

INTRAKRANIJALNO KRVARENJE U NEDONOŠČADI NAKON ANTEPARTALNE PRIMJENE KORTIKOSTEROIDA

Intracranial bleeding in pre-term babies after antepartum administration of corticosteroids

Fahrija SKOKIĆ, Nermina DEDIĆ

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

Originalan članak

Sažetak

Antepartalno dati kortikosteroidi induciraju biohemijsku i strukturalnu maturaciju više fetalnih organa, čime je moguće smanjiti komplikacije do kojih dolazi zbog nedonosenosti. Cilj rada je bio utvrditi utjecaj antepartalno datih kortikosteroida majci na incidenciju, vrijeme, početak, stepen i smrtnost od intrakranijalnog krvarenja u nedonoščadi. Retrospektivnim istraživanjem u Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli u vremenskom periodu od 1. januara 2002. do 31. decembra 2005. godine uključena su u istraživanje sva živorođena nedonoščad porođajne težine manje od 2000 grama i gestacijske dobi od 28. do 34. tjedna, oba spola, iz jednopodne trudnoće i bez vidljivih anomalija (n=418). Od te su djece formirane dvije grupe: ispitivana grupa nedonoščadi (ispitanici) čije su majke antepartalno primale deksametazon (n=279), i kontrolna grupa nedonoščadi (kontrolni) čije majke nisu primale deksametazon (n= 139). Višekratnim ultrazvučnim pregledom kranijuma traženo je intrakranijalno krvarenje koje je stepenovano prema Papile na četiri stupnja. Intrakranijalno krvarenje imalo je 203 od ukupno 418 nedonoščadi (48.6%); Incidencija krvarenja među 279 ispitanika bila je 108/279 = 38.7%, a među 139 kontrolnih 95/139=68.3%. Relativni rizik od krvarenja među ispitanicima u odnosu prema riziku od krvarenja u kontrolnih bio je značajno manji (=29.2%). Povećan relativni rizik za nastanak krvarenja nađen je uz manju porođajnu težinu (64.2%), a smanjen za veću porođajnu težinu (10.3%). Uspoređujući vrijeme početka krvarenja, rizik za pojavu krvarenja u prva tri dana značajno je manji u ispitanika (20,1%) u usporedbi s rizikom za početak krvarenja u istom terminu u kontrolnih. S obzirom na stepen (opsežnost) krvarenja, u ispitanika prevladavaju blaža krvarenja (59.2%) u usporedbi s kontrolnima (49.5%), ali razlika nije statistički značajna. U ukupnom broju od 418 promatrane nedonoščadi (ispitanika i kontrolnih zajedno) bilo je 57 smrtnih ishoda pa je letalitet bio 13.6%. Relativni izgled za preživljavanje svih ispitanika (sa i bez krvarenja) bio je 4.69 puta veći u usporedbi s izgledima

za preživljavanje svih kontrolnih. Izgledi za preživljavanje ispitanika s krvarenjem jednak je izgledima kontrolnih s krvarenjem [RR = 1.078 (95% CI=0.501-2.318)]. Među djecom bez krvarenja relativni izgled za preživljavanje ispitanika bio je značajno viši nego u kontrolnih [RR=41.75 (95% CI= 13.161-132.433)]. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da majci antepartalno dati kortikosteroidi smanjuju rizik od intrakranijalnog krvarenja u nedonoščadi u usporedbi s rizikom u nedonoščadi čije majke nisu antepartalno primile kortikosteroide. Kada je krvarenje nastupilo unatoč datim kortikosteroidima rizik za početak krvarenja pomaknut je u usporedbi s kontrolnim s prva tri dana na period od 4. do 7. dana života, a njegov intenzitet je blažeg stepena. U nedonoščadi u koje se unatoč kortikosteroidima krvarenje ipak pojavi izgledi za preživljavanje podjednaki su u obje grupe, što nameće zaključak da antepartalno primljeni kortikosteroidi nemaju nikakvog učinka na smrtnost. Osim toga, naše istraživanje je ukazalo da je šansa da će ispitanici koji su primili kortikosteroide, a nisu imali krvarenje preživjeti je veća u odnosu na kontrolnu nedonoščad bez krvarenja, jer antepartalno dati kortikosteroidi možda imaju i neki drugi povoljni učinak na preživljavanje, osim putem suzbijanja krvarenja.

Ključne riječi: Intrakranijalno krvarenje • Kortikosteroidi • Nedonošče

Original paper

Summary

Antepartum administration of corticosteroids induces biochemical and structural maturation of a number of fetal organs which enables the reduction of complications caused by pre-term birth. The aim of this study was to assess the impact of antepartum administration of corticosteroids to the mother on the incidence, time, beginning, degree and death rate from intracranial bleeding in pre-term live-borns. The retrospective study in the Clinic for Gynaecology and Obstetrics in Tuzla in the period from 1st January 2002 to 31st December 2005 includes all live-borns with body weight below 2000 grams and gestation age between 28. and 34 weeks, of both sexes, from single pregnancies and without visible anomalies (n=418). The children were then divided into two groups: the study group (sample) whose mothers received antepartum administration of dexametazon (n=279), and the test group whose mothers did not receive antepartum administration of dexametazon (n=139). Multiple ultrasonic examination of the cranium was used to look for intracranial bleeding which was graded according to Papile into four degrees. Intracranial bleeding was found in 203 of 418 pre-terms (48.6%). The incidence of bleeding among 279 examined babies was 108/279 = 38.7%, and in the test group of 139 there were 95/139=68.3% bleedings. The relative risk of bleeding among the sample babies compared to the risk from bleeding in the test group was considerably smaller (29.2%). The increased relative risk for the occurrence of bleeding was found in low body weight(64.2%), and reduced in higher body weight(10.3%). Comparing the time of the beginning of bleeding, the risk for the occurrence of bleeding in the first three days is considerably lower in the study group (20.1%) when compared to the risk of the beginning

of bleeding in the test group. Considering the degree of bleeding, the study group shows less profuse bleeding (59.2%) when compared to the test group (49.5%), but the difference is not statistical significant. In the total number of 418 studied preterm babies (both study group and test group) there were 57 lethal outcomes in the studied period, so the mortality was 13.6%. The relative likelihood of survival of all studied patients (with and without bleeding) was 4.69 times higher compared to the likelihood of survival of all babies in the test group. The likelihood of survival of the babies with bleeding is the same as the likelihood of survival of babies with bleeding from the test group [RR = 1,078 (95% CI= 0.501-2.318)] while the likelihood of survival of babies without bleeding from the study group was considerably higher than the ones in the test group [RR=41.75 (95% CI= 13.161-132.433)]. In conclusion antepartum administration of corticosteroids to the mother decreases the risk of intracranial bleeding in pre-term babies compared to the risk of pre-term babies whose mothers were not given antepartum corticosteroids. When bleeding develops in spite of steroids, the risk of the beginning of bleeding moves in prenatally treated pre-term babies compared to test group from the first three days to the period between the 4th and 7th day of life. In preterm baby when bleeding develops in spite of steroids, the likelihood of survival is the same in both groups, which leads to the conclusion that corticosteroids received antepartum do not have any impact on survival. Despite this, our investigation showed that the likelihood of survival of the study group who received antepartum corticosteroids without intracranial bleeding was higher compared with the test group without bleeding, because of corticosteroids received antepartum may have some other good impact for survival apart from stopping bleeding.

Key words: Intracranial bleeding • Corticosteroids • Pre-term baby

UVOD

Intrakranijalno krvarenje u nedonoščadi javlja se u neonatalnom periodu, a iznimno i rijetko može nastati i prenatalno. Značajan je klinički problem, zbog visoke učestalosti, trajnih neuroloških sekvela i često smrtnog ishoda (1). Unatoč stalnom poboljšanju intenzivne njege i terapije nedonoščadi, još se uvijek procjenjuje da 20% nedonoščadi ima perinatalno oštećenje mozga, uzrokovano krvarenjem (2).

Nedonoščad je posebno ugrožena skupina za nastanak krvarenja, a

incidencija je veća što je niža gestacijska dob. Krvarenje nastaje usljed oštećenja nezrelog mozga hipoksijom, a njegovom nastanku pogoduju nezrelost cerebralnih vaskularnih struktura, mehanizmi regulacije cerebralne cirkulacije (3,4) i selektivna maturacijska vulnerabilnost periventrikularne bijele tvari (5).

Anatomsko mjesto nastanka krvarenja je germinativni matriks (GM), embrionalna struktura koja prema kraju gestacije postupno nestaje, ali još uvijek postoji između 26. i 32. tjedna gestacije, a nalazi se ispod prednjih roгова lateralnih komora. Iz tog mjesta

krvarenje se može širiti prema okolnim peri- i intraventrikularnim strukturama, pa se iz periventrikularnog (PVH) često razvije intraventrikularno krvarenje (IVH) (7,8,9).

Mozak fetusa odlikuje se prolaznim oblicima organizacije. Što je porod uslijedio ranije, mozak nedonoščeta je nezreliji i osjetljiviji na razne unutarnje i vanjske faktore. GM je prolazna struktura u razvoju mozga, pojavljuje se između 10. i 20. tjedna gestacije uz lateralne ventrikule i početno je mjesto snažne mitotičke aktivnosti neuroblasta i glioblasta. U tom području „rađaju“ se prethodnici cerebralnih neurona koji migriraju prema korteksu i glija stanicama koje imaju mogućnost snažne mitotičke aktivnosti. S trajanjem gestacije GM involuira, nestaje oko 36. tjedna, a od 28. do 32. tjedna najizraženiji je u talamostriatalnom žlijebu u području glave nukleus kaudatusa u blizini foramina Monroi. Ostatak tkiva GM perzistira u krovu temporalnog i u vanjskom zidu okcipitalnog roga, a sadrži prethodnike glije koji se razvijaju u oligodendrocite i astrocite koji kasnije migriraju (10).

Osim posebne građe i anatomske nezrelosti mozga, nastanku krvarenja pogoduje niz rizičnih faktora od kojih su značajni hipoksija, niska porođajna težina, kratka gestacijska dob, perinatalna asfiksija, reanimacija, respiratorni distres sindrom, apneja, otvoren duktus Botalli, infekcije, potreba za mehaničkom ventilacijom, fluktuacija krvnog pritiska, pothlađenost, prekomjerna hidracija,

primjena volumskih ekspandera ili bikarbonata u bolusu i drugi faktori koji su vezani za perinatalno doba (11,12). Procjenjuje se da oko 70% svih PV-IVH nastaje do 3. dana, a 90% u prvih sedam dana nakon rođenja (13).

Budući da je glavni uzrok intrakranijalnog krvarenja hipoksija mozga kao izravna posljedica hiposurfaktoze pluća, njeno suzbijanje kortikosteroidima smanjuje hipoksiju i ishemiju mozga, što indirektno utiči na razvoj intrakranijalnog krvarenja u nedonoščadi. Kortikosteroidi se široko primjenjuju u mnogim granama medicine. U perinatalnu medicinu uvode se 1972. godine, kada je Liggins (14) velikom studijom upozorio da antepartalno primijenjeni kortikosteroidi kod prijetjećeg prijevremenog porođaja u znatnoj mjeri sprečavaju pojavu sindroma respiratornog distresa u nedonoščadi. Time je započeta primjena deksametazona i betametazona u opstetričkoj praksi. Rezultati su bili ohrabrujući. Od tada su objavljene brojne studije i metaanalize na kojima se temelje preporuke o antepartalnoj primjeni kortikosteroida, ali još i danas pouzdano ne znamo, s obzirom na moguće dugoročne štetne posljedice, koji je najbolji oblik lijeka i način primjene i u kojim su stanjima i tjednima trudnoće kortikosteroidi zaista indicirani (15).

Najčešće se primjenjuju sintetski kortikosteroidi deksametazon i betametazon koji preko specifičnih proteina induciraju biohemijsku i strukturalnu maturaciju više fetalnih organa, čime je moguće smanjiti komplikacije do kojih dolazi zbog nedonesenosti (16).

Međutim, nedovoljno su poznati neželjeni efekti, jer su ispitivanja na ljudima ograničena i različita, ali je sve više izvještaja da betametazon ima „poštedniji“ i povoljniji učinak na fetalni mozak, jer postoje kritična razdoblja u njegovom razvoju tokom kojih je mozak značajnije osjetljiv na štetno djelovanje egzogenih kortikosteroida. Ta razdoblja ovise o stupnju neurogeneze i sinaptogeneze, odnosno o zastupljenosti glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih receptora na stanicama (17).

Cilj rada je bio utvrditi utjecaj antepartalno datih kortikosteroida majci na incidenciju, vrijeme, početak, stepen i smrtnost od intrakranijalnog krvarenja u nedonoščadi.

ISPITANICI I METODE

Retrospektivnim istraživanjem u Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli u vremenskom periodu od 1. januara 2002. do 31. decembra 2005. godine uključena su u istraživanje sva živorođena nedonoščad porođajne težine manje od 2000 grama i gestacijske dobi od 28. do 34. tjedna, oba spola, iz jednododne trudnoće i bez vidljivih anomalija. Te uvjete je zadovoljilo 418 nedonoščadi. Od te su djece formirane dvije grupe: ispitivana grupa nedonoščadi (ispitanici) čije su majke antepartalno primale deksametazon (n=279) i kontrolna grupa nedonoščadi (kontrolni) čije majke nisu primale deksametazon (n=139). Uzroci hitnog završavanja

porođaja kod 139 majki bili su: ablacija placente kod 36 (25.9%), placenta previja kod 11 (7.9%), prijevremeno prsnuće plodovih ovoja kod 65 (46.8%), horioamnionitisa kod 15 (10.8%) i gestoza kod 12 (8.6%) majki.

U Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Tuzli rutinski se primjenjuje deksametazon kod prijetućeg prijevremenog porođaja u jednoj dnevnoj dozi od 12 miligrama intramuskularno ili intravenski u trajanju od tri do pet dana. Preparat je ampulirani proizvod »Krka« Novo Mesto, pakovan po 4 miligrama u 1 mililitru. Ukupna količina lijeka zavisi od vremena početka porođaja.

Dijagnoza periventrikularnog i intraventrikularnog krvarenja postavljena je na osnovu ultrazvučnog nalaza, a stepenovano je prema Papile i saradnici (18): I stepen odgovara subependimnom krvarenju, II stepen IVH manjeg opsega bez dilatacije komora, III stepen opsežnije krvarenje s dilatacijom komora i IV stepen intraparenhimsko krvarenje. I i II stepen smo definisali kao blaže krvarenje, a III i IV kao teže. Tokom istraživanja dolazilo je do progresije krvarenja iz jednog u drugi stepen, te je pri obradi podataka analiziran najveći stepen intrakranijalnog krvarenja. 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. Nedonoščad koja je umrla tokom istraživanja imala je jedan do dva ultrazvučna pregleda u zavisnosti od vremena smrti.

U statističkoj obradi podataka korišten je χ^2 test uz Yatesovu korekciju kada su vrijednosti bile manje od 5, te relativni rizik (RR) sa 95%-tnim rasponom pouzdanosti (CI) (19). Statističke hipoteze testirane su na nivou signifikantnosti od $\alpha = 0.05$, tj. razlika među uzorcima smatrana je značajnom ako je $P < 0.05$.

REZULTATI

Intrakranijalno krvarenje imalo je 203 od ukupno 418 nedonoščadi (203/418 = 48.6%). Incidencija krvarenja među 279 ispitanika bila je 108/279 = 38.7%, a među 139 kontrolnih iznosila je 95/139=68.3% krvarenja. (Tablica 1).

statistički značajna razlika. U ispitivanoj grupi 61/108 nedonošče rođeno je prirodnim putem, a u kontrolnoj grupi 24/95. Nađena je statistički značajna razliku u načinu završavanja porođaja ($\chi^2 = 20.23$; $P < 0.0001$).

U grupi porođajne težine 1000 – 1499 grama 72/136 ispitanika imalo je intrakranijalno krvarenje dok je u kontrolnoj grupi iste porođajne težine intrakranijalno krvarenje imalo 56/88 nedonoščadi (Tablica 2A).

Relativni rizik kod ispitivane novorođenčadi sa manjom porođajnom težinom bio je veći [RR=0.642 (=64.2%)], ali statistički nije bio značajan. U ispitivanoj grupi nedonoščadi sa većom porođajnom težinom intrakranijalno krvarenje imalo

Tablica 1 Broj nedonoščadi s intrakranijalnim krvarenjem koja je prenatalno primila steroide (ispitanici) i nedonoščadi koja nije primila steroide (kontrolni)

Table 1 Frequency of intracranial bleeding in preterm infants treated prenatally with steroids and in infants not treated prenatally

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Sa krvarenjem	108	95	203
Bez krvarenja	171	44	215
Ukupno	279	139	418

$\chi^2=32.62$; $P < 0.0001$; RR = 0.292 (95% CI 0.190-0.450)

Nađena je značajna statistička razlika: χ^2 32.62; $P < 0.0001$. Relativni rizik od krvarenja među ispitanicima u odnosu prema riziku od krvarenja u kontrolnih bio je značajno manji [RR=0.292 (=29.2%) uz 95% CI 0.190-0.450].

Odnos muške/ženske nedonoščadi u obje grupe bio je sličan i nije nađena

je 36/143 nedonoščadi, a u kontrolnoj 39/51 nedonošče (Tablica 2B).

Nađena je statistički značajna razlika ($\chi^2=41.71$; $P < 0.0001$) uz smanjen relativni rizik u ispitanika za intrakranijalno krvarenje u usporedbi s kontrolnima u većim težinskim grupama [RR= 0.103 (=10.3%)].

Tablica 2A Broj ispitivane i kontrolne nedonoščadi sa i bez intrakranijalnog krvarenja u težinskoj skupini 1000 do 1499 grama

Table 2A Frequency of intracranial hemorrhage in premature infants (birthweight 1000-1499 g) who were prenatally treated with steroids and who were not treated

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Sa krvarenjem	72	56	128
Bez krvarenja	64	32	96
Ukupno	136	88	224

$\chi^2=2.49$; P = 0.114; RR = 0.642 (95% CI 0.371-1.113)

Tablica 2B Broj ispitivane i kontrolne nedonoščadi sa i bez intrakranijalnog krvarenja u težinskoj skupini od 1500 do 1999 grama

Table 2B Frequency of intracranial hemorrhage in preterm infants (birthweight 1500 - 1999 g) who were prenatally treated with steroids and who were not treated

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Sa krvarenjem	36	39	75
Bez krvarenja	107	12	119
Ukupno	143	51	194

$\chi^2=41.71$; P < 0.0001; RR = 0.103 (95% CI 0.048-0.218)

Relativni rizik za nastanak krvarenja u ispitanika i kontrolnih za manju gestacijsku dob bio je podjednak:

[RR=1,1541(=115,2%)] (Tablica 3A), dok je nedonoščad veće gestacijske dobi (Tablica 3B) imala značajno

Tablica 3A Broj ispitivane i kontrolne nedonoščadi sa i bez intrakranijalnog krvarenja u gestacijskoj skupini od 28 do 30 tjedana

Table 3A Frequency of intracranial hemorrhage in preterm infants (28-30) who were prenatally treated with steroids and who were not treated

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Sa krvarenjem	92	42	134
Bez krvarenja	27	19	46
Ukupno	119	61	180

$\chi^2=1.51$; P = 0.218; RR = 1.541 (95% CI 0.772-3.076)

Tablica 3B Broj ispitivane i kontrolne nedonoščadi sa i bez intrakranijalnog krvarenja u gestacijskoj skupini od 30 do 34 tjedna

Table 3B Frequency of intracranial hemorrhage in preterm infants (30-34) who were prenatally treated with steroids and who were not treated

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Sa krvarenjem	16	53	69
Bez krvarenja	144	25	169
Ukupno	160	78	238

$\chi^2 = 85.53$; $P < 0.0001$; $RR = 0.052$ (95% CI 0.025-0.105)

manji relativni rizik za nastanak intrakranijalnog krvarenja u odnosu na kontrolnu grupu nedonoščadi [$RR = 0.052$ (=5.2%)].

manji je u ispitanika [$RR = 0.201$ (=20.1%)] u usporedbi s rizikom za početak krvarenja u istom terminu u kontrolnih (Tablica 4).

Tablica 4 Vrijeme početka krvarenja (u danima života)

Table 4 Timing of intracranial bleeding (days of life)

Vrijeme nastanka krvarenja (dani)	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
1-3	39	70	109
4-7	69	25	94
Ukupno	108	95	203

$\chi^2 = 28.69$; $P < 0.0001$; $RR = 0,201$ (95% CI 0.110-0.368)

Analiza vremena nastanka krvarenja u ispitanika i kontrolnih (Tablica 4) pokazala je zanimljiv nalaz: u 95 kontrolne nedonoščadi krvarenje je u 70 (70/95 = 73.68%) nastalo u prva tri dana života, dok je u ispitanika u istom vremenskom periodu nastalo samo u 39 od 108 nedonoščadi (39/108 =36.1%). Uspoređujući vrijeme početka krvarenja, rizik za pojavu krvarenja u prva tri dana značajno

S obzirom na stepen (opsežnost) krvarenja, u ispitanika prevladavaju blaža krvarenja (64/108=59.2%) u usporedbi s kontrolnima (47/95 =49.5%), ali je razlika na granici statističke značajnosti ($\chi^2=1.95$; $P=0.162$) (Tablica 5).

U ukupnom broju od 418 promatrane nedonoščadi (ispitanika i kontrolnih zajedno) bilo je 57 smrtnih ishoda pa je letalitet iznosio 57/418 =0.136 ili 13.6% (Tablica 6).

Tablica 5 Broj nedonoščadi s blažim (I i II stepen) ili težim (III i IV stepen) intrakranijalnim krvarenjem u ispitanika i kontrolnih**Table 5** Frequency of mild (Papile grade I and II) intracranial bleeding versus severe (Papile grade III and IV) in prenatally treated and untreated preterm infants

Stepen krvarenja Prema Papile	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Blaga krvarenja (I i II stepen)	64	47	111
Teža krvarenja (III i IV stepen)	44	48	92
Ukupno	108	95	203

$\chi^2 = 1.95$; $P = 0.162$; $RR = 1.485$ (95% CI 0.851-1.590)

Tablica 6 Preživljavanje djece u cjelokupnoj populaciji promatrane nedonoščadi**Table 6** Survival in the whole population of observed preterm newborn infants

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Živi	259	102	361
Umrli	20	37	57
Ukupno	279	139	418

$\chi^2 = 37.692$; $P < 0.0001$; $RR = 4697$ (95% CI 2.603-8.476)

Relativni izgledi za preživljavanje (=469%) u usporedbi s izgledima svih ispitanika (sa i bez krvarenja) bili su mnogo veći [$RR=4.698$ (Tablica 6A).

Tablica 6A Nedonoščad s intrakranijalnim krvarenjem: preživljavanje ispitanika i kontrolnih**Table 6A** Preterm infants with intracranial bleeding: survival of prenatally treated and untreated

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Sa krvarenjem – živi	92	80	172
Sa krvarenjem – umrli	16	15	31
Ukupno	108	95	203

$\chi^2 = 0.037$; $P = 0.8472$; $RR = 1.078$ (95% CI 0.501-2.318)

Izgled za preživljavanje ispitanika s krvarenjem podjednak je izgledima kontrolnih s krvarenjem (RR = 1.078), dok je kod

nedonoščadi bez krvarenja (Tablica 6B) šansa za preživljavanje ispitanika bila značajno viša nego u kontrolnih (RR=41.7).

Tablica 6B *Nedonoščad bez intrakranijalnog krvarenja: preživljavanje ispitanika i kontrolnih*

Table 6B *Preterm newborns without intracranial bleeding: survival of prenatally treated and untreated*

	Ispitanici	Kontrolni	Ukupno
Bez krvarenja živi	167	22	189
Bez krvarenja umrli	4	22	26
Ukupno	171	44	215

$\chi^2=96.5138$; $P<0.0001$; RR = 41.7 (95% CI 13.161-132.433)

DISKUSIJA

Retrogradnom analizom četverogodišnjeg vremenskog perioda našli smo da je učestalost krvarenja u novorođenčadi gestacijske dobi od 28. do 34. tjedna i porođajne težine manje od 2000 grama 48.6%. Novorođenčad čije su majke primale antepartalno kortikosteroide imala je manju učestalost (38.7%) intrakranijalnog krvarenja u odnosu na kontrolnu grupu (68.3%) uz statistički značajnu razliku.

Relativni rizik za pojavu intrakranijalnog krvarenja u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu je 29.2%, što govori u prilog da nedonoščad majki tretiranih kortikosteroidima imaju manju šansu da obole od intrakranijalnog krvarenja u usporedbi s nedonoščadi čije majke nisu primale kortikosteroide.

Ovo objašnjavamo činjenicom da djelovanje egzogenih kortikosteroida stimuliše maturaciju pluća i samim tim sprečava nastanak intrakranijalnog krvarenja, koje se najčešće javlja treći dan kao komplikacija respiratornog distres sindroma. Crowley sa saradnicima (20) također izvještava da antepartalna primjena kortikosteroida značajno reducira rizik od PV/IVH i komplikacije kao što su ventrikulomegalija i trajne sekvele. Glukokortikoidi stimulišu maturaciju kapilara germinativnog matriksa i čine ih otpornijim na perinatalne i postnatalne događaje koji provociraju nastanak krvarenja (21). Deksametazon djeluje na endotelijalne ćelije krvnih žila mozga i njegovo djelovanje nastaje nakon 8 do 15 minuta poslije intravenske injekcije. Eksperimentalne studije ukazuju da deksametazon poslije aplikacije smanjuje za 46 minuta permeabilnost cerebralnih

krvnih sudova za makromolekule (22). Čak i jedna doza kortikosteroida data trudnici sa rizikom prijevremenog porođaja smanjuje rizik smrtnosti ploda, rizik nastanka respiratornog distres sindroma i PV/IVH. Optimalno djelovanje je dokazano kada je porođaj nastupio između 24 sata i 7 dana nakon davanja kortikosteroida, a kada porođaj nastupi već 12 sati nakon njihove primjene, povoljan efekt za fetus je malo vjerojatan i zbog toga većina evropskih centara daje antepartalno kortikosteroide samo ako očekuju duži interval do porođaja (23).

Do prije tridesetak godina osnovnim uzrokom krvarenja smatrana je trauma pri porodu, ultrazvučna pretraga mozga nije bila moguća, a učestalost krvarenja prosuđivana je na osnovu obdukcioni nalaza umrle nedonoščadi. Danas je značajno smanjena učestalost traumatskih krvarenja kao što su subduralna krvarenja, ali je povećan broj intraventrikularnih krvarenja u nedonoščadi i djece male porođajne težine. Ranih osamdesetih godina prošlog stoljeća učestalost krvarenja u nedonoščadi vrlo niske porođajne težine je iznosila od 35% do 50%, kasnih devedesetih udio je smanjen na 15%, ali je u nedonoščadi čija je porođajna težina oko 500 grama i dalje oko 90%.

U našem istraživanju šansa za nastanak krvarenja u manjoj težinskoj grupi bila je 64.2%, ali bez statističke značajnosti, dok je u ispitivane nedonoščadi sa većom porođajnom težinom manja šansa za nastanak intrakranijalnog krvarenja (10.3%). Relativni rizik za nastanak krvarenja u ispitanika i kontrolnih za manju gestacijsku

dob bio je podjednak (115.2%), dok su nedonoščad veće gestacijske dobi iz grupe ispitanika imala relativni rizik za nastanak intrakranijalnog krvarenja značajno manji u odnosu na kontrolnu grupu nedonoščadi (5.2%).

Nedonoščad majki koje su antepartalno primale kortikosteroide imala je krvarenje tek nakon trećeg dana, pa se nameće zaključak da antepartalno dati kortikosteroidi ne samo što smanjuju rizik od krvarenja, nego u djece kod koje ga nisu spriječili, odgađaju njegov početak u vrijeme poslije 3. dana života.

Blaže krvarenje I i II stepena u ispitivanoj grupi imalo je 59.2% nedonoščadi dok je u kontrolnoj grupi blaže krvarenje imalo 49.5% nedonoščadi. Teži stepen krvarenja imalo je u ispitivanoj grupi 40.7% nedonoščadi a u kontrolnoj grupi 50.5% nedonoščadi. Međutim, distribucija između blažih i težih krvarenja kod ispitanika i kontrolnih nije bila statistički značajna.

Teži stepen krvarenja najčešće nastaje širenjem krvarenja iz GM u okolne peri i intraventrikularne strukture mozga, pa većina autora izvještava da antepartalno dati kortikosteroidi reduciraju teži stepen krvarenja, što je naše ispitivanje samo djelimično potvrdilo. Ovo je posebno važno, jer teži stepen krvarenja dovodi do posthemoragične dilatacije komora koja može biti prolazna ili progresivna. Približno 80% posthemoragičnih dilatacija komora se stabilizira, a 8% do 22% posthemoragičnih ventrikularnih dilatacija prijeđe u posthemoragični hidrocefalus koji zahtijeva neurohirurško liječenje (26).

Tokom istraživanja od 57 umrle nedonoščadi kod 31 smo našli intrakranijalno krvarenje od čega je 16 čije su majke antepartalno primile kortikosteroide a 15 čije majke nisu primile kortikosteroide. Izgledi za preživljavnje ispitanika (bez obzira jesu li ili nisu doživjeli intrakranijalno krvarenje) su 4.7 puta veći nego u kontrolne nedonoščadi. Relativni rizik za ispitanike s krvarenjem da će preživjeti u usporedbi s rizikom kontrolnih s krvarenjem da će preživjeti je podjednak, naime kad je krvarenje već nastupilo, antepartalno primljeni kortikosteroidi nemaju nikakvog učinka na smrtnost, a šansa da će ispitanik bez krvarenja preživjeti je 41.7 puta veća od šanse za preživljavanje kontrolne nedonoščadi bez krvarenja, jer antepartalno dati kortikosteroidi imaju možda i neki drugi povoljni učinak na preživljavanje nedonoščadi osim putem suzbijanja krvarenja.

ZAKLJUČAK

Naše istraživanje je pokazalo da antepartalno dati kortikosteroidi majci

manjuju rizik od intrakranijalnog krvarenja u nedonoščadi u usporedbi s rizikom u nedonoščadi čije majke nisu antepartalno primile kortikosteroide. U nedonoščadi u koje se unatoč datim kortikosteroidima krvarenje ipak pojavi, rizik za početak krvarenja pomaknut je u usporedbi s kontrolnim s prva tri dana na period od 4. do 7. dana života, a njegov intenzitet je blažeg stepena. Kada je krvarenje nastupilo unatoč datim kortikosteroidima u nedonoščadi izgledi za preživljavanje podjednaki su kao i u nedonoščadi koja antepartalno nisu bila zaštićena kortikosteroidima, što nameće zaključak da kad je krvarenje već nastupilo, antepartalno primljeni kortikosteroidi nemaju nikakvog učinka na smrtnost. Osim toga, naše istraživanje je ukazalo da je šansa veća da će ispitanici koji su primili kortikosteroide, a nisu imali krvarenje preživjeti u odnosu na kontrolnu nedonoščad bez krvarenja, jer antepartalno dati kortikosteroidi možda imaju i neki drugi povoljni učinak na preživljavanje, osim putem suzbijanja krvarenja.

LITERATURA

1. Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child*. 1982;57: 410-17.
2. Vohr B, Ment LR. Intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Early Hum Dev*. 1996;44:1-16.
3. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage. In: Volpe JJ, ed. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000:428-33.
4. Milligan DWA. Failure of autoregulation and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Lancet*. 1980;896-908.
5. Mejaški-Bošnjak V, Đuranović V, Gojmerac T, Krkar G. Intrakranijska ultrasonografija u dijagnostici peri i intraventrikularne hemoragije. *Medicina*. 2005;42:49-55.

6. Takashima S, Tanaka K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol.* 1978;35:11-16.
7. Evrard P. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Dev Neurosci.* 2001;23:171-84.
8. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, Horwood LJ, Volpe J. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child.* 2002;87:37-41.
9. Rakić P. Limits of neurogenesis in primates, *Science* 1985;227:1054-56.
10. Williams ML, Lewandowski LJ, Coplan J, D'Eugenio DB. Neurodevelopmental outcome of pre-school children born preterm with and without intracranial hemorrhage. *Develop Med Child Neurol.* 1987;29:243-49.
11. Berger R, Garnier Y. Perinatal brain injury. *J Perinat Med.* 2000;28:261-65.
12. Ment LR, Oh W, Philip AGS. Risk factors for early intraventricular haemorrhage in low birth weight infants. *J Pediatr.* 1992;121:776-83.
13. Partridge JC, Babcock DS, Steichen JJ, Bok-kyung KH. Optimal timing for diagnostic cranial ultrasound in low birthweight infants: Detection of intracranial hemorrhage and ventricular dilatation. *J Pediatr.* 1983;102:281-87.
14. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for the prevention of RDS in preterm infants. *J Pediatr.* 1972;50:515-25.
15. Erickson K, Schmidt L, Santesso DL, Schulki J, Gregory K, Hobel C. Obstetrician-gynecologists' knowledge and training about antenatal corticosteroids. *Obstet Gynaecol.* 2000;97:140-6.
16. Vidaeff AC, Doyle NM, Gilstrap LC III. Antenatal corticosteroids for fetal maturation in women at risk for preterm delivery. *Clin Peri-nat.* 2003;30:825-40.
17. NIH Consensus development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. *Obstet Gynaecol.* 2001;98:144-50.
18. 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.
19. Gardner MJ, Aftman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J.* 1986;292: 746-50.
20. Crowley P, Chalmers I, Kierse MJN. The effect of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:11-15.
21. Adams DF, Ment TJ. Antenatal therapies and the developing brain. *Semin Neonatol.* 2001;6: 173-83.
22. Mercer B, Egerman R, Beazley D, Sibai B, Carr T, Sepesi J. Weekly antenatal steroids in women at risk for preterm delivery: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:6.
23. Guinn D, Group BS. Multicenter randomized trial of single versus weekly courses of ante-natal corticosteroids (ACS). *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:6.
24. Whitelaw A, Thoresen M, Pople I. Posthaem-orrhagic ventricular dilatation. *Arch. Dis Child.* 2002; 86:7-14.
25. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:795-801.
26. Levene MI. Cerebral ultrasound and neurologic impairment: telling the future. *Arch Dis Child.* 1990;65:469-71.