadi s kliničkim i radiološkim znakovima RDS-a kojima su bili potrebni  $FiO_2>0,40$  i mehanička ventilacija. Autori navode da je rana primjena surfaktanta unutar šest sati nakon rođenja učinkovita u smanjenju smrtnosti nego kasnija primjena surfaktanta ( $p<0,005$ ) i potvrdili su učinkovitost antenatalnog liječenja kortikosteroidima i ranog liječenja surfaktantima u kohorti nedonošćadi rođene u Sarajevu (30).

## **6. ZAKLJUČAK**

Analizom rezultata moguće je izvesti sljedeće zaključke:

1. U razdoblju od 2013. do 2016. godine od ukupno 6 256 poroda u KB Merkur 7,3%

otpada na prijevremene porode.

2. Učestalost prijevremeno rođene djece gestacijske do 28 tjedana statistički je značajno niža u odnosu na gestacijsku dob od 28 do 32 tjedna te gestacijsku dob od 32 do 37 tjedna.
3. Od ukupnog broja prijevremenih poroda 13,7% novorođenčadi je razvilo respiratorni distres sindrom.
4. U gestacijskoj dobi <32 tjedna učestalost RDS-a je veća kod novorođenčadi koja nije primila kortikosteroidnu terapiju dok je u gestacijskoj dobi od 32 do 37 tjedana udio dvostruko niži kod novorođenčadi koja nije primila terapiju. Međutim, ta razlika između dviju skupina nije bila statistički značajna za nijednu gestacijsku dob.

## **7. LITERATURA**

1. Kliegman R. The fetus and the Neonatal Infant. U: Fletcher J, ur. Nelson Textbook of pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 731-740.

2. Lattari Balest A. Premature Infants. MSD Manual; 2021. Dostupno na adresi: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/premature-infants> (datum pristupa 20.08.2022.)
3. Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. *Breathe* 2016;12:30-42.
4. Natile M, Ventura ML, Colombo M, Bernasconi D, Locatelli A, Plevani C, i sur. Short-term respiratory outcomes in late preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40(52):1-10.
5. Sun Y, Wang W, Long X, Meftah M, Tan T, Shan C, i sur. Respiration Monitoring for Premature Neonates in NICU. *Appl Sci*. 2019;9:1-11.
6. Ainsworth SB. Pathophysiology of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Treat Respir Med*. 2005;4(6):423-437.
7. Warren JB, Anderson JM. Core concepts: Respiratory distress syndrome. *NeoReviews*. 2009;10(7):1-11.
8. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ*. 2014;329:962-965.
9. Mardešić D i sur. Novorođenče, U: *Pedijatrija, Zagreb: Školska knjiga d.d.; 2016. str. 328-335.*
10. Merenstein GB i sur. Respiratory diseases. U: Merenstein GB, Gardner SL, ur. *Handbook of neonatal intensive care; sixth edition. Denver, Colorado: Mosby Elsevier; 2006. str. 595-599.*
11. Juretić E. Europske smjernice za liječenje neonatalnog sindroma respiratornog distresa. *J Perinat Med*. 2011; 35:175-186.
12. Qari SA, Alsufyani AA, Muathin SH, El Margoushy NM. Prevalence of Respiratory Distress Syndrome in Neonates. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018;70(2):257-264.
13. Aynalem YA, Mekonen H, Yirga Akalu T, Habtewold TD, Endalamaw A, Petrucka PM. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PloS ONE*.



15(7):1-14.

14. Faturi N, Castellot Jr JJ, Nielsen HC. Neuregulin-ErbB4 signaling in the developing lung alveolus: a brief review. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2014;8:105-111.

15. Pickerd N, Kotecha S. Pathophysiology of respiratory distress syndrome. *Pediatrics and Children Health*. 2009;19(4):153-157.

16. Holme N, Chetcuti P. The pathophysiology of respiratory distress syndrome in neonates. *Paediatrics and Child Health*. 2012;22(12):507-512.

17. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatr Rev*. 2014;35(10):417-429.

18. Hoshino Y, Arai J, Cho K, Yukitake Y, Kajkawa D, Hinata A, i sur. Diagnosis and management of neonatal respiratory distress syndrome in Japan: A national survey. *Pediatr Neonatol*. 2022;28:1-16.

19. Malti H, Couchard M, Relier JP. Neonatal diagnosis of respiratory distress syndrome. *Eur Respir J Suppl*. 2009;3:22-26.

20. Oktem A, Yigit S, Oğuz B, Celik T, Haliloğlu M, Yurdakok M. Accuracy of lung ultrasonography in the diagnosis of respiratory distress syndrome in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(2):281-286.

21. Hremansen CL. Respiratory Distress in the Newborn. *Am Fam Physician*. 2007;76(7):987- 994.

22. Martin R. Management of respiratory distress syndrome in preterm infants. UpToDate; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-respiratory-distress-syndrome-in-preterm-infants>. (datum pristupa 02.09.2022.)

23. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/> (datum pristupa 02.09.2022.)

24. Rodrigues Uggioni ML, Colonetti T, Grande AJ, Barbosa Cruz MV, da Rosa MI.

Corticosteroids in Pregnancy for Preventing RDS: Overview of Systematic Reviews. *Reprod Sci.* 2022;29(1):54-68.

25. Liu SY, Yang HI, Chen CY, Chou HC, Hsieh WS, Tsou KI, i sur. The gestational effect of antenatal corticosteroids on respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: A population-based study. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020;119(8):1267-1273.

26. Lee MJ, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. *UpToDate*; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery> (datum pristupa 05.09.2022.)

27. Mariotti V, Marconi AM, Pardi G. Undesired effects of steroids during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16(2)5-7.

28. Saboute M, Kashaki M, Bordbar A, Khalessi N, Farahani Z. The Incidence of Respiratory Distress Syndrome among Preterm Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Study. *Open Journal of Pediatrics.* 2015;5:285-289.

29. Noutakdie Tochie J, Choukem SP, Ndasi Langmia R, Barla E, Koki-Ndombo P. Neonatal respiratory distress in a reference neonatal unit in Cameroon: an analysis of prevalence, predictors, etiologies and outcomes. *Pan African Medical Journal.* 2016;24(152):1-10.

30. Heljić S, Maksić H, Kalkan I, Krđalić B. The Effects of Antenatal Corticosteroides and Surfactant Replacement on Neonatal Respiratory Syndrome. *Bosnian Journal of Basic Medical Science.* 2009;9(3):225-228.

## 8. PRILOZI

### Prilog A - Popis ilustracija

#### Tablice

Tablica 1. Učestalost RDS-a s obzirom na gestacijsku dob i rodnu masu .....	
14 Tablica 2. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece obzirom na gestacijsku dob u razdoblju od 2013. do 2016. godine .....	26
Tablica 3. Osnovni statistički parametri za udio prijevremeno rođene djece u razdoblju od 2013. do 2016. godine prema gestacijskoj dobi .....	26
Tablica 4. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 22 do 28 tjedana .....	27
Tablica 5. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 28 do 31 tjedana .....	27
Tablica 6. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece gestacijske dobi od 31 do 37 tjedana .....	28
Tablica 7. Frekvencije i postoci prijevremeno rođene djece u razdoblju od 2013. do 2016. godine .....	28
Tablica 8. Učestalost novorođenčadi po gestacijskoj dobi premještene u drugu bolnicu .....	29

#### Slike

Slika 1. Respiratorni distres sindrom .....	3
Slika 2. Vremenska crta razvoja pluća .....	15
Slika 3. Učestalost prijevremenih poroda u razdoblju od 2013. do 2016. godine obzirom na gestacijsku dob .....	25
Slika 4. Udio novorođenčadi po gestacijskoj dobi prema razvoju RDS-a i primjene kortikosteroida .....	30

**Prilog B - Tablica - Podaci potrebni za istraživanje**

	2013.g.	2014.g.	2015.g.	2016.g.	Ukupno
Porodi 22-28					
Porodi 28-31					
Porodi 31-37					
Primili deksametazon da/ne					
Razvili RDS da/ne					