

POSTOJI LI VIŠE RAZLOGA ZA DAVANJE SURFAKTANTA NOVOROĐENČETU?

Marjana Jerković Raguž¹, Mario Boškić²

¹Klinika za dječje bolesti. Klinički Odsjek za neonatologiju, Sveučilišna Klinička bolnica Mostar

^{1,2}Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru

88000 Mostar Bosna i Hercegovina.

Rad je primljen 19.03.2022. Rad je recenziran 08.04.2022. Rad je prihvaćen 29.04.2022.

SAŽETAK

Uvod: Terapija surfaktantima postala je standard njege nedonoščadi sa sindromom respiratornog distresa (RDS) i sve se više koristi u terminske novorođenčadi s drugim patološkim stanjima. Primjena surfaktanta jedno je od najvećih postignuća u neonatalnoj skrbi koje je pridonijelo drastičnom smanjenju mortaliteta takve djece.

Cilj: Utvrditi razloge i učestalost primjene surfaktanta u neonatalnoj dobi te ispitati učestalost patoloških stanja prema gestacijskoj dobi.

Metode: Provedena je presječna epidemiološka studija. Istraživanje je provedeno u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine. Studija je obuhvatila 73 neonatusa koji su liječeni sa surfaktantom na Odjelu za intenzivno liječenje na Klinici za dječje bolesti Sveučilišne kliničke bolnice (SKB) Mostar.

Rezultati: Od 73 novorođenčadi 52,1 % je liječeno surfaktantom zbog respiratornog distres sindroma (RDS-a), a 47,9 % razloga za davanje surfaktanta su druga patološka stanja u neonatologiji. 79,5 % ispitanika liječenih surfaktantom uz osnovno patološko stanje imali su 1 ili više pridruženih patoloških stanja. 78,1 % ispitanika je primilo 2 ili više doza surfaktanta ponovljenih prvi ili neki drugi dan liječenja.

Zaključak: Približno je podjednak broj djece koja su dobila surfaktant zbog RDS-a i drugih patoloških stanja. To dovodi do zaključka da je surfaktant značajno poboljšao liječenje i drugih patoloških stanja u neonatologiji.

Ključne riječi: Surfaktant, novorođenče, porod, aspiracija mekonija, trudnoća

Kontakt osoba:

doc. dr .sc. Marjana Jerković Raguž, pedijatar-neonatolog.

email: marjanajerkovic@yahoo.co.uk.

mob: +387 63 699 089

UVOD

Surfaktant je makro agregat visoko organiziranih lipida (90 %) i bjelančevina (10 %) s biološkom funkcijom smanjivanja površinske napetosti između zraka i tekućine na alveolarnoj površini (1). Primjena surfaktanta jedno je od najvećih postignuća u neonatalnoj skrbi koje je pridonijelo drastičnom smanjenju mortaliteta djece s respiratornim distres sindromom (RDS) (2). Kako bi se odredila optimalna terapijska strategija do danas su provedena brojna istraživanja. Njegovi pozitivni učinci vidljivi su već unutar sat vremena od primjene (3). Nadomjesna terapija surfaktantom smanjuje smrtnost, nastanak pneumotoraksa, plućnog intersticijskog emfizema i krvarenja unutar ventrikula mozga u nedonoščadi. Učestalost pojedinih uzroka respiratornog distresa mijenja se ovisno o gestacijskoj dobi pa tako u nedonoščadi prvo treba pomisliti na RDS, a kod kasno prijevremene ili terminske novorođenčadi na prolaznu tahipneju novorođenčeta, aspiraciju mekonija, perzistentnu plućnu hipertenziju (PPHN), dijafragmalnu herniju, a od ostalih treba spomenuti kongenitalne srčane greške te majčin dijabetes melitus tijekom trudnoće (4). Novorođenačka hiposurfaktoza još je i danas, unatoč dostupnim mogućnostima prevencije i liječenja, važan uzrok pobola i smrtnosti nedonoščadi. Od sveukupnog broja novorođenčadi 1-2 % obolijeva od RDS-a. Rizik obolijevanja od RDS-a je obrnuto proporcionalan s gestacijskom dobi i porođajnom masom (5). S obzirom na to da se pojavljuje već u prvim minutama života s brзом progresijom i nastupom respiratornog zatajenja potrebno je poznavati i na vrijeme prepoznati kliničku sliku RDS-a kako bi se postavila ispravna dijagnoza i započelo liječenje primjenom egzogenog surfaktanta. Time bi se zaustavila progresija bolesti i poboljšalo stanje djeteta, ali i spriječio nastanak bronhopulmonalne displazije kao kronične komplikacije ove bolesti koja značajno

smanjuje kvalitetu života djeteta (1, 2). Mekonijska plodova voda pojavljuje se u oko 5-30 % terminskih i prenešenih trudnoća uslijed fetalnog distresa (hipoksije), a sindrom aspiracije mekonija u oko 2-10 % takvih trudnoća (6). Perzistentna plućna hipertenzija (PPHN) dijeli se na primarnu ili sekundarnu (najčešće kao posljedice RDS-a, kongenitalne dijafragmalne hernije sindroma aspiracije mekonija ili pneumonije). PPHN posljedica je neadekvatne prilagodbe na tranziciju novorođenčeta s intrauterinog na ekstrauterini život (7). Premda brojna istraživanja nisu mogla precizno utvrditi vezu između gestacijskog dijabetesa (razine glukoze i inzulina) i RDS-a, hiperinzulinemija može smanjiti sintezu surfaktanta i posljedično usporiti sazrijevanje pluća. Dakle, rano prepoznavanje simptoma kod majke i odgovarajuće liječenje mogu dovesti do poboljšanih ishoda za novorođenče (8). Kontinuiran porast broja prijevremeno rođene djece u posljednjih tridesetak godina dodatno naglašava važnost razvoja i razumijevanja prednosti i mana primjene surfaktanta s obzirom na to da još uvijek nisu poznati svi uzroci, odnosno mehanizmi nastanka prijevremenih poroda (1). Cilj ove studije bio je utvrditi razloge i učestalost primjene surfaktanta u neonatalnoj dobi. Dodatni cilj bio je utvrditi učestalost patoloških stanja koja su liječena surfaktantom prema gestacijskoj dobi.

METODE I ISIPITANICI

Provedena je presječna epidemiološka studija. Istraživanje je provedeno na Klinici za dječje bolesti Sveučilišne kliničke bolnice (SKB) Mostar, na Odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi i nedonoščadi (engl. The Neonatal Intensive Care Unit) u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2019. godine. Korišteni su podatci iz protokola, povijesti bolesti te otpusnih pisama novorođenčadi liječene na Odjelu za neonatologiju Klinike za dječje bolesti SKB Mostar. Studija je obuhvatila 73 neonatusa koji su primili terapiju

surfaktantom tijekom hospitalizacije. Novorođenčadi uključenoj u studiju primijenjen je surfaktant bez obzira na razvoj kliničke slike hiposurfaktoze ili neke druge bolesti. Uključena su sva novorođenčad koja su primila surfaktant bez obzira na gestacijsku dob, spol, vrstu surfaktanta i način primjene surfaktanta. Svi neonatusi koji su razvili kliničku sliku hiposurfaktoze ili neke druge bolesti koja se tretira surfaktantom, a nisu primili surfaktant, nisu uključeni u ovu studiju. Parametri koji su se razmatrali kod novorođenčeta su: patološko stanje zbog kojeg je dat surfaktant, gestacijska dob, APGAR indeks. Parametri koji su se razmatrali kod majke su: paritet, način poroda, patološka stanja u trudnoći. Sva novorođenčad uključena u studiju su primila surfaktant INSURE (intubacija, administracija surfaktanta, ekstubacija) tehnikom koja uključuje kratkotrajnu intubaciju, primjenu surfaktanta i ekstubaciju. Na raspolaganju su dvije vrste surfaktanta, svinjski Curosurf (poractant alfa) proizvođača *Chiesi Pharmaceuticals* i goveđi Survanta (beraktant) proizvođača *AbbVie*. Pokazatelji funkcije pluća su laboratorijski nalazi koji uključuju acidobazni status i uređaji koji kontinuirano prate oksigenaciju arterijske krvi kao što je pulsni oksimetar. Rodna masa neonatusa određuje se digitalnom vagom proizvođača Momert, model MM6475, odmah po porodu, a napredovanje neonatusa prati se svakodnevnim vaganjem spomenutom vagom. Gestacijska dob novorođenčeta je izračunata na osnovu termina poroda te datuma poroda trudnice koji su zapisani na premještanoj listi za dijete s Klinike za ginekologiju SKB Mostar.

Statistička analiza

Statistička analiza prikupljenih podataka je napravljena u programima IBM SPSS Statistics (inačica 25.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD) i Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, SAD). Rezultati statističke analize su iskazani apsolutnim i relativnim frekvencijama. Značajnost razlika je testirana χ^2 testom (u nedostatku očekivanih

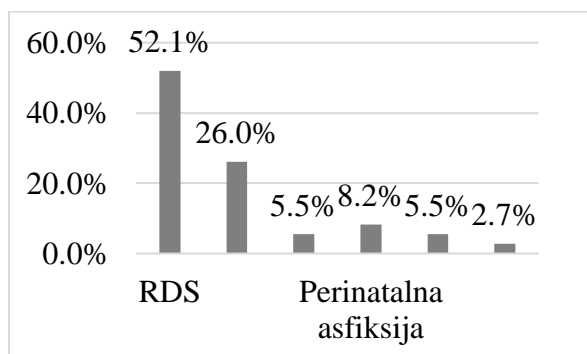
frekvencija Fisherovim egzaktnim testom). Rezultati statističkih testova protumačeni su na granici značajnosti $P < 0,05$. P vrijednosti koje se nisu mogle iskazati do tri decimalna mjesta su prikazane kao $P < 0,001$.

REZULTATI

U razdoblju od 1.1.2017. do 31.12.2019. godine ukupno je rođeno 5294 novorođenčadi od čega je 73 novorođenčadi na Odjelu za intenzivno liječenje novorođenčadi i nedonoščadi Klinike za dječje bolesti SKB Mostar liječeno surfaktantom. Nije nađena značajna ovisnost patoloških stanja koja su zahtijevala davanje surfaktanta i značajki trudnica (paritet i vrsta poroda), iako je učestalost poroda carskim rezom u skupini novorođenčadi liječene surfaktantom iznosila 50,6 %. Ukupna učestalost stanja liječenih surfaktantom u novorođenčadi majki s dijabetesom iznosila je 5,5 %. Nijedno patološko stanje za koje se primjenjuje surfaktant osim RDS-a ne pokazuje ovisnost o spolu novorođenčeta. Među novorođenčadi s RDS-om 65,8 % ih je muškog spola. Učestalost višeplođnih trudnoća među novorođenčadi koja je liječena surfaktantom je 30,1%, a od njih je 22, 11 (15,6 %) zbog RDS-a dobilo surfaktant. 79,5 % ispitanika liječenih surfaktantom uz osnovno patološko stanje imali su 1 ili više pridruženih patoloških stanja (infekcija, moždano krvarenje, encefalopatija, nekrotizirajući enterokolitis, novorođenačka žutica, anemija).

Analiza razloga primjene surfaktanta pokazuje da je 38 (52,1 %) novorođenčadi surfaktant primilo zbog RDS-a, a 35 (47,9 %) zbog drugih patoloških stanja ($\chi^2=0,12$; s.s.=1; $P=0,725$).

Analizom pojedinih razloga davanja surfaktanta nađeno je da je RDS značajno najčešći razlog davanja surfaktanta ($\chi^2=81,27$; s.s.=5; $P<0,001$). Zastupljenost patoloških stanja zbog kojih je korišten surfaktant je prikazana na slici 1.



Slika 1. Raspodjela ukupnog broja novorođenčadi (n=73) prema patološkim stanjima koja su zahtijevala davanje surfaktanta.

Nije nađena značajna ovisnost patoloških stanja koja su zahtijevala davanje surfaktanta i gestacijske dobi ($P=0,173$). Tridesetšest od tridesetosam novorođenčadi koja su primila surfaktant zbog RDS-a je imalo gestacijsku dob manju od 37 tjedna (94,7 %), a 20 (27,4 %) manju od 30 tjedana (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela novorođenčadi prema patološkim stanjima koja su zahtijevala davanje surfaktanta i gestacijskoj dobi

| Patološka stanja | Broj (%) novorođenčadi Gestacijska dob (tjedni) | | |
|--------------------------|--|------------------|----------------|
| | < 30 | 30 – 36 | 37 i više |
| RDS | 20 (27,4) | 16 (21,9) | 2 (2,7) |
| Prematuritet bez RDS-a | 8 (11,0) | 11 (15,1) | 0 |
| Aspiracijski sindrom | 0 | 1 (1,4) | 3 (4,1) |
| Perinatalna asfiksija | 0 | 4 (5,5) | 2 (2,7) |
| Dijete dijabetičke majke | 1 (1,4) | 3 (4,1) | 0 |
| PPHN | 1 (1,4) | 1 (1,4) | 0 |
| UKUPNO | 30(41,1) | 36 (49,3) | 7 (9,5) |

RASPRAVA

Rezultati našeg dvogodišnjeg istraživanja pokazuju da je u NICU Klinike za dječje bolesti

73 novorođenčadi liječeno surfaktantom zbog različitih patoloških stanja. Približno je jednak broj novorođenčadi liječen surfaktantom zbog drugih patoloških stanja kao i broj djece koja su surfaktantom liječena zbog RDS-a pokazuje ovo naše istraživanje. Ovaj podatak je očekivan i podudara se s rezultatima dobivenim u istraživanju Genevieve Taylor i suradnika (9). Terapija surfaktantom postala je standard njege nedonoščadi sa sindromom respiratornog distresa (RDS) i sve se više koristi i u terminske novorođenčadi s akutnom ozljedom pluća (10). Terapija egzogenim surfaktantom sada se koristi u jedinicama intenzivne njege novorođenčadi u mnogim ustanovama za liječenje zatajenja dišnog sustava u donošene djece s aspiracijom mekonija i kongenitalnom dijafragmalnom hernijom pokazuju istraživanja još iz 2004 godine (11), što je i naša praksa osobito zadnjih 10 godina. Nadomjesna terapija surfaktantom, ako se započne unutar 6 sati nakon rođenja, poboljšava oksigenaciju i smanjuje učestalost propuštanja zraka, ozbiljnost plućnog morbiditeta i vrijeme hospitalizacije novorođenčadi s mekonijalnom aspiracijom (12), što je potvrđeno i našim istraživanjem. Iako nije nađena značajna ovisnost pojedinih patoloških stanja koja su zahtijevala davanje surfaktanta s vrstom poroda, pronađena je povezanost poroda carskim rezom s primjenom surfaktanta. Ovaj rezultat se podudara se sa rezultatima studije Marie Altman i suradnika (3). Višeplovna trudnoća je faktor rizika za prijevremeno rođenje, a samim time i za razvoj RDS-a zbog nezrelosti pluća i nedostatka surfaktanta (13, 14). Od 38 novorođenčadi koja su primila surfaktant zbog RDS-a, 94,7 % ih je rođeno prije termina odnosno bili su manji od 37 tjedana gestacije. Mala gestacijska dob je poznat faktor rizika za razvoj RDS-a zbog nezrelosti pluća i manjka surfaktanta (15). Niti jedno patološko stanje majke prema ovom istraživanju ne pokazuje značajnu povezanost s patološkim stanjima zbog kojih se primjenjuje surfaktant, ali šećerna bolest ostaje značajan faktor rizika za razvoj RDS-a budući da

hiperinzulinemija majke dovodi do supresije izlučivanja surfaktanta u alveolarnim stanicama tipa 2 (16). Slične rezultate dijele i brojne druge studije koje su razmatrale faktore rizika za razvoj RDS-a (3, 13, 15). Nijedno patološko stanje za koje se primjenjuje surfaktant osim RDS-a ne pokazuje ovisnost o spolu novorođenčeta. Među novorođenčadi s RDS-om 65,8 % ih je muškog spola, a muški spol naveden je kao faktor rizika i u drugim studijama (3, 13). Terapija surfaktantom u ranoj dobi učinkovita je metoda za smanjenje pretjeranog liječenja neke nedonoščadi koja možda neće razviti RDS (10). U terminske ili kasne nedonoščadi i s akutnim RDS-om, aspiracijom mekonija ili krvarenjem u pluća pokazalo se da je terapija surfaktantom 70 % učinkovita u poboljšanju respiratornog zatajenja (11). Nedostatak ovog istraživanja jeste mali broj novorođenčadi i kratak period istraživanja. Zbog niske pojavnosti pojedinih patoloških stanja zbog kojih se primjenjuje surfaktant (aspiracijski sindrom, PPHN, novorođenče dijabetične majke) bilo bi potrebno provesti istraživanje na većem broju ispitanika kako bi se utvrdila povezanost rjeđih patoloških stanja s rizičnim čimbenicima majke i čimbenicima samog novorođenčeta. Uzevši u obzir visoku cijenu jedne doze surfaktanta, ali sa povoljnijim ishodom za mnoga patološka stanja u novorođenčadi to pokazuje da su potrebna daljnja istraživanja u svezi korištenja surfaktanta u neonatologiji.

ZAKLJUČAK

Liječenje surfaktantom koje dovelo do povoljnog ishoda liječenja korišteno je u približno istog broja novorođenčadi sa respiratornim distress sindromom kao i sa drugim patološkim stanjima. Nema značajne razlike između patoloških stanja i gestacijske dobi novorođenčadi koja su liječena surfaktantom.

LITERATURA

1. Jeon GW. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Korean J Pediatr.* 2019;62:155-61.
2. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev.* 2013;14:29-36.
3. Altman M, Vanpée M, Cnstringius S, Norman M. Risk factors for acute respiratory morbidity in moderately preterm infants. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2013;27:172-81.
4. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn Respiratory Distress. *Am Fam Physician.* 2015; 92 :994-1002.
5. Shen ZZ, Wang YW, Ma S, Zhan YL, Wu SS, Feng YH, et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight and small for gestational age: a prospective cohort study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2019;40:1125-9.
6. El Shahed AI, Dargaville PA, Ohlsson A, Soll R. Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD002054.
7. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. International Survey on the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26:38-46.
8. Domanski G, Lange AE, Ittermann T, Allenberg H, Spoo RA, Zygmunt M, et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18:367.
9. Taylor G, Jackson W, Hornik CP, Koss A, Mantena S, Homsley K, et al. Surfactant Administration in Preterm Infants: Drug Development Opportunities. *J Pediatr.* 2019;208:163-8.
10. JA, Bauer CR, Oh W, Korones S, Papile LA, Stoll BJ. Very low-birth weight infant (VLBW) outcomes of the

- NICHD neonatal research network. Pediatrics. 2001;107:1–8.
11. Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Van Meurs K. Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infants with congenital diaphragmatic hernia? J Pediatr. 2004;145:312–316.
 12. Findley RD, Taeusch W, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. Pediatrics. 1996;97:48–52.
 13. Condo V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellu 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;30:1267-72.
 14. Lisonkova S, Sabr Y, Butler B, Joseph K. International comparisons of preterm birth: higher rate of late preterm birth are associated with lower rate of still birth and neonatal death. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2012; 119:1630-9.
 15. Gallacher DJ, Hart K, Kotecha S. Common respiratory conditions of the newborn. Breathe. 2016;12:30
 16. Persson M, Shah PS, Rusconi F, Reichman B, Modi N, Kusuda S, et al. Association of Maternal Diabetes With Neonatal Outcomes of Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants: An International Cohort Study. JAMA Pediatr. 2018;172:867-75.

WHAT ARE THE REASONS FOR SURFACTANT ADMINISTRATION IN NEONATES?

¹Marjana Jerković Raguž, ²Mario Boškić

¹Clinic for Pediatrics, Department of Neonatology, University Clinical Hospital Mpostar, 88000 Mostar, Bosnia and Herzegovina.

^{1,2}School of Medicine University of Mostar, 88000 Mostar, Bosnia and Herzegovina.

ABSTRACT

Introduction: Surfactant therapy has become the standard for care of preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS) and is increasingly used in term infants with other pathological conditions. Surfactant administration is one of the greatest advances in neonatal care that has contributed to a drastic reduction in the mortality of such children.

Objective: Determine the reasons and frequency of surfactant administration in neonatal age and examine the frequency of pathological conditions according to gestational age.

Methods: A cross-sectional epidemiological study was conducted. The study was conducted in the period from January 1, 2017 to December 31, 2019. The study included 73 neonatal patients treated with a surfactant in the Intensive Care Unit at the Clinic for Pediatrics of the University Clinical Hospital Mostar.

Results: Out of 73 infants, 52.1% were treated with surfactant due to respiratory distress syndrome (RDS), and 47.9% of the reasons for surfactant administration were other pathological conditions in neonatology. There were 79.5% of subjects treated with surfactant, who in addition to the underlying pathological condition had one or more associated pathological conditions; 78.1% of subjects received two or more surfactant doses repeated on the first or second day of treatment.

Conclusion: Approximately the same number of children received surfactant due to RDS and other pathological conditions. This leads to the conclusion that the surfactant has significantly improved the treatment of other pathological conditions in neonatology.

Key words: surfactant, newborn, childbirth, meconium aspiration, pregnancy

Correspondence:

Ass. Prof. Marjana Jerković Raguž, MD, PhD, pediatrician – neonatologist

Email: marjanajerkovic@yahoo.co.uk.

GSM: +387 63 699 089