

UČESTALOST KOMPLIKACIJA I SMRTNOSTI OD RESPIRATORNOG DISTRES SINDROMA U NEDONOŠČADI NAKON PRIMJENE SURFAKTANTA

Selma MURATOVIĆ, Fahrija SKOKIĆ

Odjeljenje za novorođenčad
Klinike za ginekologiju i
akušerstvo
Univerzitetsko-kliničkog
centra Tuzla,
Tuzla, Bosna i Hercegovina

Adresa za dopisivanje:
Dr. Selma Muratović,
Odjeljenje za novorođenčad
Klinika za ginekologiju i akušerstvo
Univerzitetsko-kliničkog
centra Tuzla
75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina
e-mail: muratovics65@hotmail.com

Primljeno: 12. 12. 2006.

Prihvaćeno: 7. 11. 2007.

Pedijatrija danas 2008;4(1):68-81

Cilj Utvrditi učestalost respiratornog distres sindroma (RDS) kod nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje i uticaj preventivne i terapijske primjene surfaktanta na učestalost, vrstu i vrijeme pojavljivanja komplikacija, te na smrtnost od RDS.

Pacijenti i metode Retrospektivnom studijom tokom četverogodišnjeg perioda ispitivanu grupu je činilo 130 nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje koja su imala RDS i primila surfaktant, a kontrolnu grupu 147 nedonoščadi koja su imala RDS, a nisu primila surfaktant.

Rezultati Analizirajući učestalost RDS u pojedinim gestacijskim grupama uočena je veća učestalost od 33. do 34. nedjelje u ispitanika nego u kontrolnih uz značajnu statističku razliku ($p < 0,011$). Komplikacije RDS centralnog nervnog sistema (CNS) javile su se u 49,2%, respiratornog u 30,8% i sepse u 20% nedonoščadi što je u odnosu na kontrolnu grupu bez statistički značajne razlike. U ispitanika najveći broj komplikacija CNS javio se kod 50% nedonoščadi od 4. do 7. dana hospitalizacije, a u kontrolnih kod 28,9%, uz statistički značajnu razliku ($\chi^2 = 9,772$; $p < 0,01$). Najveći broj respiratornih komplikacija (50%) nastao je također od 4. do 7. dana i u odnosu na kontrolnu grupu nije bilo statističke značajnosti. Najviše slučajeva sepse u ispitivanoj grupi je potvrđeno nakon 8 dana, bez statističke značajnosti u odnosu na kontrolnu grupu ($P=0,130$; $\chi^2=2,29$). U ispitivanoj grupi nedonoščadi preživjelo je 81/130 (62,3%), dok je u kontrolnoj grupi preživjelo 77/147 (52,4%). Nedonoščad koja je dobijala surfaktant imala je veće šanse za preživljavanje od nedonoščad iz kontrolne grupe, ali bez statistički značajne razlike ($\chi^2 = 2,77$; $P=0,095$).

Zaključak Primjena surfaktanta je značajno smanjila učestalost RDS, odgodila vrijeme pojave komplikacija i razvoja bolesti i smanjila broj respiratornih i komplikacija CNS kao i smrtnost od RDS.

Ključne riječi: Respiratorni distres sindrom ▪ Surfaktant ▪ Komplikacije ▪ Nedonošče

Uvod

Funkcija pluća ovisi o prisustvu plućnog surfaktanta, površinski aktivne tvari, koja oblažujući respiratornu površinu, stabilizira alveole prilikom promjene volumena. Nedovoljna sinteza, pohranjivanje i izlučivanje plućnog surfaktanta uzrokovani prijevremenim porođajem, ispoljava se kliničkom slikom respiratornog distres sindroma (RDS). Surfaktantna sekrecija je dokazana između 25. i 30. nedjelje, a alveolarna stabilnost tek između 33. i 36. nedjelje gestacije (1).

RDS se javlja u 1-2% od sveukupnog broja novorođenčadi, a 10-15% u sve nedonoščadi. Učestalost RDS je više od 60% u djece s porođajnom masom ispod 1500 grama i više od 80% u djece ispod 1000 grama. U nižoj gestacijskoj dobi od 20. do 30. nedjelje, RDS se javlja u 70% nedonoščadi (2). Do prije dvadeset godina RDS je bio uzrokom smrti za više od 50% nedonoščadi, a danas je značajno smanjena smrtnost, zbog bolje prevencije prijevremenog porođaja, razvoja neonatalne intenzivne terapije i primjene surfaktanta (3). Klinički simptomi nisu specifični, nego reflektiraju progresivnu respiratornu insuficijenciju (4). Klasični simptomi su tahipneja, torakalne retrakcije, širenje nosnica, stenjanje i cijanoza. Za malobrojnu djecu, posebno zreliju, bolest može krenuti putem samoizlječenja. Krajem prvih 24-48 sati života bolest obično dosegne vrhunac, da bi zatim došlo do brzog poboljšanja.

Nedonoščad ima povećan rizik od smrti upravo zbog velikog broja komplikacija osnovnog oboljenja. Levene i saradnici (5) su komplikacije RDS podijelili na rane i kasne. Rane komplikacije su: plućne koje podrazumijevaju pojavu prodora zraka izvan disajnih puteva (intersticijalni emfizem, pneumotoraks, pneumomediastinum, pneumoperikard i plućnu hipertenziju) i nastaju tokom bolesti spontano ili kao posljedica mehaničke ventilacije (6). U rane komplikacije ubrajaju se

i zbivanja u centralnom nervnom sistemu (CNS) kao što su intracerebralno i periventrikularno krvarenje, prodor krvi u ventrikularni sistem, hipoksično ishemijska encefalopatija i periventrikularna leukomalacija, kardiovaskularne komplikacije (otvoren arterijski Botallijev duktus s lijevo-desnim šantom), gastrointestinalne (nekrotizirajući enterokolitis) i komplikacije urogenitalnog sistema (akutna bubrežna insuficijencija). Od kasnih komplikacija najčešća je hronična bolest pluća nedonoščadi koja se naziva bronhopulmonalna displazija (7).

O prvoj uspješnoj primjeni surfaktanta u liječenju RDS izvijestio je Fujiwara 1980. godine (8). Danas se u prevenciji i terapiji RDS koriste dvije vrste surfaktanta, prirodni i sintetski. Surfaktant se može primjenjivati kao prevencija ili kao terapija RDS. Britansko udruženje perinatalne medicine izdalo je 1998. godine algoritam za postupanje kod RDS, pri čemu je preporuka da se svoj novorođenčadi sa manje od 32. nedjelje gestacije ukoliko zahtijevaju intubaciju, ordinira surfaktant odmah ili do trideset minuta nakon rođenja (9).

Cilj rada je bio da se kod nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje utvrdi učestalost RDS, uticaj preventivne i terapijske primjene surfaktanta na učestalost, vrstu i vrijeme pojavljivanja komplikacija kao i na smrtnost od RDS.

Ispitanici i metode

Podaci o populaciji novorođenčadi

Kriteriji za uključivanje u istraživanje su bili: nedonoščad od 24. do 34. gestacijske nedjelje, porođajna masa manja od 2500 grama, oba spola, iz jednododne trudnoće i bez vidljivih anomalija. Prema prikupljenim podacima u ispitivanom četvorogodišnjem periodu od 1. januara 2002. godine do 31. decembra 2005. godine u Ginekološko-akušerskoj klinici u

Tuzli rođeno je 17219 novorođenčadi, od toga 1747 (10,2%) nedonoščadi. Među tom nedonoščadi bilo je 304 (17,4%) gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje, a 130 među njima imalo je RDS. Ta su djeca činila ispitivanu grupu koja je podijeljena u dvije podgrupe. Jednu podgrupu je činilo 87 nedonoščadi koje su preventivno neposredno nakon rođenja primila surfaktant ako je gestacijska dob bila manja od 34. nedjelje ili porođajna masa manja od 1500 grama ili ako je Apgar-skor u prvoj i petoj minuti bio manji od 5 ili je broj respiracija na sobnom zraku bio veći od 60 u minuti. Drugu podgrupu činilo je 43 nedonoščadi kod koje se klinička slika RDS naknadno razvila i koja je terapijski primila surfaktant jedan ili više (do 24) sati nakon rođenja.

U kontrolnom četvorogodišnjem periodu od 1. januara 1998. godine do 31. decembra 2001. godine koji je prethodio razdoblju ispitivanja tokom kojeg se surfaktant nije koristio u Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli (nije ga bilo na našem tržištu) rođeno je 19813 novorođenčadi, od toga 2039 (10,3%) nedonoščadi. Među tom nedonoščadi bilo je 367 (18,0%) s gestacijskom dobi od 24 do 34 nedjelje s ranije navedenim obilježjima. RDS je imalo 147 nedonoščadi i oni su činili kontrolnu grupu.

Dijagnozu RDS smo postavili na osnovu kliničke slike i rendgenskog snimka pluća. Kliničke simptome je procjenjivao pedijatar-neonatolog, a uključivali su postojanje jednog od sljedećih simptoma ili znakova: tahipneja preko 60 respiracija u minuti na sobnom zraku, uvlačenje juguluma, ekspiratorno ječanje i cijanoza (10).

Komplikacije RDS smo podijelili na: respiratorne (11) (pneumonija, pneumotoraks, intersticijalni plućni emfizem), centralnog nervnog sistema (CNS) (12) (intracerebralno, periventrikularno krvarenje, prodor krvi u ventrikularni sistem - hematocefalus, hipoksično ishemijska encefalopatija ili periventrikularna leukomalacija) i sepsa (13).

Dijagnoza periventrikularnog i intraventrikularnog krvarenja, kao i intracerebralnog krvarenja postavljena je na osnovu ultrazvučnog nalaza na mozgu i stepenovana je prema Papilu i saradnicima (12), a dijagnoza hipoksično-ishemijske encefalopatije kliničkom ocjenom postasfiktične encefalopatije prema Levinu i saradnicima (5). Ultrazvučni pregled je rađen prvi, treći i sedmi dan po rođenju ultrazvučnim aparatom Siemens SG i sondom od 5 megaherca u pet koronarnih i tri sagitalna presjeka. Kriterij za dijagnozu plućnih komplikacija je baziran na rendgenskom snimku pluća koji je interpretirao radiolog u saradnji sa neonatologom. Dijagnoza sepsa je temeljena na kliničkim simptomima i kulturi krvi sa izolacijom i identifikacijom uzročnika.

Apliciran je surfaktant, prirodni ekstrakt pluća goveda, pod nazivom Survanta® (beraktant) farmaceutske firme Abbott. Lijek je pakovan kao tekućina u jednokratnoj bočici od 8 ml (200 mg fosfolipida). Doza je ovisila o porođajnoj masi: 4 ml ili 100 mg fosfolipida po kilogramu porođajne mase. Da bi se omogućila ravnomjerna raspodjela lijeka u plućima ukupna pojedinačna doza je raspoređivana u četiri dijela (14). Svaka četvrtina se nedonoščetu aplicirala intratrahealno, uz pomoć katetera, u različitoj poziciji glave u odnosu na trup. Nakon ubrizgavanja posljednje doze, kateter se vadio bez ispiranja, a tubus se ostavljao radi dalje ventilacije.

Rezultati

U Tabeli 1 je prikazana učestalost RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi.

Kod nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje u ispitivanom periodu RDS je imalo 130/304 (42,8%) nedonoščadi, dok je u kontrolnom periodu RDS imalo 147/367 (40,1%) nedonoščadi. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti RDS između djece ispitivane i djece kontrolne grupe.

Tabela 1 Učestalost RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi**Table 1** Incidence of RDS in investigated group and in control group

RDS/RDS	Ispitanici/Investigated group n (%)	Kontrolni/ Control group n (%)	Ukupno/Total
Sa RDS/With RDS	130 (42,8)	147 (40,1)	277
Bez RDS/Without RDS	174 (57,2)	220 (59,9)	394
Ukupno/Total	304 (100,0)	367 (100,0)	671

χ^2 test = 0,50; P = 0,48

Prosječna gestacijska dob 130 ispitivane nedonošćadi sa RDS je bila $29,2 \pm 2,69$ nedjelja i veća je u odnosu na prosječnu gestacijsku dob u kontrolnoj grupi, koja je bila $29,0 \pm 4,57$

nedjelja, bez statistički značajne razlike. Analizirana je učestalost RDS između ispitanika i kontrolnih u pojedinim gestacijskim grupama što je prikazano na Tabeli 2.

Tabela 2 Učestalost RDS između ispitanika i kontrolnih u pojedinim gestacijskim grupama**Table 2** Incidence of RDS in investigated group and in control group according to some gestational ages

Porodajna težina/ Birth weight	Ispitanici/ Investigated group				Kontrolni/Control group				
	Sa RDS/ With RDS	Bez RDS/ Without RDS	Svega ispitanika/ Total investigated group	Učestalost RDS(%)/ Incidence RDS(%)	Sa RDS/ With RDS	Bez RDS/ Without RDS	Svega kontrolnih/ Total control group	Učestalost RDS (%)/ Incidence RDS(%)	Svega/ Total
500-999	31	2	33	93,9	33	3	39	91,7	69
1000-1499	71	24	95	74,7	97	28	125	77,6	220
1500-1999	20	64	84	23,8	11	63	74	14,9	158
2000-2499	8	84	92	8,7	6	126	132	4,3	224
Ukupno/ Total	130	174	304	42,8	147	220	367	40,1	671

U nižoj gestacijskoj dobi učestalost RDS je gotovo podjednaka u ispitanika i kontrolnih. Uočljivo je da je u gestacijskoj dobi od 33. do

34. nedjelje učestalost RDS u ispitivanoj grupi 12,8%, dok je u kontrolnoj grupi 4,6%, uz značajnu statističku razliku $P < 0,01$ (Tabela 2A).

Tabela 2A Učestalost RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi gestacijske dobi od 33. do 34. nedjelje**Table 2A** Incidence of RDS in investigated group and in control group in gestational age between 33-34 weeks

RDS/RDS	Ispitanici/Investigated group n (%)	Kontrolni/Control group n (%)	Ukupno/Total
Sa RDS/With RDS	19 (12,8)	7 (4,6)	26
Bez RDS/Without RDS	129 (87,2)	145 (95,4)	274
Ukupno/Total	148 (100,0)	152 (100,0)	300

χ^2 test = 6,420; P = 0,011

Porodajna masa 130 ispitivane nedonoščadi se kretala u rasponu od 750 do 2499 grama uz prosječnu porodajnu masu od $1298,08 \pm 244,75$ grama. Porodajna masa u kontrolnoj grupi se kretala u rasponu od 750 do 2390 grama uz prosječnu porodajnu masu

od $1140,57 \pm 292,45$ grama. Razlika u porodajnim masama je iznosila 158 grama u korist ispitivane grupe, što nije statistički značajno.

Analizirana je i učestalost RDS između ispitanika i kontrolnih prema porodajnoj masi što je prikazano na Tabeli 3.

Tabela 3 Učestalost RDS između ispitanika i kontrolnih prema porodajnoj masi

Table 3 Incidence of RDS in investigated group and in control group according to birth weight

Porodajna masa/ Birth weight	Ispitanici/Investigated group				Kontrolni/Control group				
	Sa RDS/ With RDS	Bez RDS/ Without RDS	Svega ispitani- tanika/Total investigated group	Učestalost RDS (%)/ Incidence RDS (%)	Sa RDS/ With RDS	Bez RDS/ Without RDS	Svega kontrolni/ Total con- trol group	Učestalost RDS (%)/ Incidence RDS (%)	Svega/ Total
500-999	31	2	33	93,9	33	3	39	91,7	69
1000-1499	71	24	95	74,7	97	28	125	77,6	220
1500-1999	20	64	84	23,8	11	63	74	14,9	158
2000-2499	8	84	92	8,7	6	126	132	4,5	224
Ukupno/ Total	130	174	304	42,8	147	220	367	40,1	671

U nedonoščadi iz nižih težinskih grupa učestalost RDS je gotovo podjednaka u ispitanika i kontrolnih. Veća učestalost RDS nađena je u is-

pitivanja iz težinske grupe od 1500 do 1999 grama (23,8%), dok je u kontrolnoj grupi 14,9%, ali bez statistički značajne razlike (Tabela 3A).

Tabela 3A Učestalost RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi u težinskoj grupi od 1500 do 1999 g

Table 3A Incidence of RDS in investigated group and in control group in weight group between 1500-1999 g

RDS/RDS	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	
Sa RDS/With RDS	20 (23,8)	11 (14,9)	31
Bez RDS/Without RDS	64 (76,2)	63 (85,1)	127
Ukupno/Total	84 (100,0)	74 (100,0)	158

χ^2 test =1,995; P=0,157

Nedonoščad iz težinske grupe 2000 i više grama u ispitivanoj grupi su imala veću učestalost RDS u odnosu na kontrolnu grupu, ali

bez statistički značajne razlike što je prikazano na Tabeli 3B.

Tabela 3B Učestalost RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi u težinskoj grupi od 2000 do 2499 g**Table 3B** Incidence of RDS in investigated group and in control group in weight group between 2000-2499 g

RDS/RDS	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	
Sa RDS/With RDS	8 (8,7)	6 (4,5)	14
Bez RDS/Without RDS	84 (91,3)	126 (95,0)	210
Ukupno/Total	92 (100,0)	132 (100,0)	224

χ^2 test = 1,593; P=0,206

Komplikacije

U ispitivanoj grupi od 130 nedonošćadi koja je primila surfaktant komplikacije RDS

je imalo 88/130 (67,7%), dok u kontrolnoj grupi koja nije primila surfaktant komplikacije je imalo 105/147 (71,4%) nedonošćadi, što je prikazano na Tabeli 4.

Tabela 4 Učestalost komplikacija RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi**Table 4** Incidence of RDS complications in investigated group and in control group

Komplikacije/Complications	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	
Da/Yes	88 (67,7)	105 (71,4)	193
Ne/No	42 (32,3)	42 (28,6)	84
Ukupno/Total	130 (100,0)	147 (100,0)	277

Komplikacije RDS podijelili smo na CNS, respiratorne i sepsu. U ispitivanoj grupi samo jednu komplikaciju je imalo 54/88 (61,4%) nedonošćadi, a u kontrolnoj grupi 69/105 (65,7%) nedonošćadi. Po dvije komplikacije (CNS i respiratorne) u ispitanika je imalo

29,5%, a u kontrolnih 28,6% nedonošćadi, bez statistički značajne razlike. Sve tri komplikacije (CNS, respiratorne i sepsu) u ispitanika je imalo 9,1%, a u kontrolnih 5,7% nedonošćadi, bez statistički značajne razlike (Tabela 5).

Tabela 5 Distribucija komplikacija RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi**Table 5** Distribution of RDS complications in investigated group and in control group

Komplikacije/Complications	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	
Pojedinačne/Single	54 (61,3)	69 (65,7)	123
CNS i respiratorne/ CNS and respiratory	26 (29,6)	30 (28,6)	56
CNS, respiratorne i sepsa/ CNS, respiratory and sepsis	8 (9,1)	6 (5,7)	14
Ukupno/Total	88 (100,0)	105 (100,0)	193

Analizirana je učestalost komplikacija CNS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi (Tabela 5A).

Između ispitanika i kontrolne djece nema statistički značajne razlike u učestalosti komplikacija CNS.

Tabela 5A Učestalost komplikacija CNS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 5A Frequencies of CNS complications in investigated group and in control group

Učestalost komplikacija CNS/ Frequencies of CNS	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	
Sa komplikacijama CNS/With complications CNS	64 (49,2)	85 (57,8)	149
Bez komplikacija CNS/Without complications CNS	66 (50,8)	62 (42,2)	128
Ukupno/Total	130 (100,0)	147 (100,0)	277

χ^2 test = 1,719; P < 0,250

U tabeli 5B je prikazana učestalost respiratornih komplikacija RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi. Komplikacije respiratornog sistema u ispitivanoj grupi su se javile kod 40/130

(30,8%) nedonoščadi, a u kontrolnoj grupi kod 44/147 (29,2%) nedonoščadi. Između ispitanika i kontrolne grupe nema statistički značajne razlike u učestalosti respiratornih komplikacija.

Tabela 5B Učestalost respiratornih komplikacija RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 5B Frequencies of respiratory RDS complications in investigated group and in control group

Učestalost respiratornih komplikacija RDS/ Frequencies of respiratory RDS	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	
S respiratornim komplikacijama/ With respiratory complications	40 (30,8)	44 (29,9)	84
Bez respiratornih komplikacija/ Without respiratory complications	90 (69,2)	103 (70,1)	193
Ukupno/Total	130 (100,0)	147 (100,0)	277

χ^2 test = 0,071; P < 0,900

Sepsa kao komplikacija RDS u ispitivanoj grupi javila se u 26/130 (20%) nedonoščadi

i u kontrolnoj grupi u 18/147 (12,2%) nedonoščadi (Tabela 5C).

Tabela 5C Učestalost sepse u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 5C Frequencies of sepsis in investigated group and in control group

Učestalost sepse/ Frequencies of sepsis	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	n
Sa sepsom/With sepsis	26 (20,0)	18 (12,3)	44
Bez sepse/Without sepsis	104 (80,0)	129 (87,8)	233
Ukupno/Total	130 (100,0)	147 (100,0)	277

χ^2 test = 2,708; P < 0,250

Između ispitanika i kontrolne djece nema statistički značajne razlike u učestalosti sepse.

Vrijeme pojave komplikacija

Od 64/130 (49,2%) nedonoščadi ispitivane grupe komplikacije CNS u prva tri dana je imalo 12/64 (18,8%) nedonoščadi, dok je u kontrolnoj grupi u prva tri dana komplikacije imalo 40/85 (47,1%).

Od 4. do 7. dana u ispitivanoj grupi komplikacije CNS su se javile kod 50% nedonoščadi, a u kontrolnoj grupi kod 25,9% nedonoščadi. Razlika u vremenu pojave CNS komplikacija između ispitanika i kontrolne djece je statistički značajna.

Nakon 8 dana u ispitivanoj i kontrolnoj grupi učestalost komplikacija CNS je bez statistički značajne razlike (Tabela 6A).

Tabela 6A Vrijeme pojave komplikacija RDS-a od strane CNS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 6A Time of occurring CNS complications of RDS in investigated group and in control group

Vrijeme pojave CNS komplikacija/Time of occurring CNS complications	Ispitanici/Investigated group n (%)	Kontrolni/Control group n (%)	Ukupno/Total n
≤3 dana/≤ 3 days	12 (18,8)	40 (47,0)	52
Od 4 do 7 dana/ From 4 to 7 days	32 (50,0)	22 (25,9)	54
≥8 dana/≥ 8 days	20 (31,2)	23 (27,1)	43
Ukupno/Total	64 (100,0)	85 (100,0)	149

χ^2 test = 9,772; P < 0,01

U Tabeli 6B je prikazano vrijeme pojave respiratornih komplikacija RDS nedonoščadi koja su primila surfaktant. U prva 3 dana u ispitivanoj grupi komplikacije od strane respiratornog sistema je imalo 22,5% nedonoščadi, dok je u kontrolnoj grupi učestalost komplikacija znatno veća (43,2%), ali

bez statističke značajnosti. Najveći broj respiratornih komplikacija u ispitivanoj grupi (50%) nastao je od 4. do 7. dana hospitalizacije, dok je u kontrolnoj grupi samo 29,5% nedonoščadi imalo respiratorne komplikacije u tom periodu. Razlika nije statistički značajna.

Tabela 6B Vrijeme pojave komplikacija RDS od strane respiratornog sistema u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 6B Time of occurring the respiratory system complications of RDS in investigated group and in control group

Vrijeme pojave respiratornih komplikacija/Time of occurring the respiratory sistem complications	Ispitanici/Investigated group n (%)	Kontrolni/Control group n (%)	Ukupno/Total n
≤3 dana/≤ 3 days	9 (22,5)	19 (43,2)	28
Od 4 do 7 dana/From 4 to 7 days	20 (50,0)	13 (29,5)	33
≥8 dana/≥ 8 days	11 (27,5)	12 (27,3)	23
Ukupno/Total	40 (100,0)	44 (100,0)	84

χ^2 test = 0,257, P < 0,500

Sepsa kao komplikacija RDS nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje koja je primila surfaktant se javila u prva 3 dana života u ispitivanoj grupi samo kod 4/26 (15,4%) nedonoščadi, a u kontrolnoj grupi kod 5/18 (27,8%) nedonoščadi, razlika je bez statističke značajnosti.

Od 4. do 7. dana u ispitivanoj grupi sepsu je imalo 23,1% ispitivane nedonoščadi,

a u kontrolnoj grupi kod 38,9% nedonoščadi. Razlika nije statistički značajna.

Najveći broj slučajeva dokazane sepse kao komplikacije RDS u ispitivanoj grupi se javio nakon 8 dana hospitalizacije u 16/26 (61,5%) nedonoščadi, a u kontrolnoj grupi u 6/18 (33,3%), ali bez statistički značajne razlike što je prikazano u Tabeli 6C.

Tabela 6C Vrijeme pojave sepse kao komplikacije RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 6C Time of occurring the sepsis as complication of RDS in investigated group and in control group

Vrijeme pojave sepse/ Time of occurring the sepsis	Ispitanici/Investigated group	Kontrolni/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	n
≤3 dana/≤ 3 days	4 (15,4)	5 (27,9)	9
Od 4 do 7 dana/From 4 to 7 days	6 (23,1)	7 (38,8)	13
≥8 dana/≥ 8 days	16 (61,5)	6 (33,3)	22
Ukupno/Total	26 (100,0)	18 (100,0)	44

χ^2 test = 2,29; P = 0,130

Smrtnost

Od 130 nedonoščadi sa RDS gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje koja je činila ispitivanu grupu preživjelo je 81/130 (62,3%), dok je u kontrolnoj grupi preživjelo 77/147 (52,9%). Nedonoščad gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje koja je dobila surfaktant imala je veće šanse za preživljavanje od nedonoščad

iz kontrolne grupe, ali bez statistički značajne razlike, $\chi^2 = 2,77$; p = 0,095.

U ispitivanoj grupi nedonoščadi sa RDS umrlo je 49/130 (39,7%) nedonoščadi, a u kontrolnoj grupi 70/147 (47,6%), bez statistički značajne razlike (Tabela 7).

Razlika u smrtnosti nedonoščadi preventivne i terapijske grupe nije statistički značajna, što je prikazano u Tabeli 8.

Tabela 7 Smrtnost nedonoščadi sa RDS u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

Table 7 Mortality in preterm newborns with RDS in investigated group and in control group

Nedonoščad sa RDS/ Preterm newborns with RDS	Ispitivana grupa/Investigated group	Kontrolna grupa/Control group	Ukupno/Total
	n (%)	n (%)	n
Živi/Alive	81 (62,3)	77 (52,4)	158
Umrli/Dead	49 (37,7)	70 (47,6)	119
Ukupno/Total	130 (100,0)	147 (100,0)	277

χ^2 test = 2,898; P < 0,10

Tabela 8 Smrtnost nedonoščadi u preventivnoj i terapijskoj grupi**Table 8** Mortality in preterm newborns in preventive and therapy group

Nedonoščad sa RDS-om/ Preterm newborns with RDS	Preventivna grupa/Preventive group n (%)	Terapijska grupa/Therapy group n (%)	Ukupno/Total n
Preživjelo/Alive	57 (65,5)	24 (55,8)	81
Umrlo/Dead	30 (34,9)	19 (44,2)	49
Ukupno/Total	87 (100,0)	43 (100,0)	130

χ^2 test = 1,336; P < 0,25

Smrtnost nedonoščadi sa RDS koja je preventivno primila surfaktant je iznosila 30/87 (34,5%), dok je u kontrolnoj grupi koja nije primila surfaktant smrtnost bila veća 70/147 (47,6%).

Nedonoščad koja je preventivno primila surfaktant imala je veće šanse za preživljavanje u odnosu na nedonoščad koja nije dobila surfaktant (Tabela 8A), ali bez statistički značajne razlike.

Tabela 8A Smrtnost nedonoščadi u preventivnoj i u kontrolnoj grupi**Table 8A** Mortality in preterm newborns in preventive and in control group

Nedonoščad sa RDS/ Preterm newborns with RDS	Preventivna grupa/Preventive group n (%)	Kontrolna grupa/Control group n (%)	Ukupno/Total n
Preživjelo/Alive	57 (65,1)	77 (52,4)	134
Umrlo/Dead	30 (34,9)	70 (47,6)	100
Ukupno/Total	87 (100,0)	147 (100,0)	234

χ^2 test = 3,665; P > 0,05

Kod nedonoščadi koja je terapijski primila surfaktant smrtnost je iznosila 19/43 (44,2%), a u kontrolnoj grupi koja nije primila surfaktant smrtnost je bila 70/147 (47,6%), što je prikazano na Tabeli 8B. Ne-

donoščad koja je terapijski primila surfaktant imala je veću šansu za preživljavanje u odnosu na nedonoščad koja nije primila surfaktant, ali bez statistički značajne razlike.

Tabela 8B Smrtnost nedonoščadi u terapijskoj i u kontrolnoj grupi**Table 8B** Mortality in preterm newborns in therapy and in control group

Nedonoščad sa RDS/ Preterm newborns with RDS	Terapijska grupa/Therapy group n (%)	Kontrolna grupa/Control group n (%)	Ukupno/Total n
Preživjelo/Alive	24 (55,8)	77 (52,4)	101
Umrlo/Dead	19 (44,2)	70 (47,6)	89
Ukupno/Total	43 (100,0)	147 (100,0)	190

χ^2 test = 0,091; P > 0,750

Diskusija

Danas se 5-10% djece rađa kao nedonoščad (8). U ispitivanom vremenskom periodu našli smo da se incidenca rađanja nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje (17,4%) nije značajno promijenila u odnosu na kontrolni četverogodišnji period (18%), ali da je još uvijek visoka u odnosu na razvijene zemlje Evrope (Francuska 5,4%, Njemačka 7,1%) (15).

U ovoj studiji, učestalost RDS u nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje koja je primila i koja nije primila surfaktant gotovo je podjednaka i iznosi oko 40%. U nižoj gestacijskoj dobi (ispod 30. tjedna) RDS smo našli kod 100% nedonoščadi, što odgovara navodima drugih autora (16) da učestalost RDS raste s padom gestacijske dobi.

Analizirajući učestalost RDS u pojedinim težinskim grupama našli smo RDS u više od 70% djece s porođajnom masom ispod 1500 grama i više od 90% u djece ispod 1000 grama.

Cilj preventivne i terapijske primjene surfaktanta je da spriječi razvoj RDS i nastanak njegovih komplikacija, jer je to oboljenje koje je vezano za prematuritet i rizičnu novorođenčad čiji je intrauterini rast prekinut (17). Kendig sa saradnicima (16) je 1991. godine primjenom surfaktanta u tri težinske grupe nedonoščadi našao da je kod ekstremno male nedonoščadi i u grupi umjerene porođajne mase jednokratna preventivna doza smanjila učestalost pneumotoraksa za 40% i smanjila smrtnost od bronhopulmonalne displazije za 29%. Na ove činjenice ukazuju brojne kliničke studije koje su dokazale da preventivna primjena surfaktanta značajno redukuje neonatalni morbiditet i mortalitet zbog RDS. Nedostatak ove strategije je što postoji izvjestan broj novorođenčadi koja je nepotrebno tretirana zbog niske gestacije i kod koje postoji indikacija za primjenu surfaktanta, a kojoj možda i ne bi bilo indicirano dati surfaktant (18).

U našem istraživanju komplikacije su bile manje zastupljene u ispitivanoj nego u kontrolnoj grupi koja nije dobila surfaktant. Posebno je manje komplikacija bilo od strane centralnog nervnog sistema u odnosu na kontrolnu grupu. Ova razlika je značajna jer primjena surfaktanta, osim što smanjuje učestalost RDS, značajno reducira i komplikacije, posebno CNS koje su obično teške, smrtonosne ili ostavljaju trajne sekvele (19). Po navodima nekih autora, veće opadanje intrakranijalne hemoragije je rezultat drugih aspekata neonatalne intenzivne njege, a manje surfaktanta (20).

Analizirajući vrijeme pojave komplikacija RDS kod 50% nedonoščadi najveći broj od strane CNS javio se od 4. do 7. dana hospitalizacije, dok je u kontrolnoj grupi znatno veći broj 39/82 (47,6%) nedonoščadi imalo komplikacije CNS u prva 3 dana hospitalizacije. To objašnjavamo činjenicom da prekidanje ventilacije može biti praćeno povećanjem cerebralnog krvnog pritiska sa rizikom od nastanka intraventrikularne hemoragije i hipoksično ishemijske encefalopatije u prva tri dana, pa se preporučuje instilacija surfaktanta bez prekidanja (21), što smo i mi koristili.

Respiratorne komplikacije RDS po vremenu pojavljivanja su približno jednake vremenu pojavljivanja komplikacija od strane CNS. Najveći broj respiratornih komplikacija u ispitivanoj grupi (50%) nastaje od 4. do 7. dana hospitalizacije, dok je u kontrolnoj grupi znatno veći procenat (43,2%) u prva 3 dana. Neposredno nakon instilacije surfaktanta nastaje povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta koji omogućava veću alveolarnu površinu za gasnu razmjenu, obezbjeđuje adekvatnu ventilaciju i perfuziju, redukuje intrapulmonalni šant i koriguje hipoksemiju, što smanjuje potrebu za dodatnom oksigenacijom i mehaničkom ventilacijom i odlaže pojavu respiratornih komplikacija i izloženost infekciji (22).

Najveći broj slučajeva dokazane sepse kao komplikacije RDS u ispitivanoj grupi se javio nakon 8 dana hospitalizacije u 10/17 (58,8%) nedonoščadi, a znatno manje u kontrolnoj grupi u 6/18 (33,3%). To se objašnjava povećanim rizikom za nastanak jatrogene bolničke sepse kod nedonoščadi koja je primila surfaktant (23). Uzročnik sepse je isti i kod tretiranih i u kontrolnoj grupi.

Ispitujući smrtnost nedonoščadi gestacijske dobi od 24. do 34. nedjelje koja je dobila surfaktant došli smo do zaključka da je ova nedonoščad imala veće šanse za preživ-

ljavanje od nedonoščad iz kontrolne grupe koja nije dobila surfaktant. Kao rezultat dugotrajnog praćenja te djece koja su tretirana surfaktantom generalno je nađen bolji ishod nego netretiranih (24).

Zaključak

U našem istraživanju primjena surfaktanta je značajno odgodila vrijeme pojave komplikacija i razvoj bolesti i smanjila je period boravka u odjeljenjima intenzivne njege, te smanjila plućne sekvele izazvane RDS i učestalost intrakranijalnog krvarenja.

Literatura

1. Loper DL. Physiologic principles of the respiratory system. In: Nugent J ed: *Acute respiratory care of the neonate*. Petaluma: Nicu Ink book publishers, 1991:1-26.
2. Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR et al. For the NICHD Neonatal Research Network Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:128-33.
3. Jenkins J, Alderdice F, McCall E. Making information available for quality improvement and service planning in neonatal care. *Ir Med J.* 2003;96:171-4.
4. Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB et al. A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;320:959-62.
5. Levene IM, Tudehope ID, Thearle JM. *Essentials of Neonatal Medicine*. London: Blackwell Science Ltd; 2000.
6. Van Houten J, Long W, Mullett M, et al. Pulmonary haemorrhage in premature infants after treatment with synthetic surfactant: An autopsy evaluation. *J Pediatr.* 1992;120:40-4.
7. Greenough A, Limb E, Marston L, Marlow N, Calvert S, Peacock J. Risk factors for respiratory morbidity in infancy after very premature birth. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:320-3.
8. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980;1:55-9.
9. Rodrigueus RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. **The respiratory distress syndrome and its management.** In: Fanaroff AA, Martin RJ eds. *Neonatal-perinatal medicine*, St Louis: Mosby-Year Book, 2002: 7.
10. Mardešić D. Novorođenče. U: **Mardešić D, urednik.** *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2003. str. 303-94.
11. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. **Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination.** *Intensive Care Med.* 1994;20(3):225-32.
12. Papile LA, Burstein J, Burstein R. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular haemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
13. Saling E. Birth and youth of prenatal and perinatal obstetrics. In: Kurjak A eds: *Textbook of perinatal medicine*. London - New York: The Parthenon Publishing Group, 1998;1:8-18.

14. Milton HM. Surfactant replacement therapy. *J Pediatr.* 2001;77:3-16.
15. 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;134:434-40.
16. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med.* 1991;324:865-71.
17. Dunn MS. Surfactant replacement therapy: Prophylaxis or treatment? *Pediatrics.* 1998;92:148-50.
18. Taut FJH, Seeger W. Effect of Recombinant Surfactant Protein C-Based Surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM.* 2004;351:884-92.
19. Whitelaw A, Thoresen M, Pople I. Posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 2002;86:7-14.
20. Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, Donn SM, Desai H, Walsh WF et al. A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfaxin (Lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 2002;109:1081-7.
21. Jobe AH. Pharmacology Review: Why Surfactant Works for Respiratory Distress Syndrome. *Neo Reviews.* 2006;7:95-106.
22. Yasumatsu R, Altioek O, Benarafa C, Yasumatsu C, Bingol-Karakoc G, Remold-O'Donnell E et al. Serpine 1 upregulation is associated with in vivo complex formation with neutrophil elastase and cathepsin G in a baboon model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol.* 2006;291:619-27.
23. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The epicure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000;106:659-71.
24. Cooke RWI. Preterm mortality and morbidity over 25 years. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:293-4.

Summary

INCIDENCE OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME COMPLICATIONS AND MORTALITY IN PRETERM NEWBORNS AFTER GIVING SURFACTANT

Selma MURATOVIĆ, Fahrija SKOKIĆ

Neonatal Unit, Department for Gynecology and Obstetrics,
Tuzla University Hospital Center, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Objective The aim of the study was to investigate the effectiveness of surfactant therapy usage for preterm newborns on the frequency, type and the time of occurrence of respiratory distress syndrome (RDS) complications and mortality.

Patients and methods Over a four year period all newborns of gestational age 24 to 34 weeks and diagnosed with RDS, were reviewed retrospectively, that is 130 preterm newborns with therapy and they constituted the research group. The control group included preterm 147 newborns with the same characteristics, who were not given surfactant.

Results Complications of RDS are divided into complications of the respiratory system, central nervous system (CNS) and sepsis. 64/130 (49.2%) were diagnosed with CNS complications, there were less respiratory system complications 40/130 (30.8%), and 26/130 (20%) preterm newborns with sepsis. In the first 3 days CNS complications occurred in 12/64 (18.7%) newborns, but they mostly occurred from the 4th to 7th day of life (50%). Respiratory system complication in the first 3 days was found in 22.5%

newborns, but in the control group the number was higher (43.2%). Complications of the respiratory system were mostly from 4 to 7 days (50%), and in the control group 29.5%. Sepsis was diagnosed mostly after the 8th day, in 16/26 (61.5%) newborns, and in the control group the number was lower 6/18 (33.3%). The preterm newborns who were given surfactant had a higher chance of survival in comparison to preterm newborns who were not given surfactant (χ^2 test = 2.77; P = 0.095).

Conclusion The usage of surfactants in any form reduces the incidence of RDS, the frequency of complications, the time of occurrence of the complication of CNS and respiratory system.

Key words: Respiratory Distress Syndrome ▪ Surfactant ▪ Complications ▪ Newborns

Received: 12 December 2006

Accepted: 7 January 2007