

# Ishod liječenja novorođenčadi s mekonijskim aspiracijskim sindromom

---

**Mandrappa, Anja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:226356>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Mandrapa**

**ISHOD LIJEČENJA NOVOROĐENČADI S MEKONIJSKIM ASPIRACIJSKIM  
SINDROMOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2016./2017.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, srpanj 2017.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Mandrapa**

**ISHOD LIJEČENJA NOVOROĐENČADI S MEKONIJSKIM ASPIRACIJSKIM  
SINDROMOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2016./2017.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Branka Polić, dr. med.**

**Split, srpanj 2017.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. MEKONIJ .....	2
1.2. PATOGENEZA INTRAUTERINOG OTPUŠTANJA MEKONIJA .....	2
1.3. PATOFIZIOLOGIJA MEKONIJSKOG ASPIRACIJSKOG SINDROMA .....	3
1.4. EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA .....	4
1.5. KLINIČKA SLIKA .....	5
1.6. DIJAGNOZA .....	6
1.7. LIJEČENJE .....	9
1.7.1. Intubacija i trahealna sukcija .....	9
1.7.2. Kisik .....	9
1.7.3. Kontinuirani pozitivni tlak zraka .....	9
1.7.4. Endotrahealna intubacija .....	9
1.7.5. Konvencionalna mehanička ventilacija .....	10
1.7.6. Visokofrekventna oscilatorna ventilacija .....	10
1.7.7. Surfaktant .....	11
1.7.8. Kortikosteroidi .....	11
1.7.9. Antibiotici .....	11
1.7.10. Dušikov oksid .....	12
1.7.11. Izvantjelesna membranska oksigenacija .....	12
1.7.12. Pomoćna terapija .....	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	16
4. REZULTATI .....	18
5. RASPRAVA .....	28
6. ZAKLJUČCI .....	34
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	36
8. SAŽETAK .....	43
9. SUMMARY .....	45
10. ŽIVOTOPIS .....	47

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Branki Polić na pristupačnosti, izdvojenom vremenu i stručnim savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji na strpljenju, ogromnoj podršci i beskrajnoj ljubavi koju su mi pružali sve ove godine.*

*Posebno hvala mom pokojnom djedu. Svaka njegova riječ i djelo bili su dokaz neizmjerne ljubavi koju mi je nesebično pružao. Njemu posvećujem ovaj diplomski rad.*

## **1. UVOD**

Mekonijski aspiracijski sindrom (MAS) je složena respiratorna bolest donošene i prenošene novorođenčadi rođene uz mekonijsku plodovu vodu, a nastaje zbog aspiracije mekonija. Karakterizira ga tipičan radiološki nalaz te razvoj kliničke slike respiratornog distresa nedugo nakon poroda. Mekonijski aspiracijski sindrom predstavlja životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva hitno liječenje u neonatološkim jedinicama intenzivne skrbi (1).

## 1.1. MEKONIJ

Mekonij je sadržaj crijeva zrelog, donošenog novorođenčeta koji se izlučuje kao prva novorođenačka stolica u pravilu u prvih 24 - 48 sati nakon rođenja. Zelenkastocrne je boje, viskozna i ljepljiva, a sadrži vodu, odljuštene stanice crijevne sluznice i kože, žuč, kolesterol, pankreatične enzime, crijevnu sluz te progutane lanugo dlačice i masti verniksa (2, 3).

Dugo se vjerovalo da je fetus, zajedno s cjelokupnim intrauterinim okolišem sterilan te da bakterijska kolonizacija počinje tek tijekom poroda ili nakon njega. Stoga, smatralo se i da je mekonij sterilan. Međutim, danas postoji više studija koje ne govore u prilog toj teoriji. U mekoniju više od 95% novorođenčadi dokazana je prisutnost jedne ili više vrsta bakterija. U najvećem broju, u više od 50% novorođenčadi, izolirane su: *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Streptococcus* i *Staphylococcus*. U mekoniju 30 - 35% djece pronađene su i bakterije *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, a u manjem broju i *Clostridium coccoides*, *Clostridium perfringes*, *Atopobium cluster* i *Prevotella*. To sve govori u prilog mogućeg kolonizacije fetalnoga crijeva još in utero ili za vrijeme poroda (4).

## 1.2. PATOGENEZA INTRAUTERINOG OTPUŠTANJA MEKONIJA

Mekonijsku plodovu vodu nalazimo u donošene i prenošene novorođenčadi. Iznimno se nađe u nedonoščadi. Ako je mekonijska plodova voda prisutna na samom početku poroda, to govori u prilog intrauterinog otpuštanja mekonija tj. prije nego što je porod započeo. Međutim, ako je na samom početku poroda amnijska tekućina čista te se tek kasnije pojavi mekonijska obojenost, to znači da je do otpuštanja mekonija došlo tijekom poroda (3). Razlog intrauterinog otpuštanja mekonija još uvijek je nepoznat, no postoje tri teorije koje mogu objasniti ovo događanje (2).

Prva teorija kao uzrok navodi normalno sazrijevanje fetalnog probavnog sustava. Naime, već u osmom gestacijskom tjednu dokazana je peristaltika crijeva, a u drugom trimestru se iz plodove vode mogu izolirati crijevni enzimi kao što su disaharidaze i alkalna fosfataza. Sama zelenkasta obojenost amnionske tekućine nije dokaz prisutnosti mekonija budući da amnionsko krvarenje koje nastaje uslijed amniocenteze može dovesti do ovakve obojenosti. Međutim, pronalazak crijevnih enzima zasigurno upućuje na mogućnost slobodnog otpuštanja crijevnog sadržaja u amnionsku šupljinu (2).

Druga teorija navodi fetalnu hipoksiju i intrauterinu infekciju kao mogući uzrok otpuštanja mekonija u amnionsku tekućinu (2). Hipoksija aktivira parasimpatikus i povećava koncentraciju motilina, što rezultira ubrzanjem crijevne peristaltike i opuštanjem analnoga sfinktera. Podražaj vagusa može nastati i zbog kratkotrajnog pritiska na fetalnu glavicu ili pupčanu vrpцу. Grčeviti inspiratorni pokreti asfiktičnog fetusa preduvjet su aspiracije (3, 5).

Treća teorija navodi da nakupljanje mekonija nastaje uslijed smanjenog fetalnog gutanja. Naime, intrauterina defekacija je proces normalne fetalne fiziologije, a fetalno gutanje omogućuje uklanjanje defeciranog sadržaja iz amnionske tekućine (6). No, uslijed blage ili umjerene hipoksije, dolazi do redukcije fetalnog gutanja, što onemogućuje adekvatno uklanjanje defeciranog sadržaja, odnosno pridonosi nakupljanju mekonija i posljedičnom nastanku mekonijske plodove vode (6, 7).

### 1.3. PATOFIZIOLOGIJA MEKONIJSKOG ASPIRACIJSKOG SINDROMA

Patofiziologija sindroma aspiracije mekonija je kompleksna i još uvijek dijelom nerazjašnjena (8). Postoje dvije vrste mekonija: rijetki i gusti. Rijetki mekonij je vodenast, žute do svijetlo zelene boje. Gusti mekonij je smeđe do crne boje, izrazito viskozan, često i granuliran, a njegova aspiracija ima puno nepovoljniji ishod za novorođenče (3). Ovisno o količini i konzistenciji aspiriranog mekonija, dolazi do djelomične ili potpune opstrukcije dišnih puteva uz razvoj atelektaze i/ili hiperinflacije plućnog parenhima (5). Opstrukcija velikih dišnih puteva je neuobičajena pojava, a njena učestalost nije poznata (3). Mekonij najčešće zastane u malim dišnim putevima nerijetko dovodeći do razvoja ventilnog mehanizma. Ovo rezultira zaglavlivanjem zraka distalno od mjesta opstrukcije jer je onemogućen njegov izlazak iz alveola prilikom ekspirija. Zaglavljeni zrak može vrlo lako dovesti do alveolarne rupture uz posljedični nastanak intersticijskog emfizema, pneumotoraksa ili pneumomedijastinuma (1).



Udruženim djelovanje kolesterola i žučnih kiselina prisutnih u mekoniju, dolazi do inhibicije endogenog surfaktanta uz promjenu njegove viskoznosti i strukture kao i smanjenja proizvodnje njegovih proteina. Disfunkciji surfaktanta doprinosi i direktna mekonijska toksičnost na dišni epitel što oštećuje alveokapilarne membrane uzrokujući hemoragijski alveolitis uz porast koncentracije proteina i albumina u alveolarnom prostoru (1, 5).

Mekonij ima jaki vazoaktivni, proinflamatorni i apoptotički učinak (8). Izvor je proupalnih citokina kao što su TNF $\alpha$  i interleukini IL-1, IL-6 i IL-8 (9). Uzrokuje i kemotaksiju neutrofila, aktivaciju komplementa i Toll-like receptora. Osim mekonija, izvor citokina su i aktivirani neutrofili, makrofazi kao i epitelne stanice. Stoga, citokini direktno ili indirektno oštećuju plućno tkivo što posljedično dovodi ne samo do kemijskog pneumonitisa, nego i do sistemne upalne reakcije (8, 9).

Novorođenačka plućna hipertenzija, nastala kao posljedica mekonijske aspiracije, razvija se u 15-20% novorođenčadi. Mehanizmi njezina nastanka mogu biti: bronhalna vazokonstrikcija kao odgovor na hipoksiju, hiperkarbiju i acidozu, bronhalna vazokonstrikcija kao posljedica upale plućnog parenhima i kapilarna hipertrofija koja se razvila zbog kronične intrauterine hipoksije (5).

Sve navedeno dovodi do poremećaja plućne funkcije nastale zbog smanjene popustljivosti pluća i hipoksemije koja nastaje kao posljedica poremećaja ventilacijsko-perfuzijskih odnosa (1).

#### 1.4. EPIDEMIOLOGIJA I ČIMBENICI RIZIKA

Mekonijska plodova voda nađe se u 8 – 20% poroda sa značajnim porastom učestalosti na 23 – 52% nakon 42. gestacijskog tjedna. U ovim uvjetima, 2 – 9% novorođenčadi će razviti mekonijski aspiracijski sindrom, od čega je trećini nužna intubacija i mehanička ventilacija (5). Ishod novorođenčeta jako ovisi o vrsti aspiriranog mekonija. Rijetki mekonij nađe se u 10 – 40% slučajeva i ta djeca imaju bolji ishod od djece kod koje je prilikom poroda bio prisutan gusti mekonij (3). Sindromom aspiracije mekonija primarno su zahvaćena donošena i prenošena novorođenčad. Nalaz mekonija u asfiktičnog novorođenčeta prije 34. tjedna je rijedak i upućuje na refluks žuči zbog intestinalne opstrukcije (10).

Čimbenici rizika za razvoj MAS-a su: gestacija > 41 tjedan, preeklampsija-eklampsija, hipertenzija, dijabetes, febrilitet, kronična respiratorna ili kardiovaskularna bolest majke,

pušenje velikog broja cigareta u trudnoći, abnormalan fetalni puls, intrauterini zastoje rasta, abnormalan biofizički profil, oligohidramnija, nizak Apgar skor u petoj minuti, znakovi fetalnog distresa i porod kod kuće (10).

Sindrom aspiracije mekonija uzrokuje 10% svih slučajeva disfunkcije respiratornog sustava sa stopom smrtnosti od 39%, što ga čini značajnim neonatološkim problemom (5).

## 1.5. KLINIČKA SLIKA

Sindrom aspiracije mekonija manifestira se različitom kliničkom slikom ovisno o količini i viskoznosti aspiriranog mekonija, odnosno o težini nastale hipoksije (11). Rijedak mekonij lako doseže distalne dišne puteve i može biti u potpunosti apsorbiran te ne uzrokuje poteškoće. Gusti mekonij se teško apsorbira, dovodi do teške hipoksije te zbog toga značajno povećava mortalitet novorođenčadi (12). Znakovi respiratorne insuficijencije su zbog toga manje ili više izraženi, a uključuju: tahipneju, wheezing, širenje nosnih krila, uvlačenje interkostalnih i supraklavikularnih prostora, hipoksiju, hiperkarbiju, respiratornu acidozu i cijanozu (11).

Indeks vitalnosti novorođenčeta (Apgar zbroj) je uz konzistenciju mekonija najvažniji prognostički čimbenik (12). Apgar zbroj mjeri se u prvoj i petoj minuti nakon rođenja, a ako je u petoj minuti manji od 7, onda se mjeri i u desetoj, a po potrebi i u petnaestoj i dvadesetoj (13). Gleda se i ocjenjuje s 0, 1 ili 2 boda, a u 5 kategorija: tonus mišićne mase, frekvencija srca, refleksna podražljivost na podražaj nosne sluznice pri aspiraciji, boja kože i disanje. Ukupan broj bodova može se kretati između 0 (bez vitalnih funkcija) i 10 (optimalno vitalno novorođenče). Djeca s Apgar zbrojem 4 do 7 bodova su s umjerenom, a s 3 ili manje bodova s jako ometenim životnim funkcijama (14). Nizak i umjeren Apgar zbroj povezan je s lošijim neonatalnim ishodom (15). Indeks vitalnosti novorođenčeta prema Apgar zbroju prikazuje Tablica 1.

Tablica 1. Indeks vitalnosti novorođenčeta prema Apgar zbroju (14)

		2	1	0
<b>A</b>	Tonus mišića – Activity	dobar, obilna motorika	oslabljen, usporena motorika	mlohav, nepokretan
<b>P</b>	Frekvencija – Pulse	>100/min, dobro punjen	<100/min, slabo punjen	nema pulsa, ne čuje se akcija srca
<b>G</b>	Refleksna podražljivost – Grimase	plač, pokret	grimasa, slab pokret	bez odgovora
<b>A</b>	Boja kože – Appearance	ružičasta	trup ružičast, okrajine modre	modra ili blijeda
<b>R</b>	Disanje – Respiration	pravilno ili snažan plač	grčevito hvatanje zraka ili slab plač	ne diše, ne kriči

Budući da se sindrom aspiracije mekonija često razvija u prenošene novorođenčadi, mogu se primijetiti: manja porodna masa s obzirom na gestacijsku dob, dugi nokti kao i koža koja se guli (11). Ako je mekonij bio u plodovoj vodi in utero dulje od 3 sata, možemo ga naći zalijepljenog na koži, noktima i pupčanoj vrpici novorođenčeta (16).

## 1.6. DIJAGNOZA

Dijagnoza MAS-a se postavlja na temelju tri kriterija: 1) nalaz mekonija u dušniku, 2) klinička slika respiratornog distress sindroma, 3) karakterističnog radiološkog nalaza (16).

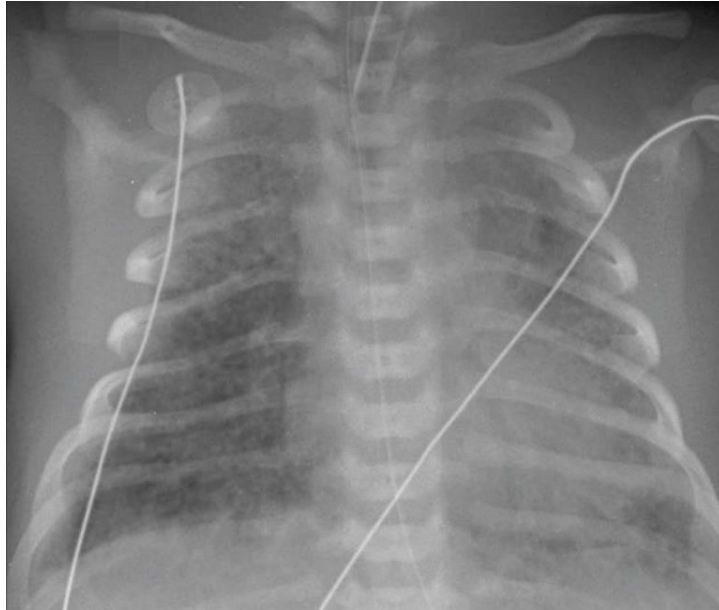
Prisutnost mekonija u dušniku novorođenčeta karakterističan je nalaz u ranoj fazi aspiracije i zahtijeva hitnu endotrahealnu sukciju. U kasnijoj fazi mekonij dosegne distalne, male dišne puteve. Njihova opstrukcija uzrokuje zaglavljivanje zraka te također doprinosi nastanku kemijskog pneumonitisa i atelektaza (11). Tipičan radiološki nalaz zaglavljenog zraka u malim dišnim putevima prikazuje Slika 1., dok su atelektaze prikazane na Slici 2.

Zbog inhibicije surfaktanta aspiriranim mekonijem, u novorođenčeta se razvija klinička slika respiratornog distres sindroma (1). Prvi je simptom povišenje frekvencije disanja iznad 60, pa sve do 100/min. Zatim dolazi do aktivacije pomoćne muskulature: uvlačenja međurebrenih prostora, sternuma i ksifoida, rebrenih lukova, juguluma i supraklavikularnih jama, a u teškim slučajevima može se vidjeti i inspiratorno kolabiranje velikog dijela prsnog koša. Uz to je prisutno i širenje nosnica, klimanje glavicom (fleksija pri inspiriju), a nerijetko se čuje i tiho stenjanje. Vrlo brzo novorođenče postaje cijanotično (14).

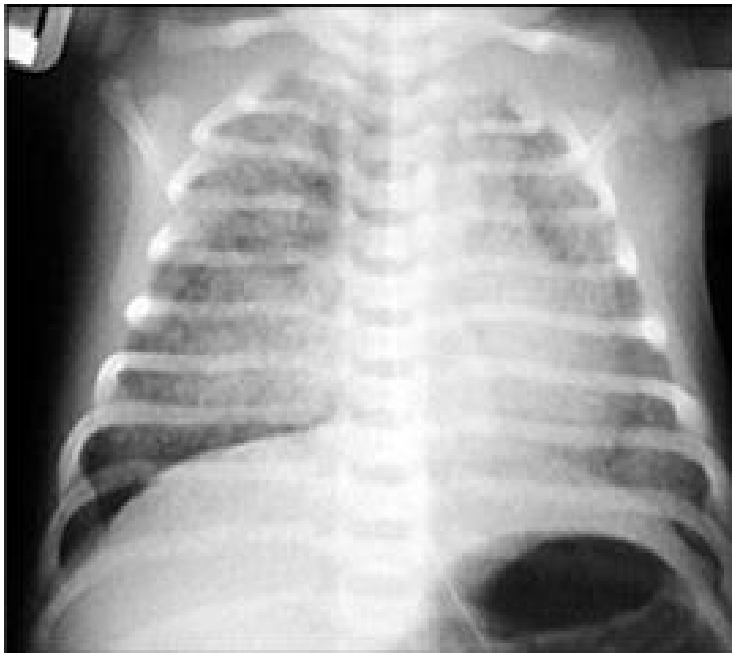
Tipičan radiološki nalaz, koji prikazuje Slika 3., pokazuje višestruka, difuzno nepravilno razbacana zasjenjenja, izmiješana s područjima pojačane prozračnosti. Oko trećine djece ima pleuralni izljev, a oko četvrtine fenomene bijega zraka iz dišnih puteva (pneumotoraks ili pneumomediastinum). Budući da polovina djece s takvim rentgenogramom nema težih respiratornih tegoba, smatra se da je općenito radiološki nalaz u slaboj korelaciji s težinom respiratornih simptoma (14).



Slika 1. Hiperinflacija plućnog parenhima, zaglavljene zrake i izravnati ošiti u novorođenčeta sa sindromom aspiracije mekonija (1)



Slika 2. Atelektaze u novorođenčeta s teškom hipoksijom (1)



Slika 3. Tipičan rentgenološki nalaz novorođenčeta sa sindromom aspiracije mekonija (17)

## 1.7. LIJEČENJE

### 1.7.1. Intubacija i trahealna sukcija

Novorođenčadi koja nakon poroda nema zadovoljavajući mišićni tonus, spontane respiracije ili srčanu frekvenciju veću od 100, a plodna voda je mekonijska te se opravdano sumnja na aspiraciju, kao prva pomoć uspostavi disanja preporuča se hitna intubacija i trahealna sukcija (18).

### 1.7.2. Kisik

Oksigenoterapija je temeljni oblik potpornog liječenja sindroma aspiracije mekonija. U blažim slučajevima često je dovoljna kao monoterapija (1). Izlaganje 100%-tnom kisiku dovodi do stvaranja slobodnih kisikovih radikala koji povećavaju kontraktilnost malih plućnih arterija, stoga se u terapiji preporuča primjena kisika u koncentraciji manjoj od 80% (16). Zasićenost krvi kisikom (saturacija) prati se pulsnom oksimetrijom i trebala bi se održavati na 90 – 95% (1). Cilj je postići arterijski parcijalni tlak kisika između 8 i 13 kPa (60 – 100 mmHg) (14).

### 1.7.3. Kontinuirani pozitivni tlak zraka

Kontinuirani pozitivni tlak zraka (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) često se koristi u novorođenčadi sa sindromom aspiracije mekonija. Tlak CPAP-a se održava na 5 – 8 cm H<sub>2</sub>O, a dostavlja se preko jednog ili dva nosna nastavka. Neki neonatolozi smatraju da bi se ovaj oblik terapije trebao izbjegavati zbog komplikacija same mekonijske aspiracije kao što su zaglavljivanje zraka, pneumotoraks i intersticijski emfizem. Unatoč CPAP-u, može doći do razvoja plućne hipertenzije koja indicira intubaciju i strojnu ventilaciju (1, 18).

### 1.7.4. Endotrahealna intubacija

Indikacije za intubaciju novorođenčadi sa sindromom aspiracije mekonija su: velika potreba za kisikom ( $FiO_2 > 0.8$ ), respiracijska acidoza ( $pH < 7.25$ ), plućna hipertenzija, pad krvnoga tlaka i perfuzije (16). Osim u hitnim slučajevima, prije intubacije se uvijek provodi premedikacija. Intubirano dijete se sedira infuzijom opijata (morfin ili fentanil) (19). U

periodu stabilizacije nakon intubacije, može biti korisna primjena mišićnih relaksansa i to najviše u djece s plućnom hipertenzijom (1).

#### 1.7.5. Konvencionalna mehanička ventilacija

Sindrom aspiracije mekonija manifestira se različitom kliničkom slikom, zahvaćajući dio ili cijela pluća, stoga ne postoje točno određene smjernice za primjenu konvencionalne mehaničke ventilacije (engl. *Conventional Mechanical Ventilation*, CMV). Njegov glavni cilj je osigurati adekvatnu oksigenaciju te odstraniti suvišni CO<sub>2</sub> iz organizma. Disanje za vrijeme mehaničke ventilacije može biti kontrolirano, asistirano, potpomognuto i spontano. U kontroliranom disanju inspirij se događa isključivo pod utjecajem stroja, dok se u asistiranom i spontanom disanju sinkronizira s djetetovim inspiratornim pokretima. Oksigenacija se regulira preko frakcije inspiriranog kisika (FiO<sub>2</sub>) i srednjeg tlaka u dišnim putevima. Jedan od ciljeva je također i omogućiti dovoljno dug ekspirij kako bi se izbjeglo zaglavljivanje zraka u alveolama. Korisno je koristiti grafičke pokazatelje plućnoga protoka kako bi se osigurao dovoljno dug izdisaj. S ciljem postizanja što bolje ventilacije i ujedno smanjenja rizika od pneumotoraksa, koriste se sedativi i mišićni relaksansi (18, 20).

#### 1.7.6. Visokofrekventna oscilatorna ventilacija

Visokofrekventna oscilatorna ventilacija (engl. *High Frequency Oscillatory Ventilation*, HFOV) je još jedan oblik mehaničke ventilacije koji se primjenjuje u liječenju. Njome se liječi novorođenčad kojoj konvencionalna mehanička ventilacija ne poluči uspjeh. Karakterizira je isporuka udara koji su minimalno 2 – 4 puta veće frekvencije u odnosu na normalan inspirij. Također, ventilacija se provodi malim respiracijskim volumenima, manjim od anatomske mrtvog prostora. Budući da se isporuka udara kreće od 300 – 1500 u minuti, što je 5 – 25 Hz (ciklusa) u sekundi, izmjena plinova se ne može objasniti klasičnim načelima izmjene plinova i respiracijske fiziologije (21). Određivanje frekvencije same oscilacije je ključni čimbenik. Optimalna frekvencija je 6 – 8 Hz. Ako je veća od 15 Hz, pogoršava zaglavljivanje zraka u alveolama (22). U slučaju da su u plućima novorođenčeta prisutne atelektaze i zaglavljeni zrak, efikasnija je visokofrekventna jet ventilacija (engl. *High Frequency Jet Ventilation*, HFJV) (23). To je podtip visokofrekventne ventilacije koji je povezan s uređajem za isporuku pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (engl. *Positive End*

*Expiratory Pressure*, PEEP) i isprekidanih malih udaha s ciljem sprječavanja razvoja atelektaze (21).

#### 1.7.7. Surfaktant

Ako se primijeni u prvih šest sati nakon rođenja, bolusna terapija egzogenim surfaktantom poboljšava oksigenaciju u novorođenčadi sa sindromom aspiracije mekonija, smanjuje incidenciju pneumotoraksa i intersticijskog emfizema te skraćuje vrijeme hospitalizacije (24). Također, ima mali utjecaj na smanjenje mortaliteta i trajanje intubacije, no njezin najveći utjecaj je na smanjenje potrebe za ekstrakorporalnom membranskom oksigenacijom (engl. *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) (25). Terapija prirodnim ili trećom generacijom sintetičkog surfaktanta se ponavlja svako 6 - 12 sati, a dok se oksigenacija ne popravi. Postoji i određeni postotak djece koji ne odgovara na ovu terapiju ili je njezin učinak prolazan (26). Surfaktant se novorođenčadi daje kroz endotrahealni tubus (27). Alternativa ovoj vrsti terapiji je lavaža pluća razrijeđenim surfaktantom. Njezina prednost je u tome što omogućuje ujednačenu raspodjelu surfaktanta po alveolama, uklanja inhibitore surfaktanta, a ujedno povećava koncentraciju njegovih fosfolipida (25, 26).

#### 1.7.8. Kortikosteroidi

Zbog protuupalnog djelovanja, kortikosteroidi su smatrani potencijalno učinkovitim terapijom, no istraživanja za sada ne potvrđuju pozitivan ishod njihove primjene. Kortikosteroidi nemaju utjecaja na smanjenje mortaliteta, duljinu ventilacije kao ni razvoj pneumotoraksa ili intersticijskog emfizema. Također se pokazalo da je potrebna dulja terapija kisikom (28). Ako se uzme u obzir utjecaj kortikosteroida na rast i razvoj novorođenčeta, ponajviše središnjeg živčanog sustava, onda se oni ne bi smjeli koristiti u terapiji liječenja sindroma aspiracije mekonija (18). Međutim, aspiracija mekonija nosi veliki rizik od smrtnog ishoda, stoga se u teškim stanjima koja su praćena jakim plućnim edemom, plućnom vazokonstrikcijom i upalom, unatoč nizu negativnih posljedica oni i dalje primjenjuju (5, 28).

#### 1.7.9. Antibiotici

Empirijska primjena antibiotika u sindromu aspiracije mekonija nije opravdana. Antibiotici nemaju utjecaja na razvoj kliničke slike, učestalost infekcija kao ni vrstu



komplikacija koje nastaju tijekom hospitalizacije. Indikacije za njihovu primjenu su: segmentalne atelektaze koje je teško razlikovati od bakterijske upale pluća, fetalna bakterijska infekcija (koja je ujedno i uzrok intrauterinog ispuštanja mekonija te posljedične aspiracije) te in vitro dokazi koji upućuju na brži rast bakterija u prisutnosti mekonija (29).

#### 1.7.10. Dušikov oksid

U određenog broja djece, kao posljedica aspiracije mekonija razvija se novorođenačka plućna hipertenzija. U tom slučaju, opće i najvažnije mjere postizanja homeostaze su održavanje krvnoga tlaka i perfuzije, održavanje acidobaznog statusa i izbjegavanje razvoja hiperkarbije (18). Inhalacijski dušikov oksid (iNO) pokazao se izrazito dobrim načinom liječenja ovog stanja. On djeluje selektivno vazodilatacijski na plućne krvne žile što posljedično smanjuje krvožilni otpor, snižava tlak u plućnoj arteriji i poboljšava ventilacijsko-perfuzijski odnos. U konačnici dolazi do porasta parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (30). Njegova primjena smanjuje smrtnost kao i potrebu za izvantjelesnom membranskom oksigenacijom (31). Nažalost, u 30 – 50% djece nema učinka pri primjeni iNO. Tada se koristi alternativna terapija koja uključuje: inhibitore fosfodiesteraze 5 (sildenafil, milrinon, zaprinast, dipiridamol), prostaglandine (prostaciklin ili PGE1), tolazolin, magnezijev sulfat, antioksidanse (superoksid dismutaza), L-arginin i antagoniste endotelina (bosentan) (5).

#### 1.7.11. Izvantjelesna membranska oksigenacija

Izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*, ECMO) je krajnji oblik liječenja djece s kliničkom slikom teške aspiracije. Ne smije se odgađati jer uvelike poboljšava konačni ishod, odnosno smanjuje smrtnost novorođenčadi (18). Primjenjuje se u djece koja imaju više od 34 gestacijska tjedna, čija je tjelesna masa veća od 2 kg, a nastalo respiratorno patološko stanje reverzibilno. ECMO omogućuje odmor i oporavak pluća novorođenčeta, stoga se terapija prekida tek kada postoje jasni radiološki znakovi poboljšanja. Klinički, to se uočava kao minimalna potreba za ventilacijskom potporom koja omogućava adekvatnu oksigenaciju i izmjenu plinova (32). Stopa preživljenja novorođenčadi sa sindromom aspiracije mekonija liječene ECMO-om je veća od 94% (33).

### 1.7.12. Pomoćna terapija

Uz sve navedene mogućnosti liječenja, bitno je naglasiti i važnost pomoćne terapije. Svakom novorođenčetu sa sindromom aspiracije mekonija mora se pratiti saturacija krvi kisikom pomoću pulsnoga oksimetra kao i parcijalni tlakovi kisika i ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi. Bol i nelagoda pogoršavaju hipoksiju i desno-lijevi shunt, stoga su sedativi i analgetici također jako važni u liječenju. U tu svrhu najčešće se koriste morfij i fentanil. Korisnost primjene neuromuskularnih blokatora je upitna. Oni poboljšavaju oksigenaciju, smanjuju iskorištavanje kisika na periferiji kao i učestalost spontane ekstubacije, no isto tako povećavaju rizik od nastanka atelektaza i pogoršavaju ventilacijsko – perfuzijski odnos. Zbog toga se danas primjenjuju jedino u djece kojoj sami sedativi nisu dovoljna terapija (5).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni cilj istraživanja je prikazati ishod liječenja (preživljenje ili smrtni ishod) novorođenčadi sa sindromom aspiracije mekonija koja su liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2016. godine.

Sporedni cilj istraživanja je odrediti utjecaj pojedine varijable (gestacijske dobi, Apgar zbroja u 1. i 5. minuti, pridruženih dijagnoza, razvijenih komplikacija te primjenjene terapije) na konačni ishod naših ispitanika.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

U ovo presječno retrospektivno istraživanje uključena su novorođenčad s mekonijским aspiracijskim sindromom koja su liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2016. godine. Jedini faktor uključanja u studiju bila je dijagnoza mekonijskog aspiracijskog sindroma.

Od 29 ispitanika, devet novorođenčadi je premješteno iz Kliničkog odjela za neonatologiju, Klinike za ženske bolesti i porode, KBC-a Split, sedam iz OB Šibenik, troje iz OB Knin i OB Zadar, pet iz OB Dubrovnik, jedan iz OB Livno i jedno novorođenče je rođeno u kući (iz Postinja Gornjih). Svi su primljeni zbog životno ugrožavajućeg stanja i potrebe za mehaničkom ventilacijom.

U liječenju su, ovisno o kliničkoj slici, primjenjivani: konvencionalna mehanička ventilacija, visokofrekventna oscilatorna ventilacija, surfaktant, inhalacijski dušikov oksid, antibiotici i hipotermija. Jedan dio ispitanika je i reanimiran. Djeca su monitorirana, uzimali su se uzorci krvi za hemokulturu, radiološki se pratilo stanje dišnog sustava, a ultrazvukom mozga neurološka zbivanja. Ultrazvukom srca procjenjivao se: razvoj plućne hipertenzije, perzistiranje duktusa Botalli ili druga srčana patologija. Kao ishod liječenja uzeti su preživljenje i smrt novorođenčadi.

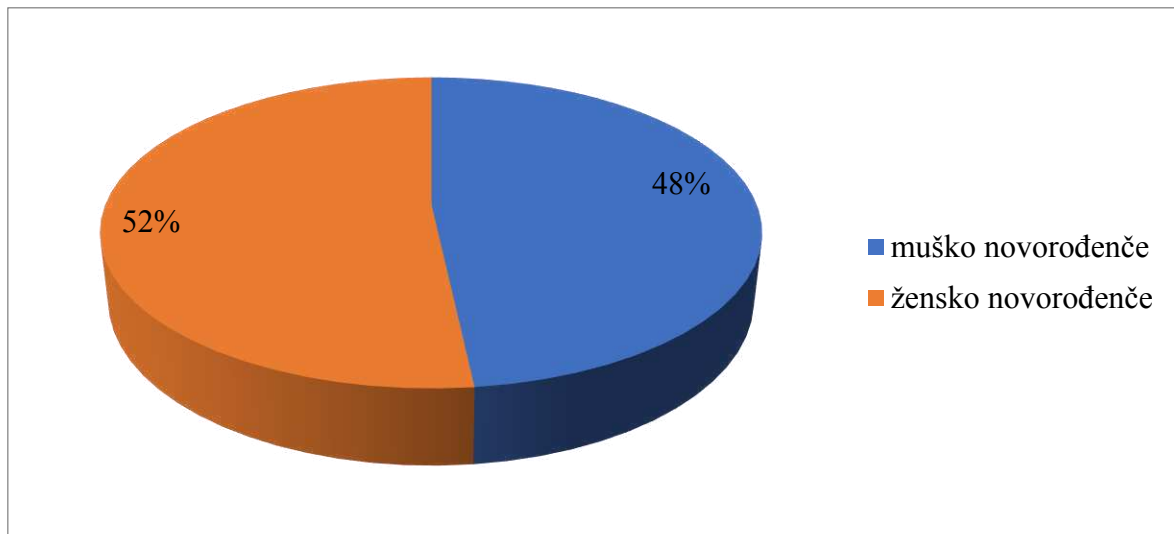
Koristila se bolnička medicinska dokumentacija kako bi se dobili opći podatci o svakom ispitaniku: prezime, ime majke, datum rođenja, spol, gestacijska dob, porodna masa i duljina, način poroda, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, primijenjena terapija, komplikacije, pridružene dijagnoze, perinatalna anamneza i dani liječenja.

Prije uzimanja podataka iz bolničke medicinske dokumentacije, zatraženo je odobrenje etičkog povjerenstva KBC-a Split, koje je dalo pristanak za provođenje ovog istraživanja u svrhu pisanja diplomskog rada.

Prikupljeni podatci su uneseni u elektroničke tablice podataka te analizirani pomoću računalnog programa Microsoft Office Excel 2007. Deskriptivna statistika korištena je za obradu podataka vezano za: spol, način poroda, perinatalnu anamnezu, konačni ishod, gestacijsku dob, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, pridružene dijagnoze, radiološke nalaze, nalaze ultrazvuka mozga, komplikacije te primijenjenu terapiju. Za računanje statistički značajne razlike između skupina korišten je računalni program MedCalc Statistical Software version 17.6. Povezanost kategorijskih varijabli i konačnog ishoda liječenja testirana je Fisherovim egzaktnim testom. Razina statističke značajnosti zaključivanja postavljena je na  $P < 0,05$ .

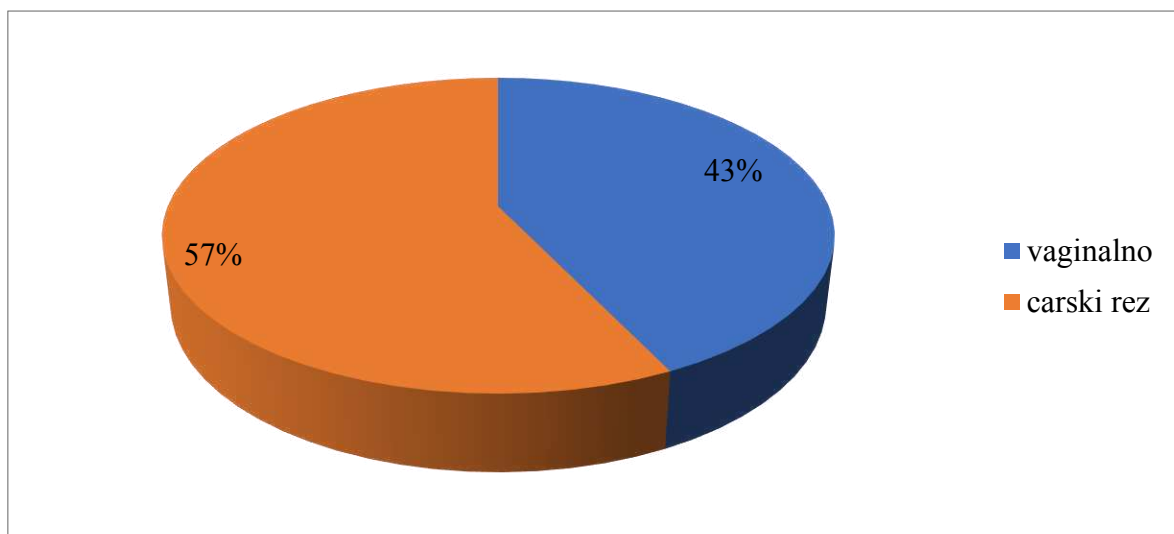
#### **4. RESULTATI**

U ovo istraživanje uključeno je ukupno 29 ispitanika od čega je 15 (52%) ženske, a 14 (48%) muške novorođenčadi, što prikazuje Slika 4.



Slika 4. Raspodjela ispitanika po spolu

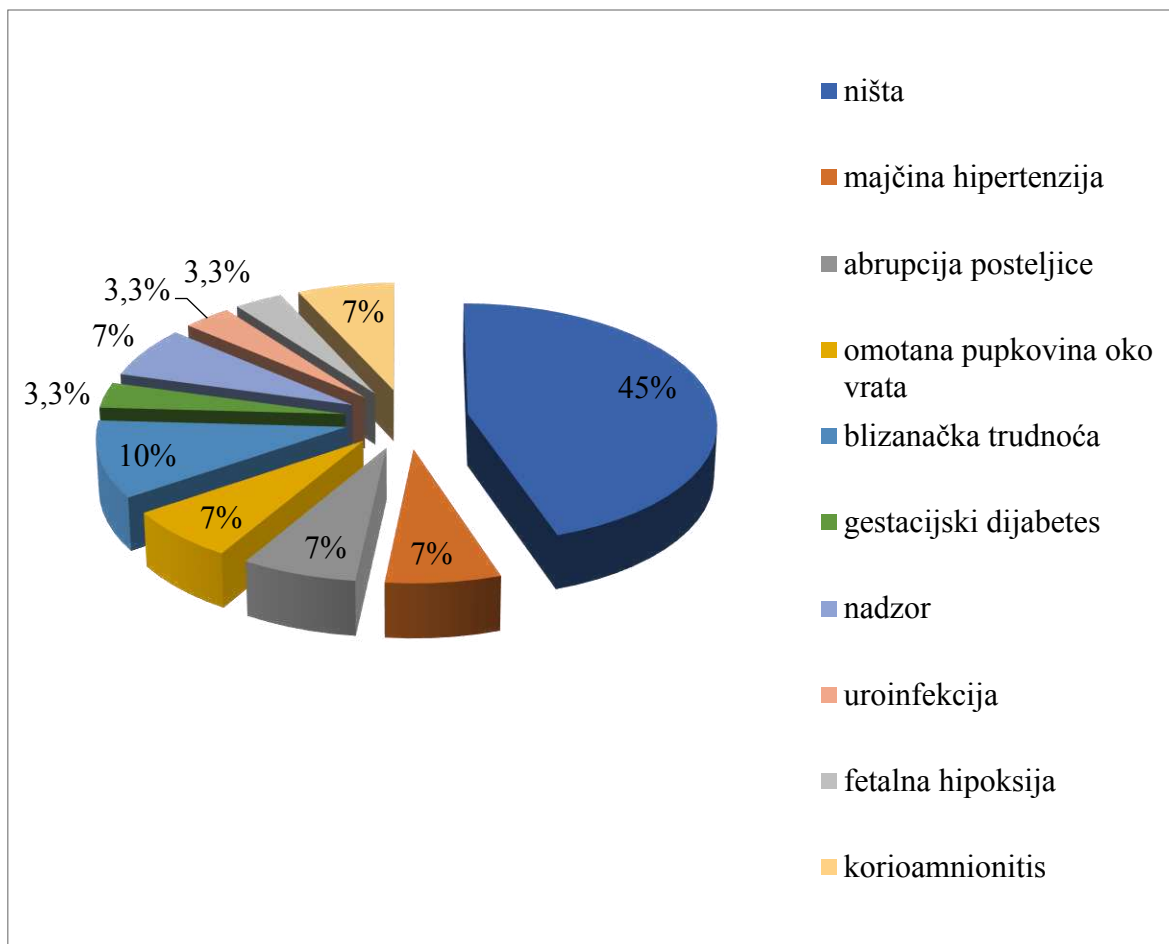
Prirodnim putem (vaginalno) je rođeno 12 (43%) ispitanika, dok je carskim rezom dovršen porod u 17 (57%) novorođenčadi, što prikazuje Slika 5.



Slika 5. Raspodjela ispitanika prema načinu poroda

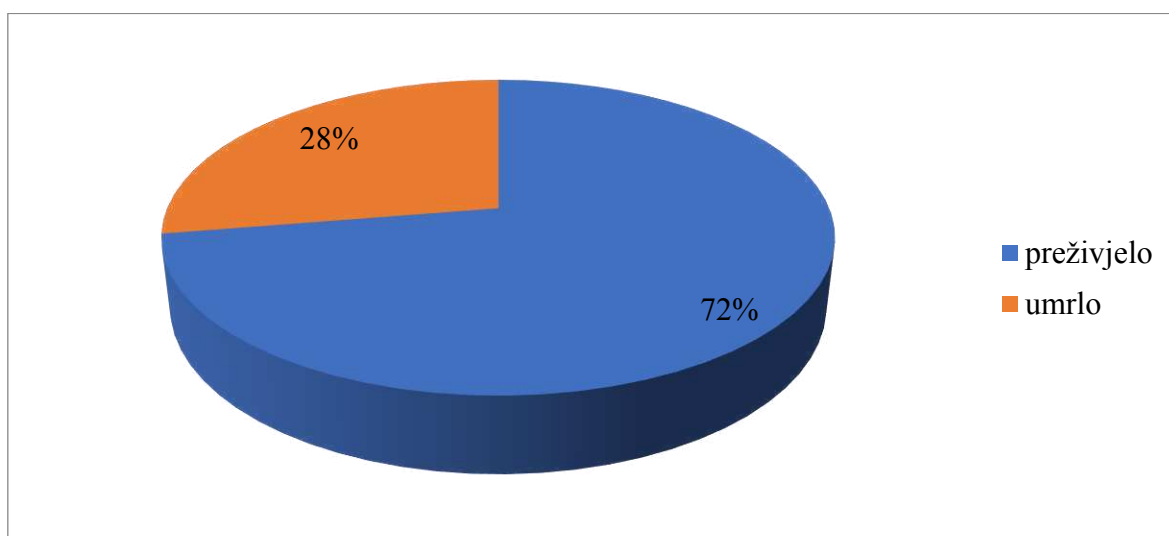
Perinatalna anamneza u 13 (45%) ispitanika bila je neupadna. Iz blizanačke trudnoće je 3 (10%) novorođenčadi. Majčina hipertenzija, abrupcija posteljice, omotana pupkovina oko vrata, nadzor prije poroda i korioamnionitis zabilježeni su u po 2 (7%) ispitanika. Majčina uroinfekcija, gestacijski dijabetes i fetalna hipoksija zabilježeni su u po jednog (3,3%) ispitanika. Navedenu raspodjelu prikazuje Slika 6.





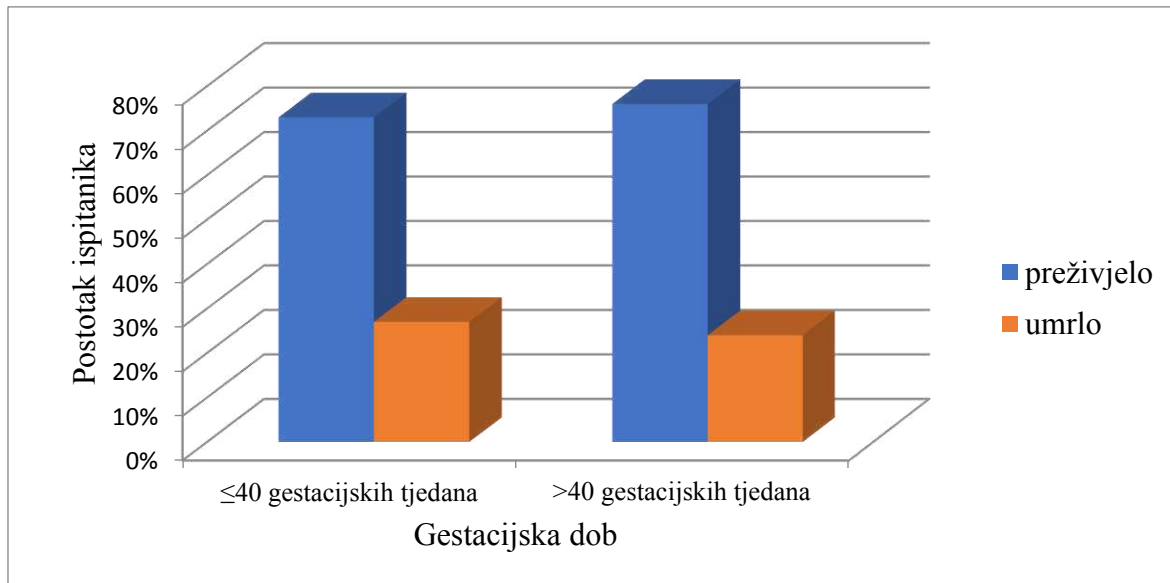
Slika 6. Raspodjela ispitanika prema perinatalnoj anamnezi

Od 29 ispitanika, 21 (72%) je preživjelo, a 8 (28%) je imalo smrtni ishod, što je prikazano na Slici 7.



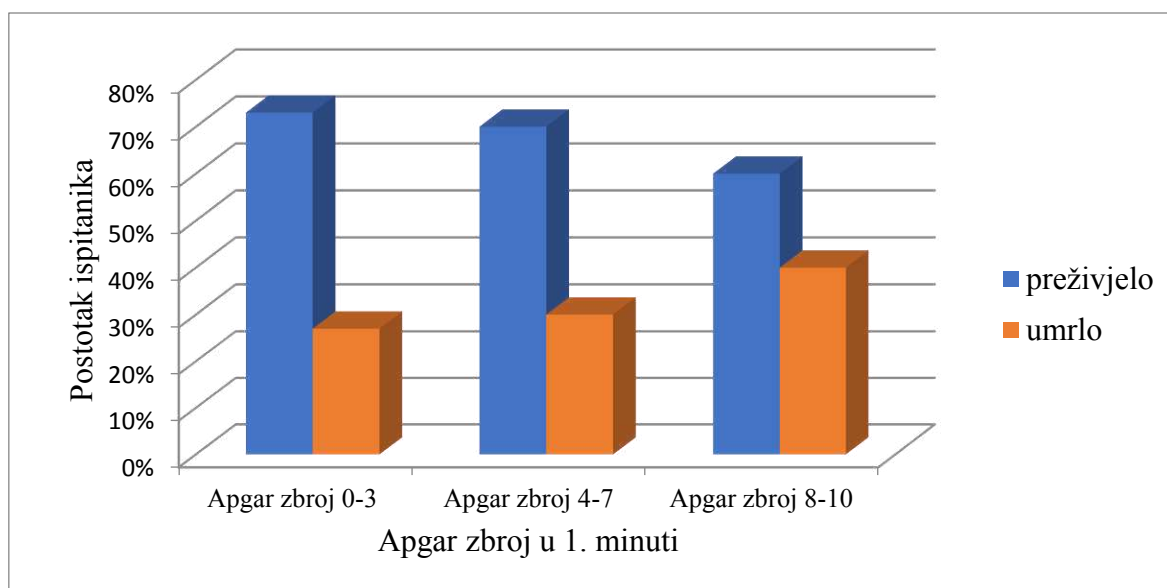
Slika 7. Raspodjela ispitanika prema konačnom ishodu liječenja

S obzirom na gestacijsku dob, ispitanici su podijeljeni u dvije skupine. U skupini koja je rođena s  $\leq 40$  gestacijskih tjedana bilo je 11 (39%) ispitanika, od čega je 8 (73%) preživjelo, a 3 (27%) umrlo. U drugoj skupini je bilo 17 (61%) ispitanika rođenih s više od 40 gestacijskih tjedana. Preživjelo je 13 (76%) novorođenčadi iz te skupine, a 4 (24%) umrlo. Računajući utjecaj gestacijske dobi na konačni ishod, nismo našli statistički značajnu razliku između ove dvije skupine ispitanika ( $P=1,000$ ). Raspodjelu prema gestacijskoj dobi prikazuje Slika 8.



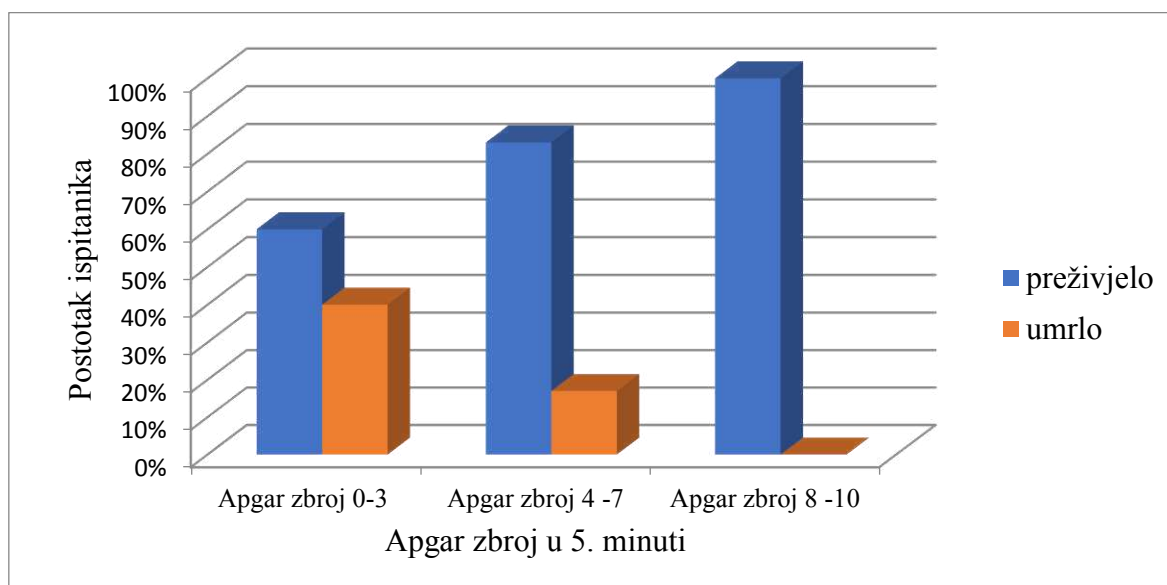
Slika 8. Raspodjela ispitanika prema gestacijskoj dobi s obzirom na ishod liječenja

Podatke Apgar zbroja u 1. minuti imali smo za 26 ispitanika te smo ih podijelili u 3 skupine. Prvu skupinu čini 11 (42%) ispitanika s Apgar zbrojem 0-3. Od njih je 8 (73%) preživjelo, a 3 (27%) su umrli. Drugu skupinu čini 10 (39%) ispitanika čiji je Apgar zbroj 4-7. U toj skupini, 7 (70%) je preživjelo, a 3 (30%) umrlo. U trećoj skupini je 5 (19%) ispitanika s Apgar zbrojem 8-10, a od njih je 3 (60%) preživjelo, a 2 (40%) umrlo. Gledajući konačni ishod naših ispitanika, nismo našli statistički značajnu razliku između onih čiji je Apgar zbroj bio  $> 7$  i onih čiji je Apgar zbroj bio  $\leq 7$  ( $P=0,628$ ). Raspodjelu ispitanika prema Apgar zbroju u 1. minuti prikazuje Slika 9.



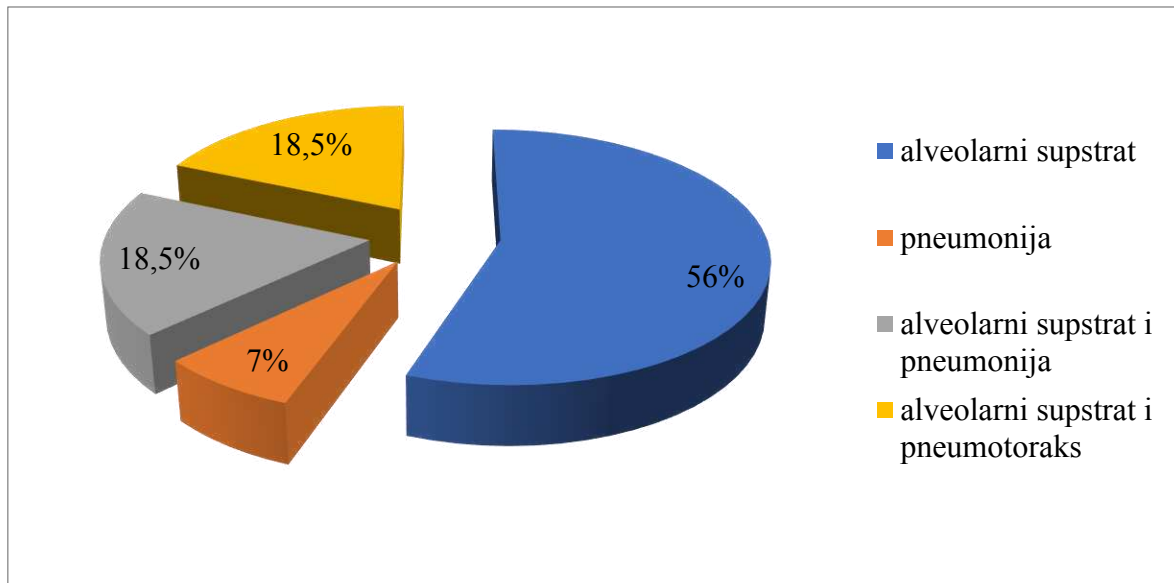
Slika 9. Raspodjela ispitanika prema Apgar zbroju u 1. minuti s obzirom na konačni ishod

Podatke Apgar zbroja u 5. minuti imali smo za 15 ispitanika te smo ih podijelili u 3 skupine. Prvu skupinu čini 5 (33%) ispitanika s Apgar zbrojem 0-3. Od njih 5, 3 (60%) je preživjelo, a 2 (40%) umrlo. Drugu skupinu čini 6 (40%) ispitanika čiji je Apgar zbroj 4-7. U toj skupini, 5 (83%) ispitanika je preživjelo, a 1 (17%) je umrlo. U trećoj skupini su 4 (27%) ispitanika s Apgar zbrojem 8-10 te od njih nitko nije imao smrtni ishod. Gledajući konačni ishod naših ispitanika, nismo našli statistički značajnu razliku između onih čiji je Apgar zbroj bio  $>7$  i onih čiji je Apgar zbroj bio  $\leq 7$  ( $P=0,516$ ). Raspodjelu ispitanika prema Apgar zbroju u 5. minuti prikazuje Slika 10.



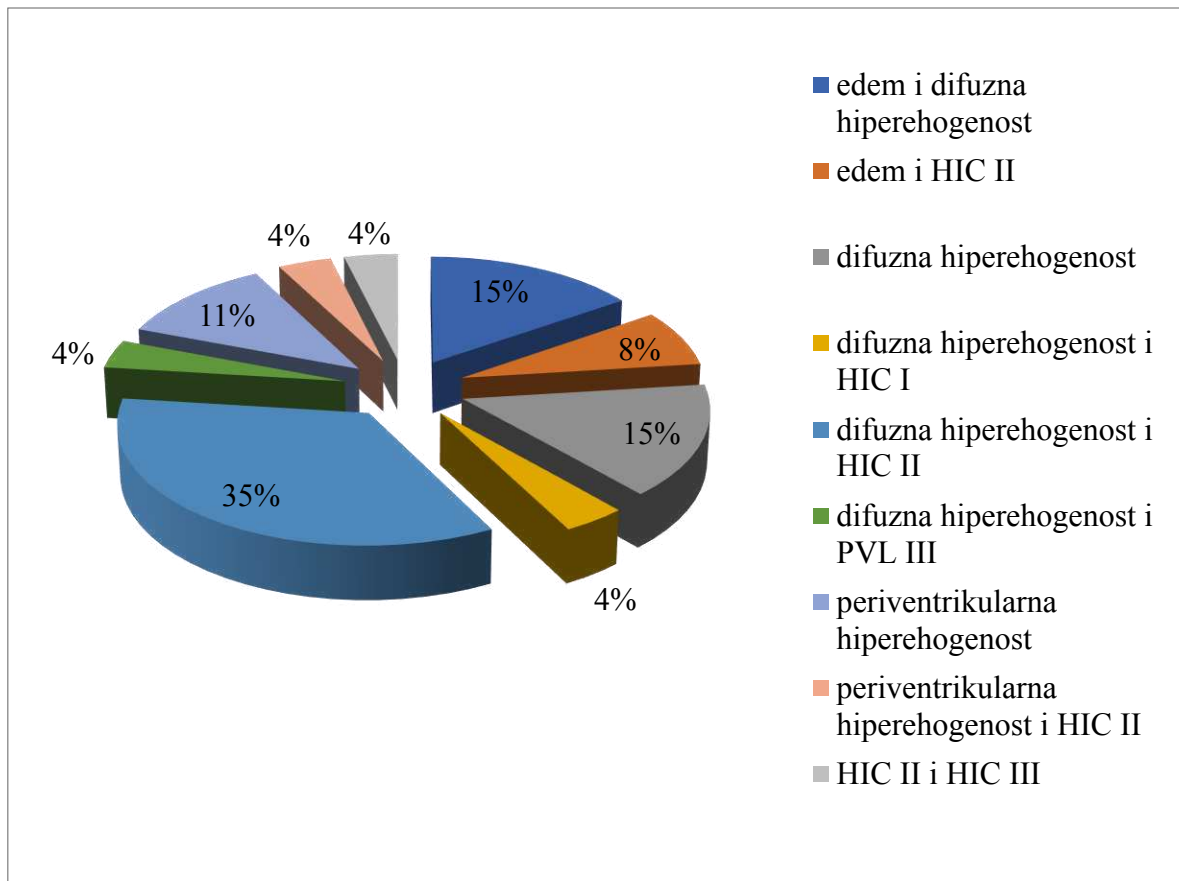
Slika 10. Raspodjela ispitanika prema Apgar zbroju u 5. minuti s obzirom na konačni ishod

Rentgeni pluća rađeni su u 27 (93%) ispitanika, od čega je u 15 (56%) nađen difuzni alveolarni supstrat, u 2 (7%) pneumonija, u 5 (18,5%) alveolarni supstrat i pneumonija te u 5 (18,5%) alveolarni supstrat i pneumotoraks. Navedenu raspodjelu prikazuje Slika 11.



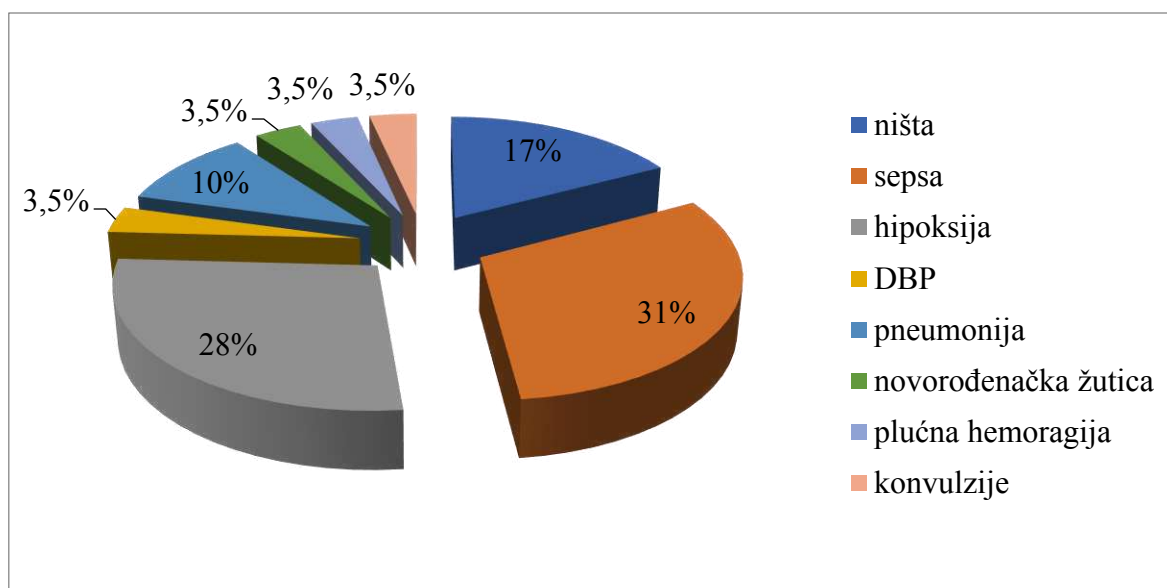
Slika 11. Raspodjela ispitanika prema nalazu rendgena pluća

Ultrazvuk mozga napravljen je u 26 (90%) ispitanika od čega je u 4 (15%) nađen edem mozga i difuzna hiperehogenost moždanog parenhima, u 2 (8%) edem mozga i HIC II stupnja, u 4 (15%) difuzna hiperehogenost, u 9 (35%) difuzna hiperehogenost i HIC II stupnja, u 3 (11%) periventrikularnahiperehogenost te u po 1 (4%) ispitanika difuzna hiperehogenost i HIC I stupnja, periventrikularnahiperehogenost i HIC II stupnja, difuzna hiperehogenost i PVL III te HIC II i HIC III stupnja. Navedenu raspodjelu prikazuje Slika 12.



Slika 12. Raspodjela ispitanika prema nalazu ultrazvuka mozga

Od naših 29 ispitanika, 24 (83%) je imalo neku pridruženu dijagnozu. Sepsa je zabilježena u 9 (31%) ispitanika, hipoksija u 8 (28%), pneumonija u 3 (10%), dok su perzistirajući duktus Botalli, novorođenačka žutica, plućna hemoragija i konvulzije zabilježeni u po 1 (3,5%) ispitanika. Nijednu pridruženu dijagnozu nije imalo 5 (17%) ispitanika. Raspodjelu pridruženih dijagnoza među ispitanicima prikazuje Slika 13.



Slika 13. Prikaz raspodjele pridruženih dijagnoza među ispitanicima

Od ukupno 8 ispitanika sa smrtnim ishodom, 3 (37,5%) je imalo sepsu, 4 (50%) hipoksiju i 1 (12,5%) perzistirajući Botallijev duktus. Preživjelo je 6 (29%) ispitanika sa sepsom i 4 (19%) ispitanika sa pridruženom dijagnozom hipoksije. Nismo pronašli statistički značajnu razliku s obzirom na konačni ishod ni u jednoj skupini naših ispitanika, kao što prikazuje Tablica 2.

Tablica 2. Prikaz utjecaja sepse, hipoksije i DBP-a na konačni ishod ispitanika

PRIDRUŽENA DIJAGNOZA		KONAČNI ISHOD		P VRIJEDNOST
		Preživjelo	Umrlo	
<b>Sepsa</b>	DA	6 (29%)	3 (37,5%)	0,675
	NE	15 (71%)	5 (62,5%)	
<b>Hipoksija</b>	DA	4 (19%)	4 (50%)	0,164
	NE	17 (81%)	4 (50%)	
<b>DBP</b>	DA	0 (0%)	1 (12,5%)	0,286
	NE	21 (100%)	7 (87,5%)	

Plućna hipertenzija, kao komplikacija, razvila se u 9 (31%) ispitanika, a pneumotoraks u njih 5 (17%). Preživjela su 4 (19%) ispitanika s plućnom hipertenzijom, a 5 (62,5%) ih je umrlo. Smrtni ishod se dogodio kod 1 (12,5%) ispitanika s pneumotoraksom, dok ih je ostalih 4 (19%) preživjelo. Nismo pronašli statistički značajnu razliku u konačnom ishodu s obzirom

na razvoj plućne hipertenzije ( $P=0,067$ ) i pneumotoraksa ( $P=1,000$ ). Raspodjela ispitanika prema navedenim komplikacijama prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Prikaz konačnog ishoda bolesnika s obzirom na nastale komplikacije

KOMPLIKACIJA		KONAČNI ISHOD		P VRIJEDNOST
		Preživjelo	Umrlo	
<b>Plućna hipertenzija</b>	DA	4 (19%)	5 (62,5%)	0,067
	NE	17 (81%)	3 (37,5%)	
<b>Pneumotoraks</b>	DA	4 (19%)	1 (12,5%)	1,000
	NE	17 (81%)	7 (87,5%)	

U liječenju ispitanika korišteni su: strojna ventilacija (CMV i HFOV), dušikov oksid, egzogeni surfaktant, antibiotici, hipotermija i reanimacija.

Na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji (CMV) je bilo 27 (93%) ispitanika. Preživjelo ih je 19 (90,5%), a umrlo 8 (100%). U skupini preživjelih su i 2 (9,5%) ispitanika koja nisu bila na konvencionalnoj ventilaciji. Nije nađena statistički značajna razlika između ove dvije skupine ispitanika ( $P=1,000$ ), što prikazuje Tablica 4.

Na visokofrekventnoj oscilatornoj ventilaciji (HFOV) bilo je ukupno 17 (59%) ispitanika. Preživjelo je 11 (52%), a umrlo 6 (75%). Od 12 (41%) koji nisu bili na HFOV, 2 (25%) je imalo smrtni ishod, dok je 10 (48%) preživjelo. Nije nađena statistički značajna razlika ni između ove dvije skupine ispitanika ( $P=0,408$ ), što prikazuje Tablica 4.

Liječenje dušikvim oksidom provedeno je u 18 (62%) ispitanika, od čega je 12 (57%) preživjelo, a 6 (75%) umrlo. Među 11 (38%) ispitanika koji nisu liječeni s NO, preživjelo je 9 (43%), a umrlo 2 (25%). Ni ovdje nismo našli statistički značajnu razliku ( $P=0,670$ ) kao što je prikazano u Tablici 4.

Egzogeni surfaktant korišten je u terapiji 23 (79%) ispitanika među kojima je 15 (71%) preživjelo, a 8 (100%) umrlo. Ostalih preživjelih 6 (29%) ispitanika nisu primili egzogeni surfaktant. Nije nađena statistički značajna razlika u konačnom ishodu naših ispitanika s obzirom na primjenu surfaktanta ( $P=0,148$ ), što prikazuje Tablica 4.

Antibiotici nisu korišteni u terapiji u samo 2 (7%) ispitanika. Jedan od njih (5%) je preživio, a jedan (12,5%) je umro. Od ostalih 27 (93%) ispitanika, preživjelo je 20 (95%), a

umrlo 7 (87,5%). Nije nađena statistički značajna razlika u konačnom ishodu s obzirom na primjenu antibiotika u liječenju MAS-a ( $P=0,483$ ) što prikazuje Tablica 4.

Hipotermija je korištena u 2 (7%) naša ispitanika, od čega je u jednog (12,5%) zabilježen smrtni ishod, a drugi (5%) je preživio. Ovom metodom nije liječeno 27 (93%) ispitanika. Od njih je 20 (95%) preživjelo, a 7 (87,5%) umrlo. Nismo pronašli statistički značajnu razliku ni između ove dvije skupine ( $P=0,483$ ) što je prikazano u Tablici 4.

Reanimacija nije bila potrebna za 14 (67%) ispitanika iz skupine preživjelih. Provedena je u 15 (52%) ispitanika te je za njih 8 (100%) bila neuspješna, dok je 7 (33%) preživjelo. Između ove dvije skupine ispitanika smo pronašli statistički značajnu razliku ( $P=0,002$ ) što je prikazano u Tablici 4.

Tablica 4. Prikaz konačnog ishoda ispitanika s obzirom na primijenjenu terapiju

	PRIMIJEJENA TERAPIJA	KONAČNI ISHOD		P VRIJEDNOST
		Preživjelo	Umrlo	
<b>CMV</b>	DA	19 (90,5%)	8 (100%)	1,000
	NE	2 (9,5%)	0 (0%)	
<b>HFOV</b>	DA	11 (52%)	6 (75%)	0,408
	NE	10 (48%)	2 (25%)	
<b>NO</b>	DA	12 (57%)	6 (75%)	0,670
	NE	9 (43%)	2 (25%)	
<b>Egzogeni surfaktant</b>	DA	15 (71%)	8 (100%)	0,148
	NE	6 (29%)	0 (0%)	
<b>Antibiotici</b>	DA	20 (95%)	7 (87,5%)	0,483
	NE	1 (5%)	1 (12,5%)	
<b>Hipotermija</b>	DA	1 (5%)	1 (12,5%)	0,483
	NE	20 (95%)	7 (87,5%)	
<b>Reanimacija</b>	DA	7 (33%)	8 (100%)	0,002
	NE	14 (67%)	0 (0%)	



## **5. RASPRAVA**

Rezultati provedenog istraživanja pokazuju da je od 29 ispitanika, 15 (52%) ženskog spola. Smrtni ishod zabilježen je u 8 (28%) novorođenčadi. Vaginalno je rođeno 12 (43%) ispitanika. Kao čimbenici rizika za razvoj MAS-a zabilježeni su: blizanačka trudnoća, majčina hipertenzija, abrupcija posteljice, omotana pupkovina oko vrata, nadzor prije poroda, korioamnionitis, majčina uroinfekcija, gestacijski dijabetes i fetalna hipoksija. Gestacijska dob ( $\leq 40$  tjedana ili  $> 40$  tjedana), Apgar zbroj u 1. i 5. minuti ( $\leq 7$  ili  $> 7$ ), pridružene dijagnoze (sepsa, hipoksija, otvoren duktus Botalli) i komplikacije (pneumotoraks i plućna hipertenzija) nisu se pokazali značajnim čimbenicima u konačnom ishodu liječenja novorođenčadi. U terapiji su korišteni: CMV, HFOV, iNO, egzogeni surfaktant, antibiotici, hipotermija i reanimacija. Statistički značajna razlika između preživjele novorođenčadi i one sa smrtnim ishodom, dokazana je jedino u primjeni reanimacije.

Mekonij je gusta zelena tvar koju uglavnom čine voda, lanugo dlačice, epitelne stanice, verniks, crijevni sekreti i sluz. Njegova aspiracija može dovesti do mekonijskog aspiracijskog sindroma koji se očituje opstrukcijom dišnih puteva, zaglavlivanjem zraka, gubitkom surfaktanta i razvojem kemijskog pneumonitisa. Odmah nakon poroda ili u prvih nekoliko sati novorođenče postaje hipoksično. Hipoksiju prate hiperkarbija i acidoza, što dovodi do nastanka komplikacija kao što su intestinalni emfizem, pneumonija, pneumotoraks, plućna hipertenzija i neurološka oštećenja. Sindrom aspiracije mekonija je povezan sa značajnim morbiditetom i mortalitetom (34, 35). No, unatoč težini same bolesti, neonatološka skrb je sve bolja, stoga je i smrtni ishod kao posljedica aspiracije mekonija sve rjeđi (36). Djeca koja prežive MAS poslije imaju veći rizik za vježbom induciranu hiperreaktivnost dišnih puteva (37).

Neke studije pokazuju veću učestalost MAS-a među novorođenčadi koja su rođena vaginalnim putem, dok druge pokazuju veću incidenciju ako je porod dovršen carskim rezom (38). U ovom istraživanju nešto češća je učestalost carskog reza (59%). Raspodjela naših ispitanika po spolu je gotovo pa jednaka (15 ženske i 14 muške novorođenčadi). Međutim, treba naglasiti da su u istraživanje uključena samo novorođenčad sa sindromom aspiracije mekonija koja su liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, KBC-a u Splitu, stoga oni ne odražavaju stvarnu pojavnost MAS-a u ukupnoj populaciji.

Cleary i Wiswell su predložili kriterije određivanja težine MAS-a: a) blagi MAS zahtijeva liječenje s manje od 40% kisika u manje od 48 sati, b) umjereni MAS koji zahtijeva više od 40% kisika u manje od 48 sati, c) teški MAS koji zahtijeva ventilaciju bolesnika dulje od 48 sati, a često je praćen perzistentnom novorođenačkom plućnom hipertenzijom (39).

Ako se vodimo ovim kriterijima, naše ispitanike možemo svrstati u novorođenčad s teškim MAS-om. U prilog tome govori i činjenica da su premješteni u Zavod zbog nemogućnosti pružanja adekvatne skrbi u matičnim centrima. Samo 2 (7%) ispitanika nisu ventilirana za vrijeme liječenja. Smrtni ishod zabilježen je u 8 (28%) novorođenčadi i to s podjednakom raspodjelom među spolovima (4 ženske i 4 muške novorođenčadi). Ovaj postotak fatalnog ishoda je veći u usporedbi s podacima drugih dostupnih studija (36, 38, 40). No, upravo ovdje treba uzeti u obzir težinu nastale kliničke slike, a svakako i mali broj ispitanika u odnosu na druga istraživanja.

U svom istraživanju, Beligere i Rao su u perinatalnoj anamnezi zabilježili: gestacijski dijabetes, hipertenziju, fetalnu deceleraciju, korioamnionitis, prerano puknuće plodovih ovoja, anemiju srpastih stanica, majčino uzimanje droga, vrućicu nepoznatog uzroka te prolaps pupkovine (41). Swarnam i suradnici kao rizične faktore za nastanak MAS-a navode: insuficijenciju placente, majčinu hipertenziju, preeklampsiju, oligohidramnion te majčino konzumiranje duhana i kokaina (5). Perinatalna anamneza u našem istraživanju velikim se dijelom podudara s podacima iz literature što govori o sličnosti rizičnih faktora za nastanak MAS-a.

Studije pokazuju da učestalost mekonijskog aspiracijskog sindroma raste s gestacijskom dobi novorođenčeta (42, 43). Fisher i suradnici su pokazali da je incidencija MAS-a stabilna od 37. do 39. gestacijskog tjedna, no zatim raste i to osobito u djece rođene s 42 i 43 gestacijska tjedna (44). Stoga, neki preporučuju ranije induciranje poroda kako bi se izbjeglo prenošenje, a samim time i nastanak sindroma aspiracije mekonija (45, 46). Naše istraživanje također govori u korist povećanja učestalosti MAS-a s porastom gestacijske dobi novorođenčeta. U dokumentaciji nam je nedostajao podatak o gestacijskoj dobi jednog muškog novorođenčeta sa smrtnim ishodom. Od ostalih 28, 11 (39%) novorođenčadi je rođeno s 36 – 40 gestacijskih tjedana, a 17 (61%) je rođeno s 40,5 – 42 gestacijska tjedna. Gledajući utjecaj gestacijske dobi na konačni ishod liječenja, nismo našli statistički značajnu razliku između ove dvije skupine novorođenčadi.

Prema Apgar zbroju u 1. i 5. minuti ispitanike smo podijelili u tri skupine. Prvu skupinu čini novorođenčad s jako ometenim životnim funkcijama (Apgar zbroj 0-3), drugu novorođenčad s umjereno ometenim životnim funkcijama (Apgar zbroj 4-7) i treću novorođenčad koja je imala zadovoljavajuće životne funkcije (Apgar zbroj 8-10). Gledali smo utječe li Apgar zbroj na konačni ishod naših ispitanika te nismo pronašli statistički značajnu razliku između novorođenčadi s Apgar zbrojem  $>7$  i  $\leq 7$ .

Patološke promjene u mozgu pratili smo ultrazvukom. U skupini sa smrtnim ishodom, 4 (50%) novorođenčadi je imalo moždani edem, 5 (62,5%) difuznu hiperehogenost mozga, 2 (25%) krvarenje drugog stupnja po Papilleu (HIC gradus II). Neurološke posljedice mekonijskog aspiracijskog sindroma su odavno poznate te se najčešće očituju kao cerebralna paraliza i usporeni razvoj novorođenčeta (41, 47). U ovom radu, nismo ispitali dugoročni utjecaj MAS-a na neurološki ishod preživjele djece.

Iako se tipičan radiološki nalaz MAS-a opisuje kao difuzni, nejednaki alveolarni supstrat, može se uočiti i niz drugih patoloških promjena: konsolidacija pluća, atelektaze, pneumotoraks, pneumomediastinum, hiperinflacija, hipervaskularnost ili čak gotovo u potpunosti normalan izgled plućnog parenhima. Težina kliničke slike ne mora odgovarati radiološkom nalazu, što znači da teški MAS može biti praćen samo blažim patološkim promjenama i obrnuto (39). U našem radu, radiološki smo dokazivali prisutnost mekonija u dišnim putevima te pratili uspješnost liječenja, tj. regresiju patoloških promjena ili pak pogoršanje istih kao i razvoj komplikacija. Dvoje novorođenčadi je umrlo nedugo nakon transporta, prije nego je rentgenska snimka pluća napravljena. Od ostalih 27, 25 (93%) je imalo tipičan nalaz aspiracije mekonija - difuzni alveolarni supstrat. Pneumonija se kao komplikacija razvila u 7 (26%) novorođenčadi, a nijedno od njih nije imalo smrtni ishod. Pneumotoraks je zabilježen u 5 (18,5%) djece od čega je 1 dijete umrlo.

Unatoč nastojanjima da se pruži optimalna respiracijska potpora novorođenčetu s MAS-om, pneumotoraks i dalje ostaje česta i opasna komplikacija. Jedna studija pokazala je razvoj pneumotoraksa i posljedični smrtni ishod u 42% ispitanika sa sindromom aspiracije mekonija (42). U istraživanju koje su proveli Velaphi i suradnici učestalost perzistirajuće plućne hipertenzije je bila 57%, a pneumotoraksa 24% te je pokazana statistički značajna povezanost između razvoja navedenih dviju komplikacija i smrtnog ishoda (35). U našem istraživanju nije dokazan statistički značajan utjecaj plućne hipertenzije i pneumotoraksa na konačni ishod liječenja. Smrtni ishod dogodio se u 5 (62,5%) novorođenčadi s plućnom hipertenzijom i u 1 (12,5%) novorođenčeta s pneumotoraksom.

Četiri randomizirane kontrolirane studije nisu pokazale smanjenje smrtnosti uz primjenu surfaktanta u terapiji mekonijskog aspiracijskog sindroma (48). S ovim se podudaraju i rezultati naše studije, gdje su među ukupno 23 (79%) ispitanika liječena egzogenim surfaktantom bila i sva novorođenčad čiji je ishod bio fatalan.

U istraživanju koje su proveli Gauchan i suradnici, 20% ispitanika je bilo na mehaničkoj ventilaciji, od čega je 70% imalo smrtni ishod (38). U studiji Singha i suradnika CMV je korišten u 28%, a HFOV u 8% ispitanika (49). Među našim ispitanicima, dušikovim oksidom liječeno je 18 (62%) novorođenčadi, od čega je 6 (75%) umrlo. Na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji je bilo svih 8 ispitanika sa smrtnim ishodom, a visokofrekventna ventilacija nije primijenjena u 2 (25%) novorođenčadi iz te skupine. Niti jedna od navedenih terapija nije pokazala statistički značajnu razliku u konačnom ishodu. Studija koju su 2006. godine proveli Dargaville i suradnici, pokazala je da je smrtni ishod bio češći u djece koja su liječena egzogenim surfaktantom, HFOV-om i dušikovim oksidom (42).

Singh i suradnici su 92% svojih ispitanika liječili antibioticima (49). U našoj studiji antibiotici su primijenjeni u 93% novorođenčadi. Međutim, prema sadašnjim saznanjima, ako u perinatalnoj anamnezi nema rizičnih faktora i opravdane sumnje za mogući razvoj infekcije, rutinska primjena antibiotika se ne preporučuje budući da ne utječe na ishod liječenja (29, 50, 51).

Hipotermija je jedan od najvažnijih načina liječenja novorođenačke hipoksično ishemične encefalopatije nastale kao posljedica neonatalne asfiksije. Uz to, ona poboljšava izmjenu plinova, djeluje na aktivnost surfaktanta kao i upalu u dišnom sustavu uzrokovanu mekonijem (52). U našem istraživanju, 2 (7%) ispitanika su liječena hipotermijom, a ona se nije pokazala značajnom u konačnom ishodu.

Cilj neonatalne reanimacije je spriječiti smrtni ishod i smanjiti oštećenje tkiva i organa koje je uzrokovano hipoksijom, kao i povratiti spontanu respiratornu i srčanu funkciju (53). Ključni faktori svake uspješne reanimacije uključuju ventilaciju pluća, razumnu primjenu kisika s ciljem povećanja plućnog krvotoka i poboljšanja oksigenacije, masažu srca s ciljem održavanja cirkulacije te primjenu vazopresora i intravenske nadoknade tekućine koji zajedno ubrzavaju povratak spontane cirkulacije (54). U našem istraživanju reanimacija se pokazala kao statistički značajna u konačnom ishodu liječenja novorođenčadi. Od ukupnog broja reanimirane novorođenčadi, uspješno je reanimirano 7 (47%), dok je 8 preminulo. Reanimacija se provodila u skladu sa zadanim smjernicama u vrijeme liječenja pojedinog ispitanika.

Studija koju su proveli Gauchan i suradnici pokazala je da su na konačni ishod utjecali: Apgar zbroj u 5. minuti manji od 7, potreba za mehaničkom ventilacijom, reanimacija i teže neurološko oštećenje (38). U istraživanju Singha i suradnika sa smrtnim

ishodom su povezani: mala porodna masa, nizak Apgar zbroj, porod carskim rezom, transfer iz neke druge medicinske ustanove, liječenje surfaktantom, dušikovim oksidom, potreba za mehaničkom ventilacijom. Od pridruženih dijagnoza, njihovi ispitanici su imali: hipoksiju (45,5%), veće anomalije (23,9%), respiratorne poteškoće (21,6%), sepsu (5,7%), intrakranijalnu hemoragiju (1,1%) i nekrotizirajući enterokolitis (1,1%) (49). Smrtni ishod u našem istraživanju dogodio se u 3 (37,5%) ispitanika sa sepsom, 4 (50%) ispitanika sa hipoksijom i u 1 (12,5%) ispitanika koji je imao perzistirajući Botallijev duktus.

Svaka retrospektivna studija, pa tako i naša, ima svoja ograničenja. U usporedbi s većinom drugih studija, broj naših ispitanika je malen, pa se on ne može smatrati odrazom pravoga stanja u populaciji novorođenčadi s MAS-om. Također, u dostupnoj dokumentaciji je nedostajao određeni broj podataka za neke od ispitanika. Unatoč svemu, uspješno smo prikazali konačni ishod liječenja, koji je, kada uzmemo u obzir težinu kliničke slike liječene novorođenčadi, više nego uspješan.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Ukupno je liječeno 29 novorođenčadi s dijagnozom mekonijuskog aspiracijskog sindroma, od čega je 15 (52%) djevojčica i 14 (48%) dječaka.
2. Vaginalno je rođeno 12 (43%), a carskim rezom 17 (57%) ispitanika.
3. Rizičnim faktorima za nastanak MAS-a pokazali su se: blizanačka trudnoća, majčina hipertenzija, abrupcija posteljice, omotana pupkovina oko vrata, gestacijski dijabetes, fetalna hipoksija, uroinfekcija i korioamnionitis.
4. Smrtni ishod dogodio se kod 8 (28%) novorođenčadi, dok je 21 (72%) novorođenče preživjelo.
5. Odnos novorođenčadi s  $>40$  gestacijskih tjedana i s  $\leq 40$  gestacijskih tjedana je 1.5:1.
6. Gestacijska dob, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, sepsa, hipoksija, perzistirajući Botallijev duktus, plućna hipertenzija i pneumotoraks nisu utjecali na konačni ishod liječenja.
7. Kod najvećeg broja novorođenčadi patološki nalaz rentgena pluća je alveolarni supstrat.
8. U mozgu novorođenčadi s MAS-om mogu se vidjeti patološke promjene uzrokovane hipoksijom.
9. Liječenje konvencionalnom mehaničkom ventilacijom, visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom, dušikovim oksidom, egzogenim surfaktantom, antibioticima i hipotermijom se nije pokazalo statistički značajnim u konačnom ishodu liječenja.
10. U našem istraživanju, reanimacija se pokazala značajnim čimbenikom u konačnom ishodu liječenja novorođenčadi s MAS-om na način da je 47% reanimirane djece preživjelo.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Dargaville PA. Respiratory support in meconium aspiration syndrome: A practical guide. *Int J Pediatr.* 2012;2012:965159.
2. Yurdakok M. Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr.* 2011;53(2):121-9.
3. Klingner MC, Kruse J. Meconium aspiration syndrome: pathophysiology and prevention. *J Am Board Fam Pract.* 1999;12(6):450-66.
4. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, Kawashima K, Nagata S, Nomoto K, i sur. Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section. *Front Microbiol.* 2016;7:1997.
5. Swarnam K, Soraisham AS, Sivanandan S. Advances in the management of meconium aspiration syndrome. *Int J Pediatr.* 2012;2012:7.
6. Cajal CLRy, Martínez RO. Defecation in utero: a physiologic fetal function. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):153-6.
7. Sherman DJ, Ross MG, Day L, Humme J, Ervin MG. Fetal swallowing: response to graded maternal hypoxemia. *J Appl Physiol (1985).* 1991;71(5):1856-61.
8. Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology.* 2015;107(3):225-30.
9. Mokra D, Mokry J, Calkovska A. Anti-inflammatory drugs in the treatment of meconium aspiration syndrome. *Acta Med Martiniana.* 2011;11(1):15-23.
10. Jašić M, Milevoj M, Jotanović Ž, Trifoni N, Kmet R, Močenić I. Sindrom aspiracije mekonija. *Glasnik pulske bolnice.* 2015;12(12):37-42.
11. Galvez-Trevino R. Meconium Aspiration Syndrome. U: Reid J, Davros W, Paladin A, Lee E, Carrico C, urednici. *Pediatric Radiology: Oxford University Press;* 2013. Str. 44-6.

12. Aminullah A, Sarmili J, Sastroasmoro S. Factors associated with mortality in newborn infants with meconium aspiration syndrome. *Paediatr Indones.* 2017;41(1):6-10.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics.* 2015;136(4):819-22.
14. Mardešić D, Benjak V. Novorođenče. U: Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija.* 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. Str. 323-61.
15. Thavarajah H, Flatley C, Kumar S. The relationship between the five minute Apgar score, mode of birth and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017:1-7.
16. Goldsmith JP. Continuous positive airway pressure and conventional mechanical ventilation in the treatment of meconium aspiration syndrome. *J Perinatol.* 2008;28(S3):S49-S55.
17. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician.* 2007;76(7):987-94.
18. Stenson BJ, Smith CL. Management of meconium aspiration syndrome. *Paediatr Child Health.* 2012;22(12):532-5.
19. Aranda JV, Carlo W, Hummel P, Thomas R, Lehr VT, Anand KJ. Analgesia and sedation during mechanical ventilation in neonates. *Clin Ther.* 2005;27(6):877-99.
20. Tobias JD. Conventional mechanical ventilation. *Saudi J Anaesth.* 2010;4(2):86-98.
21. Eichenwald EC, Stark AR. High-frequency ventilation: current status. *Pediatr Rev.* 1999;20(12):e127-33.
22. Hachey WE, Eyal FG, Curtet-Eyal NL, Kellum FE. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation in a piglet model of early meconium aspiration. *Crit Care Med.* 1998;26(3):556-61.

23. Keszler M, Molina B, Butterfield AB, Subramanian KN. Combined high-frequency jet ventilation in a meconium aspiration model. *Crit Care Med*. 1986;14(1):34-8.
24. Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ. Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics*. 1996;97(1):48-52.
25. Dargaville PA, Copnell B, Mills JF, Haron I, Lee JKF, Tingay DG, i sur. Randomized controlled trial of lung lavage with dilute surfactant for meconium aspiration syndrome. *J Pediatr*. 2011;158(3):383-9.e2.
26. Dargaville PA, Mills JF. Surfactant therapy for meconium aspiration syndrome. *Drugs*. 2005;65(18):2569-91.
27. Polin RA, Carlo WA. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156-63.
28. Ward M, Sinn J. Steroid therapy for meconium aspiration syndrome in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):Cd003485.
29. Basu S, Kumar A, Bhatia BD. Role of antibiotics in meconium aspiration syndrome. *Ann Trop Paediatr*. 2007;27(2):107-13.
30. Bhutani VK, Chima R, Sivieri EM. Innovative neonatal ventilation and meconium aspiration syndrome. *Indian J Pediatr*. 2003;70(5):421-7.
31. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):Cd000399.
32. Davis PJ, Shekerdemian LS. Meconium aspiration syndrome and extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F1-3.
33. Short BL. Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome. *J Perinatol*. 2008;28(S3):S79-83.

34. Yeh TF. Core concepts: meconium aspiration syndrome: pathogenesis and current management. *Neoreviews*. 2010;11(9):e503-12.
35. Velaphi S, Van Kwawegen A. Meconium aspiration syndrome requiring assisted ventilation: perspective in a setting with limited resources. *J Perinatol*. 2008;28(S3):S36-S42.
36. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics*. 1990;85(5):715-21.
37. Djemal N, Ben Ammar H, Masmoudi K, Rguaieg R, Trigui L, Ben Hmad A, i sur. Pulmonary function in children after neonatal meconium aspiration syndrome. *Arch Pediatr*. 2008;15(2):105-10.
38. Gauchan E, Basnet S, Malla T. Meconium aspiration syndrome and neonatal outcome: a prospective study. *Am J Public Health Res*. 2015;3(5A):48-52.
39. Cleary GM, Wiswell TE. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 1998;45(3):511-29.
40. Espinheira MC, Grilo M, Rocha G, Guedes B, Guimaraes H. Meconium aspiration syndrome - the experience of a tertiary center. *Rev Port Pneumol*. 2011;17(2):71-6.
41. Beligere N, Rao R. Neurodevelopmental outcome of infants with meconium aspiration syndrome: report of a study and literature review. *J Perinatol*. 2008;28(S3):S93-101.
42. Dargaville PA, Copnell B. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1712-21.
43. Zhang X, Kramer MS. Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. *J Pediatr*. 2009;154(3):358-62, 62.e1.

44. Fischer C, Rybakowski C, Ferdynus C, Sagot P, Gouyon JB. A population-based study of meconium aspiration syndrome in neonates born between 37 and 43 weeks of gestation. *Int J Pediatr.* 2012;2012:7.
45. Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):Cd004945.
46. Manganaro R, Mami C, Palmara A, Paolata A, Gemelli M. Incidence of meconium aspiration syndrome in term meconium-stained babies managed at birth with selective tracheal intubation. *J Perinat Med.* 2001;29(6):465-8.
47. Walstab JE, Bell RJ, Reddihough DS, Brennecke SP, Bessell CK, Beischer NA. Factors identified during the neonatal period associated with risk of cerebral palsy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(4):342-6.
48. El Shahed AI, Dargaville P, Ohlsson A, Soll RF. Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):Cd002054.
49. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol.* 2009;29(7):497-503.
50. Lin HC, Su BH, Tsai CH, Lin TW, Yeh TF. Role of antibiotics in management of non-ventilated cases of meconium aspiration syndrome without risk factors for infection. *Biol Neonate.* 2005;87(1):51-5.
51. Shankar V, Paul VK, Deorari AK, Singh M. Do neonates with meconium aspiration syndrome require antibiotics? *Indian J Pediatr.* 1995;62(3):327-31.
52. De Luca D, Tingay DG, van Kaam A, Brunow de Carvalho W, Valverde E, Christoph Roehr C, i sur. Hypothermia and meconium aspiration syndrome: international multicenter retrospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):381-4.
53. Chadha IA. Neonatal resuscitation: Current issues. *Indian J Anaesth.* 2010;54(5):428-38.

54. Vali P, Mathew B, Lakshminrusimha S. Neonatal resuscitation: evolving strategies. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2015;1(1):4.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Cilj je bio prikazati ishod liječenja novorođenčadi s mekonijским aspiracijskim sindromom. Ispitali smo i kako su na konačni ishod utjecali gestacijska dob, Apgar zbroj, pridružene dijagnoze, nastale komplikacije i primijenjena terapija.

**Ispitanici i postupci:** Istraživanje je provedeno na 29 novorođenčadi s mekonijским aspiracijskim sindromom koja su liječena u Zavodu za intenzivnu pedijatriju s postintenzivnom skrbi, Klinike za dječje bolesti, KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2002. do 31. prosinca 2016. godine. Ishod liječenja je definiran kao preživljenje ili smrt. Koristila se bolnička medicinska dokumentacija kako bi se dobili opći podatci o svakom ispitaniku. Prikupljeni podatci su uneseni u elektroničke tablice podataka te analizirani pomoću računalnih programa Microsoft Office Excel 2007 i MedCalc Statistical Software version 17.6.

**Rezultati:** Od 29 ispitanika, 15 (52%) je ženskog spola. Vaginalno je rođeno 12 (43%) ispitanika. Smrtni ishod zabilježen je u 8 (28%) novorođenčadi. Perinatalna anamneza 13 (45%) ispitanika je neupadna. 3 (10%) novorođenčadi je iz blizanačke trudnoće. Majčina hipertenzija, abrupcija posteljice, omotana pupkovina oko vrata, nadzor prije poroda i korioamnionitis zabilježeni su u po 2 (7%) ispitanika. Majčina uroinfekcija, gestacijski dijabetes i fetalna hipoksija zabilježeni su u po jednog (3,3%) ispitanika. Rizični čimbenici kao što su: gestacijska dob ( $\leq 40$  tjedana ili  $> 40$  tjedana), Apgar zbroj u 1. i 5. minuti ( $\leq 7$  ili  $> 7$ ), pridružene dijagnoze (sepsa, hipoksija, otvoren duktus Botalli) i komplikacije (pneumotoraks i plućna hipertenzija) nisu se pokazali kao statistički značajni u konačnom ishodu liječenja novorođenčadi. U terapiji su korišteni: CMV, HFOV, iNO, egzogeni surfaktant, antibiotici, hipotermija i reanimacija. Statistički značajna razlika između preživjele novorođenčadi i one sa smrtnim ishodom, dokazana je jedino u primjeni reanimacije.

**Zaključci:** Gestacijska dob, Apgar zbroj u 1. i 5. minuti, pridružene dijagnoze, komplikacije te primijenjena terapija nisu utjecali na ishod liječenja novorođenčadi s MAS-om. U našem istraživanju, reanimacija se pokazala značajnim čimbenikom u konačnom ishodu liječenja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Treatment outcome of newborns with meconium aspiration syndrome.

**Objectives:** The aim of this study was to show treatment outcome of newborns with meconium aspiration syndrome. We also evaluated the influence of gestational age, one and five minute Apgar score, associated diagnosis, complications and applied therapy on final treatment outcome.

**Patients and Methods:** 29 newborns with MAS who were treated in Institute for Intensive Pediatrics with Post Intensive Care, Pediatrics Clinics, University Hospital of Split, were included in this research. Treatment outcome was defined as survival or death. We used hospital medical documentation to get general informations about every patient. Collected data were taken in electronic data tables and analyzed by computer programs Microsoft Office Excel 2007 and MedCalc Statistical Software version 17.6.

**Results:** Out of 29 patients 15 (52%) were female. Vaginal delivery was noted at 12 (43%) of patients. 8 (28%) newborns died. Perinatal anamnesis of 13 (45%) of patients was insignificant. 3 (10%) newborns were from twin pregnancies. Maternal hypertension, abruption of placenta, umbilical cord wrapped around the neck, supervision before birth and chorioamnionitis were noted at 2 (7%) of patients. Uroinfection, gestational diabetes and fetal hypoxia were noted at one (3.3%) of patients. Risk factors such as: gestational age ( $\leq 40$  weeks or  $> 40$  weeks), one and five minute Apgar score ( $\leq 7$  or  $> 7$ ), associated diagnosis (sepsis, hypoxia, patent ductus arteriosus) and complications (pneumothorax and pulmonary hypertension) were not shown as statistically significant in final treatment outcome. In treatment we used: CMV, HFOV, iNO, exogenous surfactant, antibiotics, hypothermia and resuscitation. Statistically significant difference between surviving newborns and the one with death outcome was only shown in use of resuscitation.

**Conclusions:** Gestational age, one and five minute Apgar score, associated diagnosis, complications and used therapy were not shown as statistically significant in final treatment outcome. In our research, the only statistically significant difference was proven in use of resuscitation.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OPĆI PODATCI:**

IME I PREZIME: Anja Mandrapa

DATUM I MJESTO ROĐENJA: 11. srpnja 1992. godine, Split, Republika Hrvatska

DRŽAVLJANSTVO: Hrvatsko i BiH

ADRESA STANOVANJA: Augusta Šenoje b.b., 88300 Čapljina, BiH

E-MAIL: anja\_m92@hotmail.com

**OBRAZOVANJE:**

1999.-2007. Osnovna škola Vladimira Pavlovića, Čapljina

2001.-2007. Glazbena škola pri osnovnoj školi Vladimira Pavlovića, Čapljina

2007.-2011. Srednja škola Čapljina, Opća gimnazija

2011.-2017. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**ZNANJA I VJEŠTINE:**

Aktivno znanje engleskog jezika.

Poznavanje njemačkog jezika.

Vozač B kategorije.

**NAGRADE:**

Dekanova nagrada za akademsku godinu 2015./2016.