

# Čimbenici rizika za razvoj respiratornog distres sindroma u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi

---

**Sabljić, Iva**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:253451>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Iva Sabljić**

**ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ**  
**RESPIRATORNOG DISTRES**  
**SINDROMA U NEDONOŠČADI I**  
**HIPOTROFIČNE NOVOROĐENČADI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Iva Sabljić**

**ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ**  
**RESPIRATORNOG DISTRES**  
**SINDROMA U NEDONOŠČADI I**  
**HIPOTROFIČNE NOVOROĐENČADI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Klinici za pedijatriju.

Mentor rada: prof. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad sadrži: 53 lista i 14 tablica.

## **Zahvale**

*Iskreno zahvaljujem prof. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med. što je pristala biti mojom mentoricom i na svemu što je nakon toga uslijedilo.*

*Veliko hvala i profesorici Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Hvala i Domagoju bez kojeg bi sve bilo puno teže.*

*Najveće zahvale upućujem svojoj obitelji, osobito mojoj majci.  
I prijateljima, osobito Veroniki.*

*Na svemu.*

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Incidencija.....	1
1.3. Etiologija.....	2
1.3.1. Razvoj pluća.....	2
1.3.2. Surfactant.....	3
1.4. Genetika.....	3
1.5. Patofiziologija.....	4
1.6. Rizični i zaštitni čimbenici.....	4
1.7. Klinička slika.....	6
1.8. Dijagnoza.....	7
1.9. Diferencijalna dijagnoza.....	7
1.10. Liječenje.....	8
1.10.1. Antenatalna skrb.....	8
1.10.2. Primjena surfaktanta.....	9
1.10.3. Oksigenacija.....	10
1.10.4. Neinvazivna mehanička ventilacija.....	10
1.10.5. Invazivna mehanička ventilacija.....	11
2. HIPOTEZA.....	12
3. CILJEVI RADA.....	13
4. ISPITANICI I METODE.....	14
4.1. Ustroj studije.....	14
4.2. Ispitanici.....	14
4.3. Metode.....	14
4.4. Statističke metode.....	16
5. REZULTATI.....	17
6. RASPRAVA.....	29
7. ZAKLJUČAK.....	39
8. SAŽETAK.....	40
9. SUMMARY.....	41
10. LITERATURA.....	43
11. ŽIVOTOPIS.....	52

## POPIS KRATICA

AS – Apgar zbroj, prema engl. *Apgar score*

ASD – atrijski septalni defekt

BE – bazni eksces

BIS – bolnički informacijski sustav

BPD – bronhopulmonalna displazija

CNS – centralni živčani sustav, prema engl. *central nervous system*

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima, prema engl. *continuous positive airway pressure*

DAP – otvoreni duktus Botalli, prema lat. *ductus arteriosus (Botalli) persistens*

DM – šećerna bolest, prema engl. *diabetes mellitus*

GDM – šećerna bolest u trudnoći, prema engl. *gestational diabetes mellitus*

HFNC – nosne kanile visokog protoka, prema engl. *high-flow nasal cannulae*

IKK – intrakranijsko krvarenje

IUGR – intrauterini zastoj u rastu, prema engl. *intrauterine growth restriction*

IVF – *in vitro* fertilizacija

MSAF – mekonijska plodna voda, od engl. *meconium stained amniotic fluid*

NEK – nekrotizirajući enterokolitis

NKV – nekvalificirano

OŠ – osnovna škola

PRVP – prijevremeno prsnuće plodovih ovoja prije termina od lat. *praematura ruptura velamentorum praetemporaria*

RD – rodna dužina

RDS – respiratorni distress sindrom

RM – rodna masa

SIAI – sindrom intraamnijske infekcije

SSS – srednja stručna sprema

TSH – tiroidni stimulirajući hormon, prema engl. *thyroid-stimulating hormone*

TTN – prolazna tahipneja novorođenčadi, prema engl. *transient tachypnea of the newborn*

VSS – viša / visoka stručna sprema



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija

Respiratorni distress sindrom (RDS) klinički je entitet obilježen strukturnom nezrelošću pluća i nedostatkom plućnog surfaktanta. Ranije korišteni nazivi za ovaj sindrom su hijalinomembranska plućna bolest, prema patoanatomskom nalazu i plućna hiposurfaktoza, prema glavnom etiološkom faktoru (1). Brojnost čimbenika rizika upućuje na to da je RDS multifaktorski sindrom uzrokovan okolišnim, konstitucijskim i genetskim čimbenicima.

S obzirom na veliki napredak u terapijskim mogućnostima, zahvaljujući kojima se omogućava preživljenje nedonoščadi ekstremno ili izrazito niske gestacijske dobi i hipotrofične novorođenčadi, očekivano se pojavljuje veći broj komplikacija nedonošenosti od kojih je RDS na prvom mjestu, a ujedno je kao takav i jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta prijevremeno rođene djece (2).

### 1.2. Incidencija

RDS je vrlo čest u ranom neonatalnom periodu, o čemu govori podatak da se javlja u 7 % sve novorođenčadi. Incidencija RDS-a raste obrnuto proporcionalno gestacijskoj dobi pri rođenju. Tako primjerice rezultati jednog od provedenih istraživanja ukazuju na to da je čak 98 % nedonoščadi rođene u 24. tjednu gestacije razvilo RDS, dok je u onih rođenih s 34 tjedna gestacije taj postotak iznosio 5 %, a u onih rođenih s 37 tjedana i više, manje od 1 %. Iako je prematuritet glavni čimbenik rizika za pojavnost RDS-a, svake se godine bilježi i znatan broj terminski rođene djece koja od njega obolijevaju (3, 4). Primarna definicija i klasična klinička slika RDS-a uvelike se promijenila kako su se s godinama terapijske opcije poboljšavale. Upravo zbog nejasnog definiranja, koje se razlikuje u različitim medicinskim centrima, ovisno o mogućnostima dijagnostike i terapeutiranja, točnu incidenciju RDS-a teško je utvrditi. Od 8156 novorođenčadi iz Europe koja su bila prijavljena u Vermont Oxford Network bazu tijekom 2017. godine RDS je zabilježen u oko 80 % nedonoščadi rođene u 28. tjednu gestacije, dok je taj postotak porastao na 90 % u onih rođenih u 24. tjednu gestacije. Surfaktant je primilo 55 % novorođenčadi vrlo male rodne mase, 27 % odmah po porodu, a 29 % unutar prva dva sata života (5). Uz različito definiranje same bolesti, činjenica je da je RDS često inicijalna manifestacija drugih stanja poput aspiracije mekonija, bronhopneumonije, tranzitorne tahipneje, asfiksije, ali i stanja koja nisu respiratorne etiologije poput poremećaja centralnog živčanog sustava (CNS), traume, srčanog zatajivanja, metaboličkih bolesti itd. Zbog navedenog razloga zabilježena incidencija varira. Tako

primjerice u razvijenim zemljama incidencija RDS-a varira od 2 do 3,9 % dok indijske studije bilježe i do 8,3 % (6). Govoreći o incidenciji u usporedbi s porođajnom masom, RDS se javlja u 86 % nedonoščadi mase od 500 do 750 grama, u 79 % onih mase od 751 do 1000 grama, u 48 % onih mase od 1001 do 1250 grama te u 27 % onih od 1251 do 1500 grama (7). U Republici je Hrvatskoj tijekom 2019. godine rođeno 36 472 djece, a od toga 1917 djece rodne mase ispod 2500 grama, odnosno 5,25 %. Nedonoščadi je bilo 2373, odnosno 6,5 % (8).

### **1.3. Etiologija**

RDS se javlja zbog nedostatka surfaktanta koji nastaje iz dva potencijalna razloga - zbog nedostatne proizvodnje surfaktanta ili zbog inaktivacije istog uslijed nezrelosti samih pluća. Prematuritet utječe na oba faktora te tako izravno pridonosi razvoju RDS-a (2). Za razumijevanje etiologije RDS-a ključno je upoznati se s fazama normalnog razvoja fetalnih pluća i s procesom produkcije surfaktanta.

#### **1.3.1. Razvoj pluća**

Pluća tijekom normalnog razvoja prolaze kroz stadije poznate pod nazivima: embrionalni, pseudoglandularni, kanalikularni, sakularni i alveolarni stadij (9).

Embrionalni stadij razdoblje je u kojem se pojavljuje prva osnova pluća kada se s otprilike 26 dana gestacije, odnosno između 4. i 5. tjedna dišni divertikul odvoji od prednjeg crijeva. Plućni se divertikul nadalje dijeli tvoreći tako osnovu za glavne bronhe. Plućne krvne žile razvijaju se paralelno sa stvaranjem pluća pa se tako do 37. dana gestacije formira plućna arterija iz 6. aortalnog luka (2, 10).

Pseudoglandularni stadij započinje tijekom 5. tjedna gestacije i završava u 16. tjednu. Tijekom ovog stadija nastaje 15 do 20 novih ogranaka počevši od segmentalnih pa sve do terminalnih bronhiola. Na kraju navedenog stadija, dišni su putevi obloženi nediferenciranim epitelnim stanicama kuboidnog oblika (10, 11).

Kanalikularni stadij obuhvaća razdoblje od 16. do 25. tjedna gestacije i obilježen je nastankom alveokapilarne membrane. U tom razdoblju nastaju respiratorni bronhioli, mezenhim se stanjuje, a vaskularizacija se pojačava što dovodi do stapanja kapilarne i bazalne membrane epitelnih stanica (12). Oko 20. tjedna gestacije diferencijacijom kuboidnih epitelnih stanica razvijaju se pneumociti tipa II s intracitoplazmatskim lamelarnim tjelešcima koja su bogata glikogenom čije prisustvo upućuje na početak sinteze surfaktanta iz glikogenskih zaliha (11).

Tijekom sakularnog stadija, od 24. do 32. tjedna gestacije, formiraju se terminalni sakulusi koji su podjedinice respiratornih bronhiola čiji zid u tom periodu odeblja kako bi se mogla odvijati izmjena plinova. U ovom stadiju pluća postaju potencijalno spremna za ekstrauterini život (11, 12).

U 32. tjednu gestacije započinje alveolarni stadij. Stvaraju se septe unutar respiratornih bronhiola i nastaju alveole. Tako se povećava površina za izmjenu plinova. Do porođaja se razvije 50 do 150 milijuna alveola (2).

### **1.3.2. Surfactant**

Surfactant je površinski aktivan, složeni spoj koji normalno prekriva unutrašnji sloj alveola, a glavna mu je uloga smanjivanje površinske napetosti između zraka i tekućine na alveolarnoj površini. Tijekom fetalnog života, produkcija surfaktanta započinje oko 20. tjedna gestacije u pneumocitima tipa II. Surfactant je predominantno sastavljen od lipida, obzirom da ga 70 do 80 % čine fosfolipidi, 10 % proteini i 10 % neutralni lipidi. Razlikujemo četiri surfaktant-specifična proteina (SP); SP-A, SP-B, SP-C i SP-D. SP-A i SP-D uključeni su u regulaciju inflamatornih procesa u plućima (13, 14). SP-B nužan je za formiranje lamelarnih tjelešaca u pneumocitima tipa II, a za SP-C se vjeruje da udružen sa SP-B-om potpomaže skladištenje surfaktanta i njegovu ulogu - smanjenje površinske napetosti (15). Sinteza surfaktanta unutar pneumocita tipa II započinje sintezom fosfolipida u endoplazmatskom retikulumu, zatim se fosfolipidi putem Golgijeva aparata transferiraju u lamelarna tjelešca unutar kojih se formiraju kompleksi lipoproteina (SP-A, SP-B, SP-C i fosfolipidi) koji čine surfaktant. Nakon sinteze na apikalnoj strani stanica, surfaktant se egzocitozom otpušta u alveole (2). Surfactant, odnosno kompleks lipoproteina koji ga čine, značajan je jer smanjuje površinsku napetost u malim dišnim putevima i u alveolama, što je ključno za prevenciju kolabiranja alveola i ulaska intersticijske tekućine u prostore ispunjene zrakom (16). U nedonoščadi, uz kvantitativno smanjenu količinu surfaktanta, značajan problem predstavlja i strukturna manjkavost te posljedično tomu djelotvornost.

### **1.4. Genetika**

Incidencija RDS-a veća je u jednojajčanih blizanaca u usporedbi s dvojajčanim blizancima, a veća incidencija zabilježena je unutar obitelji što dodatno upućuje na postojanje genetske predispozicije za razvoj ovog sindroma (17). U novorođenčadi s mutacijama u genu koji kodira proteine surfaktanta RDS se može prezentirati u različitim oblicima i stupnjevima. Rijetke recesivne mutacije SP-B gena mogu za rezultat imati tešku kliničku sliku RDS-a i

progredirati sve do teškog respiratornog zatajenja (18). Mutacije u SP-C genu koje se nađu u 0,1 % populacije prezentiraju se kao intersticijska bolest pluća, uobičajeno nakon prvog mjeseca života. Neonatalni RDS povezan je i s mutacijom gena ABCA-3 (engl. *ATP binding cassette sub-family A*). I iako neka istraživanja upućuju na to da 4 % populacije nosi tu mutaciju, točna incidencija letalnog oblika RDS-a nije poznata (19, 20).

### 1.5. Patofiziologija

RDS nastaje uslijed nedostatka surfaktanta, molekule koja snižava površinsku napetost na granici zraka i tekućine. Najčešće se javlja uslijed nezrelosti pluća. Patofiziologija RDS-a može se objasniti LaPlaceovim zakonom koji glasi:  $P = 2T/R$  gdje P označava tlak, T površinsku napetost, a R polumjer. Kako se povećava površinska napetost uslijed nedostatka surfaktanta, tako vrijednost tlaka potrebnog za održavanje alveolarnog oblika raste. Upravo je uravnoteženje tlakova na granici zraka i tekućine ključno u prevenciji kolapsa alveola. Smanjenjem količine surfaktanta, smanjuje se rastezljivost pluća i nastaju atelektaze uslijed kojih se smanjuje izmjena plinova. Prisustvo atelektaza dalje oštećuje dišni epitel uzrokujući citokinima posredovan upalni odgovor. Posljedica je upalnog odgovora pojava plućnog edema pri kojemu tekućina bogata proteinima iz vaskularnog prostora izlazi u alveole što dodatno inaktivira surfaktant (21, 22). Dodatno, u mnoge nedonošćadi i hipotrofične novorođenčadi indicirana je primjena mehaničke ventilacije koja često ima dodatno štetno i proupalno djelovanje na pluća. Oštećenje pluća i upala tijekom mehaničke ventilacije nastaju zbog prevelikog rastezanja alveola uslijed primjene pozitivnog tlaka. Uz to, oksidativni stres, koji nastaje zbog visokog tlaka kisika i upalnog procesa u plućima, također dodatno inaktivira surfaktant (23 – 25). Uz sve navedeno, RDS može uzrokovati hipoksemiju uslijed alveolarne hiperventilacije, abnormalnosti difuzije, nesrazmjera ventilacije i perfuzije, intrapulmonalnog desno-lijevog šanta ili kombinacijom navedenih mehanizama. Navedena hipoksemija i tkivna hipoperfuzija vode do povećanja anaerobnog metabolizma na celularnoj razini što rezultira laktacidozom (2).

### 1.6. Rizični i zaštitni čimbenici

Najčešći su rizični čimbenici za razvoj RDS-a prijevremeni porod, mala rodna masa (RM), muški spol, blizanačka trudnoća, prijevremeni porođaj carskim rezom, šećerna bolest u trudnoći (GDM, prema engl. *gestational diabetes mellitus*) i moguća genetska predispozicija kao što je ranije navedeno (26). Uz navedene su rizične čimbenike, drugi, potencijalni

perinatalna asfiksija (nizak Apgar zbroj (AS, prema engl. *Apgar score*)), ostale bolesti majke poput hipertenzije, sindroma intraamnijske infekcije (SIAI), patologija posteljice i sl. (7).

Prijevremeni porod predstavlja značajan javnozdravstveni problem jer je još uvijek čest uzrok neonatalnog pobola i smrtnosti o čemu svjedoči podatak da se, u razvijenim zemljama, gotovo tri četvrtine svih smrtnih slučajeva u neonatalnoj dobi javljaju među djecom rođenom prije 36. tjedna (27). Unatoč brojnim mjerama prevencije, u većini razvijenih zemalja stopa prijevremenih porođaja raste tijekom posljednja dva desetljeća. Mogući su razlozi sve starija dob roditelja i višestruke trudnoće (28 – 30). U europskim zemljama, stopa prijevremeno rođenih varira između 6 i 12 %, dok se u Republici Hrvatskoj ona kreće oko 5,6 % (27). Isto potvrđuje i autor koji u svom radu navodi podatak da se u Republici Hrvatskoj od 2008. godine bilježi stalni blagi porast stope prijevremeno rođenih, od 5,3 % 2008. do 6,5 % 2013. godine (31). Produkcija surfaktanta u pneumocitima tipa II započinje nakon 20. tjedna gestacije dok se njegova količina u amnijskoj tekućini ne povećava sve do 32. tjedna. Jasno je kako kvaliteta i kvantiteta surfaktanta stoga usko koreliraju s gestacijskom dobi (13).

Rodna masa manja od 2500 g definira se kao mala rodna masa i važan je indikator mnogih potencijalnih perinatalnih komplikacija. Poznati su brojni čimbenici koji utječu na pojavnost male rodne mase; kronične bolesti majki, bolesti povezane s trudnoćom kao što su preeklampsija i eklampsija, kongenitalne anomalije te reduciran utero-placentarni protok krvi. Također, pušenje u trudnoći i niži socioekonomski status značajno pridonose pojavnosti prijevremenog poroda i intrauterinog zastoja u rastu (32). Prevalencija se živorođene djece male rodne mase u Europi kreće od 4,2 do 10,6 %, dok se ista u Republici Hrvatskoj kreće od 4,6 do 5,7 % (27).

RDS se češće dijagnosticira u muškog spola u usporedbi sa ženskim (33 – 35). Istraživanja provedena na ljudima i životinjama ukazala su na to da spol i spolni hormoni mogu utjecati i regulirati razvoj pluća (33, 36).

Blizanačke trudnoće nose veći rizik za neonatalni morbiditet i mortalitet, prijevremeni porođaj, malu rodnu masu, kongenitalne anomalije kao i za dugoročne razvojne poteškoće. Stopa blizanačkih trudnoća ovisi o proporciji starijih roditelja s obzirom na to da se vjerojatnost blizanačke trudnoće povećava kako raste dob majke. Ujedno, starije žene sklonije su postupcima medicinski potpomognute oplodnje pa je i to važan čimbenik u razmatranju stope pojavnosti blizanačkih trudnoća. U Republici je Hrvatskoj 2015. godine stopa blizanačkih trudnoća na 1000 živorođene i mrtvorodene djece iznosila 14,8 (27). Mnoge

studije pokazale su kako je prijevremeni porod, kao najčešći ishod blizanačke trudnoće, značajan rizični čimbenik za razvoj RDS-a. Uz to, rezultati su pokazali da je i monokorionicitet važan rizični čimbenik za razvoj RDS-a kao i da je drugorođeni blizanac izložen većem riziku (37, 38).

Carski je rez dobro poznat rizični čimbenik za razvoj RDS-a, s obzirom na izostanak hipersekrecije steroida. Stoga je odabir pravog vremena za porođaj carskim rezom od najveće važnosti kako bi se izbjegao RDS. Brojne studije preporučuju da se elektivni carski rez odgodi do 39. tjedna gestacije ako je to moguće kako bi se izbjegao RDS i ostali novorođenački respiratorni poremećaji (39, 40). Stopa carskog reza varira i kreće se između 15 i 45 %. U Republici je Hrvatskoj 2015. godine taj postotak iznosio 21,6 % (27).

GDM se definira kao intolerancija na glukozu koja svoj početak ili prvo prepoznavanje ima tijekom trudnoće (41). Hiperinzulinemija može smanjiti sintezu surfaktanta i posljedično usporiti sazrijevanje pluća. Uz RDS, fetalna hiperinzulinemija povezuje se s različitim stanjima kod novorođenčeta, kao što su makrosomija uslijed povećanog fetalnog unosa supstrata, kronična hipoksija, asfiksija, hiperviskoznost, kardiomiopatija i postnatalna hipoglikemija (42). Čini se da dobro kontrolirana šećerna bolest (DM, prema engl. *diabetes mellitus*) ne dovodi do povećanog rizika od RDS-a. Ipak, u jednom od istraživanja dokazi upućuju na to da inzulin ometa stabilizaciju surfaktanta (43). Svakako, pravovremeno otkrivanje GDM-a i dobra glikemijska kontrola u trudnica koje od ranije u anamnezi imaju DM najvažnija je mjera prevencije neonatalnih komplikacija koje se dovode u vezu s ovim majčinim stanjem.

Uz navedene čimbenike koji povećavaju rizik za razvoj RDS-a, postoje i oni koji bi taj rizik mogli potencijalno umanjiti, primjerice kronični intrauterini stres, prijevremeno prsnuće plodovih ovoja prije termina (PRVP, prema lat. *praematura ruptura velamentorum praetemporaria*), intrauterini zastoj rasta (IUGR, prema engl. *intrauterine growth restriction*), antenatalna primjena kortikosteroida te primjena tokolitika (7, 44).

### **1.7. Klinička slika**

Znakovi RDS-a mogu biti prisutni već pri porodu i nadovezati se na perinatalnu asfiksiju. Ipak, klinička slika u većini slučajeva nastaje nakon tzv. „honeymoon perioda“, asimptomatskog perioda različito dugog trajanja, najčešće od jednog sata do nekoliko sati po rođenju. Prvi su simptomi površno (hipopneja) i ubrzano disanje (tahipneja) frekvencije od 60

do 100 u minuti. Ključno je korištenje pomoćne dišne muskulature i kimanje glavicom kao znak istog te širenje nosnih krila kako bi se smanjio otpor protoku zraka. Uz navedeno, prisutni su i ekspiratorni zvižduci uslijed protoka zraka kroz djelomično zatvoren glotis i tiho stenjanje. U izraženim slučajevima u inspiriju nastaje kolaps velikog dijela neokoštalog prsnog koša uz istovremeno izbočenje abdomena, tzv. „fenomen ljučjačke“. Zbog nedostatnih energetske zaliha koje su potrebne za pojačani mišićni rad s vremenom nastupa zamor, disanje postaje sve površnije, ventilacija sve neefikasnija, krize disanja sve češće da bi u konačnici nastupilo potpuno respiratorno zatajenje. Koža djeteta u početku može biti ružičasta, ali kako napreduje hipoksemija postaje cijanotična, prvo na periferiji, a zatim postaje generalizirana. U ranoj fazi bolesti dijete reagira na podražaje, dok progresijom kliničke slike postaje apatično i zaokupljeno isključivo disanjem (45, 46).

### **1.8. Dijagnoza**

Dijagnoza RDS-a temelji se na uočavanju karakteristične kliničke slike i na fizikalnom pregledu. Važno je uočiti znakove korištenja pomoćne dišne muskulature, tahipneju i povećanu potrebu za kisikom. Auskultacijski nalaz karakterizira obostrano difuzno oslabljeni šum disanja i/ili fine krepitacije na kraju inspirija. Nadalje, potrebno je učiniti laboratorijsku analizu plinova u arterijskom ili kapilarnom uzorku krvi, u kojem se nađe hipoksemija koja uobičajeno dobro odgovara na primjenu kisika, parcijalni tlak CO<sub>2</sub> unutar referentnih vrijednosti ili blago povišen, respiracijska acidoza ili u uznapredovalim slučajevima metabolička (laktacidoza) ili miješana acidoza. Uz navedeno i radiogram je grudnih organa standardna pretraga u obradi novorođenčadi sa sumnjom na RDS. Patognomoničan je nalaz retikuloglanularnog izgleda plućnog parenhima - tzv. „mliječnih pluća“ s jasno izraženim aerobronhogramom. Karakteristične radiološke promjene ne moraju biti prisutne u samome početku bolesti već se razvijaju s progresijom alveolarnog kolapsa i kliničke slike (45, 46).

### **1.9. Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalno dijagnostički RDS ponekad je teško razlikovati od stanja koja potencijalno do njega dovode, ali se od njega razlikuju po kliničkoj slici i tijeku bolesti te po karakterističnim radiološkim promjenama. Takva su stanja primjerice prolazna tahipneja novorođenčadi (TTN prema engl. *transient tachypnea of the newborn*), novorođenačka pneumonija, posebice ona izazvana beta-hemolitičkim streptokokom grupe B, pneumotoraks, aspiracijski sindromi i neke prirođene kardiopulmonalne greške u slučaju kojih je ključna ultrazvučna pretraga srca. Navedena stanja se od RDS-a mogu razlučiti na temelju anamnestičkih podataka,

mikrobiološkom obradom (hemokultura, bris nazo i orofarinska, aspirat traheje) i uvidom u laboratorijske upalne parametre (kompletna krvna slika, C-reaktivni protein, prokalcitonin) (45, 46).

### **1.10. Liječenje**

Liječenje RDS-a započinje prije poroda predviđanjem rizika za prijevremeni porod i pravodobnim upućivanjem visokorizičnih trudnica u tercijarni zdravstveni centar (tzv. „*in utero* transporti“) gdje je moguća pravovremena primjena antenatalne kortikosteroidne terapije. Daljnji postupci u rađaonici, koji uključuju inicijalnu primjenu kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (CPAP, prema engl. *continuous positive airway pressure*) i titraciju kisika, s vremenom su postali visoko standardizirani. Ključni korak u liječenju RDS-a, svakako je primjena surfaktanta, a noviji protokoli naglašavaju važnost njegove rane administracije i izbjegavanje mehaničke ventilacije. Sve su korištenije metode neinvazivne respiratorne potpore u svrhu prevencije kronične ozljede pluća. Iako se napretkom tehnologije, pa tako i mehaničke ventilacije, rizik od bronhopulmonalne displazije znatno umanjio, skraćivanje vremena provedenog na mehaničkoj ventilaciji primjenom kofein citrata i, ako je potrebno, postnatalno kortikosteroida ostaje važan faktor u postizanju povoljnijeg ishoda. Uz sve navedeno, iznimno su bitne i potporne mjere liječenja; kontrola tjelesne temperature, infuzijska glukozno-elektrolitna potpora, održavanje perfuzije i primjena antibiotika (5).

#### **1.10.1. Antenatalna skrb**

Kao što je ranije rečeno, liječenje RDS-a započinje prije poroda. Prije gotovo 55 godina, Liggins i Howie dokazali su kako prenatalna primjena kortikosteroida može značajno smanjiti incidenciju RDS-a u novorođenčadi gestacijske dobi manje od 32 tjedna (47). Jednokratna prenatalna primjena kortikosteroida u trudnica kod kojih postoji rizik od prijevremenog porođaja poboljšava preživljenje, reducira rizik od RDS-a, nekrotizirajućeg enterokolitisa (NEK) i intrakranijskog krvarenja (IKK), a uz to nije dokazano da ima bilo kakve štetne posljedice po majku ili dijete (48). Prenatalna primjena kortikosteroida preporučuje se u svim trudnoćama do 34. tjedna u kojima postoji rizik od prijevremenog porođaja. Iako su podatci o primjeni kortikosteroida prije 25. tjedna trudnoće ograničeni, postoje rezultati koji ukazuju na to da antenatalna primjena kortikosteroida udružena s ostalim postupcima smanjuje mortalitet čak i u 22. tjednu gestacijske dobi (49). U trudnoćama između 34. i 36. tjedna, prenatalna primjena kortikosteroida također reducira rizik od pojave dišne patnje i respiratornog



morbiditeta zbog nedostatne produkcije surfaktanta, ali ne i mortaliteta, no uz to se povećava rizik od pojave neonatalne hipoglikemije (50). Optimalno je vrijeme za porod više od 24 sata i manje od 7 dana nakon početka primjene kortikosteroida, a nakon 14 dana učinak je značajno umanjen. Blagotvorni učinci prve doze započinju već unutar nekoliko sati pa se tako u slučaju uznapredovale dilatacije cerviksa ne bi trebalo odustati od primjene (51).

### 1.10.2. Primjena surfaktanta

Terapija surfaktantom ima ključnu ulogu u liječenju RDS-a jer uvelike poboljšava preživljenje. Počela se primjenjivati u prvim kliničkim istraživanjima tijekom 1980-ih (53) te do danas ušla u standardiziranu primjenu. Prije 2013. godine, profilaktička primjena surfaktanta bila je preporučena samo za najnezreliju nedonoščad jer je poboljšavala preživljenje u kliničkim ispitivanjima koja su objavljena prije široke uporabe CPAP-a (52). Nakon 2013. godine, s povećanom učestalošću primjene kortikosteroidne profilakse i rane primjene CPAP-a, pokazano je kako su ishodi bolji ako se terapija surfaktantom primijeni u novorođenčadi koja pokazuje kliničke znakove RDS-a, čak i za najnezreliju nedonoščad, a ne samo po kriteriju nedonošenosti. Rano započinjanje CPAP terapije može dovesti do poboljšanja i do izbjegavanja intubacije i mehaničke ventilacije (55). Cilj je ovih terapija izbjeći mehaničku ventilaciju, tako da se surfaktant primijeni što je ranije moguće u one djece koja pokazuju rane znakove RDS-a, simultano s terapijom CPAP-om (5).

Postoje različiti načini administracije surfaktanta. Prvi je od tri najzastupljenija načina onaj koji uključuje endotrahealnu intubaciju, bolus dozu surfaktanta te distribuciju istog uz uporabu mehaničke ventilacije (MV-a), nakon čega slijedi period odvikavanja od iste. Zatim IN-SUR-E metoda (prema engl. *INtubation-SURfactant-Extubation*) koja omogućava primjenu surfaktanta bez MV-a, što uvelike smanjuje rizik od bronhopulmonalne displazije (BPD-a) (53). Kroz posljednje su desetljeće uloženi naponi u osmišljavanje nove, minimalno invazivne metode apliciranja surfaktanta pomoću posebnog katetera dok dijete spontano diše uz CPAP. Ta se metoda naziva LISA (prema engl. *less invasive surfactant administration*). Upravo se potonja izdvaja kao metoda izbora u ozbiljnijim studijama poput one Udruženja njemačkih neonatologa (54). Tomu unatoč, sve se navedene metode danas primjenjuju ovisno o težini kliničke slike.

Ako je zbog potreba stabilizacije djeteta po porodu učinjena intubacija, surfaktant se treba primijeniti odmah, s obzirom na to da se profilaktička primjena surfaktanta izbjegava prvenstveno zbog izbjegavanja intubacije. Mnoga se nedonoščad uspješno oporavlja samo uz

CPAP, dok ona koja ipak razviju RDS razvijaju kliničku sliku uz pojačan rad dišne muskulature, duboke retrakcije sternuma te uz pojačane zahtjeve za kisikom za održavanje normalnih vrijednosti saturacije. Spontani oporavak uobičajeno započinje unutar 48 do 72 sata pa se tako neka novorođenčad uspijeva oporaviti bez primjene surfaktanta izbjegavajući na taj način svu nelagodu i potencijalne štetne učinke intubacije. Ipak, istraživanja su pokazala kako je rano davanje surfaktanta ključno (55) kao i izbjegavanje MV-a primjenom IN-SUR-E metode (56). Iz navedenih razloga nastaje neonatološka dilema - nadati se spontanom oporavku ili odmah primijeniti surfaktant. Zato je potrebna objektivizacija kliničkog stanja pa se tako uz procjenu kliničke slike i radiološke metode pribjegava procjeni parcijalnog tlaka kisika ( $FiO_2$ ) koji je potreban za održavanje normalnih vrijednosti saturacije (57, 58). Europske smjernice iz 2013. godine sugeriraju kako surfaktant treba biti primijenjen kada je  $FiO_2$  potreban za održavanje saturacije veći od 0,30 u vrlo nezrele nedonoščadi te pri  $FiO_2$  većem od 0,40 u zrelije nedonoščadi, no kasnijim spoznajama odlučeno je kako je potrebno primijeniti surfaktant uvijek kada je vrijednost  $FiO_2$  veća od 0,30 uz kliničku sliku RDS-a, posebice u ranoj fazi pogoršanja bolesti (5).

Primjenjuje se 100 - 200 mg/kg (1,25 - 2,5 mL/kg) poractanta alfa (Curosurf®), surfaktanta animalnog podrijetla (5). Ponekad je potrebno ponavljanje doze što se može izbjeći primjenom više doze od 200 mg/kg (59).

### 1.10.3. Oksigenacija

Prema smjernicama, ciljne vrijednosti saturacije u nedonoščadi trebaju biti između 90 i 94 %, uz dopušteno odstupanje od 1 %, s tim da mnogi autori navode da su idealne vrijednosti oksigenacije i dalje nepoznate (60). Niže vrijednosti (85 – 89 %) reduciraju rizik od retinopatije nedonoščadi (ROP, prema engl. *retinopathy of prematurity*), ali istovremeno povećavaju mortalitet i incidenciju NEK-a (5).

### 1.10.4. Neinvazivna mehanička ventilacija

U zadnjih nekoliko godina jasno se naglašava kako MV u nedonoščadi treba izbjegavati kad god je to moguće te, ako je ventilacija potrebna, minimizirati vrijeme uporabe endotrahealnog tubusa (5).

Uređaj za kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima - CPAP koristi se već 40 godina i dokazano je kako poboljšava oksigenaciju, regulira disanje i učinkovito reducira potrebu za reintubacijom (61). CPAP uključuje isporuku idealno zagrijanog i ovlaženog zraka preko

maske ili nazalnih kanila pod mjerljivim i kontroliranim tlakom. Prema smjernicama CPAP treba primijeniti odmah po rođenju u sve djece koja su rizična za razvoj RDS-a, poput onih rođenih prije 30. tjedna gestacije, a nisu bila intubirana u sklopu postupaka stabilizacije po rođenju. Primjena CPAP-a uz ranu primjenu surfaktanta smatra se optimalnim zbrinjavanjem djece s RDS-om (5).

Kao alternativa CPAP-u, u širokoj su uporabi nosne kanile visokog protoka (HFNC prema engl. *high-flow nasal cannulae*). (5)

### **1.10.5. Invazivna mehanička ventilacija**

Invazivna mehanička ventilacija podrazumijeva ventilaciju pozitivnim tlakom intubiranih bolesnika koji dišu spontano ili bolesnika koji su sedirani. Ventilaciju treba pomno osmisliti prema stupnju nezrelosti i karakteristikama pluća bolesnog novorođenčeta (62).

Unatoč značajnom napretku u reduciranju primjene MV-a, brojna je nedonoščad ipak ne može izbjeći. Tako jedno istraživanje navodi kako će mnoga nedonoščad biti podvrgnuta invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, a u čak polovice onih koji su rođeni prije 28. tjedna prvi pokušaj ekstubacije završit će neuspjehom što je povezano s većim mortalitetom i morbiditetom (63).

Cilj je mehaničke ventilacije osigurati prihvatljive vrijednosti plinova u krvi istovremeno izbjegavajući ozljedu pluća koja se uobičajeno javlja previsokim ili preniskim tlakovima kojima se plinovi dostavljaju. Princip se zasniva na raspuhavanju atelektatičnih pluća i optimizaciji plućnog volumena. Prenapuhavanje povećava rizik od sindroma prodora zraka izvan dišnih putova kao što su pneumotoraks i intersticijski emfizem dok pri primjeni preniskih tlakova postoji rizik od ponavljanog stvaranja atelektaza tijekom inspirija što dovodi do upale (5).

Moderni ventilatori imaju senzore protoka kojima se precizno mjere volumeni plina koji ulazi i izlazi kroz endotrahealni tubus te na osnovu izmjenjenih vrijednosti limitiraju količinu respiratorne potpore, sve u svrhu sprječavanja prevelike distenzije pluća (5).

## **2. HIPOTEZA**

Pojavnost respiratornog distres sindroma u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi kombinacija je maternalnih, intrapartalnih i perinatalnih čimbenika rizika.

### 3. CILJEVI RADA

Ciljevi su istraživanja sljedeći:

- ispitati pojavnost respiratornog distres sindroma kod nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi liječene u Zavodu za neonatologiju, Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine
- ispitati postojanje razlike u pojavnosti maternalnih čimbenika rizika (bolesti majke, uzimanje lijekova) u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi s respiratornim distres sindromom i bez respiratornog distres sindroma
- ispitati postojanje razlike u pojavnosti perinatalnih čimbenika rizika (komplikacije u trudnoći majki kao i u novorođenčadi, nizak Apgar zbroj, način dovršenja poroda, mehanička ventilacija, infekcija, sepsa, intrakranijska krvarenja, ostali komorbiditeti) u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi s respiratornim distres sindromom i bez respiratornog distres sindroma
- analizirati kliničku sliku novorođenčeta te relevantne vitalne pokazatelje i usporediti s novorođenčadi iste gestacijske dobi, a koji nisu razvili respiratorni distres sindrom
- ispitati ishode RDS-a kod nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi liječenih u Zavodu za neonatologiju, Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku (64).

#### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na nedonoščadi i hipotrofičnoj novorođenčadi liječenoj na Zavodu za neonatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U istraživanje su uključena sva novorođenčad rodne mase ispod 2500 grama i gestacijske dobi manje od 37 tjedana, a koja su rođena u KBC-u Osijek u periodu od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine. U studiju je uključeno 533 novorođenčadi obaju spolova.

Kriterij je za uključenje ispitanika u istraživanje porođajna masa niža od 2500 grama i gestacijska dob manja od 37 tjedana.

#### 4.3. Metode

Podatci su prikupljeni pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informatičkog sustava (BIS-a) za svakog pojedinog ispitanika.

Prikupljali su se:

Opći podatci o majci (mjesto prebivališta, dob, razina obrazovanja, bračni status), trudnoći (broj poroda i abortusa, blizanačka trudnoća, potpomognuta oplodnja) i novorođenčadi (gestacijska dob, Apgar zbroj, spol).

Predisponirajući čimbenici rizika vezani uz majku:

- kronična bolest majke (hematološke bolesti, hipertenzija, šećerna bolest...)
- infekcije majke (genitourinarne infekcije, sindrom intraamnijske infekcije i ostale infekcije)
- tokoliza
- primjena lijekova tijekom trudnoće (antibiotici, spolni hormoni...)

Perinatalni rizični čimbenici:

- pupkovina oko vrata / tijela ili čvor pupkovine
- odstupanja u količini plodne vode
- prezentacija djeteta
- način dovršetka poroda
- patologija posteljice
- intrauterini zastoj rasta

Neonatalni čimbenici rizika i komorbiditeti:

- intrakranijsko krvarenje
- anemija
- podatci o pojavi epizoda zatajenja disanja
- sepsa i razvoj infekcija
- pridružene razvojne mane (srčane greške, kromosomske anomalije, malformacije SŽS-a)
- plućni poremećaji (pneumotoraks, asfiksija, bronhopulmonalna displazija...)

Podatci o kondiciji djeteta:

- rodna masa
- rodna duljina
- Apgar zbroj

Laboratorijska obilježja u prva 72 sata života:

- acidobazni status (pH, HCO<sub>3</sub>, bazni eksces)
- kompletna krvna slika (leukociti, neutrofili, trombociti, eritrociti, hemoglobin)
- C-reaktivni protein
- glukoza
- natrij

Obilježja mehaničke ventilacije novorođenčadi:

- vrsta ventilacije (invazivna, neinvazivna ventilacija)
- postotak kisika kojim je dijete ventilirano
- primjena dodatne oksigenacije
- ukupno trajanje potpore kisikom

Dijagnoza RDS-a postavljena je analizom kliničke slike te laboratorijskom analizom plinova u arterijskom uzorku krvi te primjenom radiološke dijagnostike, tj. radiograma grudnih organa. Prikupljeni su i podatci o antenatalnoj primjeni kortikosteroida, intratrahealnoj primjeni surfaktanta te o potrebi za respiratornom potporom.

Laboratorijske su pretrage krvi napravljene standardnim hematološkim i biokemijskim metodama u Centralnom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra Osijek, a mikrobiološke pretrage u Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije.

### **4.4. Statističke metode**

Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike su kategorijskih varijabli testirane Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički su podatci opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom uz 95 % interval pouzdanosti. Bivarijatnom i multivarijatnom logističkom regresijom ocijenio se utjecaj pojedinih čimbenika na moždano krvarenje (65). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina je značajnosti postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; 2020*) i SPSS 17 (*Inc. Released 2008. SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago: SPSS Inc.*).



## 5. REZULTATI

U razdoblju od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine u KBC-u Osijek rođeno je 3754 novorođenčadi od čega je 533 bilo nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi, što čini incidenciju od 14,19 %; preračunato u standardizirani oblik prosječna godišnja incidencija nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi iznosi 709,91 na 10 000 poroda.

Istraživanje je provedeno na 469 majki i ukupno 533 djece, od kojih je 193 (36,2 %) imalo respiratorni distres sindrom. Nije utvrđena statički značajna razlika u obilježjima poput gradske / ruralne sredine, stupnju obrazovanja kao ni u bračnom statusu majki kod čije djece je došlo, odnosno nije došlo do razvoja RDS-a. In vitro fertilizacijom (IVF) rođeno je ukupno 38 (8,2 %) djece (Tablica 1).

Tablica 1. Opća obilježja majki

	Broj (%) majki prema tome jesu li djeca imala respiratorni distres			P*
	Bez respiratornog distresa (n = 296)	Respiratorni distres (n = 173)	Ukupno (n = 469)	
<b>Mjesto stanovanja</b>				
Grad	167 (56,4)	94 (54,3)	261 (55,7)	0,66
Selo	129 (43,6)	79 (45,7)	208 (44,3)	
<b>Razina obrazovanja</b>				
NKV	33 (11,2)	18 (10,5)	51 (10,9)	0,90 <sup>†</sup>
OŠ	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (0,4)	
SSS	175 (59,3)	107 (62,2)	282 (60,4)	
VSS	86 (29,2)	46 (26,7)	132 (28,3)	
<b>Bračni status</b>				
U braku	233 (78,7)	139 (80,3)	372 (79,3)	0,67
Nije u braku	63 (21,3)	34 (19,7)	97 (20,7)	
IVF	23 (7,8)	15 (8,8)	38 (8,2)	0,69
Ukupno	296 (100)	173 (100)	469 (100)	

n – broj, NKV – nekvalificirano, OŠ – osnovna škola, SSS – srednja stručna sprema, VSS – viša / visoka stručna sprema, IVF – *in vitro* fertilizacija \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Statistički su značajne razlike između općih karakteristika majki kod čije djece je utvrđen RDS pronađene samo u gestacijskoj dobi. Medijan gestacijske dobi pacijenata koji su razvili RDS iznosio je 31,9 (28,4 – 34,5), a onih koji isti nisu imali 36,4 (35,1 – 36,9). (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ )

Medijan je dobi majki djece koja su razvila RDS 32 (interkvartilnog raspona od 27 do 35 godina), a one je u koje isti nije utvrđen 31 (interkvartilnog raspona od 28 do 35), no nije nađena statistički značajna razlika kao ni u prethodnom broju poroda i abortusa. Djeca su manje gestacijske dobi značajnije češće imala respiratorni distres (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Razlike u dobi majke, broju poroda i abortusa, te u tjednima gestacije

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Bez respiratornog distresa (n = 296)	Respiratorni distres (n = 170)			
Dob (godine)	31 (28 – 35)	32 (27 – 35)	0	-1 do 2	0,43
Broj poroda	0 (0 – 1)	0 (0 – 1)	0	0 do 0	0,91
Broj abortusa [Medijan (minimum – maksimum)]	0 (0 – 4)	0 (0 – 6)	0	0 do 0	0,75
Tjedni gestacije	36,4 (35,1 – 36,9)	31,9 (28,4 – 34,5)	-4,3	-5 do -3,8	<b>&lt; 0,001</b>

n – broj, \*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmanova razlika medijana

Od 533 ukupno rođene djece, dječaka je bilo 297 (55,7 %), a djevojčica 236 (44,3 %). Nailazimo na statički značajnu razliku u spolnoj distribuciji i pojavnosti RDS-a s dominantnom zastupljenošću muškog spola ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ). Analizom ostalih općih obilježja djece kod kojih je utvrđen RDS izdvajamo kao dodatni čimbenik rizika način dovršenja porođaja; carskim je rezom značajnije češće bio dovršen porođaj u skupini ispitanika koji su razvili RDS ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Kod poroda blizanaca kojih je bilo 145 (27,2 %), nisu pronađene statički značajne razlike u pojavnosti RDS-a (Tablica 3).

Tablica 3. Opća obilježja djece

	Broj (%) djece			P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)	Ukupno (n = 533)	
Spol				
Muški	178 (52,4)	119 (61,7)	297 (55,7)	<b>0,04</b>
Ženski	162 (47,6)	74 (38,3)	236 (44,3)	
Porod				
Carski rez	158 (46,5)	124 (64,2)	282 (52,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Vaginalni	182 (53,5)	69 (35,8)	251 (47,1)	
Blizanac				
Ne	240 (70,6)	148 (76,7)	388 (72,8)	0,13
Da	100 (29,4)	45 (23,3)	145 (27,2)	
Ukupno	340 (100)	193 (100)	533 (100)	

n – broj, \* $\chi^2$  test

Analizom ranih vitalnih pokazatelja vidljivo je da postoji statistički značajna razlika u većini promatranih obilježja. Djeca s respiratornim distresom statistički značajno imaju manju rodnu masu, rodnu dužinu, te Apgar zbroj u prvoj i petoj minuti, a boravak u bolnici značajno je duži kod djece koja su razvila respiratorni distres (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na djecu bez RDS-a; medijan 28 dana u odnosu na 7 dana u skupini djece bez respiratornog distresa (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike u masi, dužini, Apgar zbroju, pH pupkovini i u duljini boravka u bolnici u odnosu na promatrane skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)			
Masa djece(g)	2460 (2220 – 2745)	1610 (1021 – 2160)	-820	-957 do -682	<b>&lt; 0,001</b>
Dužina (cm)	46 (45 – 48)	41 (36 – 46)	-5	-6 do -4	<b>&lt; 0,001</b>
Apgar 1'	10 (10 – 10)	9 (5 – 10)	-1	-1 do 0	<b>&lt; 0,001</b>
Apgar 5'	10 (10 – 10)	9 (7 – 10)	-1	-1 do 0	<b>&lt; 0,001</b>
pH pupkovina	7,3 (7,28 – 7,37)	7,3 (7,28 – 7,36)	-0,005	-0,02 do 0,008	0,46
Boravak u bolnici	7 (5 – 10)	28 (14 – 52)	19	16 do 23	<b>&lt; 0,001</b>

n – broj, Apgar 1', 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, \*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmanova razlika medijana

Rizični čimbenici majke i poroda povezani s pojavom RDS-a su: hematološke komplikacije; pojava trombocitopenije i anemije (iako se trombocitopenija javila svega dva puta u skupini majki čija su djeca razvila RDS, uz još jedan dodatno zabilježen slučaj udružen s anemijom) (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ), eklampsija/preeklampsija (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,003$ ), ginekološke bolesti ( $\chi^2$  test,  $P = 0,005$ ), genitourinarne infekcije ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ), prolaps plodovih ovoja (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ), sindrom intraamnijske infekcije (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ) i pojava pravog čvora pupkovine (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 5).

Uporaba je lijekova tijekom trudnoće, svih promatranih kategorija, osim psihijatrijskih lijekova, čimbenik rizika za pojavu RDS-a u novorođenčadi. Djeca s respiratornim distresom značajno su češće rođena od majki koje su tijekom trudnoće uzimale antibiotike, antihipertenzive, kortikosteroide ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), gestagene ( $\chi^2$  test,  $P = 0,003$ ) i tokolitike ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ). Statistički značajnije kod djece koja su razvila RDS nalazimo na prisutnu mekonijску plodnu vodu ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), anhidramnion ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), abrupciju posteljice (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ), kao i bilo kakvu nepravilnost vezanu uz posteljicu ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 6).

Tijekom boravka u Zavodu za intenzivno liječenje, djeca su s RDS-om značajno češće bila zbrinuta u inkubatoru ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), primala infuzijsku glukoznu-elektrolitnu potporu ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), bila podvrgnuta postupku fototerapije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) te imala potrebu za intratrahealnom aplikacijom surfaktanta ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 7).

Tablica 5. Rizični čimbenici majke i poroda povezani s respiratornim distresom

	Broj (%) djece			P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)	Ukupno (n = 533)	
<b>Bolesti štitnjače majke</b>				
Bez bolesti	304 (89,7)	166 (86)	470 (88,3)	0,25 <sup>†</sup>
Hipotireoza	33 (9,7)	27 (14)	60 (11,3)	
Hipertireoza	2 (0,6)	0 (0)	2 (0,4)	
<b>Anemija</b>				
Bez	294 (86,7)	175 (90,7)	469 (88,2)	
Anemia in gravidarum	45 (13,3)	15 (7,8)	60 (11,3)	
Trombocitopenija	0	2 (1)	2 (0,4)	<b>0,01<sup>†</sup></b>
Anemia in gravidarum + trombocitopenija	0	1 (0,5)	1 (0,2)	
<b>Eklampsija/hipertenzija</b>				
Bez	300 (88,5)	159 (82,4)	459 (86,3)	
Preeklampsija	15 (4,4)	24 (12,4)	39 (7,3)	
Preeklampsija suspecta	0	1 (0,5)	1 (0,2)	<b>0,003<sup>†</sup></b>
Hipertenzija in gravidarum	23 (6,8)	9 (4,7)	32 (6)	
Preeklampsija + hipertenzija	1 (0,3)	0	1 (0,2)	
GDM	41 (12,1)	28 (14,5)	69 (13)	0,43
Ginekološke bolesti majke	11 (3,1)	18 (9,3)	29 (5,5)	<b>0,005</b>
Genitourinarne infekcije	8 (2,4)	17 (8,8)	25 (4,7)	<b>0,001</b>
<b>SIAI</b>				
Bez	339 (99,7)	167 (86,5)	506 (94,9)	
SIAI	1 (0,3)	22 (11,4)	23 (4,3)	<b>&lt; 0,001<sup>†</sup></b>
SIAI suspecta	0 (0)	4 (2,1)	4 (0,8)	
<b>Prolaps</b>				
Bez	337 (99,1)	184 (95,8)	521 (97,9)	
Prolapsus amnii	1 (0,3)	8 (4,2)	9 (1,7)	<b>0,001<sup>†</sup></b>
Prolapsus umbilicalis	2 (0,6)	0	2 (0,4)	
<b>Pupkovina</b>				
Uredna	275 (80,9)	169 (87,6)	444 (83,3)	
Pupkovina oko vrata	63 (18,5)	20 (10,4)	83 (15,6)	<b>0,01<sup>†</sup></b>
Pravi čvor pupkovine	2 (0,6)	4 (2,1)	6 (1,1)	
<b>Ukupno</b>	<b>340 (100)</b>	<b>193 (100)</b>	<b>533 (100)</b>	

n – broj, GDM – gestacijski dijabetes melitus, SIAI – sindrom intraamnijske infekcije, \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzaktni test

Tablica 6. Rizični čimbenici majke i poroda povezani s respiratornim distresom

	Broj (%) djece			P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)	Ukupno (n = 533)	
Lijekovi u trudnoći				
Antibiotici	57 (16,8)	98 (50,8)	155 (29,1)	< 0,001
Antihipertenzivi	31 (9,1)	49 (25,4)	80 (15)	< 0,001
Gestageni	33 (9,7)	36 (18,7)	69 (12,9)	0,003
Tokolitici	20 (5,9)	69 (35,8)	89 (16,7)	< 0,001
Kortikosteroidi	62 (18,2)	117 (60,6)	179 (33,6)	< 0,001
Psihijatrijski lijekovi	16 (4,7)	15 (7,8)	31 (5,8)	0,15
Zastoj rasta fetusa	88 (26)	36 (18,7)	124 (23,3)	0,06
Plodna voda				
Uredna	304 (89,7)	156 (80,8)	460 (86,5)	< 0,001
Oligohidramnion	19 (5,6)	12 (6,2)	31 (5,8)	
Ahidramnion	4 (1,2)	19 (9,8)	23 (4,3)	
Polihidramnion	12 (3,5)	6 (3,1)	18 (3,4)	
Mekonijska plodna voda	14 (4,1)	28 (14,5)	42 (7,9)	< 0,001
PRVP	117 (34,6)	71 (36,8)	188 (35,4)	0,62
Stav (praesentatio)				
Fiziološki	282 (83,2)	150 (78,1)	432 (81,4)	0,53
Praesentatio podalica	10 (2,9)	8 (4,2)	18 (3,4)	
Praesentatio pelvina	33 (9,7)	25 (13)	58 (10,9)	
Situs transversus	14 (4,1)	9 (4,7)	23 (4,3)	
Abrupcija posteljice				
Ne	335 (98,5)	180 (93,3)	515 (96,6)	0,001 <sup>†</sup>
Abrupcija placente	2 (0,6)	2 (1)	4 (0,8)	
Abrupcija imminens	1 (0,3)	1 (0,5)	2 (0,4)	
Parcijalna abrupcija	2 (0,6)	10 (5,2)	12 (2,3)	
Posteljica				
Uredna	325 (95,6)	167 (86,5)	492 (92,3)	0,001
Placenta defecta	5 (1,5)	12 (6,2)	17 (3,2)	
Placenta previae	1 (0,3)	3 (1,6)	4 (0,8)	
Placenta suspecta	3 (0,9)	1 (0,5)	4 (0,8)	
Placenta depressa	2 (0,6)	2 (1)	4 (0,8)	
Placenta adherensa	4 (1,2)	5 (2,6)	9 (1,7)	
Hoematoma placentae	0	3 (2)	3 (1)	
Ukupno	340 (100)	193 (100)	533 (100)	

n - broj, PRVP - prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina, \* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test

Tablica 7. Tijek boravka djeteta u odnosu na pojavu RDS-a

Tijek boravka	Broj (%) djece			P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)	Ukupno (n = 533)	
Inkubator	163 (47,9)	175 (90,7)	338 (63,4)	<b>&lt; 0,001</b>
Infuzija	79 (23,2)	174 (90,2)	253 (47,5)	<b>&lt; 0,001</b>
Fototerapija	141 (41,5)	108 (56)	249 (46,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Surfaktant	7 (2,1)	98 (50,8)	105 (19,7)	<b>&lt; 0,001</b>

n – broj, \* $\chi^2$  test

Analizom biokemijskih pokazatelja, djeca s respiratornim distresom imaju značajno niže vrijednosti pH (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), BE (Mann Whitney U test,  $P = 0,003$ ), natrija (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), leukocita (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ), značajno više vrijednosti nesegmentiranih neutrofila (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ), dok u drugim laboratorijskim vrijednostima nema značajne razlike prema skupinama (Tablica 8).

Tablica 8. Biokemijski pokazatelji u odnosu na respiratorni distres

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon Pouzdanosti	P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)			
pH	7,3 (7,3 - 7,4)	7,2 (7,2 - 7,3)	-0,05	-0,075 do -0,03	<b>&lt; 0,001</b>
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	22,9 (20,5 - 24,2)	22,5 (20,5 - 24,4)	0	-0,8 do 0,7	0,97
BE	-3,4 (-5 - -1,4)	-4,3 (-6,2 - -2,5)	-1,2	-2,1 do -0,4	<b>0,003</b>
Glukoza (mmol/L)	3,1 (2,2 - 3,8)	3,2 (2,3 - 4,6)	0,1	-0,2 do 0,5	0,44
Natrij (mmol/L)	137 (135,8 - 139,4)	135,4 (133 - 137,4)	-2,3	-3,5 do -1,4	<b>&lt; 0,001</b>
CRP (mg/L)	1,8 (0,6 - 4,2)	1,7 (0,8 - 4,5)	0,1	-0,2 do 0,4	0,53
Leukociti	14,1 (11,1 - 18)	13 (9,9 - 16)	-1,3	-2,4 do -0,1	<b>0,03</b>
Neutrofili [%]	51 (43 - 60,8)	50 (42 - 58,3)	-2	-5 do 2	0,31
Neselementirani neutrofili [%]	3 (2 - 6)	4 (3 - 7)	1	0 do 1	<b>0,01</b>

n – broj, HCO<sub>3</sub> – koncentracija bikarbonata, BE – bazni ekscs, CRP – C-reaktivni protein \*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmanova razlika medijana

Analizom komplikacija i komorbiditeta utvrđeno je kako su djeca u koje je zabilježen RDS značajno češće imala i pneumotoraks ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), pojavu iregularnih respiracija u vidu tahidispneje i apneje ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) i bronhopulmonalnu displaziju ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) te cirkulacijski kolaps ( $\chi^2$  test,  $P = 0,02$ ). Kod djece su s RDS-om statistički značajnije ultrazvukom srca pronađeni atrijski septalni defekt (ASD) ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) i otvoreni duktus Bottali (DAP – prema lat. *ductus arteriosus (Botalli) persistens*) ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Statistički su značajnije djeca koja imaju RDS dodatno imala i sepsu / perinatalnu infekciju s potrebom antimikrobnog liječenja ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), u odnosu na djecu bez RDS-a (Tablica 9).

Tablica 9. Komplikacije, anomalije i perinatalna infekcija u odnosu na RDS

	Broj (%) djece			P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)	Ukupno (n = 533)	
<b>Komplikacije</b>				
Pneumotoraks	0	8 (4,1)	8 (1,5)	<b>&lt; 0,001</b>
Perinatalna asfiksija	10 (2,9)	39 (20,2)	49 (9,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Tahidispneja/apneja	35 (10,3)	88 (45,6)	123 (23,1)	<b>&lt; 0,001</b>
BPD	2 (0,6)	19 (9,8)	21 (3,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Cirkulacijski kolaps	9 (2,6)	19 (9,8)	28 (5,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Ostale srčane greške	10 (2,9)	11 (5,7)	21 (3,9)	0,12
ASD	30 (8,8)	44 (22,8)	74 (13,9)	<b>&lt; 0,001</b>
DAP	5 (1,5)	16 (8,3)	21 (3,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Kromosomske anomalije	4 (1,2)	3 (1,6)	7 (1,3)	0,71
CNS malformacije	4 (1,2)	5 (2,6)	9 (1,7)	0,30
Anomalije GI sustava	2 (0,6)	3 (1,6)	5 (0,9)	0,36
Sepsa/infekcija/antibiotici	100 (29,4)	171 (88,6)	271 (50,8)	<b>&lt; 0,001</b>

n – broj, BPD – bronhopulmonalna displazija, ASD – atrijski septalni defekt, DAP – *ductus arteriosus persistens*, CNS – središnji živčani sustav, GI – gastrointestinalni \* $\chi^2$  test; †Fisherov egzakti test



Djeca s RDS-om, u odnosu na onu koja RDS nisu imala, statistički značajnije imala su potrebu za neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), primjenom dodatne i protrahirane oksigenoterapije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), kao što su značajnije češće razvijala i moždano krvarenje ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 10).

Tablica 10. Potrebe za oksigenacijom i mehaničkom ventilacijom u odnosu na RDS

	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)	Ukupno (n = 533)	P*
Moždano krvarenje	72 (21,2)	146 (75,6)	218 (40,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Oksigenoterapija	141 (41,5)	176 (91,2)	317 (59,5)	<b>&lt; 0,001</b>
Neinvazivna mehanička ventilacija	30 (8,8)	165 (85,5)	195 (36,6)	<b>&lt; 0,001</b>
Invazivna mehanička ventilacija	9 (2,6)	66 (34,2)	75 (14,1)	<b>&lt; 0,001</b>

n – broj, \* $\chi^2$  test

Nema značajnih razlika u danima provedenim na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji kao ni u maksimalno primljenom  $O_2$  u djece s RDS-om u odnosu na onu koja istu nisu imala, no postoji statistički značajna razlika u duljini trajanja neinvazivne oksigenacije (Mann Whitney U test,  $P = 0,002$ ) i maksimalne doze  $O_2$  (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) u djece s RDS-om. Ukupan broj dana provedenih na oksigenaciji značajno je dulji, medijan 11 dana (interkvartilnog raspona od 4 do 32 dana) u djece s respiratornim distresom (Tablica 11).

Tablica 11. Potreba za oksigenacijom i mehaničkom ventilacijom u odnosu na pojavu RDS-a

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika <sup>†</sup>	95 % raspon pouzdanosti	P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)			
Neinvazivna mehanička ventilacija					
Dani	2 (1 – 6)	5 (2 – 11)	2	1 do 3	<b>0,002</b>
$O_2$ maksimalno	30 (30 – 35)	35 (30 – 40)	5	0 do 5	<b>0,01</b>
Invazivna mehanička ventilacija					
Dani	2 (1 – 8)	5 (2 – 14)	2	-1 do 8	0,14
$O_2$ maksimalno	58 (33 – 80)	35 (30 – 40)	-5	-	0,37
Dodatna oksigenacija					
Dani	3 (1 – 5)	11 (4 – 32)	6	4 - 10	<b>&lt; 0,001</b>
$O_2$ maksimalno	30 (30 – 30)	30 (30 – 30)	0	0 do 0	0,63

n – broj,  $O_2$  maksimalno – maksimalna koncentracija primijenjenog kisika \*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmanova razlika medijana

U skupini je djece koja su imala RDS kod 122 (63,2 %) došlo do razvoja IKK, značajno više djece imalo je bilateralno krvarenje (Fisherov egzakti test,  $P = 0,007$ ) te III. i IV. stupanj (Fisherov egzakti test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 12).

Tablica 12. Obilježja djece s RDS-om i dodatnim IKK-om

	Broj (%) djece			P*
	Bez respiratornog distresa (n = 340)	Respiratorni distres (n = 193)	Ukupno (n = 533)	
<b>Strana krvarenja</b>				
Unilateralno	20 (30,3)	17 (13,9)	37 (19,7)	<b>0,007</b>
Bilateralno	46 (69,7)	105 (86,1)	151 (80,3)	
Hidrocefalus	2 (66,7)	5 (83,3)	7 (77,8)	0,58
Epiduralni hematom	0	1 (16,7)	1 (11,1)	
<b>Stupanj krvarenja</b>				
I	26 (38,8)	36 (25,9)	62 (30,1)	<b>0,03</b>
II	36 (53,7)	72 (51,8)	108 (52,4)	
III	5 (7,5)	27 (19,4)	32 (15,5)	
IV	0	4 (2,9)	4 (1,9)	

n – broj, \*Fisherov egzakti test

Bivarijatnom logističkom regresijom izdvajamo značajne prediktore u nastanku RDS-a; tip poroda (carski rez) (OR = 2,07), preeklamsija (OR = 3,02), SIAI (OR = 44,66), potreba za primjenom kortikosteroida kod majke antenatalno (OR = 6,9), rana perinatalna infekcija (OR = 2,91), sepsa (OR = 11,52), neinvazivna mehanička ventilacija (OR = 60,89) i invazivna mehanička ventilacija (OR = 19,11), a protektivni su veća rodna masa i viši Apgar zbroj u prvoj i petoj minuti, ženski spol, niža pH-vrijednost u prvom danu života (Tablica 13).

Tablica 13. Predviđanje vjerojatnosti nastanka respiratornog distresa (bivarijatna regresijska analiza)

Prediktori	$\beta$	Standard Error	Wald	P	Omjer izgleda (OR)	95 % CI
Tip poroda (SC)	0,73	0,19	15,4	<b>&lt; 0,001</b>	2,07	1,44 - 2,98
Rodna masa	-0,02	0,001	107,5	<b>&lt; 0,001</b>	0,99	0,99 - 0,99
Apgar 1'	-0,41	0,05	59,9	<b>&lt; 0,001</b>	0,67	0,601 - 0,738
Apgar 5'	-0,50	0,07	47,37	<b>&lt; 0,001</b>	0,60	0,524 - 0,698
Apgar 10'	-0,29	0,28	1,02	0,31	0,75	0,432 do 1,307
Spol (ženski)	-0,38	0,18	4,30	<b>0,04</b>	0,68	0,476 - 0,979
Blizanac	-0,32	0,21	2,30	0,13	0,73	0,486 - 1,096
Bolesti štitnjače majke						
Hipotireoza	0,40	0,28	2,13	0,14	1,49	0,871 - 2,578
Hipertireoza	-19,0	7756,1	0	0,99	-	-
Anemija						
Anemia in gravidarum	-0,58	0,31	3,43	0,06	0,56	0,303 - 1,034
Trombocitopenija	20,7	10132,5	0	0,99	-	-
Anemia in gravidarum + trombocitopenija	20,7	14329,6	0	0,99	-	-
IVF	0,02	0,29	0,004	0,95	1,02	0,577 - 1,795
Eklampsija/hipertenzija						
Preeklampsija	1,10	0,34	0,3	<b>0,001</b>	3,02	1,539 - 5,918
Preeclampsio suspecta	19,8	8691,4	0	0,99	-	-
Hypertensio in gravidarum	-0,30	0,41	0,56	0,45	0,738	0,334 - 1,634
GDM	0,21	0,26	0,63	0,43	1,23	0,736 - 2,068
SIAI						
SIAI	3,79	1,03	13,7	<b>&lt; 0,001</b>	44,66	5,968 - 334,17
SIAI suspecta	20,85	7162,0	0	0,99	-	-
Mekonijska plodna voda	1,37	0,34	16,17	<b>&lt; 0,001</b>	3,94	2,019 - 7,686
PRVP	0,09	0,19	0,25	0,61	1,099	0,760 - 1,591
Kortikosteroidi u terapiji	1,93	0,20	90,09	<b>&lt; 0,001</b>	6,90	4,632 - 10,287
pH pupkovine	0,23	0,56	0,17	0,68	1,26	0,424 - 3,741
pH u prvom danu života	-5,47	1,52	12,97	<b>&lt; 0,001</b>	0,004	0,0002 - 0,083
Rana perinatalna infekcija	1,07	0,29	12,77	<b>&lt; 0,001</b>	2,91	1,619 - 5,219
Sepsa	2,44	0,30	64,51	<b>&lt; 0,001</b>	11,52	6,345 - 20,919
Neinvazivna MV	4,11	0,28	215,5	<b>&lt; 0,001</b>	60,89	35,182 - 105,4
Invazivna MV	2,95	0,37	63,5	<b>&lt; 0,001</b>	19,11	9,249 - 39,498
Tokolitici	2,19	0,28	63,16	<b>0,001</b>	8,90	5,193-15,266

n – broj, SC – carski rez, Apgar 1' i 5' – Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, IVF – in vitro fertilizacija, GDM – gestacijska dijabetes melitus, SIAI – sindrom intraamnijske infekcije, PRVP – prijevremeno prsnuće vodenjaka prije termina, MV – mehanička ventilacija,  $\beta$  – koeficijent regresija

Multivarijatnom smo logističkom regresijom (*Stepwise metoda*) dobili model koji je u cijelosti statistički značajan ( $\chi^2 = 86,4$ ,  $P < 0,001$ ). Model u cjelini objašnjava između 39,5 % (po Cox & Snell) i 54,4 % (po Nagelkerke) varijance respiratornog distresa i točno klasificira 85,5 % slučajeva.

Samo su tri nezavisna prediktora dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu (porođajna masa, spol djeteta i protrahirana potreba za neinvazivnom respiratornom potporom). U modelu je neinvazivna protrahirana respiratorna potpora (OR = 19,43) prediktor vjerojatnosti kompliciranog RDS-a, dok su veća rodna masa (OR = 0,98) i ženski spol (OR = 0,36) protektivni prediktori (Tablica 14).

Tablica 14. Predviđanje vjerojatnosti nastanka respiratornog distresa (multivarijatna logistička regresija – *stepwise metoda*)

Prediktori	$\beta$	Standard Error	Wald	P	Omjer	
					izgleda (OR)	95 % CI
Masa	-0,002	0,0003	21,07	<b>&lt; 0,001</b>	0,98	0,997 – 0,999
Spol (ženski)	-1,03	0,47	4,86	<b>0,03</b>	0,36	0,143 – 0,892
Neinvazivna mehanička ventilacija	2,97	0,52	33,08	<b>&lt; 0,001</b>	19,43	7,069 – 53,388
Konstanta	1,69	0,70	5,78	<b>0,02</b>		

$\beta$  – koeficijent regresije

## 6. RASPRAVA

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U studiju je uključena sva novorođenčad rodne mase ispod 2500 grama i gestacijske dobi manje od 37 tjedana rođena u KBC-u Osijek u periodu od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine.

U navedenom je razdoblju ukupno rođeno 3754 djece, a od toga je 533 djece obaju spolova bilo rodne mase manje od 2500 grama i gestacijske dobi manje od 37 tjedana što čini incidenciju od 14,19 %. Incidencija se novorođenčadi rodne mase manje od 2500 grama u Europi kreće od 4,2 do 10,6 %, dok se ista u Republici Hrvatskoj kreće od 4,6 do 5,7 %. Incidencija prijevremeno rođenih, odnosno onih gestacijske dobi manje od 37 tjedana, u Europi varira između 6 i 12 %, a u Republici se Hrvatskoj kreće oko 5,6 % (27). Zbirna je incidencija od 14,9 % iz ovog istraživanja nešto veća od hrvatskog prosjeka, ali ne odstupa od europskog. Razlog nešto veće incidencije mogao bi se objasniti činjenicom da je Klinički bolnički centar Osijek jedina ustanova tercijarne zdravstvene zaštite na širem području, u kojoj se nakon transporta *in utero*, rađaju nedonošćad i hipotrofična novorođenčad.

Ova studija pokazala je kako se češće prijevremeno rađaju dječaci od djevojčica, kao i da češće imaju rodnu masu manju od 2500 g. Podatak da se češće rađaju dječaci male rodne mase i manje gestacijske dobi potvrđuju i brojne druge studije (66, 67).

Također, pokazalo se kako je RDS bio učestaliji u skupini dječaka. To je podatak koji podupire činjenicu da je muški spol rizični čimbenik za razvoj RDS-a na što upućuju i brojne druge studije (33 – 36, 67).

Opća demografska obilježja majki, kao što su mjesto stanovanja (gradska / ruralna sredina), stupanj obrazovanja i bračni status nisu pokazala statistički značajne razlike u ispitivanim skupinama, iako su neka istraživanja pokazala kako niži socioekonomski status i niži stupanj obrazovanja koreliraju s nižom razinom perinatalne skrbi i posljedično tome razvojem brojnih komplikacija (68, 69). Ova studija to nije pokazala.

Unatoč tomu što brojna literatura pokazuje kako starija dob majke te uz to povezano češće podvrgavanje postupcima potpomognute oplodnje ima neizravan utjecaj na RDS zbog veće

stope prijevremenih poroda i rađanja djece male rodne mase (28 – 30), dob majki nije se pokazala značajnim čimbenikom rizika za razvoj RDS-a u ovoj studiji, kao ni rađanje djece IVF postupkom, no u obzir treba uzeti kako je promatrani period od dvije godine kratak za promatranje navedenih obilježja te da je za donošenje zaključka o istima potrebno pojavnost promatrati tijekom barem pet godina.

Opće karakteristike poroda kao što su prisustvo blizanačke trudnoće, broj poroda i broj abortusa, nisu se pokazale statistički značajnima, iako se blizanačka trudnoća u više istraživanja izdvaja kao značajan čimbenik rizika (37, 38), no zbog incidencije blizanačkih trudnoća ovo je obilježje također potrebno promatrati kroz duže razdoblje. Važno je naglasiti kako se većina istraživanja koja su utvrdila blizanačku trudnoću kao značajan čimbenik rizika poziva na prijevremeni porođaj koji je upravo najčešći ishod blizanačkih trudnoća. Uz to rezultati bi se mogli pripisati i češćem izvođenju carskoga reza. Ipak, Fumagalli i suradnici u svome radu navode da je i sam monokorionicitet važan rizični čimbenik za razvoj RDS-a (37), što ova studija nije potvrdila.

Ono što se pokazalo značajnim je dovršenje porođaja carskim rezom koje je bilo značajno češće u skupini ispitanika koji su razvili RDS što odgovara rezultatima brojnih drugih istraživanja (39, 70, 71). Tendencija povećanja učestalosti carskog reza očigledna je u mnogim zemljama pa tako i u Republici Hrvatskoj. Tako je primjerice 2010. godine stopa dovršenja porođaja carskim rezom bila 18,7 %, a 2015. godine više od 21 % (72). U ovoj studiji, koja je uključivala samo nedonoščad i hipotrofičnu novorođenčad udio rođenih carskim rezom iznosio je očekivano visokih, s obzirom na uobičajene komplikacije ove skupine, 52,9 %.

U ovom istraživanju pojavnost RDS-a rasla je obrnuto proporcionalno gestacijskoj dobi. Iz toga proizlazi kako je manja gestacijska dob važan rizični čimbenik za razvoj RDS-a. Isto potvrđuje niz istraživanja koja su utvrdila da djeca rođena prije 37. tjedna gestacije imaju povećani rizik za razvoj RDS-a zbog relativno nezrelih pluća (44, 73 – 76), odnosno zbog kvantitativno i kvalitativno nedostatne produkcije surfaktanta koja u pneumocitima tipa II započinje nakon 20. tjedna gestacije dok se njegova količina u amnijskoj tekućini ne povećava sve do 32. tjedna (13).

Statistički značajna razlika uočila se u svim analiziranim ranim vitalnim pokazateljima, osim u vrijednostima pH pupkovine. Tako su djeca s RDS-om statistički značajno češće imala manju rodnu masu što je utvrđeno i nizom drugih istraživanja koja upravo malu rodnu masu naglašavaju kao jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za razvoj RDS-a (77). Drugo pak istraživanje navodi kako se RDS značajnije rjeđe javlja u novorođenčadi koja su mala za gestacijsku dob (44). Uz navedeno, provedeno je istraživanje pokazalo kako je i manja rodna dužina (RD) bila češća u ispitanika koji su razvili RDS. Sljedeći promatrani rani vitalni pokazatelj bio je Apgar zbroj te se utvrdilo kako je isti bio niži i u prvoj i u petoj minuti u djece koja su razvila RDS. Rezultat odgovara drugim istraživanjima koja su promatrala korelaciju Apgar zbroja i pojavnosti RDS-a (44, 78). Također, zanimljiv je podatak kako je boravak u bolnici bio značajno dulji kod djece koja su razvila RDS u odnosu na djecu bez RDS-a, što se može objasniti i respiratornom potrebom koja je toj djeci nužna, odnosno oksigenoterapijom i mehaničkom ventilacijom u one djece koja je razvila RDS.

U ovoj studiji razmatrana je povezanost majčinskih bolesti poput bolesti štitnjače, hematoloških komplikacija, eklampsije i preeklampsije, ginekoloških bolesti te genitourinarnih infekcija i sindroma intraamnijske infekcije s pojavom RDS-a u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi.

Bolesti štitnjače nisu se pokazale statistički značajnim čimbenikom rizika za razvoj RDS-a iako se u literaturi može pronaći opisana povezanost ovih bolesti. Tako primjerice autor Sun Y Lee navodi kako povišene vrijednosti tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH, prema engl. *thyroid-stimulating hormone*) mogu dvostruku povećati šansu za prematuritet, malu rodnu masu i RDS (79).

Za razliku od bolesti štitnjače, hematološke komplikacije u trudnoći poput pojave trombocitopenije i anemije pokazale su statistički značajnu povezanost s RDS-om.

Preeklampsija se ubraja među najčešće uzroke prijevremenog poroda i novorođenačkog morbiditeta, no pitanje izravne povezanosti s RDS-om još je uvijek kontroverzno. Ipak, velika tajvanska studija pokazala je kako stanje preeklampsije ipak blago povećava rizik za razvoj RDS-a (80), što je potvrđeno i ovom studijom kao što je i statistički potvrđeno da su majke djece s RDS-om češće u terapiji tijekom trudnoće imale antihipertenzive.

Dosad objavljeni podatci u sukobu su kada se govori o povezanosti sindroma intraamnijske infekcije odnosno korioamnionitisa i RDS-a što autor Gustavo Rocha u svom radu objašnjava neujednačenošću uključenih i isključenih kriterija kao i različitim kliničkim i patohistološkim definicijama (81). Neka istraživanja naglašavaju stav kako SIAI pobuđuje fetalni upalni odgovor uslijed čega se povisuje razina citokina, što dovodi do ubrzane, ali abnormalne maturacije pluća, odnosno do smanjene incidencije RDS-a (82, 83). U prilog ovom stavu ide i meta-analiza iz 2019. godine koja je obuhvatila 30 promatračkih studija i pokazala kako pojava korioamnionitisa snižava rizik od nastanka RDS-a, no isto su dokazali tek nakon što je bio isključen faktor prematuriteta (84). Drugi pak autori navedeno osporavaju, naglašavajući SIAI kao značajan čimbenik rizika za razvoj RDS-a (7, 81, 85). Isto je pokazano i ovom studijom s obzirom na to da se SIAI pokazao statistički jasno značajnim u razmatranju pojave RDS-a. Značajnima su se pokazale i genitourinarne infekcije te ginekološke bolesti majke. Jednako tako ispitali smo i primjenu antibiotika tijekom trudnoće te se pokazalo da su značajnije češće antibiotike uzimale majke one djece koja su razvila RDS. Antibioticima se može izliječiti intrauterina infekcija, ali medijatori upale koje imunološki sustav ploda stvara vrlo rano, prije nego se upala manifestira prepoznatljivim simptomima, pokreću patofiziološke procese koji mogu ostaviti trajne posljedice neovisno o antibiotskom liječenju. Poznavanje tih patofizioloških procesa u okviru ukupne ontogeneze imunostava može doprinijeti uspješnijem liječenju fetalnih i neonatalnih infekcija i sprječavanju njihovih trajnih posljedica (86).

Ono što je svakako zanimljivo i važno za naglasiti jest kako se gestacijski dijabetes melitus nije pokazao statistički značajnim čimbenikom rizika za razvoj RDS-a unatoč tomu što je u literaturi upravo on istaknut kao jedan od najznačajnijih (42, 43, 87). Nismo jedini koji su dobili ovakav rezultat jer je isto potvrdila i prospektivna izraelska studija (88). Ovaj rezultat mogao bi se objasniti pravovremenim otkrivanjem GDM-a i dobrom glikemijskom kontrolom u trudnica što je najvažnija mjera prevencije neonatalnih komplikacija povezanih s GDM-om.

Uz bolesti majke, promatrali smo i intraportalne čimbenike rizika, od kojih se statistički značajnim za razvoj RDS-a izdvojio prolaps plodovih ovoja te pojava pravog čvora pupkovine kao i omatanje pupkovine oko vrata. Kao posljedica ovih zbivanja nastaje asfiksija fetusa pri kojoj je hipoksija osnovni poremećaj i označuje manjak kisika u tkivu, uzrokovan hipoksemijom i/ili ishemijom. Uz to dolazi do hiperkapnije i laktacidoze. Hipoksiju



novorođenčad tolerira bolje od odraslih, ali ako je udružena s ishemijom, oštećenja su vjerojatnija (89).

Uz ranije spomenuto ispitivanje uzimanja antibiotika i antihipertenziva tijekom trudnoće, ispitali smo i uzimanje gestagena, tokolitika, kortikosteroida i psihijatrijskih lijekova koji se jedini nisu pokazali čimbenikom rizika za razvoj RDS-a.

Antenatalna primjena kortikosteroida preporučuje se u svim trudnoćama do 34. tjedna a kada postoji rizik od prijevremenog porođaja (5). Pokazalo se da kortikosteroidi primijenjeni barem 48 sati prije prijevremenog poroda imaju blagotvoran učinak i značajno reduciraju rizik od nastanka RDS-a, IKK-a i NEK-a (48, 90, 91). Ipak, više od polovice nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi koja su rođena iz trudnoća u kojima se primijenila kortikosteroidna profilaksa razvilo je RDS. Autor David E. Smart u svom radu iz 2011. godine naglašava svoju sumnju u nepogrešivost kortikosteroidne profilakse koja se u ovoj provedenoj studiji pokazala opravdanom. On objašnjava kako je ovdje ključna dvadesetčetverosatna odgoda početka djelovanja i sasvim mali utjecaj na produkciju surfaktanta, dok istodobno *in vivo* istraživanja upućuju na nezamjenjivu ulogu vaginalnog poroda u konačnom sazrijevanju pluća (92). Upravo izostanak pravovremenog davanja antenatalnih kortikosteroida može biti u podlozi dobivenog rezultata, obzirom da je, kao što je već naglašeno, KBC Osijek jedini centar tercijarne zdravstvene zaštite na širem području u kojem se nakon, nažalost, često odgođenog transporta *in utero* rađaju nedonoščad i hipotrofična novorođenčad.

S obzirom na činjenicu da je prijevremeni porođaj glavni uzrok perinatalnog mortaliteta i morbiditeta primjena tokolitika čini se posve opravdanom u trenutku kada prijete prijevremeni porođaj. Dokazano je kako tokolitici prijevremeni porođaj mogu odgoditi za minimalno 48 sati, ali i duže u nekim slučajevima. Unatoč tomu, primjena tokolitika ostaje diskutabilna. Autor Nicholas M. Fisk u svom radu snažno zagovara primjenu tokolitika navodeći kako je velika studija kontrolirana placebom jasno pokazala bolje preživljenje u nedonoščadi ispod 28. tjedna gestacije, manju incidenciju cerebralne paralize i bolje rezultate na Bayleyevom testu koji ispituje razvojne funkcije. On dalje naglašava kako meta-analiza upućuje na manju incidenciju RDS-a tako i IKK-a, NEK-a te DAP-a nakon primjene tokolitika (93). Autor Ronald F. Lamont navodi kako idealan tokolitik ne postoji, te da je potrebno učiniti brojne napore u istraživanju adekvatnog i sigurnog tokolitika, a kao potencijalne opcije navodi

progesteron i PGF2 $\alpha$  antagoniste (93). Prema istraživanju Smarta i suradnika uporaba tokolitika mogla bi biti opravdana tek uz druge lijekove i mjere sprječavanja prijevremenog porođaja uz naglasak kako bi primjena  $\beta$ -agonista neposredno prije porođaja mogla poboljšati učinak ostale terapije (92). Većina djece koja se rodila nakon primjene tokolitika razvila je RDS. Ovaj rezultat ide u prilog studija koje naglašavaju dvojbu oko primjene tokolitika, odnosno oko njihove učinkovitosti.

Ispitan je i utjecaj preranog puknuća plodovih ovoja te se isti nije pokazao rizičnim čimbenikom za razvoj RDS-a. Isto potvrđuje i retrospektivna studija provedena na 159 slučajeva preranog puknuća plodovih ovoja u gestacijskoj dobi od 24 do 37 tjedana i rodne mase između 1300 i 2100 g, uz naglasak na to da, što je period od puknuća do poroda unutar 48 sati duži, to je incidencija RDS-a niža (94).

Jednako tako se IUGR nije pokazao značajnim čimbenikom rizika za razvoj RDS-a, što ide u prilog autorima koji ga čak navode protektivnim čimbenikom (7, 44).

Pojava mekonijske plodne vode (MSAF, prema engl. *mecoinium stained amniotic fluid*), kao znaka fetalne patnje ili fetalnih / maternalnih komplikacija pri porodu, u ovom se istraživanju pokazala kao statistički značajan čimbenik, odnosno u djece s RDS-om značajnije se češće pojavljivala mekonijska plodna voda. Pojava mekonijske plodne vode nađena je u 7,8 % ispitanika, odnosno djece rođene prije 37. tjedna i rodne mase manje od 2500 g. Prema istraživanju Fernández i suradnika iz 2018. godine incidencija pojave mekonijske plodne vode raste proporcionalno s gestacijskom dobi, dosežući 20,7 % iznad 41. tjedna gestacije u usporedbi sa znatno nižim postotkom od 4,3 % u djece gestacijske dobi manje od 37 tjedana. S obzirom na to da je ovo istraživanje uz uključni kriterij gestacijske dobi imalo i uključni kriterij rodne mase manje od 2500 g, ne čudi što je udio onih koji su imali mekonijsku plodnu vodu nešto veći. Nadalje, isti autor MSAF povezuje s nizom intrapartalnih i peripartalnih komplikacija, između ostalog s povećanom incidencijom dovršetka porođaja carskim rezom, potrebom za neonatalnom resuscitacijom i nižim Apgar zbrojem što bi sve sekundarno moglo korelirati s pojavnošću RDS-a (95). Drugo, više od 20 godina staro istraživanje navodi kako je učestalost intrapartalnih i postpartalnih smrti u djece između 32. i 36. tjedna gestacijske dobi bila značajno veća u onih s mekonijskom plodnom vodom u odnosu na one bez mekonija u plodnoj vodi (6,1 naspram 2,1 %) (96). Autor J. Boujenah u svojem je istraživanju iz 2016. godine promatrao 515 slučajeva mekonijske plodne vode, od kojih je u 46 kasnije

dijagnosticiran RDS, te je uspoređujući rezultate nalaza krvi iz skalpa fetusa utvrdio kako je pojava mekonijske plodne vode uistinu sekundarno povezana s razvojem RDS-a (97).

Uz navedeno, statistički značajnije kod djece koja su razvila RDS nalazimo na anhidramnion, abrupciju posteljice kao i na bilo kakvu nepravilnost koja je vezana uz posteljicu.

Sagledavši sve potencijalne rizike nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi jasno je kako su brojni koraci u neonatalnoj skrbi nužni za bolji ishod. Tako smo ispitali tijekom boravka u bolnici, odnosno zbrinjavanje u inkubatoru, primanje infuzijske glukozno-elektrolitne potpore, podvrgavanje postupku fototerapije te, ono najznačajnije za ovaj rad, primjenu surfaktanta. Gotovo sva djeca koja su razvila RDS bila su zbrinuta u inkubatoru i primala infuziju, dok je fototerapiji bilo podvrgnuto nešto više od polovice djece koja su razvila RDS.

Nešto više od polovice djece koja su razvila RDS primilo je surfaktant. Ovaj statistički rezultat upućuje na ranije spomenutu neonatološku dvojbu oko primjene surfaktanta, koja uvijek u konačnici završava procjenom kliničara koji se na temelju kliničke slike, radioloških pretraga (radiogram grudnih organa i UZV pluća) te laboratorijske analize plinova u arterijskom uzorku krvi odlučuju ili ne odlučuju na intratrahealno apliciranje surfaktanta.

U ovom radu ispitana je i uspoređivana potreba za oksigenacijom i mehaničkom ventilacijom u one djece koja jesu odnosno nisu razvila RDS. Očekivano, djeca s RDS-om, u odnosu na onu koja RDS nisu imala, statistički značajno češće imala su potrebu za neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom kao i za primjenom dodatne i protrahirane oksigenoterapije. Dobiveni rezultat očekivan je zato što se upravo CPAP, kao oblik neinvazivne mehaničke ventilacije, uz ranu primjenu surfaktanta smatra zlatnim standardom u liječenju RDS-a. Također, primjena oksigenoterapije nužna je mjera u djece s RDS-om (5) dok se invazivna mehanička ventilacija također primjenjuje pri teškoj kliničkoj slici, najčešće u najnezrelije nedonoščadi (63).

Uz ispitano potrebu za oksigenacijom i mehaničkom ventilacijom ispitani su i modaliteti MV-a prema trajanju i maksimalnoj koncentraciji primijenjenog kisika što je polučilo zanimljiv rezultat. Nisu uočene značajne razlike u broju provedenih dana na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji kao ni u maksimalno primljenom  $O_2$  u djece s RDS-om u odnosu na onu koja isti nisu imala, no razmatrajući modalitete neinvazivne mehaničke ventilacije te su se razlike pokazale nedvojbeno bitnima; djeca s RDS-om duže su bila na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji i primala su više doze  $O_2$ . Ovaj rezultat odgovara aktualnim smjernicama u

liječenju RDS-a koja jasno ističu da invazivnu mehaničku ventilaciju u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi treba izbjeći kad god je to moguće, dok sva visokorizična djeca, u smislu razvoja RDS-a, trebaju biti podvrgnuta CPAP-u.

Kada se promatra ukupan broj dana provedenih na oksigenaciji, on je značajno dulji u djece koja su imala RDS nego u djece koja RDS nisu razvila.

Uvidom u laboratorijske nalaze uzoraka krvi uzetih u prva 72 sata života utvrđene su izvjesne biokemijske nestabilnosti u djece koja su razvila RDS. Ona su početno u dubljoj acidozi koja se očituje nižim pH-om, s većim deficitom baza te blažom hiponatrijemijom. U ovom istraživanju broj leukocita nije dostatno obilježje po kojem početno procjenjujemo infekciju, nego je potrebno učiniti diferencijalnu krvnu sliku te izračunati neutrofilne indekse uz praćenje ostalih upalnih obilježja poput C-reaktivnog proteina i prokalcitonina.

Ispitani su komorbiditeti nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi koja su razvila RDS.

Prvenstveno treba istaknuti ostale plućne komplikacije poput pneumotoraksa, pojave tahidispneje/apneje i bronhopulmonalne displazije (BPD) koje su sve bile značajno češće u djece koja su razvila RDS. I drugi autori u svojim istraživanjima nailaze na povezanost RDS-a i navedenih plućnih komplikacija. Danska studija iz 2016. godine koja je promatrala povezanost pojavnosti pneumotoraksa i RDS-a te TTN-a otkriva kako je gotovo sva novorođenčad koja je imala pneumotoraks imala i/ili RDS ili TTN, s tim da su djeca s RDS-om češće imala potrebu za drenažom od onih s TTN-om (98).

Autor Shaojun Liu u svom istraživanju u kojem je uspoređivao TTN i RDS dolazi do zaključka kako su ta dva poremećaja zajednički uzroci rane dispneje u nedonoščadi. Dalje navodi kako je nedonoščad s RDS-om uobičajeno karakterizirana manjom gestacijskom dobi, nižom rodnom težinom, ozbiljnijom acidozom i brojnim drugim komplikacijama, dok nedonoščad koja razvija TTN uobičajeno pokazuje nižu hipoksemiju i oksigenacijske indekse (99).

U ovoj studiji razmatrani su perzistentni fetalni spojevi u srcu poput atrijskog septalnog defekta i otvorenog duktusa Botallija koji su postnatalno karakterizirani smanjenom perfuzijom uslijed lijevo-desnog šanta, što može dovesti do globalne hipoksije. ASD su i DAP bili značajno češći u skupini djece koja su razvila RDS. Autor Gian Maria Pacifici u svom radu objašnjava kako se u nedonoščadi s RDS-om duktus Botalli ne uspijeva zatvoriti uslijed povišene koncentracije prostaglandina E2 (100). Autor S. Shimada u svom pak radu

navodi kako srce nedonoščadi ipak uspijeva kompenzatorno povećati srčani minutni volumen unatoč velikom lijevo-desnom šantu te osigurati nepromijenjen protok kroz cerebralne arterije, ali u isto vrijeme ne uspijeva osigurati protok u postduktalnim organima uslijed smanjenog perfuzijskog tlaka i povećanog otpora (101). Iz tog razloga ne čudi da je i cirkulacijski kolaps u ovoj studiji bio značajnije češći u djece koja su razvila RDS.

Perinatalna je asfiksija procijenjena putem Apgar zbroja značajnim čimbenikom rizika za razvoj RDS-a u prijevremeno rođenog djeteta (7) što potvrđuju i rezultati ove studije, obzirom da je perinatalna asfiksija bila češća pojava u skupini dječaka i djevojčica koja je razvila RDS u usporedbi s onom skupinom koja nije. Potrebno je razumjeti ograničenja Apgar zbroja jer on odražava fiziološko stanje novorođenčeta u jednom trenutku u promatranom vremenu, a podlozan je i subjektivnoj procjeni. Postoje brojna stanja koja mogu utjecati na vrijednost Apgar zbroja kao što su sedacija ili anestezija majke, kongenitalne malformacije, gestacijska dob, trauma ili subjektivnost promatrača. Elementi su zbroja poput tonusa, boje, refleksne podražljivosti i iritabilnosti subjektivni i mogu djelomično ovisiti o fiziološkoj zrelosti novorođenčeta (102).

Ispitana pojavnost sepse i primjene antibiotika dala je rezultat koji ukazuje na to da su i sepsa i primanje antibiotika bili češći u djece koja su razvila RDS. Unatoč svom napretku u neonatologiji, sepsa i njezino rano prepoznavanje i zbrinjavanje ostaju popriličan izazov. Postavljanje dijagnoze neonatalne sepse otežano je prisustvom brojnih drugih neinfektivnih stanja koja oponašaju sepsu, što je posebice često u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi. Neonatalna sepsa visoko je rizično stanje za svu novorođenčad, a osobito za onu prerano rođenu, te su iz tog razloga kliničari često prisiljeni na empirijsko uključivanje antibiotika (103). Iz istog se razloga popularizira primjena majčinske intraportalne antimikrobne profilakse koja je značajno reducirala incidenciju sepse uzrokovane beta hemolitičkim streptokokom grupe B, dok Gram-negativne bakterije i dalje ostaju značajnim uzročnicima, osobito u nedonoščadi vrlo male rodne mase (104).

Značajnim komorbiditetom pokazalo se i intrakranijsko krvarenje te se najčešće u djece koja su razvila i RDS i IKK pokazalo bilateralno krvarenje drugog stupnja. I u literaturi nailazimo na podatke kako se peri-intraventrikularna krvarenja najčešće javljaju u djece s RDS-om koja su uz to bila podvrgnuta mehaničkoj ventilaciji (105) što potvrđuje i poljska prospektivna kohortna studija (106). Ovi podatci podudaraju se i s podacima druge studije provedene u

Republici Hrvatskoj, prema kojoj je u razdoblju od 2008. do 2017. godine najučestalija pridružena dijagnoza IKK-u bio upravo RDS (107).

Ovo istraživanje pokazuje da se RDS javlja kod nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi kao kombinacija više rizičnih čimbenika, kako maternalnih bolesti prije trudnoće i komplikacija tijekom trudnoće, tako i različitih oblika komorbiditeta koji su učestali pratitelji nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi. Uz sve navedeno, samo su porođajna masa, spol djeteta i protražirana potreba za neinvazivnom respiratornom potporom dala jedinstveni statistički značajan doprinos modelu. Tako je neinvazivna protražirana respiratorna potpora prediktor vjerojatnosti kompliciranog RDS-a, dok su veća rodna masa i ženski spol protektivni prediktori.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju se provedenog istraživanja i prikupljenih podataka donose sljedeći zaključci:

1. Incidencija rađanja djece gestacijske dobi manje od 37 tjedana i rodne mase ispod 2500 grama viša je od prosjeka za Republiku Hrvatsku u 2019. godini.
2. U promatranom razdoblju incidencija RDS-a u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi ne odstupa od rezultata drugih istraživanja.
3. Majčinska trombocitopenija, anemija, eklampsija/preeklampsija te genitourinarne i ginekološke bolesti majke rizični su čimbenici za razvoj RDS-a u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi.
4. Uporaba antibiotika, antihipertenziva, gestagena i tokolitika tijekom trudnoće rizični je čimbenik za razvoj RDS-a u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi.
5. Perinatalni su čimbenici rizika za razvoj RDS-a: anhidramnion, abrupcija posteljice, prolaps plodvoih ovoja, pojava pravog čvora pupkovine, omatanje pupkovine oko vrata, PRVP i MSAF te pojava perinatalne asfiksije.
6. RDS se češće pojavljivao u djece kraće gestacijske dobi, niže porođajne mase i manje rodne duljine, nižeg Apgar zbroja, djece porođene carskim rezom te u onih sa SIAI-om.
7. Veća su rodna masa i ženski spol protektivni čimbenici.
8. Značajnim su se komorbiditetima pokazali: pneumotoraks, pojave tahidispneje/apneje, BPD, ASD, DAP, sepsa i posljedična primjena antibiotika te IKK, najčešće bilateralno drugog stupnja.
9. Uvidom u rane laboratorijske parametre utvrđeno je kako su djeca s RDS-om češće bila u acidozi koja se očituje nižom pH-vrijednošću krvi i većim deficitom baza te su imala blažu hiponatremiju.
10. Više je od polovice djece koja su razvila RDS primilo surfaktant.
11. Djeca su s RDS-om značajno češće imala potrebu za neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom kao i za primjenom dodatne i protrahirane oksigenoterapije te su duže bila na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji i primala su više doze O<sub>2</sub>.

## 8. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati pojavnost RDS-a, maternalne, perinatalne čimbenike rizika i komorbiditete, analizirati kliničku sliku, relevantne vitalne pokazatelje i ishode RDS-a.

**NACRT STUDIJE:** Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je provedeno na Klinici za pedijatriju KBC-a Osijek kod novorođenčadi s RM-om < 2500 grama i GD-om < 37 tjedana rođenih između 1. 1. 2018. i 31. 12. 2019. godine. U studiju je uključeno 533 djece. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije: demografski podaci o majci, trudnoći, prenatalni, neonatalni rizični čimbenici i komorbiditeti, podatci o kortikosteroidnoj profilaksi, primjeni surfaktanta i respiratornoj potpori te laboratorijska obilježja i obilježja novorođenčadi s RDS-om i bez RDS-a.

**REZULTATI:** RDS je razvilo 193 (36,2 %) djece. Od maternalnih se čimbenika rizika izdvajaju preeklampsija, genitourinarne i ginekološke bolesti te uporaba antibiotika, antihipertenziva, gestagena i tokolitika. Perinatalni su čimbenici rizika za RDS anhidramnion, abrupcija posteljice, prolaps plodvoih ovoja, nepravilnosti pupkovine, PRVP, MSAF, SIAI te pojava perinatalne asfiksije. RDS je češći u djece kraćeg GD-a, nižeg RM-a i manjeg RD-a, nižeg AS-a i u one djece porođene carskim rezom, dok su se ženski spol i veća rodna masa pokazali protektivnim čimbenicima. Značajni su komorbiditeti ostale plućne komplikacije, ASD, DAP, sepsa te IKK, a RDS je češće bio praćen acidozom. Polovica djece s RDS-om primila je surfaktant te su značajno češće bila na neinvazivnoj / invazivnoj MV i oksigenoterapiji uz duži boravak na neinvazivnoj MV i više doze O<sub>2</sub>.

**ZAKLJUČAK:** RDS se javlja u nedonoščadi i hipotrofične novorođenčadi kao kombinacija različitih čimbenika rizika (maternalnih i perinatalnih) i različitih komorbiditeta.

**KLJUČNE RIJEČI:** nedonošče; novorođenče; rizični čimbenici; respiratorni distress sindrom



## 9. SUMMARY

### **RISK FACTORS FOR DEVELOPING RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PREMATURE INFANTS AND HYPOTROPHIC NEONATES**

**OBJECTIVES:** To examine whether there is a difference in the incidence of maternal and perinatal risk factors, the incidence of comorbidities preterm infants and hypotrophic neonates with and without respiratory distress syndrome (RDS), and to analyze clinical appearance and relevant vital signs, and also to evaluate outcomes of the RDS.

**STUDY DESIGN:** A cross-sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The study was conducted at the Clinic of Pediatrics, University Hospital Centre Osijek, in neonates with birth-weight under 2500 grams and gestational age below 37 weeks that have been born between 1. 1. 2018. and 31. 12. 2019. 533 infants were included in the study. Data were collected from medical records: basic demographic data on mother, pregnancy, predisposing prenatal and neonatal risk factors and comorbidities, corticosteroid prophylaxis, surfactant application and respiratory support, early laboratory parameters and clinical characteristics of infants with RDS.

**RESULTS:** RDS was developed in 193 infants (36,2 %). Maternal thrombocytopenia, anemia, preeclampsia, genitourinary infections and gynecological diseases as well as maternal medication-taking action such as use of antibiotics, antihypertensives, gestagens and tokolytics are significant maternal risk factors for developing RDS. Significant perinatal risk factors are anhydramnios, placental abruption, prolapse of the umbilicus or amniotic fluid, SIAI, PRVP, MSAF and perinatal asphyxia. Neonates with shorter gestational age, lower birth weight, Apgar score and caesarian section type of delivery were significantly more likely to develop RDS. The occurrence of irregular respiration, pneumothorax and bronchopulmonary dysplasia, the development of sepsis and the presence of comorbidities such as ASD, BPD, DAP and intracranial hemorrhage are risk factors for the development of RDS. Early laboratory parameters prove significant acidosis and hyponatremia in predicting the risk of developing RDS. Half of children with RDS received a surfactant and were significantly more likely to be on non invasive / invasive MV and oxygenotherapy with longer stays on non-invasive MV and higher doses of O<sub>2</sub>.

**CONCLUSION:** RDS occurs in preterm infants and hypotrophic neonates as a combination of different risk factors (maternal, perinatal) and various forms of comorbidities that are characteristic for preterm infants and hypotrophic neonates.

**KEYWORDS:** neonate; preterm infant; respiratory distress syndrome; risk factor

**10. LITERATURA**

1. Marušić D. Respiratorni distress sindrom: University of Rijeka. Faculty of Medicine. Department of Pediatrics; 2019.
2. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
3. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1508-16.
4. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(1):29-36; quiz -7.
5. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
6. Nagendra K, Wilson CG, Ravichander B, Sood SM, Singh SP. Incidence and etiology of respiratory distress in newborn. *Med J Armed Forces India*. 1999;55(4):331-3.
7. Manual I. Respiratory distress syndrome (RDS). UCSF Children's Hospital at UCSF Medical Center The Regents of the University of California. 2004;1(1):79-84.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. godinu – tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/periodicnepublikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/>. Datum pristupa: 26.04.2021. .
9. Roth-Kleiner M, Post M. Similarities and dissimilarities of branching and septation during lung development. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(2):113-34.
10. Herriges M, Morrisey EE. Lung development: orchestrating the generation and regeneration of a complex organ. *Development*. 2014;141(3):502-13.
11. Sadler TW. Langman's medical embryology 12th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Maryland; 2012.
12. Gao Y, Cornfield DN, Stenmark KR, Thébaud B, Abman SH, Raj JU. Unique aspects of the developing lung circulation: structural development and regulation of vasomotor tone. *Pulm Circ*. 2016;6(4):407-25.
13. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol*. 2015;16(1):27-35.

14. Ariki S, Nishitani C, Kuroki Y. Diverse functions of pulmonary collectins in host defense of the lung. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:532071.
15. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2141-8.
16. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 1959;97(5, Part 1):517-23.
17. Levit O, Jiang Y, Bizzarro MJ, Hussain N, Buhimschi CS, Gruen JR, et al. The genetic susceptibility to respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 2009;66(6):693-7.
18. Cole FS, Hamvas A, Noguee LM. Genetic disorders of neonatal respiratory function. *Pediatr Res.* 2001;50(2):157-62.
19. Shulenin S, Noguee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med.* 2004;350(13):1296-303.
20. Wambach JA, Wegner DJ, Depass K, Heins H, Druley TE, Mitra RD, et al. Single ABCA3 mutations increase risk for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2012;130(6):e1575-82.
21. Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs. *J Appl Physiol* (1985). 1997;83(4):1307-17.
22. Nitta K, Kobayashi T. Impairment of surfactant activity and ventilation by proteins in lung edema fluid. *Respir Physiol.* 1994;95(1):43-51.
23. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ, Jobe AH, Michna J, Kramer BW, et al. Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):494-8.
24. Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology.* 2008;94(3):190-6.
25. Turunen R, Nupponen I, Siitonen S, Repo H, Andersson S. Onset of mechanical ventilation is associated with rapid activation of circulating phagocytes in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;117(2):448-54.
26. Sunara M. Rizični čimbenici i prevencija respiratornog distres sindroma u novorođenčadi: University of Zagreb. School of Medicine. Chair of Pediatrics; 2017.
27. Peristat E, Macfarlane A. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. 2018.

28. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):601-10.
29. Machado LC, Jr., Passini R, Jr., Rosa IR, Carvalho HB. Neonatal outcomes of late preterm and early term birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:204-8.
30. Lisonkova S, Sabr Y, Butler B, Joseph KS. International comparisons of preterm birth: higher rates of late preterm birth are associated with lower rates of stillbirth and neonatal death. *Bjog*. 2012;119(13):1630-9.
31. Kuvačić I, Kurjak A. Josip Đelmiš i suradnici. *Porodništvo, Medicinska naklada, Zagreb*. 2009.
32. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1234-8.
33. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes Jr SJ, Germolec DR, Korach KS, et al. It's all about sex: male-female differences in lung development and disease. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2007;18(8):308.
34. Gortner L, Shen J, Tutdibi E. Sexual dimorphism of neonatal lung development. *Klin Padiatr*. 2013;225(2):64-9.
35. Fedrick J, Butler NR. Hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1972;2(7780):768-9.
36. Seaborn T, Simard M, Provost PR, Piedboeuf B, Tremblay Y. Sex hormone metabolism in lung development and maturation. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(12):729-38.
37. Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De Carli A, et al. The impact of twin birth on early neonatal outcomes. *American journal of perinatology*. 2016;2(01):063-70.
38. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN, et al. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm, and term. *Am J Perinatol*. 2010;27(7):537-42.
39. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):Cd006614.
40. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJ. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(3):F195-200.
41. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):479-93.

42. Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw.* 2007;26(5):283-90.
43. Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Netw.* 2001;20(6):17-23.
44. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Risk factors for acute respiratory morbidity in moderately preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(2):172-81.
45. Habjanec A. Nove smjernice u liječenju respiratornog distres sindroma s osvrtima na sestrinsku skrb.
46. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. U: *UpToDate*, Garcia-Prats JA, Kim MS ur: *UpToDate*. 2017.
47. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972;50(4):515-25.
48. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):Cd004454.
49. Ehret DEY, Edwards EM, Greenberg LT, Bernstein IM, Buzas JS, Soll RF, et al. Association of Antenatal Steroid Exposure With Survival Among Infants Receiving Postnatal Life Support at 22 to 25 Weeks' Gestation. *JAMA Netw Open.* 2018;1(6):e183235.
50. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-20.
51. Norman M, Piedvache A, Børch K, Huusom LD, Bonamy AE, Howell EA, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatr.* 2017;171(7):678-86.
52. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):Cd000510.
53. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):Cd003063.

54. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology*. 2013;103(4):252-8.
55. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):Cd001456.
56. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103(2):E24.
57. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, Raimondi F, Shankar-Aguilera S, De Luca D. Lung Ultrasound Score Predicts Surfactant Need in Extremely Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2018;142(3).
58. Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr*. 2016;105(5):e237-9.
59. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Suresh G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):Cd010249.
60. Saugstad OD. Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Neonatology*. 2018;114(1):69-75.
61. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):Cd000143.
62. Japirko I. Konvencionalna mehanička ventilacija novorođenčadi: University of Zagreb. School of Medicine. Chair of Pediatrics.; 2017.
63. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B, Brion LP, Keszler M, et al. Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *J Pediatr*. 2017;189:113-9.e2.
64. Đogaš Z, Fišter K, Grčević D, Hren D, Katavić V, Kljaković Gašpić M, et al. Uvod u znanstveni rad u medicini. Biblioteka Udžbenici i priručnici; Udžbenici Sveučilišta u Rijeci= Manualia Universitatis stu.
65. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S. Osnove statističke analize za medicinare: Medicinski fakultet; 1988.

66. Enninga EA, Nevala WK, Creedon DJ, Markovic SN, Holtan SG. Fetal sex-based differences in maternal hormones, angiogenic factors, and immune mediators during pregnancy and the postpartum period. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(3):251-62.
67. Townsel CD, Emmer SF, Campbell WA, Hussain N. Gender Differences in Respiratory Morbidity and Mortality of Preterm Neonates. *Front Pediatr.* 2017;5:6.
68. Amjad S, Chandra S, Osornio-Vargas A, Voaklander D, Ospina MB. Maternal Area of Residence, Socioeconomic Status, and Risk of Adverse Maternal and Birth Outcomes in Adolescent Mothers. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1752-9.
69. Ospina M, Osornio-Vargas Á R, Nielsen CC, Crawford S, Kumar M, Aziz K, et al. Socioeconomic gradients of adverse birth outcomes and related maternal factors in rural and urban Alberta, Canada: a concentration index approach. *BMJ Open.* 2020;10(1):e033296.
70. Prefumo F, Ferrazzi E, Di Tommaso M, Severi FM, Locatelli A, Chirico G, et al. Neonatal morbidity after cesarean section before labor at 34(+0) to 38(+6) weeks: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(8):1334-8.
71. Vidic Z, Blickstein I, Štucin Gantar I, Verdenik I, Tul N. Timing of elective cesarean section and neonatal morbidity: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2461-3.
72. Rodin U, Cerovečki I, Dimnjaković J, Ivanko P. Nacionalna baza podataka o porodima u zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj. *Bilten Hrvatskog društva za medicinsku informatiku.* 2020;26(2):8-22.
73. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443-56.
74. Gouyon JB, Vintejou A, Sagot P, Burguet A, Quantin C, Ferdynus C. Neonatal outcome associated with singleton birth at 34-41 weeks of gestation. *Int J Epidemiol.* 2010;39(3):769-76.
75. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *Jama.* 2010;304(4):419-25.
76. Kitsommart R, Phatihattakorn C, Pornladnun P, Paes B. A prospective study of the severity of early respiratory distress in late preterms compared to term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(2):207-12.
77. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(11):1267-72.



78. Alfarwati TW, Alamri AA, Alshahrani MA, Al-Wassia H. Incidence, Risk factors and Outcome of Respiratory Distress Syndrome in Term Infants at Academic Centre, Jeddah, Saudi Arabia. *Med Arch.* 2019;73(3):183-6.
79. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2015-23.
80. Wen YH, Yang HI, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS, Tsou KI, et al. Association of Maternal Preeclampsia with Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Sci Rep.* 2019;9(1):13212.
81. Rocha G. Chorioamnionitis and lung injury in preterm newborns. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013:890987.
82. Fung G, Bawden K, Chow P, Yu V. Chorioamnionitis and outcome in extremely preterm infants. *Ann Acad Med Singap.* 2003;32(3):305-10.
83. Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Moriyama A, Murata Y, Kitajima H, et al. Chorioamnionitis decreased incidence of respiratory distress syndrome by elevating fetal interleukin-6 serum concentration. *Hum Reprod.* 2000;15(10):2234-40.
84. Sarno L, Della Corte L, Saccone G, Sirico A, Raimondi F, Zullo F, et al. Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and Meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019:1-10.
85. Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, Stritzke A, Joseph KS. Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):128.
86. E J, editor. *Konatalne bakterijske infekcije novorođenčeta: Gynaecol Perinatol* 2003.
87. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):120-35.
88. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, Weisbrod M, Boyko V, Lerner-Geva L, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks' gestation). *Pediatrics.* 2011;128(4):e848-55.
89. Juretić E, Lončarević D. Perinatalna asfiksija. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik.* 2013;19(104/105):163-71.
90. Gilbert WM. The cost of preterm birth: the low cost versus high value of tocolysis. *Bjog.* 2006;113 Suppl 3:4-9.

91. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 147--December 1994. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;48(3):340-2.
92. Smart DE, Princlivalle MB. Improving RDS treatment with current drugs. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(8):1209-11.
93. Fisk NM, Chan J. The case for tocolysis in threatened preterm labour. *Bjog.* 2003;110 Suppl 20:98-102.
94. Namavar Jahromi B, Ardekany MS, Poorarian S. Relationship between duration of preterm premature rupture of membranes and pulmonary maturation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;68(2):119-22.
95. Rodríguez Fernández V, Ramón YCCNL, Ortiz EM, Naveira EC. Intrapartum and perinatal results associated with different degrees of staining of meconium stained amniotic fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:192-7.
96. Mazor M, Hershkovitz R, Bashiri A, Maymon E, Schreiber R, Dukler D, et al. Meconium stained amniotic fluid in preterm delivery is an independent risk factor for perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;81(1):9-13.
97. Boujenah J, Oliveira J, De La Hosseraye C, Benbara A, Tigaizin A, Bricou A, et al. Should fetal scalp blood sampling be performed in the case of meconium-stained amniotic fluid? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(23):3875-8.
98. Vibede L, Vibede E, Bendtsen M, Pedersen L, Ebbesen F. Neonatal Pneumothorax: A Descriptive Regional Danish Study. *Neonatology.* 2017;111(4):303-8.
99. Liu S, Tong X. [The clinical comparative study of preterm respiratory distress syndrome and transient tachypnea of newborn]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015;53(2):104-8.
100. Pacifici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent ductus arteriosus closure. *Paediatr Drugs.* 2013;15(5):363-76.
101. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr.* 1994;125(2):270-7.
102. Rüdiger M, Wauer RR, Schmidt K, Küster H. The Apgar score. *Pediatrics.* 118. United States 2006. p. 1314-5; author reply 5-6.
103. Zea-Vera A, Ochoa TJ. Challenges in the diagnosis and management of neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.* 2015;61(1):1-13.
104. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21-47.

105. Rešić B. Intrakranijalno krvarenje u novorođenačkoj dobi. *Paediatr Croat*, 49 (S1). 2005:243-54.
106. Helwich E, Rutkowska M, Bokinić R, Gulczyńska E, Hożejowski R. Intraventricular hemorrhage in premature infants with Respiratory Distress Syndrome treated with surfactant: incidence and risk factors in the prospective cohort study. *Dev Period Med*. 2017;21(4):328-35.
107. Grubiša I. Intrakranijalna krvarenja u novorođenčadi liječene na Zavodu za intenzivnu pedijatriju KBC-a Split od 2008. do 2017. godine: University of Split. School of Medicine. *Pediatrics*; 2018.

**11. ŽIVOTOPIS**

Iva Sabljic	Datum i mjesto rođenja:
Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku	11. lipnja 1996., Zagreb
Medicinski fakultet	Hrvatske nezavisnosti 35, Sotin 32 232
Studij medicine	Tel. 098696681
Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek	e-mail: <a href="mailto:ivasabljicc@gmail.com">ivasabljicc@gmail.com</a>
Tel. 031/512-800	

**Obrazovanje:**

2015. – 2021. – studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku  
 2011. – 2015. – opća gimnazija, Gimnazija Vukovar, Vukovar

**Članstva u udrugama:**

2015. – 2021. – članica studentske udruge CROMSIC  
 2015. – 2020. – članica studentske udruge EMSA

**Stručne aktivnosti:**

2021. – član COVID-tima na Europskom prvenstvu u streljaštvu u Osijeku – testiranje sudionika prvenstva na SARS-CoV-2  
 2021. – aktivno sudjelovanje na studentskom kongresu neuroznanosti – NeuRi  
 2021. – volonter pri Domu zdravlja Osječko-baranjske županije, *drive-in* testiranje na SARS-CoV-2  
 2018. – 2021. – koordinator nacionalnog projekta Pogled u sebe, promicanje mentalnog zdravlja  
 2017., 2018., 2021. – aktivno sudjelovanje na Tjednu mozga, SENZOS Osijek  
 2019. – član organizacijskog tima tribine „Priče iz ratne bolnice“ u suradnji s Nacionalnom memorijalnom bolnicom Vukovar  
 2019. – jednomjesečna IFMSA znanstvena razmjena studenata na Odjelu za epidemiologiju, Perm State Medical University, Perm, Rusija  
 2018. – 2019. – aktivno sudjelovanje na simpoziju o mentalnom zdravlju „Upoznaj me“  
 2017. – 2019. – demonstrator na kolegiju Temelji neuroznanosti, Katedra za anatomiju i neuroznanost

2017. – 2018. – demonstrator na kolegiju Anatomija, Katedra za anatomiju i neuroznanost

2017. – jednomjesečna IFMSA znanstvena razmjena studenata na Klinici za ortopediju, CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, Kanada

2017. – aktivno sudjelovanje na Festivalu znanosti