

**NOVOROĐENČAD EKSTREMNO NISKE RODNE MASE**MARIJA BUCAT, ANET PAPAŽOVSKA CHEREPNALKOVSKI, IVANKA FURLAN, VESNA PAVLOV,  
MILA DRUŽIĆ, MAJDA BUDIMIR, LUKA BRAJKOVIĆ\*

*Cilj istraživanja bio je prikazati ishod liječenja novorođenčadi ekstremno niske rodne mase (ELBW), u razdoblju od 2 godine u Odjelu neonatologije Klinike za ženske bolesti i porode, KBC Split; usporediti ishod liječenja ove skupine novorođenčadi sa dostupnim literaturnim podacima. ELWB su novorođenčad rodne mase manje od 1000 g i gestacijske dobi uglavnom od  $\leq 27$  tjedana, s posebnim naglaskom, posljednjih godina, na one rođene na granici preživljavanja. Ova skupina novorođenčadi ima više specifičnih problema, koji proizlaze iz krajnje nezrelosti organskih sustava. Naša studija sastojala se od 41 ispitanika, rodne mase od 500 do 999 g, od čega 51,2% muškog i 48,8% ženskog spola. Analizirani parametri su bili: maternalni paritet, antenatalno primijenjeni steroidi, sindrom intraamnijske infekcije, pre/perinatalna primjena antibiotika, antenatalna skrb i način porođaja; kao i podaci o novorođenčadi - glavni ishod (preživljavanje ili smrt), gestacijska dob, rodna masa, opseg glave, Apgar score u prvoj minuti, relevantni klinički i laboratorijski nalazi i uzroci smrti. Sve varijable su uspoređene između dvije glavne grupe ishoda (preživljavanje ili smrt). Raspodjela ispitanika po spolu nije se značajno razlikovala između skupina ishoda. Medijan gestacijske dobi preživjele novorođenčadi je bio četiri tjedna veći nego kod umrlih. Prosječna težina preživjelih je bila veća za 140 grama. Medijan Apgar score za preživjele bio je za 2,5 veći u odnosu na drugu skupinu. Udio hitnih carskih rezova bio je 2,7 puta veći u skupini u preživjelih. Nismo pronašli statistički značajne korelacije za ostale ispitane majčinske i fetalne varijable. Primijetili smo manju incidenciju komplikacija u našoj skupini ispitanika, kao što su bronhopulmonalna displazija, prematurna retinopatija, perzistentni duktus arteriosus i manifestacija sa strane središnjeg živčanog sustava, nego što je objavljeno u literaturi. Zaključno, preživljavanje novorođenčadi ELBW u našoj Klinici bilo je zadovoljavajuće. Snažni prediktori ishoda su bili rodna težina i gestacijska dob. Pozitivna korelacija je bila opažena s carskim rezom, boljom regulacijom glikemije i boljim hematološkim statusom. Učinkoviti koraci potrebni su za prevenciju nastupa ekstremno prijevremenog poroda, redovite prenatalne primjene kortikosteroida, i dugoročno praćenje djece, za koje su potrebne odgovarajuće baze podataka.*

Deskriptori: NOVOROĐENČE EKSTREMNO NISKE RODNE MASE, ISHOD

Cilj istraživanja bio je prikazati ishod liječenja novorođenčadi ELWB, u razdoblju od 2 godine u Odjelu neonatologije, Klinike za ženske bolesti i porode KBC Split, i usporediti ishode liječenja ove skupine novorođenčadi s dostupnim literaturnim podacima.

Osim toga, cilj nam je bio usporediti utjecaj nekih varijabli na ishod liječenja a za preživjele analizirati učestalost

komplikacija. Prikazali smo globalni pristup skrbi o ELBW, s naglaskom na pitanja od posebne važnosti za njih.

## Pozadina

ELBW su novorođenčad rodne mase manje od 1000 grama, obično rođena sa  $\leq 27$  tjedana gestacije. Pažnja je usmjerena na poboljšanje stope preživljenja ELBW, osobito onih rođenih na granici preživljavanja, s trajanjem trudnoće od 22 do 23 tjedna (GW) (1).

Razvijeni perinatalni centri u Kanadi, SAD-u i Japanu izvještavaju o stopama preživljavanja od preko 70% do otpusta iz bolnice sa 25 GW (2-4). Starija gestacijska dob, veća rodna masa, ženski spol, afroamerička rasa, rođenje iz jed-

noplodne trudnoće i prisutnost blagog do umjerenog ograničenja rasta fetusa, zabilježeni su kao značajni prediktori za preživljavanje i ishod ELBW novorođenčadi (5). Poznato je da antenatalna primjena steroida poboljšava preživljavanje, dok vaginalni porod u nefiziološkom stavu glavom, nepovoljno utječe na ishod (1, 6, 7).

Iako je stopa smrtnosti znatno smanjena s poboljšanom tehnologijom i boljim razumijevanjem patofiziologije novorođenčadi ELBW-a, udio preživjele novorođenčadi s posljedicama, kao što su kronična plućna bolest, kognitivno oštećenje, cerebralna paraliza i neurosenzorni deficit, nije se znatno smanjio (8, 9).

\*Klinički bolnički centar Split  
Klinika za ženske bolesti i porodeAdresa za dopisivanje:  
Marija Bucat, dr. med. - subspecijalist neonatolog  
Klinički bolnički centar Split  
Klinika za ženske bolesti i porode  
21000 Split, Spinčičeva 1  
E-mail: marija.bucat@gmail.com

### Specifični problemi u ELWB novorođenčadi

*Termoregulacija.* ELWB novorođenčad je posebno sklona gubitku topline neposredno nakon poroda zbog velikog nesrazmjera tjelesne površine i tjelesne mase, nezrele kože i smanjene opskrbe glikogenom. Hipotermija može rezultirati hipoglikemijom, apnejom, i metaboličkom acidozom. Ključne su intervencije, kao što su sušenje, zagrijavanje, postavljanje pamučne kapice na glavu i plastičnog filma na tijelo (10).

*Problemi disanja.* Rana komplikacija ekstremno nezrelog novorođenčeta je sindrom respiracijskog distresa (RDS) uzrokovan nedostatkom površinski aktivnih tvari. Incidencija RDS-a je obrnuto proporcionalna gestacijskoj dobi, s učestalošću od 60% u trudnoći od 29 tjedana. Uobičajene komplikacije RDS-a uključuju sindrome propuštanja zraka, bronhopulmonalnu displaziju (BPD) i retinopatiju (ROP). Učestalost RDS-a pokazala je značajno smanjenje kod primjene antenatalnih steroida, no zabrinutost je porasla u vezi s neuro-razvojnim posljedicama ponovljene upotrebe kortikosteroida (11). Također, pomak u praksi je zabilježen prema neinvazivnim tehnikama ventilacije kao što su kontinuirani pozitivni tlak zraka preko nosnih nastavaka nCPAP, INSURE (Intubate-Surfactant-Extubate), ventilacija nazalnim povremenim pozitivnim tlakom (NiPPV) i nosna kanila s visokim protokom (HFNC) (12-15).

*Kardiovaskularni problemi.* Do 80% ELWB novorođenčadi ima klinički značajan perzistentni ductus arteriosus (PDA). To rezultira skretanjem protoka krvi iz sistemske u plućnu cirkulaciju, uzrokujući simptome kao što su sistolički šum, sniženi sistolički krvni tlak, granični puls, hiperaktivni prekordij, kao i povećani respiratorni napor zbog razvoja plućnog edema. Posljedice koje se mogu razviti a proizlaze iz sistemske hipoperfuzije su intraventrikularno krvarenje (IVH), nekrotizirajući enterokolitis (NEC), intolerancija prehrane, zatajenje bubrega i metabolička acidoza. Idealna procjena načina zatvaranja PDA-om u nedonoščadi, i dalje je tema rasprave, unatoč više od tri desetljeća aktivnih stu-

dija (16). Preferirana terapija lijekovima u Europi i Sjevernoj Americi je ibuprofen, jer se čini da ima povoljniji profil sigurnosti od indometacina (17).

*Problemi središnjeg živčanog sustava.* Intraventrikularna hemoragija (IVH) počinje u subependimalnom germinativnom matriksu i napreduje u ventrikularni sustav. Incidencija i težina IVH su obrnuto proporcionalni gestacijskoj dobi. IVH je prepoznata kao jedan od ključnih uzroka morbiditeta za ELBW novorođenčad, s ozbiljnim potencijalnim posljedicama kod preživjelih, kao što su hemoragijski periventrikularni infarkt, posthemoragijski hidrocephalus, konvulzije, periventrikularna leukomalacija (PVL) i, dugoročno, neurosenzorna i neurorazvojna oštećenja. Unatoč trenutnom napretku u neonatologiji, IVH ostaje čest problem, s incidencijom do 40% u skupini ELBW novorođenčadi (18, 19). Periventrikularna leukomalacija (PVL) predstavlja oštećenje cerebralne bijele tvari koja može uzrokovati teške motoričke i kognitivne deficite, s procijenjenom incidencijom od 4-15% u grupi ELBW. Smatra se da je posljedica hipoksišemijskih događaja, koji dovode do nekroze bijele tvari (20).

*Problemi s bubrezima.* Utvrđeno je da prijevremeno rođena djeca imaju ubrzano sazrijevanje bubrega, veći postotak morfološki abnormalnih glomerula i veći glomerularni volumen (što ukazuje na renalnu hiperfiltraciju). Ova zapažanja ukazuju na povećanu osjetljivost ELBW novorođenčadi prema oštećenju funkcije bubrega (21, 22). Nedonoščad s akutnom ozljedom bubrega mogu imati dugotrajno oštećenje bubrega, koje može dovesti do glomeruloskleroze i kronične bubrežne bolesti u odrasloj dobi (23).

*Poremećaj ravnoteže elektrolita.* ELBW novorođenče se sastoji od 85% do 90% vode, koja je pretežno raspoređena u izvanstaničnom prostoru. Tijekom prvih nekoliko postnatalnih dana, diureza može rezultirati gubitkom vode od 10-20%, pri čemu i iatrogeni uzroci ne smiju biti zanemareni (npr. fototerapija). Ti procesi pored kompromitirane funkcije bubrega dovode do još češćih abnormalnosti elektrolita kao što su hipo/hipernatremija i hiperkalemija (24, 25).

*Oštećena homeostaza glukoze.* Rana hipoglikemija se često vidi kod novorođenčadi ELBW zbog slabih rezervi glikogena u jetri i postnatalno neprilagodljivih endokrinih mehanizama kontrole glukoze u krvi, zbog nezrelosti. Također, ketogeneza i lipogeneza, koja dovodi do proizvodnje alternativnih izvora energije, ograničena je u vrlo nezrele novorođenčadi, radi čega su nedonoščad još više ovisna o glukozu (26). Hiperglikemija je također česta komplikacija, posebno kod izrazito nezrelih, od 23 do 24 tjedna trudnoće, i kod onih s IUGR. Ovo stanje je obično rezultat visokih stopa infuzije glukoze, ali može također odražavati nezrelost regulacijskih mehanizama (27).

*Oftalmološki problemi.* Prematurna retinopatija (ROP). Učestalost i ozbiljnost ROP-a je obrnuto proporcionalna rodnoj masi i gestacijskoj dobi (28). Stoga je, paralelno s povećanom stopom preživljenja, osobito nedonoščadi rođenih u 23 i 24 tjednu, broj preživjelih ELBW s teškim ROP-om u porastu (29). Teški oblik ROP je definiran kao jednostrani ili obostrani 4 ili 5 stupanj bolesti, ili bolest koja zahtijeva terapiju laserom ili bevacizumabom najmanje u jednom oku. Schmidt i sur. su našli učestalost ROP-a od oko 7% u skupini preživjelih ELBW (30). Procijenjena prevalencija sljepoće je 2% u preživjelih ELBW-a (30).

*Infekcija.* Infekcija predstavlja glavni čimbenik koji pridonosi morbiditetu i mortalitetu ELBW novorođenčadi, s incidencijom rane infekcije u SAD-u od 26 na 1000 živorođenih ELB (31). Visoki stupanj sumnje o intrauterinoj infekciji kao uzroku prijevremenog poroda je opravdan. Stoga bi probir na infekciju trebao biti sastavni dio procjene ELBW novorođenčeta. Rana infekcija započinje kolonizacijom novorođenčeta bakterijama iz maternalnog genitalnog sustava, najčešće streptokokom B skupine, E. coli i Listeriom (31). Kasni nastup sepse proizlazi iz endogene bolničke flore i obično se javlja nakon prvog tjedna života. Česti nozokomijalni patogeni su koagulazane negativni stafilokoki, Staphylococcus aureus (MRSA), vrste Klebsiella i Pseudomonas, kao i gljivice (32, 33). Mnoge institucije provode profilaksu gljivičnih infekcija flukonazolom, tijekom trajanja primjene središnjih katetera, kako

bi smanjili učestalost gljivičnih kateter sepsi (33).

*Ostali spektar problema ELBW uključuju:* gastrointestinalne probleme, neprihvatanje peroralne prehrane, nekrotizirajući enterokolitis, ingvinalne kile, kolestatsku žuticu, kao i postnatalno usporeni rast (35, 36).

#### Materijal i metode

Studija je dizajnirana kao retrospektivno analitička. Analizirali smo medicinsku dokumentaciju ukupnog broja ELBW novorođenčadi, rođene u Klinici za ženske bolesti i porode, Kliničkog bolničkog centra Split, u razdoblju od 2 godine (od 1. siječnja 2016. do 31. prosinca 2017.). Svi su hospitalizirani i liječeni u Odjelu neonatologije. Skupina se sastojala od 41 ispitanika, rodne mase od 500 do 999 g, od kojih 51,2% muške i 48,8% ženske novorođenčadi. Računalna baza podataka čuvana je u svrhu kliničke revizije. Slijedeći podatci su dobiveni iz baze podataka: maternalni podatci - paritet, graviditet, antenatalni steroidi, sindrom intraamnijske infekcije (SIAI), pre/perinatalni antibiotici; antenatalna skrbr - IUGR, gestacijski dijabetes, preeklampsija, i način dovršenja poroda; i novorođenački - glavni ishod (preživljavanje ili smrt), gestacijska dob (GA), rodna masa (BW), opseg glave (HC), rezultati Apgar score u prvoj minuti; relevantni klinički nalazi - perinatalna infekcija, intrahospitalna sepsa, intrakranijalna hemoragija, PDA, ROP, PVL; relevantni laboratorijski nalazi - C-reaktivni protein (CRP), leukociti (L), eritrociti (E), hemoglobin (Hb), trombociti (Tr), glukoza (Glu), elektroliti. Analizirani su uzroci smrti. Sve varijable uspoređene su između dvije glavne grupe ishoda (preživljavanje ili smrtnost).

Podatci su uneseni na proračunsku tablicu MS-Excel i uneseni u statistički programski paket. Statističke analize provedene su pomoću Statističkog paketa za društvene znanosti (SPSS) 17.0 za Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Kategorijske varijable prikazane su s apsolutnim brojevima i postocima, dok su kvantitativne varijable prikazane medijanom (M) uz minimalno i maksimalno odstupanje. Testiranje značaja između

skupina u odnosu na analizirane parametre provedeno je sa: Fisherovim točnim testom i Mann-Whitney U testom. Rezultat se smatra značajnim ako je vrijednost vjerojatnosti (p) bila  $<0,05$  i  $<0,01$  za visoki značaj. Istraživanje je odobrio institucionalni etički odbor u skladu s Deklaracijom iz Helsinkija.

#### Rezultati

Distribucija subjekata prema spolu nije se značajno razlikovala između skupina ishoda ( $p=0,785$ ) (Tablica 1). Medijan gestacijske dobi preživjele ELBW bio je 4 tjedna veći nego kod umrlih ( $z=3,3$ ;  $p=0,001$ ). Medijan težine preživjelih bio je 140 grama veći od onih smrtnog ishoda ( $z=3,51$ ;  $p<0,001$ ). Prosječna ocjena Apgara u preživjelih bila je za 2,5 veća u odnosu na drugu skupinu ( $z=2,8$ ;  $p=0,005$ ) (Tablica 1). Udio hitnih carskih rezova bio je 2,7 puta veći u skupini preživjelih. ( $p=0,012$ ) (Tablica 1). SIAI bio je prisutan u 31 ispitanika (75,6%); od toga je 11 preživjelih a 20 iz skupine umrlih ( $p=0,026$ ). Distribucija novorođenčadi prema primjeni pre/perinatalnih antibiotika u majki nije se statistički razlikovala između skupina ishoda ( $p=0,727$ ). Nije bila statistički značajna razlika u ishodu u prenatalnoj primjeni steroida ( $p=1$ ).

Distribucija novorođenčadi prema majčinu paritetu nije se statistički razlikovala između skupina ishoda ( $p=0,758$ ). Distribucija novorođenčadi s IUGR nije se statistički značajno razlikovala između skupina ishoda ( $p=0,144$ ). Zastoj rasta zabilježen je u 10 pacijenata (24%), od toga 7 preživjelih i 3 umrlih. Majka je imala preeklampsiju u 6 pacijenata (15%), od toga 3 preživjelo i 3 umrlo ( $p=1$ ). Distribucija prema broju fetusa (jednoplodna / višeploidna trudnoća) nije se statistički razlikovala između skupina ishoda ( $p=0,709$ ) (Tablica 1).

Medijan CRP od 41,6 mg/L bio je veći u preživjelih nego kod umrlih ( $z=2,65$ ;  $p=0,008$ ) (Tablica 2). Broj leukocita i trombocita nije se značajno razlikovao između skupina; ( $z=1,4$ ;  $p=0,158$ ) i ( $z=0,484$ ;  $p=0,629$ ). U djece koja su preživjela medijan eritrocita bio je veći za 0,3 ( $z=2,61$ ;  $p=0,009$ ), medijan hemoglobina za 20 ( $z=2,5$ ;  $p=0,012$ ) u usporedbi

s umrlom djecom. Medijan glukoze u krvi bio je manji za 3,9% kod preživjele djece ( $z=1,95$ ;  $p=0,050$ ) (Tablica 2). Inicijalna hemokultura bila je sterilna u 37 novorođenčadi (90%), u 17 preživjelih i 20 umrlih. Kontrolne krvne kulture bile su sterilne u samo 11 (27%) slučajeva a 73% ispitanika je imalo nozokomijalnu sepsu. U istraživanoj skupini bio je samo jedan slučaj *Candida* sepse, zahvaljujući redovitoj profilaksi *Candidae* flukonazolom. Nismo pokazali statistički značajnu razliku za Na ( $z=0,365$ ;  $p=0,715$ ), K ( $z=0,953$ ;  $p=0,341$ ), Cl ( $z=1$ ;  $p=0,317$ ), Ca ( $z=1,92$ ;  $p=0,055$ ) i Mg ( $z=0,159$ ;  $p=0,874$ ) između ispitivanih skupina.

Kada su istraženi glavni problemi ELBW-a, IVH je nađena u 11 (29%) ispitanika od kojih je 4 preživjelih i 7 umrlih. Klinički značajna PDA koji je zahtijevao zatvaranje ibuprofenom bio je prisutan u 6 (15%) ispitanika, s jednakom raspodjelom između preživjelih i umrlih. BPD se razvila u samo 3 (7%) ispitanika. PVL3 koji je povezan sa slabim neurorazvojnim ishodom, bio je prisutan samo u jednog, umrlog bolesnika (2,4%). ROP stupanj 3 koji zahtijeva lasersku fotokoagulaciju i/ili bevacizumab liječenje bio je prisutan u 7 (17,1%) preživjelih. Glavni uzrok smrtnog ishoda bio je sepsa i septički šok u 46,3% nakon čega su slijedila intrakranijalna krvarenja i ekstremna nezrelost, svaka od njih predstavljala je 13,7%.

#### Rasprava

Iako je perinatalni mortalitet ELBW novorođenčadi u Klinici za ženske bolesti i porode pokazao pad u posljednjih nekoliko godina, ova ranjiva skupina predstavlja značajan doprinos ranom neonatalnom i kasnijem morbiditetu. Izvješćujemo o stopi preživljavanja od 46% do otpusta za cijelu kohortu. Razvijeni centri u Kanadi, Švedskoj, Japanu, SAD-u i Norveškoj pokazuju veće stope preživljenja do otpust iz bolnice; tako sa 25 tjedana je preživljenje od 77% do 85%, suprotno izvješćima zemalja u razvoju, čija je stopa preživljenja  $<30\%$  (2-4, 36-38). Čimbenici koji se tradicionalno priznaju kao povezani s preuranjenim porodom uključuju ekstremnu dob majke, niski socijalno-ekonomski status, štetne druš-

Tablica 1.  
Usporedba analiziranih varijabli između dvije glavne skupine ishoda (preživljavanje i smrt)

Varijable	Ishod			Z	P
	Ukupno (n=41) 100%	Preživjeli (n=19) 46%	Umrli (n=22) 54%		
Spol n (%)					
Muški	21 (51,2%)	9	12		0,785*
Ženski	20 (48,8%)	10	10		
GD (tjedni); M (min-maks)	26 (22-32)	28 (25-32)	24 (22-31)	3,4	0,001**
PM (g); M (min- maks)	780 (500-990)	840 (500-990)	700 (500-940)	3,51	<0,001**
OG (cm); M (min- maks)	24 (18-29)	25 (22-29)	22,5 (18-26)	3,7	<0,001**
1-min. Apgar score; M (min-maks)	5 (1-8)	5 (2-8)	2,5 (1-8)	2,8	0,005**
Način poroda					
Vaginal	24 (58,5%)	7	17		0,012*
Carski rez	17 (41,5%)	12	5		
SIAI					
yes	31 (75,6%)	11	20		0,026*
no	10 (24,4%)	8	2		
Pre/perinatal antibiotik					
da	31 (75,6%)	15	16		0,727*
ne	10 (24,4%)	4	6		
Antenatal steroidi					
da	16 (39,0%)	7	9		1*
ne	25 (61,0%)	12	13		
Paritet					
prvorotka	23 (56,0%)	10	13		0,758*
višerotka	18 (44,0%)	9	9		
IUGR					
da	10 (24,4%)	7	3		0,144*
ne	31 (75,6%)	12	19		
Preeclampsia					
da	6 (14,6%)	3	3		1,00*
ne	35 (85,4%)	16	19		
Više/jednoplodna trudnoća					
blizanci	9 (21,9%)	5	4		0,709*
jedan	32 (78,1%)	14	18		

\*Fisher exact test; \*\*Mann-Whitney U test

tvne navike, bolesti majke, ginekološke infekcije i, u novije vrijeme, višepodne trudnoće koje su posljedica asistirane reproduktivne tehnologije (39). Nismo pronašli statistički značajne razlike između

dviju skupina, povezanih s paritetom i patologijom majke kao što je sindrom intraamnijske infekcije, preeklampsije ili višepodne trudnoće, vjerojatno zbog malog uzorka studije. S obzirom na oče-

kivano visoku incidenciju infekcije koja je rano nastupila u ovoj studijskoj skupini, sve (75,6%) majke koje su imale simptome i znakove korioamnionitisa, dobile su pre/perinatalno antibiotike (31). Čim-

Tablica 2.  
Usporedba analiziranih laboratorijskih parametara između dviju glavnih skupina ishoda (preživljavanje i smrt)

Varijable	Ishod			Z	P
	Ukupno (n=41) 100%	Preživjeli (n=19) 46%	Umrli (n=22) 54%		
CRP (mg/L) M; (min-maks)	16,6 (0,2-106)	45 (0,2-106)	3,4 (0,2-73)	2,65	0,008**
L (G/L) M; (min-maks)	7 (1,8-70)	6 (3-60)	8,8 (1,8-70)	1,4	0,158**
Tr (G/L) M; (min- maks)	164 (33-396)	161 (33-396)	174,5 (52-318)	0,484	0,629**
E (T/L) M;(min-maks)	3,8 (1,9-5)	3,9 (3,2-5,0)	3,6 (1,9-4,7)	2,61	0,009**
Hb (g/L) M (min-max)	154 (70-187)	160 (126-187)	140 (70-187)	2,5	0,012**
Glukoza (mmol/L)	6,7 (1-16,7)	3,5 (1-10,9)	7,4 (1-16,2)	1,95	0,050**

\*Fisher exact test; \*\*Mann-Whitney U test

benici za koje je utvrđeno da su značajni pozitivni prediktori za preživljenje i ishod ELBW novorođenčadi bili su starija gestacijska dob, veća rodna masa, antenatalno primijenjeni steroidi, Apgar rezultat u 5 min i dovršenje poroda carskim rezom (CS) (1, 11, 38, 40).

Navodi se da su novorođenčad rodne mase >750 g, povezane s boljim preživljenjem (1, 40). Također smo pronašli snažnu pozitivnu povezanost između novorođenčadi veće rodne mase i većeg opsega glave s preživljenjem; medijan mase preživjele djece bio je veći za 140 grama kod preživjelih, M 840 (500-990) i M 700 (500-940), a srednji opseg glave bio je 2,5 cm veći M 25 (22-29), prema M 22,5 (18-26), u usporedbi s umrlima. Istražili smo Apgar rezultat u 1 min i pronašli medijan vrijednosti od 5, značajno pozitivno povezan s povoljnim ishodom. Našli smo statistički značajnu korelaciju poroda carskim rezom s ishodom, kao i drugi autori (1). Udio hitnih carskih rezova, bio je 2,7 puta veći u preživjeloj skupini nego u skupini umrlih, što je dovelo do zaključka, da je porod carskim rezom zapravo zaštitni način poroda. Međutim, pokazatelj dovršenja poroda trudnoća manjih od 24 tjedna, predmet je široke svjetske rasprave. Za ispravan zaključak potreban je nacionalni pregled.

Medijan CRP-a bio je znatno veći u preživjelih ( $z=2,65$ ;  $p=0,008$ ) što se može objasniti dinamikom porasta ovoga jetrenog markera, povećanjem od 12 do 24 sata nakon poroda, što se nije moglo vidjeti u slučajevima ranih postnatal-

nih smrti (u prvom danu je umrlo šestoro ELBW). Broj leukocita i trombocita nije se bitno razlikovao između skupina, međutim veći medijan eritrocita i razine hemoglobina povezani su s preživljenjem. Oštećena homeostaza glukoze uobičajen je i simptomi hipoglikemije su suptilniji u nedonoščadi nego u terminske novorođenčadi (26, 27). Promatrani medijan glukoze u krvi, u našoj studiji, bio je manji za 3,9% kod preživjelih, ukazujući kako je bolja regulacija glikemije povezana s boljim ishodom. Sedamdeset tri posto ispitanika patilo je od nosokomialne sepse, bez statistički značajnih razlika između skupina ishoda (tj. 57% preživjelih i 43% umrlih). U studiji je postojao samo jedan slučaj Candida sepse. Ova niska učestalost gljivične sepse može se pripisati politici odjela za redovitu profilaksu Candide flukonazolom (32, 33).

Primijetili smo manju učestalost pojavnosti velikih morbiditeta u ELBW, nego što je objavljeno u literaturi, kao što je BPD, definirana kao ovisnost o kisiku nakon 36 tjedana postmenstrualne dobi, koja je bila vidljiva samo u 7% ispitanika. Postojanost perzistentnog duktusa je obrnuto proporcionalan s gestacijskom dobi, tako da do 80% novorođenčadi ELBW ima klinički značajan PDA. U našoj studijskoj skupini, klinički značajna PDA, koji je zahtijevao zatvaranje ibuprofenom, bio je prisutna u samo 6 (15%) ispitanika, s jednakom raspodjelom između preživjelih i umrlih. U 29% ispitanika bile su prisutne komplikacije sa strane središnjeg živčanog sustava, kao što je IVH, a PVL III bio je

prisutan u 1 (2,4%) ispitanika, iz skupine umrlih. Iako je neurorazvojni ishod s intrakranijalnim krvarenjem I i II dobar, ova novorođenčad zahtijevaju intenzivni nadzor neurorazvoja, zbog mogućnosti smanjenog kortikalnog volumena u terminskoj korigiranoj dobi (41, 42). Razlog ove nisko očekivane brojke svih morbiditeta povezanih s ELBW-om je u malom uzorku studije. Potrebna je veća studijska skupina, kako bi se utvrdilo, jesu li određene aktivnosti koje se obavljaju u našem centru, posebno povezane sa strategijama ventilacije, mogle biti korisne za dugotrajni morbiditet.

## Zaključak

Preživljavanje ELBW novorođenčadi u našoj Klinici bilo je zadovoljavajuće. Snažni prediktori ishoda bili su rodna masa i gestacijska dob. Pozitivna korelacija bila je opažena s dovršenjem poroda carskim rezom, boljom regulacijom glikemije i boljim hematološkim statusom. Potrebni su učinkoviti koraci za prevenciju učestalosti ekstremno prijevremenih poroda, redovite prenatalne primjene kortikosteroida i dugoročno praćenje djece za koje su potrebne odgovarajuće baze podataka.

NOVČANA POTPORA/FUNDING  
Nema/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST  
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada

u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at [www.icmje.org/doi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/doi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Ogawa M, Matsuda Y, Kanda E, Konno J, Mitani M, Makino Y, Matsui H. Survival rate of extremely low birth weight infants and its risk factors: case-control study in Japan. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013; 2013: 873563.
2. Canadian Neonatal Network. 2012 Annual Report. Available at [http://www.canadianneonatalnetwork.org/Portal/LinkClick.aspx?fileticket=lsGgJQ\\_EDJ8%3d&tabid=39](http://www.canadianneonatalnetwork.org/Portal/LinkClick.aspx?fileticket=lsGgJQ_EDJ8%3d&tabid=39).
3. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics.* 2009; 123: 445.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010; 126: 443.
5. Ott WJ. Small for gestational age fetus and neonatal outcome: reevaluation of the relationship. *Am J Perinatol.* 1995; 12: 396.
6. R. Deulofeut, A. Sola, B. Lee, S. Buchter, M. Rahman, and M. Rogido. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstetrics and Gynecology.* 2005; 105 (3): 525-31.
7. E. Görbe, S. Chasen, A. Harmath, P. Patkos, and Z. Papp. Very-low-birth weight breech infants: short-term outcome by method of delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 1997; 6 (3): 155-8.
8. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD, Wraga LA, Poole K. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2009; 124 (1): 112-21.
9. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA.* 2004; 292 (19): 2357-65.
10. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17. CD004210.
11. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA.* 2011; 306 (21): 2348-58.
12. Kandragu H, Murki S, Subramanian S, Gaddam P, Deorari A, Kumar P. Early routine versus late selective surfactant in preterm neonates with respiratory distress syndrome on nasal continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Neonatology.* 2013; 103 (2): 148-54.
13. Dani C, Corsini I, Bertini G, Pratesi S, Barp J, Rubaltelli FF. Effect of multiple INSURE procedures in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (12): 1427-31.
14. Bhandari V, Gavino RG, Nedrelov JH, Pallela P, Salvador A, Ehrenkranz RA et al. A randomized controlled trial of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in RDS. *J Perinatol.* 2007; 27 (11): 697-703.
15. Schmörlzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: 5980.
16. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 2012; 36: 123.
17. Van Overmeire B. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000; 343: 674.
18. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research.
19. Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010; 126: 443.
20. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 147.
21. Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in premature infants: associated risk factors. *Pediatrics.* 1996; 97: 822.
22. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, Wang YC, Lien R. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One.* 2017; 12 (11): 0187764.
23. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Kent AL, Dahlstrom JE, Horne RS et al. Accelerated maturation and abnormal morphology in the preterm neonatal kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22 (7): 1365-74.
24. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23 (2): 171-5.
25. Lorenz JM, Kleinman LI, Markarian K. Potassium metabolism in extremely low birth weight infants in the first week of life. *J Pediatr.* 1997; 131 (1): 81-6.
26. Chow JM, Douglas D. Fluid and electrolyte management in the premature infant. *Neonatal Netw.* 2008; 27 (6): 379-86.
27. Ogata E. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal gluoregulation. *Pediatr Clin North Am.* 1989; 33: 25.
28. Heimann K, Karges B, Goecke TW et al. Hyperglycaemia and preterm infants: a chapter of its own. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2013; 217: 50.
29. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet.* 2013; 382: 1445.
30. Gunn DJ, Cartwright DW, Gole GA. Incidence of retinopathy of prematurity in extremely premature infants over an 18-year period. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012; 40: 93.
31. Schmidt B, Asztalos EV, Toberts RS et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury and severe retinopathy of prematurity on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months. *JAMA.* 2003; 289: 1124.
32. Lollis TR, Bradshaw WT. Fungal prophylaxis in neonates: a review article. *Adv Neonatal Care.* 2014; 14 (1): 17-23.
33. Cetinkaya M, Ercan TE, Saglam OK, Buyukkale G, Kavuncuoglu S, Mete F. Efficacy of Prophylactic Fluconazole Therapy in Decreasing the Incidence of Candida Infections in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2014; 31 (12): 1043-8.
34. Manea A, Boia M, Iacob D, Dima M, Iacob RE. Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants. *Singapore Med J.* 2016; 57 (11): 616-8.
35. Repa A, Lochmann R, Unterasinger L, Weber M, Berger A, Haiden N. Aggressive nutrition in extremely low birth weight infants: impact on parenteral nutrition associated cholestasis and growth. *PeerJ.* 2016; 4: 2483.
36. EXPRESS Group; Fellman V, Hellström-Weistas L et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 2009; 301: 2225.
37. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A et al. Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005; 115: 1289.

38. Kalimba EM, Ballot DE. Survival of extremely low-birth-weight infants. South African Journal of Child Health. 2013; 7 (1): 13-6.
39. Vasa R, Vidyasagar D, Winegar A et al. Perinatal factors influencing the outcome of 501 to 1000 gram newborns. Clin Perinatol. 1986; 13: 267.
40. Trotman H, Lord C. Outcome of extremely low birthweight infants at the University Hospital of the West Indies, Jamaica. West Indian Med J. 2007; 56 (5): 409-13.
41. Merhar SL, Tabangin ME, Meinen-Derr J, Schibler KR. Grade and laterality of intraventricular haemorrhage to predict 18-22 month neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight infants. Acta Paediatr. 2012; 101 (4): 414-8.
42. Vasileiadis GT, Gelman N, Han VK, Williams LA, Mann R, Bureau Y et al. Uncomplicated intraventricular hemorrhage is followed by reduced cortical volume at near-term age. Pediatrics. 2004; 114 (3): 367-72.

### Summary

#### EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

Marija Bucat, Anet Papazovska Cherepnalkovski, Ivanka Furlan, Vesna Pavlov, Mila Družić, Majda Budimir, Luka Brajković

*Aim of the study was to show the outcome of infants of extremely low birth weight (ELWB), for a period of 2 years in Department of Neonatology, University hospital Split, and to compare the outcomes of these infants with the available literature data. Extremely low birth weight infants (ELWB) are defined by birth weight of less than 1000 g and gestational age of  $\leq 27$  weeks with particular focus in recent years on those born at the frontiers of survival. This group of infants relates to multiple specific problems that arise from extreme immaturity of organ systems. Our study cohort consisted of 41 examinees with a birth weight of 500-999 g, of which 51.2% male, and 48.8% female. Analyzed parameters were: maternal data- parity, gravidity, antenatal steroids, syndrome of intra amniotic infection, pre/perinatal antibiotics, antenatal care, and mode of delivery as well as infant data- the major outcome (survival or death), gestational age, birth weight, head circumference, 1-minute Apgar scores, relevant clinical and laboratory findings and causes of death. All variables were compared between the two major outcome groups (survival or death). The distribution of subjects by gender did not significantly differ between the outcome groups. The median gestational age of the surviving children was 4 weeks higher than in the expired children. The median birth weight of the surviving children was by 140 grams higher. Median Apgar score for survivors was by 2.5 higher compared to the other group. The share of emergency cesarean sections was 2.7 times higher in the surviving group. We did not find statistically significant correlations for the other examined maternal and fetal variables. We observed lesser than reported in the literature incidences of major ELWB morbidities such as bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, patency of ductus arteriosus, and central nervous system manifestations. In conclusion, survival of ELBW infants in our center was intermediate. Strong predictors of outcome were birth weight and gestational age. Positive correlation was observed with cesarean section, better glycemic regulation and better hematological status. Effective steps are required for prevention of extreme prematurity, regular prenatal corticosteroid application, and long term follow up of the children for whom appropriate data bases are essential.*

Descriptors: EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS, OUTCOME

Primljeno/Received: 28. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 20. 3. 2018.